

(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2019-515274

(P2019-515274A)

(43) 公表日 令和1年6月6日 (2019. 6. 6)

(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	
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 4 5 A	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 98 頁)

(21) 出願番号 特願2018-556293 (P2018-556293)
 (86) (22) 出願日 平成29年4月20日 (2017. 4. 20)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年12月26日 (2018. 12. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/028666
 (87) 国際公開番号 W02017/189335
 (87) 国際公開日 平成29年11月2日 (2017. 11. 2)
 (31) 優先権主張番号 62/327, 917
 (32) 優先日 平成28年4月26日 (2016. 4. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

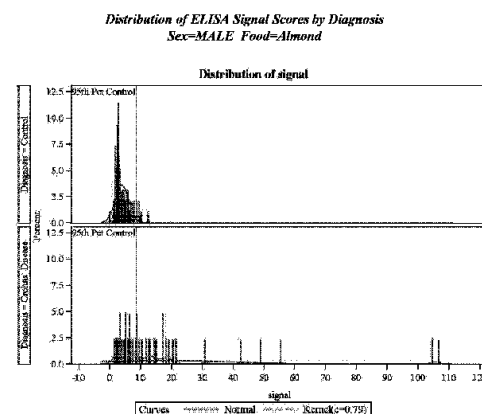
(71) 出願人 517167236
 バイオメリカ・インコーポレイテッド
 BIOMERICA, INC.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 926
 14 アーヴァイン フォン・カーマン・
 アベニュー 17571
 17571 VON KARMAN AV
 ENUE, IRVINE, CALIF
 ORNIA 92614, UNITED
 STATES OF AMERICA
 (74) 代理人 110001818
 特許業務法人 R & C

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クローン病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。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

クローン病と診断される患者またはクローン病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、クローン病と診断される、またはクローン病が疑われる第一の患者試験コホートのアッセイ値を、クローン病と診断されない、またはクローン病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 83 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 83 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 83 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 83 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。

30

【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。

【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

50

査キット。

【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。

【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。

【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。

【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。

【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 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の検査キット。

【請求項 2 6】

クローン病と診断される患者またはクローン病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、クローン病と診断される患者またはクローン病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 2 7 に記載に記載の方法。

【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 8 3 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 8 3 から選択される、請求項 2 8 または 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。

10

20

30

40

50

【請求項 3 7】

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 または 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 8】

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 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 9】

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 2 8 または 2 9 に記載の方法。

10

【請求項 4 0】

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 2 6 に記載の方法。

【請求項 4 1】

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 2 6 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記食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 2 6 に記載の方法。

20

【請求項 4 3】

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 2 6 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記食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 9 0 パーセンタイル値である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記食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 9 0 パーセンタイル値である、請求項 2 6 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 4 6】

クローン病と診断される患者またはクローン病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、

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、クローン病と診断される患者またはクローン病が疑われる患者の体液と、クローン病と診断されないコントロール群またはクローン病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 4 7】

前記検査結果が E L I S A 結果である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

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 8 3 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 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 9】

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 8 3 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 4 6 または 4 7 に

50

記載の方法。

【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 8 3 からな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 8 3 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 8 3 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。

【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 8 3 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。

【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。

【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。

【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

10

20

30

40

50

6 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

【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 1 0 % (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 1 0 % (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 値によってクローン病の根底にある、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 値によってクローン病の根底にある、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、クローン病を未処理 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、クローン病を未処理 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】

クローン病の診断における、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 8 3 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 8 3 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 8 3 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 8 3 から選択される少なくとも 1 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 9】

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 7 4 に記載の使用。

【請求項 8 0】

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 7 4 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項 8 1】

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 7 4 に記載の使用。

【請求項 8 2】

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 7 4 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 8 3】

F D R 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 7 4 に記載の使用。

20

【請求項 8 4】

F D R 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 7 4 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 8 5】

F D R 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 7 4 に記載の使用。

【請求項 8 6】

F D R 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 7 4 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 8 7】

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 5 0 % 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 8 8】

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 5 0 % 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。

40

【請求項 8 9】

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 7 0 % 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 0】

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 7 0 % 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。

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 0.07 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 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 0.07 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 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、クローン病頭痛と診断される、またはクローン病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、クローン病頭痛と診断されない、またはクローン病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】**【技術分野】**

40

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、米国仮特許出願第 6 2 / 3 2 7 9 1 7 号 (2 0 1 6 年 4 月 2 6 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】

発明の分野

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、クローン病と診断される患者またはクローン病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

【0003】

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。

【0004】

食物過敏性は、とりわけ食物過敏性がクローン病（一種の炎症性腸疾患）に関連するよう場合には、下痢、直腸出血、腹部痙攣および腹痛、ならびに／あるいは排便習慣における変化を伴って現れることが多く、クローン病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、クローン病は、炎症状態を特定するための血液検査とともに内視鏡検査および放射線学的検査によって診断される。残念ながら、クローン病の処置は多くの場合、有効といえるものはなく、免疫抑制的または免疫変調的な影響に起因する新たな困難が現れることがある。他の1つまたは複数の食品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、クローン病は多くの場合、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

【0005】

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、すべてのクローン病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、すべてのクローン病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、クローン病患者がたとえ、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、当該患者のクローン病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クローン病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。

20

30

【0006】

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。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

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

50

e a l t h - 1 5 4 7 1 1 /

【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、クローン病と特定される患者またはクローン病が疑われる患者のために特定

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、クローン病と診断される患者またはクローン病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、クローン病と診断される患者またはクローン病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、クローン病と診断される、またはクローン病が疑われる第一の患者試験コホートのアッセイ値を、クローン病と診断されない、またはクローン病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、クローン病と診断される患者またはクローン病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、クローン病と診断される患者またはクローン病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

【0011】

本明細書中に記載される実施形態の別の一面には、クローン病と診断される患者またはクローン病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、クローン病と診断される患者またはクローン病が疑われる患者の体液と、クローン病と診断されないコントロール群またはクローン病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。

40

【0012】

本明細書中に記載される実施形態のさらに別の一面には、クローン病の診断における、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

50

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 0.07 以下のそれらの平均判別 p 値に基づいて、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 値に基づいて選択される。

【0013】

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。

【0014】

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 FDR 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。

10

表 3 は、食物および性別による ELISA 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、アーモンドに関して試験した男性のクローン病患者およびコントロールの ELISA シグナルスコアを例示する。

図 1 B は、アーモンド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クローン病被験者の割合の分布を例示する。

図 1 C は、女性におけるシグナル分布を、アーモンド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、アーモンド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クローン病被験者の割合の分布を例示する。

20

図 2 A は、リンゴに関して試験した男性のクローン病患者およびコントロールの ELISA シグナルスコアを例示する。

図 2 B は、リンゴ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クローン病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、リンゴ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 2 D は、リンゴ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クローン病被験者の割合の分布を例示する。

図 3 A は、アボカドに関して試験した男性のクローン病患者およびコントロールの ELISA シグナルスコアを例示する。

30

図 3 B は、アボカド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クローン病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、アボカド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、アボカド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クローン病被験者の割合の分布を例示する。

図 4 A は、大麦に関して試験した男性のクローン病患者およびコントロールの ELISA シグナルスコアを例示する。

図 4 B は、大麦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クローン病被験者の割合の分布を例示する。

40

図 4 C は、女性におけるシグナル分布を、大麦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、大麦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クローン病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クローン病被験者の分布を例示する。

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クローン病被験者の分布を例示する。

表 5 A は、クローン病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

50

基づく陽性結果の数とともに示す。

表 5 B は、クローン病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 に示されるクローン病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 に示されるクローン病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 に示されるクローン病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 に示されるクローン病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クローン病のサンプルとクローン病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クローン病のサンプルとクローン病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クローン病のサンプルとクローン病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クローン病のサンプルとクローン病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、女性患者の中のクローン病状態を 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、男性患者の中のクローン病状態を 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、女性患者の中のクローン病状態を 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。

表 14 B は、男性患者の中のクローン病状態を 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。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【 0 0 1 5 】

【図 1 A】アーモンドに関して試験した男性のクローン病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】アーモンド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クローン病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、アーモンド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】アーモンド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クローン病被験者の割合の分布を例示する。

【図 2 A】リンゴに関して試験した男性のクローン病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】リンゴ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クローン病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、リンゴ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 2 D】リンゴ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クローン病被験者の割合の分布を例示する。

【図 3 A】アボカドに関して試験した男性のクローン病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】アボカド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クローン病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、アボカド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】アボカド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クローン病被験者の割合の分布を例示する。

【図 4 A】大麦に関して試験した男性のクローン病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】大麦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クローン病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、大麦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】大麦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クローン病被験者の割合の分布を例示する。

【図 5 A】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クローン病被験者の分布を例示する。

【図 5 B】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クローン病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、クローン病と診断される患者またはクローン病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、クローン病 / クローン病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

10

20

30

40

50

目がクローン病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、他の食品品目はクローン病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、食品品目のクローン病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、クローン病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。

【 0 0 1 8 】

10

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。

【 0 0 1 9 】

20

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 ”、“ a n ” および “ t h e ” 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、“ i n ” の意味には、文脈が明らかに別途示す場合を除き、“ i n ” および “ o n ” が含まれる。

【 0 0 2 1 】

40

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、“ s u c h a s ”（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 】

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

50

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、患者がクローン病と診断される場合またはクローン病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

【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。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。

20

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、クローン病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83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】

クローン病と診断される患者またはクローン病が疑われる患者および健康なコントロール群個体（すなわち、クローン病と診断されない個体またはクローン病が疑われない個体）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

50

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。

10

【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ず、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。

20

【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。

30

40

【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ます。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、クローン病と診断される患者またはクローン病が疑わ

50

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、クローン病と診断される患者またはクローン病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 I g G（または I g E または I g A または I g M）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 I g G 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 83 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 I g G 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、I g G）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、クローン病と診断される患者またはクローン病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、クローン病と既に診断された患者またはクローン病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、既に診断されたクローン病患者または疑いのあるクローン病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、クローン病と診断される患者またはクローン病が疑われる患者の体液（例えば、血液、唾液、便懸濁液）、および、クローン病と診断されないコントロール群またはクローン病が疑われないコントロール群の体液に基づ

50

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。

【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83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83とは異なる食物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。

【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、クローン病と診断される患者またはクローン病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。

【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、クローン病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。

【0040】

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

水性緩衝製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、20～50mM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。

【0041】

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、20～50mM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

【0042】

ELISA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20～50mM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。

20

【0043】

ELISA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。IgG抗体結合を検出するために、酵素標識された抗IgG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IgG抗体の濃度に正比例している。

30

【0044】

クローン病をコントロール被験者から識別するためのELISA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関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関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

【0045】

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、クローン病：58%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

50

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クローン病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

【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クローン病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62/327917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。

20

【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クローン病被験者が「陽性」である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クローン病被験者が、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。それぞれのクローン病被験者が「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。

30

40

【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

50

よび 95 パーセンタイルを超える男性のクローン病被験者の割合の分布を示し、一方、図 1 C 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 1 D は、90 パーセンタイルおよび 95 パーセンタイルを超える女性のクローン病被験者の割合の分布を示す。同じ様式で、図 2 A ~ 図 2 D は、リンゴに対する示差的な応答を例示的に示し、図 3 A ~ 図 3 D は、アボカドに対する示差的な応答を例示的に示し、図 4 A ~ 図 4 D は、大麦に対する示差的な応答を例示的に示す。図 5 A ~ 図 5 B は、90 パーセンタイル (5 A) および 95 パーセンタイル (5 B) で誘因食物として特定された食物の数によるクローン病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、クローン病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、男性または女性クローン病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。

【0051】

I g G 応答データの正規化：

20

患者の I g G 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 I g G 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 I g G 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 I g G および麦芽に対して特異的な I g G) を患者の総 I g G 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 I g G の正規化された値を 0.1 とすることができる。麦芽に対して特異的な患者 I g G 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 I g G 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 I g G および豚肉に対して特異的な I g G) をその患者の食物特異的な I g G 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 I g G の全体的平均を患者の食物特異的な I g G 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 I g G を、患者の総食物特異的な I g G 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 I g G 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 I g G 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 I g G レベルによって見積もられ得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 I g G 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 I g G の正規化された値を 6.0 とすることができる。豚肉に特異的な患者 I g G 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。

40

【0053】

クローン病の根底にある食物過敏性を有するクローン病患者のサブセットを決定するため

50

の方法論：

食物過敏性がクローン病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、一部のクローン病患者は、クローン病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、クローン病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、クローン病患者および非クローン病患者の体液サンプルを、検査デバイスを 83 種の食物サンプルとともに使用する E L I S A 検査により試験することができる。

【 0 0 5 4 】

表 5 A および表 5 B 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 5 A）または 95 パーセンタイル値（表 5 B）に基づく 83 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 I C D - 10 コードによってクローン病であり（ $n = 100$ ）、第 2 列は I C D - 10 コードによってクローン病でない（ $n = 163$ ）。陽性食物の数の平均値および中央値をクローン病患者およびクローン病でない患者について算出した。表 5 A および表 5 B 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クローン病患者およびクローン病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クローン病の場合およびクローン病でない場合の両方について計算した。クローン病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 5 A）、クローン病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劇的に少なく（それぞれ、0% 対 12.3%）、陽性食物が認められない、クローン病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 5 B）、クローン病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、クローン病でない集団において認められる割合の 1/12 である）（それぞれ、2% 対 24%）。したがって、感受性が陽性食物に対して認められないクローン病患者は、クローン病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。

【 0 0 5 5 】

表 6 A および表 7 A は、表 5 A 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、クローン病集団および非クローン病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（C I）が含まれる。表 6 B および表 7 B は、表 5 B 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、クローン病の集団およびクローン病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（C I）が含まれる。

【 0 0 5 6 】

表 8 A および表 9 A は、表 5 A 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 8 A および表 9 A 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 8 B および表 9 B は、表 5 B 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 8 B および表 9 B 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。

【 0 0 5 7 】

表 10 A および表 11 A は、陽性食物の幾何平均数をクローン病サンプルと非クローン病サンプルとの間で比較するための独立 T 検定（表 10 A、対数変換データ）およびマン・ホイットニー検定（表 11 A）の例示的な統計学的データを示す。表 10 A および表 11 A に示されるデータにより、クローン病集団と非クローン病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、83 種の食物サンプルを用いた陽性応答の数がクローン病集団では非クローン病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。

【 0 0 5 8 】

表 1 0 B および表 1 1 B は、陽性食物の幾何平均数をクローン病のサンプルとクローン病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、クローン病の集団とクローン病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、83 種の食物サンプルを用いた陽性応答の数がクローン病の集団ではクローン病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。

【 0 0 5 9 】

表 1 2 A は、クローン病被験者を非クローン病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 14 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 77% の感度および 84% の特異度でもたらし、曲線下面積 (AUROC) が 0.865 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。クローン病の集団とクローン病でない集団との間における統計的差異が、検定結果が 14 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、クローン病の一次臨床診断の確認として、また、食物過敏性が患者のクローン病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、クローン病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。

【 0 0 6 0 】

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、クローン病でない被験者に対してクローン病の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、被験者におけるクローン病の存在を示している。この検査は、クローン病を約 77% の感度および約 84% 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、クローン病でない被験者に対してクローン病の被験者では非常に異なっており、クローン病でない被験者 (約 12.3%) よりもはるかに少ない割合のクローン病の被験者 (約 0%) では、陽性食物が認められない。データから、クローン病患者の一部はクローン病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。

【 0 0 6 1 】

表 1 2 B は、クローン病の被験者をクローン病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 7 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 78% の感度および 84% の特異度でもたらし、曲線下面積 (AUROC) が 0.863 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 B は、表 1 2 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。クローン病の集団とクローン病でない集団との間における統計的差異が、検定結果が 7 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、クローン病の一次臨床診断の確認として、また、食物過敏性が患者のクローン病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、クローン病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。

【 0 0 6 2 】

表 5 B ~ 表 1 2 B および図 7 B に示されるように、95 パーセントイルのデータに基づく、クローン病でない被験者に対してクローン病の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、被験者におけるクローン病の存在を示している。この検査は、クローン病を約 78 % の感度および約 84 % 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、クローン病でない被験者に対してクローン病の被験者では非常に異なっており、クローン病でない被験者（約 24 %）よりもはるかに少ない割合のクローン病の被験者（約 2 %）では、陽性食物が認められない。データから、クローン病患者の一部はクローン病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。

10

【 0 0 6 3 】

「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 83 種の食品品目（これらはクローン病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 パーセントイルおよび 95 パーセント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クローン病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。

20

【 0 0 6 4 】

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 166 回（83 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、83 回の呼び出しが、90 パーセント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 83 回の呼び出しが、95 パーセントイルを使用して「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 1000 回の繰り返しを実際には、元サンプルに加えられる同じサイズの新しい被験者の 999 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 _ p o s _ f o o d s . s a s , a _ p o s _ f o o d s _ b y _ d x . s a s ” を使用して、両方の性別について、また、クローン病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。

30

40

【 0 0 6 5 】

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、

50

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、「クローン病に罹患している」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、「クローン病に罹患していない」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。

10

20

30

40

【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８３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_food_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、文脈と一致することが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。

【００６９】

【表 1】

アワビ	カードチーズ	タマネギ	クルミ (クログルミ)	
ハトムギ	コウイカ	オレンジ	スイカ	
アーモンド	カモ	カキ	ウェルチタマネギ	
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	
アーティチョーク	卵白 (分離)	パセリ	酵母 (S. cerevisiae)	
アスパラガス	卵黄 (分離)	モモ	ヨーグルト	
アボカド	卵、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-ナン	
牛肉	ヤギ乳	ブラム	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-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	
ブロッコリー	青タマネギ	米	FD&C Yellow #6	20
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	
キャラウェー	オヒョウ	イワシ	キサンタンガム	
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	ケルブ	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		
フダンソウ	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	ハウレン草		
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		40
ココナツ	麦芽	スイスチーズ		
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		
カッターチーズ	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	アーモンド	0.0000	0.0000	
2	リンゴ	0.0000	0.0000	10
3	アボガド	0.0000	0.0000	
4	大麦	0.0000	0.0000	
5	ブロッコリー	0.0000	0.0000	
6	ソバ	0.0000	0.0000	
7	キャベツ	0.0000	0.0000	
8	甘蔗糖	0.0000	0.0000	
9	カンタロープ	0.0000	0.0000	
10	ニンジン	0.0000	0.0000	
11	カリフラワー	0.0000	0.0000	20
12	セロリ	0.0000	0.0000	
13	チリペッパー	0.0000	0.0000	
14	チョコレート	0.0000	0.0000	
15	二枚貝	0.0000	0.0000	
16	コーラナッツ	0.0000	0.0000	
17	トウモロコシ	0.0000	0.0000	
18	キュウリ	0.0000	0.0000	
19	ナス	0.0000	0.0000	
20	ニンニク	0.0000	0.0000	30
21	グレープフルーツ	0.0000	0.0000	
22	グリーンピース	0.0000	0.0000	
23	緑ピーマン	0.0000	0.0000	
24	ハチミツ	0.0000	0.0000	
25	レモン	0.0000	0.0000	
26	レタス	0.0000	0.0000	
27	ライマメ	0.0000	0.0000	
28	麦芽	0.0000	0.0000	
29	カラシナ	0.0000	0.0000	40
30	オート麦	0.0000	0.0000	
31	オリーブ	0.0000	0.0000	
32	タマネギ	0.0000	0.0000	
33	オレンジ	0.0000	0.0000	
34	カキ	0.0000	0.0000	

【表 2 - 2】

順位	食物	未処理 p 値	FDR 多重度 調整 p 値	
35	モモ	0.0000	0.0000	
36	うずら豆	0.0000	0.0000	
37	ジャガイモ	0.0000	0.0000	
38	米	0.0000	0.0000	
39	ライ麦	0.0000	0.0000	10
40	ベニバナ	0.0000	0.0000	
41	イワシ	0.0000	0.0000	
42	ホタテガイ	0.0000	0.0000	
43	大豆	0.0000	0.0000	
44	ホウレン草	0.0000	0.0000	
45	カボチャ	0.0000	0.0000	
46	イチゴ	0.0000	0.0000	
47	サヤマメ	0.0000	0.0000	
48	ヒマワリ種子	0.0000	0.0000	20
49	サツマイモ	0.0000	0.0000	
50	茶	0.0000	0.0000	
51	タバコ	0.0000	0.0000	
52	トマト	0.0000	0.0000	
53	クログルミ	0.0000	0.0000	
54	小麦	0.0000	0.0000	
55	パン酵母	0.0000	0.0000	
56	ビール酵母	0.0000	0.0000	
57	ピーナッツ	0.0000	0.0000	30
58	パイナップル	0.0000	0.0000	
59	シタビラメ	0.0000	0.0001	
60	ブルーベリー	0.0001	0.0001	
61	ブドウ	0.0001	0.0001	
62	鶏肉	0.0003	0.0004	
63	シナモン	0.0009	0.0013	
64	シチメンチョウ	0.0012	0.0016	
65	バター	0.0017	0.0023	
66	カッテージチーズ	0.0023	0.0032	40
67	カシュー	0.0029	0.0039	
68	ヨーグルト	0.0036	0.0048	
69	牛乳	0.0037	0.0048	
70	卵	0.0045	0.0057	
71	キビ	0.0067	0.0085	

【表 2 - 3】

順位	食物	未処理 p 値	FDR 多重度 調整 p 値
72	コーヒー	0.0086	0.0108
73	オヒョウ	0.0129	0.0159
74	牛肉	0.0282	0.0343
75	スイスチーズ	0.0424	0.0509
76	ロブスター	0.0455	0.0539
77	パセリ	0.0469	0.0548
78	豚肉	0.0530	0.0610
79	エビ	0.0536	0.0610
80	チェダーチーズ	0.0608	0.0684
81	ヤギ乳	0.0704	0.0783
82	バナナ	0.0799	0.0877
83	アメリカンチーズ	0.0910	0.0987
84	ゴマ	0.0955	0.1023
85	カニ	0.2208	0.2338
86	キノコ	0.3495	0.3658
87	マグロ	0.4650	0.4810
88	トラウト	0.5180	0.5298
89	タラ	0.7573	0.7658
90	サケ	0.7671	0.7671

10

20

【 0 0 7 3 】

30

【表 3 - 1】

クローン病をコントロールと比較するときの食物
および性別の 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	クローン病	58	11.414	18.499	1.236	90.234
		コントロール	66	4.034	2.187	0.100	13.068
		差分 (1-2)	—	7.380	12.745	—	—
	アメリカンチーズ	クローン病	58	17.738	20.387	0.899	105.54
		コントロール	66	23.434	52.616	0.100	400.00
		差分(1-2)	—	-5.696	40.855	—	—
	リンゴ	クローン病	58	7.858	5.919	1.011	31.172
		コントロール	66	4.432	3.291	0.100	15.890
		差分 (1-2)	—	3.426	4.705	—	—
	アボガド	クローン病	58	4.821	4.470	0.225	21.788
		コントロール	66	2.930	2.339	0.100	14.256
		差分 (1-2)	—	1.891	3.500	—	—
	バナナ	クローン病	58	11.624	17.193	1.236	96.643
		コントロール	66	8.063	14.962	0.100	83.654
		差分 (1-2)	—	3.561	16.043	—	—
	大麦	クローン病	58	34.802	25.434	7.684	111.82
		コントロール	66	19.090	12.984	3.026	64.831
		差分 (1-2)	—	15.711	19.800	—	—
	牛肉	クローン病	58	11.190	13.116	2.584	94.265
		コントロール	66	10.288	13.960	3.026	104.76
		差分 (1-2)	—	0.902	13.572	—	—
	ブルーベリー	クローン病	58	7.041	4.009	1.971	21.953
		コントロール	66	5.440	3.773	0.100	26.772
		差分 (1-2)	—	1.600	3.885	—	—
	ブロッコリー	クローン病	58	15.509	15.704	2.667	88.361
		コントロール	66	6.280	5.292	0.100	36.378
		差分 (1-2)	—	9.229	11.408	—	—
	ソバ	クローン病	58	15.966	16.986	2.696	93.463
		コントロール	66	8.034	4.990	1.316	29.397
		差分 (1-2)	—	7.932	12.168	—	—
	バター	クローン病	58	23.583	23.727	1.910	103.78
		コントロール	66	21.874	29.162	0.100	204.33
		差分 (1-2)	—	1.710	26.761	—	—
	キャベツ	クローン病	58	16.197	21.711	0.449	128.92
		コントロール	66	7.362	10.123	0.100	56.932

10

20

30

40

【表 3 - 2】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア			
				平均	SD	最小	最大
		差分 (1-2)	—	8.834	16.578	—	—
	甘蔗糖	クローン病	58	42.344	24.843	8.794	120.18
		コントロール	66	18.288	9.172	2.632	43.466
		差分 (1-2)	—	24.056	18.253	—	—
	カンタロープ	クローン病	58	17.507	19.360	1.011	100.55
		コントロール	66	6.154	6.160	0.100	48.752
		差分 (1-2)	—	11.353	13.977	—	—
	ニンジン	クローン病	58	9.812	9.209	0.674	44.652
		コントロール	66	4.813	3.705	0.100	24.141
		差分 (1-2)	—	4.998	6.851	—	—
	カシュー	クローン病	58	13.184	16.448	1.405	80.692
		コントロール	66	9.924	16.382	0.100	94.907
		差分 (1-2)	—	3.260	16.413	—	—
	カリフラワー	クローン病	58	12.566	17.316	1.685	93.058
		コントロール	66	5.977	8.336	0.100	58.808
		差分 (1-2)	—	6.588	13.309	—	—
	セロリ	クローン病	58	18.593	16.602	2.359	90.905
		コントロール	66	9.634	5.975	0.395	32.141
		差分 (1-2)	—	8.959	12.157	—	—
	チェダーチーズ	クローン病	58	19.798	21.711	0.674	87.567
		コントロール	66	26.852	55.697	0.100	400.00
		差分 (1-2)	—	-7.054	43.278	—	—
	鶏肉	クローン病	58	22.202	13.096	5.864	70.295
		コントロール	66	18.303	10.514	4.743	61.887
		差分 (1-2)	—	3.899	11.791	—	—
	チリペッパー	クローン病	58	17.935	20.096	2.815	98.081
		コントロール	66	8.577	7.784	0.100	42.583
		差分 (1-2)	—	9.359	14.865	—	—
	チョコレート	クローン病	58	26.657	16.486	7.637	74.691
		コントロール	66	14.350	6.578	3.006	35.317
		差分 (1-2)	—	12.307	12.249	—	—
	シナモン	クローン病	58	43.483	30.988	4.494	176.02
		コントロール	66	32.170	24.180	5.374	132.49
		差分 (1-2)	—	11.314	27.571	—	—
	二枚貝	クローン病	58	68.044	57.734	9.622	400.00
		コントロール	66	52.166	58.253	7.819	400.00
		差分 (1-2)	—	15.878	58.011	—	—

【表 3 - 3】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア			
				平均	SD	最小	最大
	タラ	クローン病	58	26.268	27.674	3.932	165.78
		コントロール	66	29.652	31.720	6.200	168.28
		差分 (1-2)	—	-3.384	29.898	—	—
	コーヒー	クローン病	58	38.597	61.691	3.815	333.28
		コントロール	66	29.631	46.880	5.215	346.81
		差分 (1-2)	—	8.966	54.305	—	—
	コーラナッツ	クローン病	58	40.632	20.269	14.168	132.60
		コントロール	66	29.138	12.588	8.723	58.129
		差分 (1-2)	—	11.494	16.624	—	—
	トウモロコシ	クローン病	58	46.036	64.842	2.022	289.00
		コントロール	66	11.407	23.137	0.100	187.68
		差分 (1-2)	—	34.628	47.430	—	—
	カッテージチーズ	クローン病	58	80.159	99.443	4.530	400.00
		コントロール	66	76.158	92.333	0.100	400.00
		差分 (1-2)	—	4.002	95.721	—	—
	牛乳	クローン病	58	78.912	98.984	2.179	400.00
		コントロール	66	75.882	86.959	0.100	400.00
		差分 (1-2)	—	3.030	92.772	—	—
	カニ	クローン病	58	32.848	56.589	4.831	400.00
		コントロール	66	23.583	17.654	3.803	93.236
		差分 (1-2)	—	9.266	40.770	—	—
	キュウリ	クローン病	58	25.168	23.609	1.123	114.91
		コントロール	66	8.461	8.149	0.100	38.939
		差分 (1-2)	—	16.708	17.199	—	—
	卵	クローン病	58	62.358	78.126	0.225	397.18
		コントロール	66	55.102	89.966	0.100	400.00
		差分 (1-2)	—	7.257	84.640	—	—
	ナス	クローン病	58	13.760	12.767	0.786	62.017
		コントロール	66	5.732	5.993	0.100	31.330
		差分 (1-2)	—	8.027	9.762	—	—
	ニンニク	クローン病	58	27.792	21.477	4.382	90.966
		コントロール	66	11.174	5.779	3.380	28.482
		差分 (1-2)	—	16.617	15.274	—	—
	ヤギ乳	クローン病	58	13.060	16.554	0.112	93.821
		コントロール	66	15.413	28.452	0.100	180.08
		差分 (1-2)	—	-2.353	23.650	—	—
	ブドウ	クローン病	58	25.633	16.200	7.623	96.989

【表 3 - 4】

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	20.276	6.827	10.650	47.817
		差分 (1-2)	—	5.358	12.143	—	—
	グレープフルーツ	クローン病	58	9.534	14.318	0.337	81.588
		コントロール	66	3.278	2.446	0.100	14.364
		差分 (1-2)	—	6.256	9.948	—	—
	グリーンピース	クローン病	58	25.898	21.338	1.236	93.790
		コントロール	66	8.631	7.160	0.496	32.502
		差分 (1-2)	—	17.267	15.493	—	—
	緑ピーマン	クローン病	58	12.633	17.165	0.674	94.004
		コントロール	66	4.149	2.875	0.100	14.364
		差分 (1-2)	—	8.484	11.919	—	—
	オヒョウ	クローン病	58	18.449	24.993	2.584	150.08
		コントロール	66	11.119	7.129	2.729	44.884
		差分 (1-2)	—	7.330	17.858	—	—
	ハチミツ	クローン病	58	17.863	9.464	3.932	45.286
		コントロール	66	10.185	4.203	4.227	19.876
		差分 (1-2)	—	7.678	7.160	—	—
	レモン	クローン病	58	4.934	4.420	0.112	23.142
		コントロール	66	2.482	2.159	0.100	14.688
		差分 (1-2)	—	2.452	3.407	—	—
	レタス	クローン病	58	20.793	20.627	2.696	92.059
		コントロール	66	11.368	6.472	0.921	29.851
		差分 (1-2)	—	9.425	14.870	—	—
	ライマメ	クローン病	58	14.117	13.470	1.460	78.927
		コントロール	66	6.624	8.761	0.100	65.634
		差分 (1-2)	—	7.493	11.210	—	—
	ロブスター	クローン病	58	23.321	51.681	4.831	400.00
		コントロール	66	13.398	8.359	3.938	46.560
		差分 (1-2)	—	9.922	35.849	—	—
	麦芽	クローン病	58	30.370	15.705	9.125	76.468
		コントロール	66	21.743	11.326	3.684	57.151
		差分 (1-2)	—	8.627	13.549	—	—
	キビ	クローン病	58	5.256	2.978	0.899	15.741
		コントロール	66	4.889	7.091	0.100	46.663
		差分 (1-2)	—	0.367	5.562	—	—
	キノコ	クローン病	58	13.830	15.920	1.891	88.006
		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	
		差分 (1-2)	—	0.656	14.224	—	—	
	カラシナ	クローン病	8	17.318	16.612	3.050	96.989	
		コントロール	6	8.842	5.224	0.100	23.452	
		差分 (1-2)	—	8.476	11.978	—	—	
	オート麦	クローン病	8	53.104	37.632	3.662	156.14	10
		コントロール	6	16.237	14.506	0.100	76.165	
		差分 (1-2)	—	36.867	27.816	—	—	
	オリーブ	クローン病	8	44.340	41.643	7.740	203.38	
		コントロール	6	23.704	14.281	5.272	59.488	
		差分 (1-2)	—	20.636	30.313	—	—	
	タマネギ	クローン病	8	34.303	46.106	2.134	325.23	
		コントロール	6	11.329	16.935	1.184	114.37	
		差分 (1-2)	—	22.973	33.852	—	—	
	オレンジ	クローン病	8	56.646	55.436	5.934	320.01	20
		コントロール	6	15.289	11.608	1.489	47.125	
		差分 (1-2)	—	41.356	38.828	—	—	
	カキ	クローン病	8	90.522	100.157	11.256	400.00	
		コントロール	6	42.674	33.485	5.656	168.59	
		差分 (1-2)	—	47.848	72.692	—	—	
	パセリ	クローン病	8	8.252	15.254	1.011	96.373	
		コントロール	6	5.005	6.541	0.100	34.932	
		差分 (1-2)	—	3.247	11.468	—	—	
	モモ	クローン病	8	54.845	90.153	2.022	400.00	30
		コントロール	6	7.145	7.742	0.100	33.820	
		差分 (1-2)	—	47.700	61.881	—	—	
	ピーナッツ	クローン病	8	8.647	11.328	1.522	54.418	
		コントロール	6	5.563	4.941	0.100	26.567	
		差分 (1-2)	—	3.084	8.542	—	—	
	パイナップル	クローン病	8	49.801	51.537	2.359	237.27	
		コントロール	6	23.710	46.114	0.100	278.44	
		差分 (1-2)	—	26.092	48.723	—	—	
	うずら豆	クローン病	8	22.566	26.899	1.573	142.91	40
		コントロール	6	10.138	8.167	0.100	48.623	
		差分 (1-2)	—	12.428	19.328	—	—	
	豚肉	クローン病	8	11.755	5.998	3.050	37.673	
		コントロール	6	15.347	10.345	4.339	65.759	
		差分 (1-2)	—	-3.592	8.592	—	—	

【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	クローン病	58	22.508	22.453	5.160	126.21
		コントロール	66	13.615	6.063	6.200	40.802
		差分 (1-2)	—	8.893	15.972	—	—
	米	クローン病	58	42.919	43.195	7.363	215.30
		コントロール	66	21.551	16.950	3.350	92.642
		差分 (1-2)	—	21.367	32.013	—	—
	ライ麦	クローン病	58	9.310	6.750	1.837	31.281
		コントロール	66	5.237	3.633	0.100	22.824
		差分 (1-2)	—	4.073	5.322	—	—
	ベニバナ	クローン病	58	13.373	9.139	2.247	47.332
		コントロール	66	8.776	8.189	1.722	48.833
		差分 (1-2)	—	4.597	8.646	—	—
	サケ	クローン病	58	9.308	10.206	1.123	79.957
		コントロール	66	9.377	7.261	2.862	56.530
		差分 (1-2)	—	-0.069	8.761	—	—
	イワシ	クローン病	58	61.987	33.053	20.859	220.92
		コントロール	66	37.084	16.695	7.190	88.964
		差分 (1-2)	—	24.903	25.670	—	—
	ホタテガイ	クローン病	58	87.917	47.804	16.309	237.55
		コントロール	66	64.291	29.551	18.605	148.58
		差分 (1-2)	—	23.626	39.153	—	—
	ゴマ	クローン病	58	81.590	101.498	4.452	400.00
		コントロール	66	80.704	93.902	5.984	400.00
		差分 (1-2)	—	0.886	97.525	—	—
	エビ	クローン病	58	28.277	33.840	4.770	233.61
		コントロール	66	33.150	27.875	6.607	113.66
		差分 (1-2)	—	-4.874	30.806	—	—
	シタビラメ	クローン病	58	9.218	16.720	2.584	131.38
		コントロール	66	6.440	6.960	0.100	54.883
		差分 (1-2)	—	2.778	12.507	—	—
	大豆	クローン病	58	25.942	27.051	4.926	149.91
		コントロール	66	15.294	9.373	2.481	49.071
		差分 (1-2)	—	10.648	19.716	—	—
	ホウレン草	クローン病	58	33.758	27.556	6.450	152.37
		コントロール	66	20.485	13.172	6.051	66.626
		差分 (1-2)	—	13.273	21.147	—	—
	カボチャ	クローン病	58	20.712	12.860	4.494	62.663

【表 3 - 7】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア			
				平均	SD	最小	最大
	イチゴ	コントロール	66	13.415	11.597	1.842	74.279
		差分 (1-2)	—	7.298	12.204	—	—
		クローン病	58	9.591	6.255	1.877	34.746
	サヤマメ	コントロール	66	5.563	5.305	0.100	35.745
		差分 (1-2)	—	4.028	5.768	—	—
		クローン病	58	78.838	59.978	21.629	400.00
	ヒマワリ種子	コントロール	66	41.957	22.678	9.539	125.69
		差分 (1-2)	—	36.881	44.212	—	—
		クローン病	58	19.008	20.344	2.471	110.48
	サツマイモ	コントロール	66	9.948	6.094	2.632	33.347
		差分 (1-2)	—	9.060	14.600	—	—
		クローン病	58	24.700	37.844	1.460	224.37
	スイスチーズ	コントロール	66	8.592	4.479	0.395	25.009
		差分 (1-2)	—	16.108	26.074	—	—
		クローン病	58	30.278	39.042	0.899	182.30
	茶	コントロール	66	39.219	73.725	0.100	400.00
		差分 (1-2)	—	-8.942	60.067	—	—
		クローン病	58	46.386	18.239	14.861	93.341
	タバコ	コントロール	66	29.771	12.014	11.634	64.535
		差分 (1-2)	—	16.615	15.242	—	—
		クローン病	58	65.703	46.048	19.182	302.94
	トマト	コントロール	66	33.566	16.789	7.809	82.097
		差分 (1-2)	—	32.137	33.777	—	—
		クローン病	58	40.117	50.209	3.146	291.70
	トラウト	コントロール	66	9.066	7.694	0.100	42.078
		差分 (1-2)	—	31.051	34.776	—	—
		クローン病	58	16.435	18.602	4.921	142.68
	マグロ	コントロール	66	16.138	10.667	5.596	76.221
		差分 (1-2)	—	0.297	14.910	—	—
		クローン病	58	15.967	14.389	4.157	107.15
	シチメンチョウ	コントロール	66	18.092	12.707	3.873	64.090
		差分 (1-2)	—	-2.125	13.519	—	—
		クローン病	58	17.841	10.299	3.362	52.713
	クログルミ	コントロール	66	14.461	6.976	4.094	32.151
		差分 (1-2)	—	3.379	8.688	—	—
		クローン病	58	50.033	52.244	5.843	306.51
		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)	—	24.647	37.866	—	—
		クローン病	58	30.673	29.650	4.831	143.22
		コントロール	66	18.402	29.364	0.790	209.95
	パン酵母	差分 (1-2)	—	12.271	29.498	—	—
		クローン病	58	31.263	39.826	2.346	153.39
		コントロール	66	5.545	3.349	0.526	18.811
	ビール酵母	差分 (1-2)	—	25.718	27.332	—	—
		クローン病	58	76.650	101.592	3.519	400.00
		コントロール	66	10.847	7.818	0.100	43.887
	ヨーグルト	差分 (1-2)	—	65.803	69.675	—	—
		クローン病	58	22.658	16.068	5.142	71.316
		コントロール	66	22.930	30.973	0.100	215.73
	アーモンド	差分 (1-2)	—	-0.272	25.134	—	—
		クローン病	42	17.262	23.363	1.436	106.76
		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)	—	13.213	12.916	—	—
		クローン病	42	58.923	86.967	1.794	400.00
		コントロール	97	22.619	34.069	0.468	197.38
	リンゴ	差分 (1-2)	—	36.304	55.469	—	—
		クローン病	42	20.657	56.474	2.034	370.43
		コントロール	97	4.383	2.900	0.100	13.795
	アボガド	差分 (1-2)	—	16.274	30.990	—	—
		クローン病	42	9.228	15.333	1.077	98.692
		コントロール	97	2.720	2.992	0.100	28.693
	バナナ	差分 (1-2)	—	6.509	8.754	—	—
		クローン病	42	15.772	21.258	1.842	83.534
		コントロール	97	8.576	36.151	0.100	350.69
	大麦	差分 (1-2)	—	7.196	32.420	—	—
		クローン病	42	52.245	49.203	14.828	261.29
		コントロール	97	19.214	11.923	4.612	58.865
	牛肉	差分 (1-2)	—	33.030	28.708	—	—
		クローン病	42	27.550	62.343	3.714	400.00
		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)	—	18.223	35.549	—	—
		クローン病	42	14.311	21.667	2.034	120.26
		コントロール	97	5.393	2.868	0.100	19.410
		差分 (1-2)	—	8.918	12.094	—	—

【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	クローン病	42	22.097	26.056	2.993	116.59	
		コントロール	97	6.790	8.012	0.131	72.543	
		差分 (1-2)	—	15.307	15.753	—	—	
	ソバ	クローン病	42	25.016	25.714	4.067	120.81	10
		コントロール	97	6.978	3.384	2.656	24.338	
		差分 (1-2)	—	18.037	14.349	—	—	
	バター	クローン病	42	50.920	65.643	6.818	400.00	
		コントロール	97	17.846	20.091	1.490	131.60	
		差分 (1-2)	—	33.074	39.654	—	—	
	キャベツ	クローン病	42	31.716	54.498	1.612	318.14	
		コントロール	97	6.540	18.133	0.100	174.96	
		差分 (1-2)	—	25.175	33.455	—	—	
	甘蔗糖	クローン病	42	53.073	42.539	15.994	239.63	20
		コントロール	97	22.356	18.718	2.789	100.82	
		差分 (1-2)	—	30.718	28.054	—	—	
	カンタロープ	クローン病	42	39.473	57.587	3.799	254.55	
		コントロール	97	6.052	5.569	0.468	38.706	
		差分 (1-2)	—	33.421	31.846	—	—	
	ニンジン	クローン病	42	20.693	24.226	2.188	100.85	
		コントロール	97	4.684	3.636	0.468	28.593	
		差分 (1-2)	—	16.009	13.598	—	—	
	カシュー	クローン病	42	18.420	19.797	2.905	108.51	30
		コントロール	97	8.362	10.271	0.100	55.749	
		差分 (1-2)	—	10.058	13.828	—	—	
	カリフラワー	クローン病	42	24.142	39.843	1.675	223.18	
		コントロール	97	4.385	4.396	0.100	36.593	
		差分 (1-2)	—	19.757	22.105	—	—	
	セロリ	クローン病	42	30.174	34.183	4.489	169.54	
		コントロール	97	8.930	4.985	2.394	26.982	
		差分 (1-2)	—	21.244	19.160	—	—	
	チェダーチーズ	クローン病	42	77.938	106.414	2.273	400.00	40
		コントロール	97	28.479	49.022	1.169	298.91	
		差分 (1-2)	—	49.459	71.224	—	—	
	鶏肉	クローン病	42	27.328	18.319	8.092	95.333	
		コントロール	97	17.778	11.456	5.137	69.503	
		差分 (1-2)	—	9.549	13.870	—	—	
	チリペッパー	クローン病	42	28.848	33.455	2.878	172.60	

【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)	—	21.047	18.966	—	—
	チョコレート	クローン病	42	35.466	25.625	10.209	125.20
		コントロール	97	16.536	11.276	1.726	63.673
		差分 (1-2)	—	18.930	16.900	—	—
	シナモン	クローン病	42	62.380	62.899	11.721	400.00
		コントロール	97	35.928	28.520	3.136	146.95
		差分 (1-2)	—	26.452	41.880	—	—
	二枚貝	クローン病	42	77.819	55.453	21.341	368.73
		コントロール	97	38.293	21.598	6.370	103.47
		差分 (1-2)	—	39.526	35.315	—	—
	タラ	クローン病	42	26.808	16.763	8.829	83.014
		コントロール	97	22.538	29.644	4.176	269.16
		差分 (1-2)	—	4.271	26.455	—	—
	コーヒー	クローン病	42	51.458	77.296	5.413	369.56
		コントロール	97	20.037	24.002	2.705	192.24
		差分 (1-2)	—	31.421	46.816	—	—
	コーラナッツ	クローン病	42	50.915	21.913	27.513	133.23
		コントロール	97	32.919	20.025	3.851	112.10
		差分 (1-2)	—	17.997	20.608	—	—
	トウモロコシ	クローン病	42	77.338	97.088	5.307	400.00
		コントロール	97	10.126	15.048	1.520	117.90
		差分 (1-2)	—	67.213	54.586	—	—
	カッテージチーズ	クローン病	42	182.058	151.988	8.659	400.00
		コントロール	97	74.814	101.386	1.446	400.00
		差分 (1-2)	—	107.244	118.811	—	—
	牛乳	クローン病	42	162.668	142.624	5.957	400.00
		コントロール	97	68.606	94.032	1.343	400.00
		差分 (1-2)	—	94.062	110.831	—	—
	カニ	クローン病	42	26.988	16.382	6.991	75.776
		コントロール	97	24.550	29.311	3.108	252.41
		差分 (1-2)	—	2.438	26.122	—	—
	キュウリ	クローン病	42	52.094	64.653	3.684	346.20
		コントロール	97	8.320	9.298	0.234	69.188
		差分 (1-2)	—	43.774	36.215	—	—
	卵	クローン病	42	110.719	122.437	2.533	400.00
		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)	—	66.384	87.268	—	—
		クローン病	42	23.965	27.503	1.612	136.32
		コントロール	97	5.856	10.455	0.100	92.376
	ニンニク	差分 (1-2)	—	18.109	17.406	—	—
		クローン病	42	39.211	57.002	3.110	336.25
		コントロール	97	13.476	12.122	3.097	70.591
	ヤギ乳	差分 (1-2)	—	25.736	32.793	—	—
		クローン病	42	46.468	68.485	1.914	400.00
		コントロール	97	17.999	36.202	0.100	275.19
	ブドウ	差分 (1-2)	—	28.469	48.187	—	—
		クローン病	42	35.644	19.334	8.253	98.030
		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)	—	12.336	12.267	—	—
		クローン病	42	21.288	42.785	1.077	254.55
		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)	—	18.239	23.485	—	—
		クローン病	42	42.880	42.302	4.144	195.47
		コントロール	97	9.229	11.366	0.100	71.765
	緑ピーマン	差分 (1-2)	—	33.651	25.021	—	—
		クローン病	42	22.243	27.678	1.957	125.37
		コントロール	97	3.972	2.664	0.100	15.744
	オヒョウ	差分 (1-2)	—	18.271	15.305	—	—
		クローン病	42	15.927	6.826	6.404	37.687
		コントロール	97	12.657	15.451	0.818	142.09
	ハチミツ	差分 (1-2)	—	3.270	13.462	—	—
		クローン病	42	33.216	51.794	6.220	311.65
		コントロール	97	11.082	6.215	2.434	31.202
	レモン	差分 (1-2)	—	22.133	28.808	—	—
		クローン病	42	8.874	11.301	1.077	68.148
		コントロール	97	2.310	1.436	0.100	8.383
	レタス	差分 (1-2)	—	6.564	6.298	—	—
		クローン病	42	26.717	22.581	4.905	111.56
		コントロール	97	11.271	8.295	2.871	52.209
	ライマメ	差分 (1-2)	—	15.446	14.171	—	—
		クローン病	42	22.657	32.002	2.034	205.58
		コントロール	97	5.994	5.650	0.100	37.640
		差分 (1-2)	—	16.663	18.135	—	—

【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	クローン病	42	21.549	27.138	4.834	155.05
		コントロール	97	15.678	11.555	0.468	61.064
		差分 (1-2)	—	5.871	17.719	—	—
	麦芽	クローン病	42	41.328	29.793	11.178	155.10
		コントロール	97	21.137	12.373	3.182	58.638
		差分 (1-2)	—	20.191	19.311	—	—
	キビ	クローン病	42	7.941	7.520	1.914	50.638
		コントロール	97	4.006	6.783	0.100	67.831
		差分 (1-2)	—	3.935	7.011	—	—
	キノコ	クローン病	42	15.893	14.335	2.695	67.757
		コントロール	97	12.883	12.397	1.350	59.949
		差分 (1-2)	—	3.011	13.007	—	—
	カラシナ	クローン病	42	28.936	23.513	2.512	119.29
		コントロール	97	9.168	5.413	1.044	28.538
		差分 (1-2)	—	19.768	13.638	—	—
	オート麦	クローン病	42	88.964	100.453	6.190	400.00
		コントロール	97	20.964	22.946	1.461	107.25
		差分 (1-2)	—	68.000	58.214	—	—
	オリーブ	クローン病	42	75.419	79.624	9.569	400.00
		コントロール	97	24.794	22.708	5.137	160.63
		差分 (1-2)	—	50.624	47.526	—	—
	タマネギ	クローン病	42	64.267	95.713	5.519	400.00
		コントロール	97	11.600	17.551	1.175	158.57
		差分 (1-2)	—	52.668	54.383	—	—
	オレンジ	クローン病	42	104.865	123.756	10.406	400.00
		コントロール	97	17.767	16.361	2.146	79.419
		差分 (1-2)	—	87.099	69.073	—	—
	カキ	クローン病	42	99.339	73.045	11.003	400.00
		コントロール	97	43.016	35.689	5.069	216.58
		差分 (1-2)	—	56.322	49.893	—	—
	パセリ	クローン病	42	6.736	6.342	0.957	40.451
		コントロール	97	4.867	7.352	0.100	58.674
		差分 (1-2)	—	1.869	7.064	—	—
	モモ	クローン病	42	94.609	125.202	2.533	400.00
		コントロール	97	8.390	8.373	0.100	50.444
		差分 (1-2)	—	86.218	68.850	—	—
	ピーナッツ	クローン病	42	13.239	13.788	2.122	53.403

【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)	—	8.998	8.436	—	—
	パイナップル	クローン病	42	62.940	75.107	2.871	290.38
		コントロール	97	23.259	48.769	0.100	400.00
		差分 (1-2)	—	39.681	57.921	—	—
	うずら豆	クローン病	42	45.081	65.153	2.512	276.95
		コントロール	97	8.132	5.524	0.664	28.288
		差分 (1-2)	—	36.949	35.941	—	—
	豚肉	クローン病	42	17.840	12.584	4.673	59.737
		コントロール	97	13.403	10.218	1.637	57.274
		差分 (1-2)	—	4.437	10.980	—	—
	ジャガイモ	クローン病	42	46.223	54.338	7.331	238.36
		コントロール	97	14.555	5.951	5.259	49.002
		差分 (1-2)	—	31.668	30.140	—	—
	米	クローン病	42	79.096	80.923	5.981	400.00
		コントロール	97	25.220	18.948	5.149	118.12
		差分 (1-2)	—	53.876	47.025	—	—
	ライ麦	クローン病	42	16.215	14.726	1.794	64.767
		コントロール	97	4.801	2.690	0.653	15.288
		差分 (1-2)	—	11.414	8.365	—	—
	ベニバナ	クローン病	42	26.206	23.147	3.230	91.530
		コントロール	97	8.672	6.177	1.958	38.914
		差分 (1-2)	—	17.534	13.678	—	—
	サケ	クローン病	42	12.739	12.048	2.695	60.685
		コントロール	97	10.920	13.350	0.100	125.74
		差分 (1-2)	—	1.818	12.974	—	—
	イワシ	クローン病	42	78.052	43.740	23.170	235.45
		コントロール	97	37.035	15.979	7.037	90.406
		差分 (1-2)	—	41.017	27.413	—	—
	ホタテガイ	クローン病	42	95.485	59.343	19.062	284.23
		コントロール	97	60.721	32.618	8.942	167.75
		差分 (1-2)	—	34.764	42.420	—	—
	ゴマ	クローン病	42	103.488	125.523	1.675	400.00
		コントロール	97	60.406	79.861	2.115	400.00
		差分 (1-2)	—	43.082	95.835	—	—
	エビ	クローン病	42	22.964	18.934	4.943	90.318
		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)	—	-11.526	37.205	—	—
	シタビラメ	クローン病	42	10.212	4.988	4.604	34.993
		コントロール	97	4.912	2.238	0.100	14.303
		差分 (1-2)	—	5.300	3.310	—	—
	大豆	クローン病	42	75.898	120.882	5.144	400.00
		コントロール	97	15.880	9.273	4.912	71.264
		差分 (1-2)	—	60.018	66.583	—	—
	ハウレン草	クローン病	42	60.138	65.262	4.785	358.33
		コントロール	97	14.656	7.304	3.054	39.867
		差分 (1-2)	—	45.482	36.222	—	—
	カボチャ	クローン病	42	28.999	20.712	5.168	88.662
		コントロール	97	12.688	7.539	1.637	49.775
		差分 (1-2)	—	16.311	12.970	—	—
	イチゴ	クローン病	42	26.245	65.451	1.794	400.00
		コントロール	97	4.767	4.446	0.100	30.664
		差分 (1-2)	—	21.478	35.998	—	—
	サヤマメ	クローン病	42	112.366	85.891	31.810	400.00
		コントロール	97	40.720	22.088	5.609	141.76
		差分 (1-2)	—	71.646	50.494	—	—
	ヒマワリ種子	クローン病	42	29.361	28.120	3.708	142.57
		コントロール	97	9.071	5.842	2.523	46.948
		差分 (1-2)	—	20.290	16.142	—	—
	サツマイモ	クローン病	42	33.068	42.788	3.708	219.80
		コントロール	97	8.456	4.878	0.100	30.052
		差分 (1-2)	—	24.611	23.761	—	—
	スイスチーズ	クローン病	42	113.961	131.768	2.034	400.00
		コントロール	97	43.413	79.791	0.100	400.00
		差分 (1-2)	—	70.547	98.272	—	—
	茶	クローン病	42	64.359	37.277	25.093	223.18
		コントロール	97	31.353	13.716	8.890	70.271
		差分 (1-2)	—	33.006	23.403	—	—
	タバコ	クローン病	42	89.634	59.808	18.199	280.05
		コントロール	97	39.354	26.787	6.106	134.30
		差分 (1-2)	—	50.280	39.665	—	—
	トマト	クローン病	42	78.851	104.229	4.828	400.00
		コントロール	97	9.088	7.957	0.100	48.338
		差分 (1-2)	—	69.763	57.407	—	—

【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	クローン病	42	20.187	17.827	5.730	101.47	
		コントロール	97	16.891	15.673	0.100	144.46	
		差分 (1-2)	—	3.297	16.347	—	—	
	マグロ	クローン病	42	18.234	13.441	5.617	64.332	10
		コントロール	97	18.392	16.755	3.156	110.69	
		差分 (1-2)	—	-0.158	15.836	—	—	
	シチメンチョウ	クローン病	42	20.817	11.269	5.742	55.914	
		コントロール	97	14.840	10.829	2.789	69.572	
		差分 (1-2)	—	5.977	10.963	—	—	
	クログルミ	クローン病	42	80.734	94.320	5.622	400.00	
		コントロール	97	25.520	14.492	4.249	71.927	
		差分 (1-2)	—	55.213	53.005	—	—	
	小麦	クローン病	42	61.572	76.994	5.742	400.00	20
		コントロール	97	14.494	12.413	2.741	90.037	
		差分 (1-2)	—	47.078	43.383	—	—	
	パン酵母	クローン病	42	53.229	90.889	3.946	400.00	
		コントロール	97	9.617	17.250	1.305	116.43	
		差分 (1-2)	—	43.612	51.776	—	—	
	ビール酵母	クローン病	42	95.893	127.082	4.964	400.00	
		コントロール	97	22.646	47.630	1.931	308.34	
		差分 (1-2)	—	73.248	80.143	—	—	
	ヨーグルト	クローン病	42	50.857	64.275	5.981	400.00	30
		コントロール	97	19.210	20.751	0.234	120.51	
		差分 (1-2)	—	31.646	39.219	—	—	

【 0 0 8 8 】

【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 83 食物

クローン病被験者 対 コントロール			カットポイント	
食物 順位付け	食物	性別	9 0 パーセンタイル	9 5 パーセンタイル
1	アーモンド	女性	6.784	8.230
		男性	7.220	8.752
2	リンゴ	女性	9.112	11.832
		男性	8.574	10.526
3	アボガド	女性	5.445	7.256
		男性	4.450	5.544
4	大麦	女性	35.074	46.987
		男性	36.226	45.783
5	ブロッコリー	女性	11.868	14.788
		男性	13.164	16.081
6	ソバ	女性	14.821	18.522
		男性	11.366	12.764
7	キャベツ	女性	18.329	28.855
		男性	9.780	18.430
8	甘蔗糖	女性	29.845	36.257
		男性	45.879	65.784
9	カンタロープ	女性	9.668	13.791
		男性	11.366	16.211
10	ニンジン	女性	9.210	11.335
		男性	7.709	10.652
11	カリフラワー	女性	11.601	17.389
		男性	7.934	11.071
12	セロリ	女性	17.153	22.370
		男性	15.081	19.641
13	チリペッパー	女性	16.351	25.034
		男性	13.873	21.294
14	チョコレート	女性	23.547	25.870
		男性	32.778	38.001
15	二枚貝	女性	98.048	157.97
		男性	66.421	78.340
16	コーラナッツ	女性	48.364	53.590

10

20

30

40

【表 4 - 2】

食物 順位付け	食物	性別	カットポイント	
			9 0 パーセンタイル	9 5 パーセンタイル
		男性	60.115	72.797
17	トウモロコシ	女性	19.964	31.012
		男性	19.652	29.904
18	キュウリ	女性	20.943	26.865
		男性	17.834	23.952
19	ナス	女性	12.669	18.880
		男性	9.335	14.470
20	ニンニク	女性	19.404	22.718
		男性	27.466	41.576
21	グレープフルーツ	女性	6.228	7.631
		男性	5.286	7.613
22	グリーンピース	女性	20.747	23.644
		男性	19.683	32.336
23	緑ピーマン	女性	8.323	10.363
		男性	6.961	9.614
24	ハチミツ	女性	16.290	17.436
		男性	19.283	24.990
25	レモン	女性	4.582	5.956
		男性	4.132	5.172
26	レタス	女性	20.526	24.133
		男性	18.497	28.530
27	ライマメ	女性	12.681	18.987
		男性	10.695	14.574
28	麦芽	女性	36.583	41.718
		男性	39.324	45.906
29	カラシナ	女性	17.495	19.371
		男性	16.207	20.950
30	オート麦	女性	33.287	44.796
		男性	55.429	73.538
31	オリーブ	女性	48.147	55.209
		男性	42.414	60.363
32	タマネギ	女性	20.739	37.607
		男性	25.532	33.348
33	オレンジ	女性	33.733	40.684
		男性	36.963	56.348
34	カキ	女性	85.694	114.99

【表 4 - 3】

食物 順位付け	食物	性別	カットポイント	
			9 0 パーセンタイル	9 5 パーセンタイル
		男性	82.753	119.27
35	モモ	女性	18.124	26.741
		男性	17.565	26.495
36	うずら豆	女性	18.971	27.653
		男性	16.002	20.472
37	ジャガイモ	女性	20.119	25.130
		男性	21.094	24.115
38	米	女性	40.517	58.645
		男性	51.781	63.091
39	ライ麦	女性	8.541	12.208
		男性	8.375	10.663
40	ベニバナ	女性	16.119	24.720
		男性	16.213	21.375
41	イワシ	女性	58.859	73.780
		男性	57.306	64.787
42	ホタテガイ	女性	103.91	117.22
		男性	108.83	127.84
43	大豆	女性	30.747	34.594
		男性	26.296	31.259
44	ハウレン草	女性	38.040	48.124
		男性	24.903	28.543
45	カボチャ	女性	22.106	32.802
		男性	22.798	25.920
46	イチゴ	女性	10.404	15.163
		男性	8.880	13.628
47	サヤマメ	女性	68.820	84.595
		男性	65.416	83.772
48	ヒマワリ種子	女性	16.586	22.668
		男性	14.229	18.509
49	サツマイモ	女性	14.612	17.269
		男性	13.809	18.111
50	茶	女性	46.190	53.329
		男性	49.935	56.719
51	タバコ	女性	57.851	64.450
		男性	74.551	102.34
52	トマト	女性	17.777	24.055

【表 4 - 4】

食物 順位付け	食物	性別	カットポイント	
			9 0 パーセンタイル	9 5 パーセンタイル
		男性	18.689	26.064
53	クログルミ	女性	45.379	56.909
		男性	45.121	56.368
54	小麦	女性	30.607	56.367
		男性	27.157	37.516
55	パン酵母	女性	9.254	12.440
		男性	15.276	36.374
56	ビール酵母	女性	20.592	26.569
		男性	40.875	97.645
57	ピーナッツ	女性	11.256	16.409
		男性	6.855	9.023
58	パイナップル	女性	64.496	122.29
		男性	67.328	107.03
59	シタビラメ	女性	9.501	14.696
		男性	7.457	9.211
60	ブルーベリー	女性	8.428	10.689
		男性	8.890	10.498
61	ブドウ	女性	26.996	32.188
		男性	34.425	36.812
62	鶏肉	女性	32.645	39.638
		男性	31.388	38.932
63	シナモン	女性	68.565	77.243
		男性	68.790	96.034
64	シチメンチョウ	女性	25.025	29.329
		男性	27.468	34.845
65	バター	女性	47.272	70.707
		男性	44.283	58.138
66	カッテージチーズ	女性	200.30	285.99
		男性	223.10	349.61
67	カシュー	女性	23.342	45.186
		男性	17.535	32.327
68	ヨーグルト	女性	45.514	63.745
		男性	43.700	66.542
69	牛乳	女性	198.53	247.06
		男性	184.55	316.82
70	卵	女性	142.74	281.40

【表 4 - 5】

食物 順位付け	食物	性別	カットポイント	
			9 0 パーセンタイル	9 5 パーセンタイル
71	キビ	男性	106.90	198.06
		女性	7.808	17.593
72	コーヒー	男性	5.898	7.419
		女性	55.413	97.078
73	オヒョウ	男性	39.217	58.621
		女性	17.373	25.326
74	牛肉	男性	21.523	31.890
		女性	16.869	27.375
75	スイスチーズ	男性	16.113	29.309
		女性	104.03	191.03
76	ロブスター	男性	112.20	222.28
		女性	23.224	29.796
77	パセリ	男性	29.842	39.104
		女性	11.098	19.997
78	豚肉	男性	8.446	16.939
		女性	28.182	34.507
79	エビ	男性	24.076	36.592
		女性	81.645	99.019
80	チェダーチーズ	男性	70.268	101.00
		女性	72.795	114.18
81	ヤギ乳	男性	81.206	123.33
		女性	37.159	70.609
82	バナナ	男性	46.520	73.412
		女性	20.350	40.056
83	アメリカンチーズ	男性	10.484	24.779
		女性	54.269	90.667
		男性	56.316	96.580

10

20

30

40

【表 5 A - 1】

クローン病集団	
サンプル ID	90 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#
160905AAD0013	40
160905AAD0014	16
160905AAD0018	38
160905AAD0007	68
160905AAD0009	74
BRH1281381	31
BRH1281384	45
BRH1281385	45
BRH1281388	51
BRH1281390	70
BRH1281392	39
BRH1281395	19
BRH1281396	36
BRH1274510	13
BRH1274514	43
BRH1274515	66
BRH1274516	55
BRH1274517	36
BRH1274519	66
BRH1274522	69
BRH1274527	67
BRH1274529	32
BRH1274530	80
BRH1274532	32
BRH1274533	62
BRH1282509	27
BRH1282510	12
BRH1282511	8
BRH1282513	22
BRH1282515	8
BRH1282516	54
BRH1282520	42
BRH1282521	65
BRH1282523	23
BRH1282526	14
BRH1282528	54
BRH1282529	44
KH16-18422	67
KH16-18423	47
KH16-18430	25

非-クローン病集団	
サンプル ID	90 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#
BRH1244900	6
BRH1244901	21
BRH1244902	3
BRH1244903	1
BRH1244904	1
BRH1244905	1
BRH1244906	24
BRH1244907	1
BRH1244908	9
BRH1244909	9
BRH1244910	15
BRH1244911	2
BRH1244912	5
BRH1244913	1
BRH1244914	13
BRH1244915	1
BRH1244916	9
BRH1244917	36
BRH1244918	9
BRH1244919	1
BRH1244920	9
BRH1244921	5
BRH1244922	41
BRH1244923	5
BRH1244924	2
BRH1244925	5
BRH1244926	27
BRH1244927	6
BRH1244928	11
BRH1244929	11
BRH1244930	3
BRH1244931	0
BRH1244932	21
BRH1244933	10
BRH1244934	14
BRH1244935	31
BRH1244936	6
BRH1244937	10
BRH1244938	16
BRH1244939	9

10

20

30

40

【表 5 A - 2】

クローン病集団	
サンプル ID	90 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#
KH16-19958	23
KH16-20620	1
160905AAD0015	26
160905AAD0016	17
160905AAD0017	12
160905AAD0019	25
160905AAD0020	7
160905AAD0021	21
160905AAD0001	8
160905AAD0002	2
160905AAD0003	47
160905AAD0004	13
160905AAD0005	33
160905AAD0006	19
160905AAD0008	33
160905AAD0010	17
160905AAD0011	66
160905AAD0012	43
BRH1281380	17
BRH1281382	15
BRH1281383	34
BRH1281386	37
BRH1281387	61
BRH1281389	62
BRH1281391	38
BRH1281393	53
BRH1281394	4
BRH1281397	22
BRH1281398	5
BRH1281399	13
BRH1281400	15
BRH1281401	1
BRH1274511	28
BRH1274512	7
BRH1274513	2
BRH1274518	22
BRH1274520	32
BRH1274521	57
BRH1274523	18
BRH1274524	62
BRH1274525	16
BRH1274526	56

非-クローン病集団	
サンプル ID	90 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#
BRH1244940	2
BRH1244941	1
BRH1244942	17
BRH1244943	3
BRH1244944	52
BRH1244945	0
BRH1244946	14
BRH1244947	13
BRH1244948	6
BRH1244949	5
BRH1244950	4
BRH1244951	0
BRH1244952	5
BRH1244953	11
BRH1244954	0
BRH1244955	0
BRH1244956	58
BRH1244957	6
BRH1244958	8
BRH1244959	4
BRH1244960	1
BRH1244961	1
BRH1244962	5
BRH1244963	11
BRH1244964	12
BRH1244965	7
BRH1244966	2
BRH1244967	4
BRH1244968	2
BRH1244969	3
BRH1244970	14
BRH1244971	21
BRH1244972	3
BRH1244973	8
BRH1244974	1
BRH1244975	0
BRH1244976	4
BRH1244977	0
BRH1244978	0
BRH1244979	0
BRH1244980	4
BRH1244981	3

10

20

30

40

50

【表 5 A - 3】

クローン病集団	
サンプル ID	90 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#
BRH1274528	45
BRH1274531	25
BRH1274534	21
BRH1282508	2
BRH1282512	50
BRH1282514	19
BRH1282517	27
BRH1282518	9
BRH1282519	6
BRH1282522	7
BRH1282524	18
BRH1282525	58
BRH1282527	34
BRH1282530	28
BRH1282531	41
KH16-18425	6
KH16-19955	1
KH16-19961	58

観察数	100
平均数	32.5
中央数	29.5

陽性結果無し での患者の#	0
陽性結果無し での被験者%	0.0

非-クローン病集団	
サンプル ID	90 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#
BRH1244982	0
BRH1244983	2
BRH1244984	6
BRH1244985	8
BRH1244986	0
BRH1244987	1
BRH1244988	11
BRH1244989	4
BRH1244990	2
BRH1244991	1
BRH1244992	3
BRH1267320	0
BRH1267321	19
BRH1267322	10
BRH1267323	0
BRH1244993	2
BRH1244994	1
BRH1244995	1
BRH1244996	4
BRH1244997	4
BRH1244998	9
BRH1244999	3
BRH1245000	10
BRH1245001	4
BRH1245002	6
BRH1245003	6
BRH1245004	1
BRH1245005	2
BRH1245006	0
BRH1245007	0
BRH1245008	23
BRH1245009	9
BRH1245010	15
BRH1245011	18
BRH1245012	2
BRH1245013	32
BRH1245014	0
BRH1245015	7
BRH1245016	23
BRH1245017	1

10

20

30

40

50

【表 5 A - 4】

クローン病集団	
サンプル ID	90 パーセント に基づく陽性結果 の#

非-クローン病集団	
サンプル ID	90 パーセント に基づく陽性結果 の#
BRH1245018	0
BRH1245019	10
BRH1245020	24
BRH1245021	2
BRH1245022	28
BRH1245023	6
BRH1245024	4
BRH1245025	12
BRH1245026	9
BRH1245027	26
BRH1245029	2
BRH1245030	8
BRH1245031	7
BRH1245032	0
BRH1245033	5
BRH1245034	14
BRH1245035	2
BRH1245036	25
BRH1245037	0
BRH1245038	10
BRH1245039	11
BRH1245040	4
BRH1245041	3
BRH1267327	6
BRH1267329	6
BRH1267330	2
BRH1267331	2
BRH1267333	2
BRH1267334	31
BRH1267335	13
BRH1267337	6
BRH1267338	1
BRH1267339	13
BRH1267340	25
BRH1267341	1
BRH1267342	3
BRH1267343	15
BRH1267345	0
BRH1267346	6
BRH1267347	2
BRH1267349	3

10

20

30

40

【表 5 A - 5】

クローン病集団	
サンプル ID	90 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#

非-クローン病集団	
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	8.1
中央数	5

陽性結果無し での患者の #	20
陽性結果無し での被験者 %	12.3

10

20

【 0 0 9 8 】

【表 5 B - 1】

クローン病集団	
サンプル ID	95 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#
160905AAD0013	26
160905AAD0014	13
160905AAD0018	12
160905AAD0007	57
160905AAD0009	65
BRH1281381	9
BRH1281384	32
BRH1281385	30
BRH1281388	27
BRH1281390	67
BRH1281392	23
BRH1281395	12
BRH1281396	22
BRH1274510	3
BRH1274514	27
BRH1274515	54
BRH1274516	44
BRH1274517	21
BRH1274519	62
BRH1274522	58
BRH1274527	57
BRH1274529	20
BRH1274530	80
BRH1274532	25
BRH1274533	51
BRH1282509	21
BRH1282510	4
BRH1282511	1
BRH1282513	9
BRH1282515	4
BRH1282516	42
BRH1282520	25
BRH1282521	51
BRH1282523	9
BRH1282526	10
BRH1282528	34
BRH1282529	30
KH16-18422	55
KH16-18423	28
KH16-18430	16
KH16-19958	13

非-クローン病集団	
サンプル ID	95 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#
BRH1244900	2
BRH1244901	9
BRH1244902	3
BRH1244903	0
BRH1244904	1
BRH1244905	0
BRH1244906	10
BRH1244907	1
BRH1244908	4
BRH1244909	6
BRH1244910	7
BRH1244911	1
BRH1244912	2
BRH1244913	0
BRH1244914	7
BRH1244915	0
BRH1244916	5
BRH1244917	21
BRH1244918	1
BRH1244919	1
BRH1244920	5
BRH1244921	2
BRH1244922	21
BRH1244923	3
BRH1244924	2
BRH1244925	1
BRH1244926	20
BRH1244927	3
BRH1244928	3
BRH1244929	7
BRH1244930	1
BRH1244931	0
BRH1244932	8
BRH1244933	3
BRH1244934	5
BRH1244935	17
BRH1244936	3
BRH1244937	3
BRH1244938	5
BRH1244939	2
BRH1244940	1

10

20

30

40

【表 5 B - 2】

クローン病集団	
サンプル ID	95 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#
KH16-20620	0
160905AAD0015	18
160905AAD0016	11
160905AAD0017	7
160905AAD0019	17
160905AAD0020	6
160905AAD0021	10
160905AAD0001	1
160905AAD0002	1
160905AAD0003	31
160905AAD0004	10
160905AAD0005	16
160905AAD0006	11
160905AAD0008	22
160905AAD0010	8
160905AAD0011	55
160905AAD0012	24
BRH1281380	10
BRH1281382	10
BRH1281383	20
BRH1281386	26
BRH1281387	45
BRH1281389	58
BRH1281391	24
BRH1281393	43
BRH1281394	0
BRH1281397	12
BRH1281398	1
BRH1281399	6
BRH1281400	11
BRH1281401	1
BRH1274511	16
BRH1274512	1
BRH1274513	2
BRH1274518	13
BRH1274520	20
BRH1274521	51
BRH1274523	8
BRH1274524	43
BRH1274525	8
BRH1274526	44
BRH1274528	29

非-クローン病集団	
サンプル ID	95 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#
BRH1244941	1
BRH1244942	11
BRH1244943	2
BRH1244944	19
BRH1244945	0
BRH1244946	7
BRH1244947	4
BRH1244948	0
BRH1244949	3
BRH1244950	1
BRH1244951	0
BRH1244952	2
BRH1244953	3
BRH1244954	0
BRH1244955	0
BRH1244956	43
BRH1244957	4
BRH1244958	1
BRH1244959	1
BRH1244960	0
BRH1244961	1
BRH1244962	2
BRH1244963	3
BRH1244964	5
BRH1244965	3
BRH1244966	1
BRH1244967	1
BRH1244968	1
BRH1244969	1
BRH1244970	3
BRH1244971	10
BRH1244972	2
BRH1244973	4
BRH1244974	1
BRH1244975	0
BRH1244976	2
BRH1244977	0
BRH1244978	0
BRH1244979	0
BRH1244980	2
BRH1244981	2
BRH1244982	0

10

20

30

40

【表 5 B - 3】

クローン病集団	
サンプル ID	95 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#
BRH1274531	10
BRH1274534	16
BRH1282508	1
BRH1282512	32
BRH1282514	6
BRH1282517	23
BRH1282518	6
BRH1282519	1
BRH1282522	4
BRH1282524	14
BRH1282525	49
BRH1282527	21
BRH1282530	15
BRH1282531	30
KH16-18425	3
KH16-19955	1
KH16-19961	47

観察数	100
平均数	22.8
中央数	17.5

陽性結果無し での患者の #	2
陽性結果無し での被験者%	2.0

非-クローン病集団	
サンプル ID	95 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#
BRH1244983	2
BRH1244984	2
BRH1244985	3
BRH1244986	0
BRH1244987	0
BRH1244988	8
BRH1244989	1
BRH1244990	1
BRH1244991	1
BRH1244992	1
BRH1267320	0
BRH1267321	15
BRH1267322	3
BRH1267323	0
BRH1244993	0
BRH1244994	0
BRH1244995	1
BRH1244996	2
BRH1244997	2
BRH1244998	5
BRH1244999	2
BRH1245000	2
BRH1245001	0
BRH1245002	1
BRH1245003	2
BRH1245004	0
BRH1245005	1
BRH1245006	0
BRH1245007	0
BRH1245008	16
BRH1245009	5
BRH1245010	5
BRH1245011	9
BRH1245012	0
BRH1245013	9
BRH1245014	0
BRH1245015	2
BRH1245016	7
BRH1245017	0
BRH1245018	0

10

20

30

40

【表 5 B - 4】

クローン病集団	
サンプル ID	95 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#

非-クローン病集団	
サンプル ID	95 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#
BRH1245019	8
BRH1245020	14
BRH1245021	0
BRH1245022	15
BRH1245023	2
BRH1245024	1
BRH1245025	7
BRH1245026	6
BRH1245027	15
BRH1245029	0
BRH1245030	4
BRH1245031	4
BRH1245032	0
BRH1245033	1
BRH1245034	8
BRH1245035	0
BRH1245036	9
BRH1245037	0
BRH1245038	9
BRH1245039	5
BRH1245040	0
BRH1245041	0
BRH1267327	4
BRH1267329	3
BRH1267330	2
BRH1267331	1
BRH1267333	1
BRH1267334	15
BRH1267335	7
BRH1267337	4
BRH1267338	0
BRH1267339	6
BRH1267340	20
BRH1267341	1
BRH1267342	1
BRH1267343	12
BRH1267345	0
BRH1267346	3
BRH1267347	1
BRH1267349	2

No of	163
-------	-----

【表 5 B - 5】

クローン病集団	
サンプル ID	95 パーセンタイル に基づく陽性結果 の#

非-クローン病集団	
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	
平均数	3.9
中央数	2

陽性結果無し での患者の #	39
陽性結果無し での被験者 %	23.9

10

【 0 1 0 3 】

【表 6 A】

要約統計		
変数	クローン病_90_パーセンタイル クローン病90パーセンタイル	
サンプルサイズ	100	
最低値	1.0000	
最高値	80.0000	
算術平均	32.5000	
平均の95%CI	28.3134 to 36.6866	
中央値	29.5000	
中央値の95%CI	22.7234 to 36.2766	
分散	445.1818	
標準偏差	21.0993	
相対標準偏差	0.6492 (64.92%)	
平均の標準誤差	2.1099	
歪度係数	0.3486 (P=0.1447)	
尖度係数	-0.9818 (P=0.0002)	
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	1.0000	
5	2.0000	1.0000 to 6.1396
10	6.5000	2.0000 to 8.7165
25	15.5000	9.8439 to 19.0000
75	48.5000	41.8038 to 57.7187
90	65.5000	58.0000 to 67.9461
95	67.5000	65.8604 to 75.5695
97.5	70.0000	

【 0 1 0 4 】

10

20

30

40

【表 6 B】

要約統計		
変数	クローン病_95_パーセンタイル クローン病95パーセンタイル	
サンプルサイズ		100
最低値		0.0000
最高値		80.0000
算術平均		22.7800
平均の95%CI		18.9990 to 26.5610
中央値		17.5000
中央値の95%CI		12.7234 to 23.0000
分散		363.1026
標準偏差		19.0553
相対標準偏差		0.8365 (83.65%)
平均の標準誤差		1.9055
歪度係数		0.9010 (P=0.0006)
尖度係数		-0.05980 (P=0.9588)
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=0.0030)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	1.0000	
5	1.0000	0.0000 to 1.0000
10	1.0000	1.0000 to 4.0000
25	8.5000	4.5626 to 10.1962
75	31.5000	26.0000 to 44.7187
90	54.5000	45.5670 to 58.0000
95	58.0000	54.8604 to 70.4006
97.5	65.0000	

【表 7 A】

要約統計		
変数	非_クローン病_90_パーセンタイル 非-クローン病90パーセンタイル	
サンプルサイズ	163	
最低値	0.0000	
最高値	58.0000	
算術平均	8.1227	
平均の95%CI	6.6171 to 9.6283	
中央値	5.0000	
中央値の95%CI	4.0000 to 6.0000	
分散	94.7503	
標準偏差	9.7340	
相対標準偏差	1.1984 (119.84%)	
平均の標準誤差	0.7624	
歪度係数	2.2775 (P<0.0001)	
尖度係数	6.6587 (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 to 0.0000
5	0.0000	0.0000 to 0.0000
10	0.0000	0.0000 to 1.0000
25	2.0000	1.0000 to 2.0000
75	11.0000	9.0000 to 13.3243
90	21.4000	15.0000 to 26.2863
95	27.3500	23.5173 to 37.5705
97.5	33.7000	27.1327 to 56.7192

【 0 1 0 6 】

【表 7 B】

要約統計		
変数	非_クローン病_95_パーセンタイル 非-クローン病95パーセントタイル	
サンプルサイズ		163
最低値		0.0000
最高値		43.0000
算術平均		3.9325
平均の95%CI		3.0553 to 4.8097
中央値		2.0000
中央値の95%CI		1.0000 to 2.4934
分散		32.1621
標準偏差		5.6712
相対標準偏差		1.4421 (144.21%)
平均の標準誤差		0.4442
歪度係数		3.1127 (P<0.0001)
尖度係数		14.4768 (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 to 0.0000
5	0.0000	0.0000 to 0.0000
10	0.0000	0.0000 to 0.0000
25	1.0000	0.0000 to 1.0000
75	5.0000	4.0000 to 7.0000
90	10.0000	8.0000 to 15.0000
95	15.3500	11.5173 to 20.3141
97.5	20.0000	15.1327 to 38.3037

【表 8 A】

要約統計		
変数	クローン病_90_パーセンタイル_1	
対数変換後の逆変換		
サンプルサイズ		100
最低値		1.0000
最高値		80.1000
算術平均		23.1743
平均の95%CI		18.9874 to 28.2845
中央値		29.4618
中央値の95%CI		22.7190 to 36.2738
歪度係数		-1.3659 (P<0.0001)
尖度係数		1.7757 (P=0.0111)
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	1.0000	
5	2.0000	1.0000 to 6.1305
10	6.4807	2.0000 to 8.7044
25	15.4919	9.7586 to 19.0000
75	48.5253	41.8018 to 57.7169
90	65.4981	58.0000 to 67.9458
95	67.4981	65.8595 to 75.5493
97.5	70.1000	

【 0 1 0 8 】

【表 8 B】

要約統計		
変数	クローン病_95_パーセンタイル_1	
対数変換後の逆変換		
サンプルサイズ		100
最低値		0.1000
最高値		80.1000
算術平均		13.1096
平均の95%CI		10.0330 to 17.1297
中央値		17.4929
中央値の95%CI		12.7154 to 23.0000
歪度係数		-1.4090 (P<0.0001)
尖度係数		2.2772 (P=0.0035)
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	1.0000	
5	1.0000	0.10000 to 1.0000
10	1.0000	1.0000 to 4.0000
25	8.4853	4.4833 to 10.2706
75	31.4960	26.0000 to 44.7164
90	54.4977	45.5582 to 58.0000
95	58.0000	54.8593 to 70.2042
97.5	65.0000	

【表 9 A】

要約統計		
変数	非_クローン病_90_パーセンタイル__1 非-クローン病90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		58.0000
算術平均		3.4215
平均の95%CI		2.6519 to 4.4146
中央値		5.0000
中央値の95%CI		4.0000 to 6.0000
歪度係数		-0.8999 (P<0.0001)
尖度係数		0.1620 (P=0.5642)
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	0.10000 to 0.10000
5	0.10000	0.10000 to 0.10000
10	0.10000	0.10000 to 1.0000
25	2.0000	1.0000 to 2.0000
75	11.0000	9.0000 to 13.3162
90	21.3856	15.0000 to 26.2825
95	27.3459	23.5120 to 37.5010
97.5	33.6426	27.1306 to 56.6636

【0110】

【表 9 B】

要約統計		
変数	非_クローン病_95_パーセンタイル_1 非-クローン病95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		43.0000
算術平均		1.4011
平均の95%CI		1.0770 to 1.8229
中央値		2.0000
中央値の95%CI		1.0000 to 2.4429
歪度係数		-0.4141 (P=0.0313)
尖度係数		-0.9300 (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	0.10000 to 0.10000
5	0.10000	0.10000 to 0.10000
10	0.10000	0.10000 to 0.10000
25	1.0000	0.10000 to 1.0000
75	5.0000	4.0000 to 7.0000
90	10.1000	8.0000 to 15.0000
95	15.3427	11.5065 to 20.3785
97.5	20.1000	15.1290 to 36.9001

【0111】

10

20

30

40

【表 10 A】

独立サンプル t 検定		
サンプル 1		
変数	クローン病_90_パーセンタイル_1	
サンプル 2		
変数	非_クローン病_90_パーセンタイル_1 非-クローン病90パーセンタイル_1	
対数変換後の逆変換		
	サンプル 1	サンプル 2
サンプルサイズ	100	163
幾何平均	23.1743	3.4215
平均の 95% C I	18.9874 to 28.2845	2.6519 to 4.4146
対数値の分散	0.1902	0.5119
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)		
対数変換スケールでの差		
差	-0.8308	
標準誤差	0.07932	
差の 95% C I	-0.9870 to -0.6746	
検定統計量 t	-10.474	
自由度 (D F)	261	
両側確率	P < 0.0001	
逆変換結果		
幾何平均比率	0.1476	
比率の 95% C I	0.1030 to 0.2115	

10

20

30

40

【0112】

【表 10B】

独立サンプル t 検定		
サンプル 1		
変数	クローン病_95_パーセンタイル_1	
サンプル 2		
変数	非_クローン病_95_パーセンタイル_1 非-クローン病95パーセンタイル_1	
対数変換後の逆変換		
	サンプル 1	サンプル 2
サンプルサイズ	100	163
幾何平均	13.1096	1.4011
平均の 9 5 % C I	10.0330 to 17.1297	1.0770 to 1.8229
対数値の分散	0.3427	0.5459
等分散についての F 検定	P = 0.012	
T 検定（等分散を仮定して）		
対数変換スケールでの差		
差	-0.9711	
標準誤差	0.08697	
差の 9 5 % C I	-1.1424 to -0.7999	
検定統計量 t	-11.166	
自由度（D F）	261	
両側確率	P < 0.0001	
逆変換結果		
幾何平均比率	0.1069	
比率の 9 5 % C I	0.07205 to 0.1585	

【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	クローン病_90_パーセンタイル クローン病90パーセンタイル	
サンプル 2		
変数	非_クローン病_90_パーセンタイル 非-クローン病90パーセンタイル	
	サンプル 1	サンプル 2
サンプルサイズ	100	163
最低値	1.0000	0.0000
最高値	80.0000	58.0000
中央値	29.5000	5.0000
中央値の 9 5 % C I	22.7234 to 36.2766	4.0000 to 6.0000
四分位範囲	15.5000 to 48.5000	2.0000 to 11.0000
マン・ホイットニー検定（独立サンプル）		
第 1 群の平均順位		191.4500
第 2 群の平均順位		95.5276
マン-ホイットニーU		2205.00
検定統計量 Z(同順位について補正)		9.936
両側確率		P < 0.0001

10

20

30

40

【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	クローン病_95_パーセンタイル クローン病95パーセンタイル	
サンプル 2		
変数	非_クローン病_95_パーセンタイル 非-クローン病95パーセンタイル	
	サンプル 1	サンプル 2
サンプルサイズ	100	163
最低値	0.0000	0.0000
最高値	80.0000	43.0000
中央値	17.5000	2.0000
中央値の 9 5 % C I	12.7234 to 23.0000	1.0000 to 2.4934
四分位範囲	8.5000 to 31.5000	1.0000 to 5.0000
マン・ホイットニー検定（独立サンプル）		
第 1 群の平均順位	191.1850	
第 2 群の平均順位	95.6902	
マンーホイットニーU	2231.50	
検定統計量 Z(同順位について補正)	9.924	
両側確率	P < 0.0001	

10

20

30

40

【表 1 2 A】

ROC曲線	
変数	クローン病_試験_90 クローン病試験_90
分類変数	診断_1_クローン病_0_非_クローン病_ 診断(1_クローン病_0_非_クローン病)
サンプルサイズ	263
陽性群 ^a	100 (38.02%)
陰性群 ^b	163 (61.98%)
^a 診断_1_クローン病_0_非_クローン病_=1 ^b 診断_1_クローン病_0_非_クローン病_=0	
疾患罹患率 (%)	不明
ROC曲線下面積 (AUC)	
ROC曲線下面積 (AUC)	0.865
標準誤差 ^a	0.0238
95%信頼区間 ^b	0.817 to 0.904
z統計量	15.343
有意水準P (面積=0.5)	<0.0001
^a De long et al, 1988 ^b 二項正確性	
ユーデン指数	
ユーデン指数J	0.6105
95%信頼区間 ^a	0.4833 to 0.6773
関連判断基準	>14
95%信頼区間 ^a	>11 to >21
感度	77.00
特異度	84.05
^a BC _a ブートストラップ信頼区間 (1000回反復: 乱数シード978)	

10

20

30

【0 1 1 6】

【表 1 2 B】

ROC曲線	
変数	クローン病_試験_95 クローン病_95
分類変数	診断_1_クローン病_0_非_クローン病_ 診断 (1_クローン病_0_非_クローン病)
サンプルサイズ	263
陽性群 ^a	100 (38.02%)
陰性群 ^b	163 (61.98%)
^a 診断_1_クローン病_0_非_クローン病_= 1 ^b 診断_1_クローン病_0_非_クローン病_= 0	
疾患罹患率 (%)	不明
ROC曲線下面積 (AUC)	
ROC曲線下面積 (AUC)	0.863
標準誤差 ^a	0.0247
95%信頼区間 ^b	0.816 to 0.902
z統計量	14.690
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	0.6205
95%信頼区間 ^a	0.4976 to 0.6859
関連判断基準	>7
95%信頼区間 ^a	>5 to >9
感度	78.00
特異度	84.05
^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

30

【0 1 1 7】

【表 1 3 A - 1】

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
陽性食物の数からクローン病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	1.00	0.05	0.48	1.00	0.49	10
	2	0.97	0.17	0.51	0.90	0.55	
	3	0.95	0.28	0.54	0.86	0.59	
	4	0.92	0.36	0.56	0.82	0.62	
	5	0.90	0.42	0.58	0.82	0.64	
	6	0.87	0.48	0.60	0.81	0.66	
	7	0.84	0.53	0.61	0.79	0.68	
	8	0.82	0.57	0.63	0.78	0.69	
	9	0.80	0.60	0.64	0.77	0.70	20
	10	0.78	0.64	0.66	0.77	0.71	
	11	0.77	0.68	0.68	0.77	0.72	
	12	0.76	0.71	0.69	0.77	0.73	
	13	0.74	0.73	0.71	0.76	0.73	
	14	0.73	0.76	0.72	0.76	0.74	
	15	0.71	0.78	0.74	0.76	0.74	
	16	0.69	0.79	0.74	0.74	0.74	
	17	0.67	0.81	0.75	0.73	0.74	30
	18	0.62	0.83	0.76	0.71	0.73	
	19	0.59	0.84	0.76	0.70	0.72	
	20	0.56	0.84	0.76	0.69	0.71	
	21	0.54	0.85	0.76	0.68	0.70	
	22	0.52	0.86	0.76	0.67	0.70	
	23	0.50	0.87	0.77	0.67	0.70	
	24	0.49	0.88	0.77	0.66	0.69	
	25	0.47	0.89	0.79	0.66	0.69	40
	26	0.46	0.90	0.80	0.65	0.69	
	27	0.45	0.91	0.81	0.65	0.69	
	28	0.43	0.92	0.83	0.65	0.69	
	29	0.41	0.93	0.84	0.64	0.69	
	30	0.40	0.95	0.86	0.64	0.68	
	31	0.38	0.95	0.87	0.63	0.68	
	32	0.36	0.96	0.88	0.63	0.68	

【表 1 3 A - 2】

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	
	33	0.34	0.97	0.90	0.63	0.68	
	34	0.33	0.98	0.92	0.62	0.67	
	35	0.31	0.98	0.93	0.62	0.67	
	36	0.30	1.00	1.00	0.61	0.66	10
	37	0.28	1.00	1.00	0.61	0.66	
	38	0.27	1.00	1.00	0.61	0.65	
	39	0.26	1.00	1.00	0.61	0.65	
	40	0.25	1.00	1.00	0.60	0.65	
	41	0.24	1.00	1.00	0.60	0.64	
	42	0.24	1.00	1.00	0.60	0.64	
	43	0.23	1.00	1.00	0.59	0.64	
	44	0.22	1.00	1.00	0.59	0.63	20
	45	0.21	1.00	1.00	0.59	0.63	
	46	0.21	1.00	1.00	0.59	0.63	
	47	0.20	1.00	1.00	0.59	0.63	
	48	0.19	1.00	1.00	0.58	0.62	
	49	0.18	1.00	1.00	0.58	0.62	
	50	0.18	1.00	1.00	0.58	0.61	
	51	0.17	1.00	1.00	0.58	0.61	
	52	0.16	1.00	1.00	0.58	0.61	30
	53	0.15	1.00	1.00	0.57	0.61	
	54	0.15	1.00	1.00	0.57	0.60	
	55	0.14	1.00	1.00	0.57	0.60	
	56	0.13	1.00	1.00	0.57	0.59	
	57	0.12	1.00	1.00	0.56	0.59	
	58	0.10	1.00	1.00	0.56	0.58	
	59	0.08	1.00	1.00	0.55	0.57	
	60	0.06	1.00	1.00	0.55	0.56	40
	61	0.05	1.00	1.00	0.55	0.56	
	62	0.04	1.00	1.00	0.54	0.55	
	63	0.03	1.00	1.00	0.54	0.55	
	64	0.03	1.00	1.00	0.54	0.54	
	65	0.03	1.00	1.00	0.54	0.54	
	66	0.00	1.00	1.00	0.53	0.54	
	67	0.00	1.00	1.00	0.53	0.54	
	68	0.00	1.00	1.00	0.53	0.53	50

【表 1 3 A - 3】

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
	69	0.00	1.00	1.00	0.53	0.53
	70	0.00	1.00	1.00	0.53	0.53
	71	0.00	1.00	1.00	0.53	0.53
	72	0.00	1.00	1.00	0.53	0.53
	73	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	74	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	75	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	76	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	77	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	78	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	79	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	80	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	81	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	82	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	83	0.00	1.00	.	0.53	0.53

10

20

【 0 1 2 0 】

30

【表 1 3 B - 1】

陽性を判定するためにE L I S Aシグナルの9 0パーセンタイルを使用して
陽性食物の数からクローン病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	1.00	0.11	0.33	1.00	0.38	10
	2	0.97	0.20	0.35	0.94	0.44	
	3	0.97	0.31	0.38	0.95	0.51	
	4	0.97	0.38	0.41	0.96	0.56	
	5	0.97	0.44	0.43	0.97	0.60	
	6	0.97	0.49	0.45	0.97	0.64	
	7	0.96	0.56	0.48	0.97	0.68	
	8	0.96	0.60	0.51	0.97	0.70	
	9	0.96	0.63	0.52	0.97	0.72	
	10	0.93	0.66	0.54	0.96	0.74	20
	11	0.92	0.69	0.57	0.95	0.76	
	12	0.91	0.73	0.59	0.95	0.78	
	13	0.90	0.77	0.62	0.94	0.81	
	14	0.89	0.79	0.66	0.94	0.82	
	15	0.88	0.82	0.68	0.94	0.84	
	16	0.86	0.84	0.69	0.93	0.84	
	17	0.84	0.85	0.71	0.93	0.85	
	18	0.83	0.86	0.72	0.92	0.85	30
	19	0.82	0.87	0.74	0.92	0.86	
	20	0.81	0.89	0.75	0.92	0.86	
	21	0.81	0.90	0.78	0.91	0.87	
	22	0.79	0.91	0.79	0.91	0.87	
	23	0.79	0.92	0.80	0.91	0.88	
	24	0.78	0.92	0.81	0.90	0.88	
	25	0.76	0.93	0.81	0.90	0.88	
	26	0.75	0.93	0.82	0.90	0.88	40
	27	0.73	0.93	0.83	0.89	0.87	
	28	0.72	0.94	0.83	0.89	0.87	
	29	0.70	0.94	0.83	0.88	0.87	

【 0 1 2 1 】

【表 1 3 B - 2】

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
	30	0.69	0.94	0.84	0.88	0.87
	31	0.68	0.95	0.84	0.87	0.87
	32	0.67	0.95	0.85	0.87	0.86
	33	0.65	0.95	0.85	0.86	0.86
	34	0.63	0.95	0.86	0.86	0.86
	35	0.62	0.95	0.86	0.85	0.85
	36	0.60	0.95	0.86	0.85	0.85
	37	0.58	0.96	0.86	0.84	0.85
	38	0.56	0.97	0.87	0.84	0.84
	39	0.54	0.97	0.87	0.83	0.84
	40	0.52	0.97	0.88	0.83	0.84
	41	0.52	0.97	0.88	0.82	0.83
	42	0.50	0.97	0.88	0.82	0.83
	43	0.48	0.97	0.89	0.81	0.83
	44	0.46	0.98	0.90	0.81	0.82
	45	0.45	0.98	0.91	0.80	0.82
	46	0.43	0.98	0.90	0.80	0.82
	47	0.41	0.98	0.90	0.79	0.81
	48	0.40	0.98	0.90	0.79	0.81
	49	0.38	0.98	0.90	0.79	0.80
	50	0.37	0.98	0.90	0.78	0.80
	51	0.35	0.98	0.90	0.78	0.80
	52	0.33	0.98	0.90	0.78	0.79
	53	0.33	0.98	0.90	0.77	0.79
	54	0.32	0.98	0.90	0.77	0.78
	55	0.30	0.98	0.90	0.77	0.78
	56	0.29	0.98	0.89	0.76	0.78
	57	0.28	0.98	0.89	0.76	0.78
	58	0.28	0.98	0.90	0.76	0.77
	59	0.27	0.98	0.90	0.76	0.77
	60	0.27	1.00	1.00	0.76	0.77
	61	0.26	1.00	1.00	0.76	0.77
	62	0.26	1.00	1.00	0.76	0.77
	63	0.25	1.00	1.00	0.75	0.77
	64	0.24	1.00	1.00	0.75	0.77
	65	0.22	1.00	1.00	0.75	0.76

10

20

30

40

【表 1 3 B - 3】

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
	66	0.20	1.00	1.00	0.74	0.76
	67	0.18	1.00	1.00	0.74	0.75
	68	0.15	1.00	1.00	0.73	0.74
	69	0.12	1.00	1.00	0.73	0.74
	70	0.09	1.00	1.00	0.72	0.73
	71	0.07	1.00	1.00	0.72	0.72
	72	0.07	1.00	1.00	0.71	0.72
	73	0.04	1.00	1.00	0.71	0.72
	74	0.04	1.00	1.00	0.71	0.71
	75	0.04	1.00	1.00	0.71	0.71
	76	0.04	1.00	1.00	0.71	0.71
	77	0.04	1.00	1.00	0.71	0.71
	78	0.03	1.00	1.00	0.70	0.71
	79	0.03	1.00	1.00	0.70	0.71
	80	0.03	1.00	1.00	0.70	0.71
	81	0.00	1.00	1.00	0.70	0.70
	82	0.00	1.00	1.00	0.70	0.70
	83	0.00	1.00	.	0.70	0.70

10

20

【 0 1 2 3 】

30

【表 1 4 A - 1】

陽性を判定するためにELISAシグナルの95パーセンタイルを使用して
陽性食物の数からクローン病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	1.00	0.17	0.51	1.00	0.55
	2	0.92	0.34	0.55	0.82	0.61
	3	0.87	0.46	0.58	0.80	0.65
	4	0.84	0.53	0.61	0.79	0.68
	5	0.81	0.60	0.64	0.78	0.69
	6	0.78	0.64	0.66	0.77	0.71
	7	0.76	0.69	0.68	0.76	0.72
	8	0.73	0.73	0.70	0.76	0.73
	9	0.70	0.77	0.73	0.74	0.74
	10	0.67	0.81	0.75	0.73	0.74
	11	0.63	0.83	0.76	0.72	0.73
	12	0.58	0.85	0.77	0.70	0.72
	13	0.55	0.86	0.78	0.69	0.71
	14	0.51	0.88	0.79	0.67	0.71
	15	0.50	0.89	0.79	0.67	0.70
	16	0.47	0.90	0.81	0.66	0.70
	17	0.45	0.91	0.82	0.66	0.70
	18	0.44	0.93	0.83	0.65	0.70
	19	0.42	0.93	0.86	0.65	0.69
	20	0.39	0.95	0.88	0.64	0.69
	21	0.38	0.96	0.90	0.64	0.68
	22	0.35	0.98	0.92	0.63	0.68
	23	0.33	0.98	0.94	0.63	0.68
	24	0.31	1.00	1.00	0.62	0.67
	25	0.29	1.00	1.00	0.62	0.67
	26	0.28	1.00	1.00	0.61	0.66
	27	0.26	1.00	1.00	0.61	0.65
	28	0.24	1.00	1.00	0.60	0.65
	29	0.24	1.00	1.00	0.60	0.65
	30	0.23	1.00	1.00	0.60	0.64
	31	0.22	1.00	1.00	0.59	0.64
	32	0.21	1.00	1.00	0.59	0.63

10

20

30

40

【表 1 4 A - 2】

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	
	33	0.20	1.00	1.00	0.59	0.63	
	34	0.19	1.00	1.00	0.59	0.62	
	35	0.18	1.00	1.00	0.58	0.62	
	36	0.18	1.00	1.00	0.58	0.62	10
	37	0.17	1.00	1.00	0.58	0.61	
	38	0.17	1.00	1.00	0.58	0.61	
	39	0.16	1.00	1.00	0.58	0.61	
	40	0.16	1.00	1.00	0.57	0.61	
	41	0.15	1.00	1.00	0.57	0.60	
	42	0.15	1.00	1.00	0.57	0.60	
	43	0.14	1.00	1.00	0.57	0.60	
	44	0.14	1.00	1.00	0.57	0.59	20
	45	0.13	1.00	1.00	0.57	0.59	
	46	0.11	1.00	1.00	0.56	0.59	
	47	0.11	1.00	1.00	0.56	0.58	
	48	0.09	1.00	1.00	0.56	0.58	
	49	0.08	1.00	1.00	0.55	0.57	
	50	0.06	1.00	1.00	0.55	0.56	
	51	0.05	1.00	1.00	0.55	0.56	
	52	0.03	1.00	1.00	0.54	0.55	30
	53	0.03	1.00	1.00	0.54	0.55	
	54	0.03	1.00	1.00	0.54	0.54	
	55	0.02	1.00	1.00	0.54	0.54	
	56	0.00	1.00	1.00	0.54	0.54	
	57	0.00	1.00	1.00	0.53	0.54	
	58	0.00	1.00	1.00	0.53	0.53	
	59	0.00	1.00	1.00	0.53	0.53	
	60	0.00	1.00	1.00	0.53	0.53	
	61	0.00	1.00	1.00	0.53	0.53	40
	62	0.00	1.00	1.00	0.53	0.53	
	63	0.00	1.00	1.00	0.53	0.53	
	64	0.00	1.00	1.00	0.53	0.53	
	65	0.00	1.00	1.00	0.53	0.53	
	66	0.00	1.00	.	0.53	0.53	
	67	0.00	1.00	.	0.53	0.53	
	68	0.00	1.00	.	0.53	0.53	

【表 1 4 A - 3】

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
	69	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	70	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	71	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	72	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	73	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	74	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	75	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	76	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	77	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	78	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	79	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	80	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	81	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	82	0.00	1.00	.	0.53	0.53
	83	0.00	1.00	.	0.53	0.53

10

20

【 0 1 2 6 】

【表 1 4 B - 1】

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
陽性食物の数からクローン病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	0.97	0.20	0.35	0.95	0.43
	2	0.96	0.36	0.40	0.96	0.55
	3	0.96	0.50	0.46	0.97	0.64
	4	0.96	0.61	0.52	0.97	0.71
	5	0.92	0.68	0.56	0.95	0.75
	6	0.90	0.73	0.60	0.94	0.79
	7	0.89	0.78	0.63	0.94	0.81
	8	0.88	0.81	0.67	0.94	0.83
	9	0.87	0.84	0.71	0.94	0.85
	10	0.86	0.86	0.73	0.93	0.86
	11	0.84	0.88	0.75	0.93	0.87
	12	0.82	0.89	0.77	0.92	0.87
	13	0.79	0.91	0.78	0.91	0.87
	14	0.75	0.92	0.79	0.90	0.87
	15	0.73	0.92	0.80	0.89	0.86
	16	0.71	0.93	0.81	0.88	0.86
	17	0.70	0.94	0.82	0.88	0.86
	18	0.68	0.94	0.83	0.87	0.86
	19	0.67	0.95	0.83	0.87	0.86
	20	0.65	0.95	0.84	0.86	0.86
	21	0.64	0.95	0.85	0.86	0.85
	22	0.62	0.95	0.86	0.85	0.85
	23	0.59	0.96	0.87	0.85	0.85
	24	0.57	0.97	0.88	0.84	0.84
	25	0.54	0.97	0.89	0.83	0.84
	26	0.52	0.97	0.89	0.82	0.83
	27	0.49	0.98	0.90	0.82	0.83
	28	0.47	0.98	0.91	0.81	0.82
	29	0.44	0.98	0.91	0.80	0.82
	30	0.42	0.98	0.92	0.80	0.82
	31	0.40	0.98	0.92	0.79	0.81

10

20

30

40

【表 1 4 B - 2】

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
	32	0.38	0.98	0.91	0.79	0.81
	33	0.37	0.98	0.91	0.79	0.80
	34	0.36	0.98	0.91	0.78	0.80
	35	0.34	0.98	0.91	0.78	0.80
	36	0.33	0.98	0.91	0.78	0.79
	37	0.33	0.98	0.91	0.77	0.79
	38	0.32	0.98	0.91	0.77	0.79
	39	0.32	0.98	0.91	0.77	0.79
	40	0.31	0.98	0.91	0.77	0.79
	41	0.31	0.98	0.91	0.77	0.78
	42	0.30	0.98	0.91	0.77	0.78
	43	0.30	0.99	0.91	0.77	0.78
	44	0.29	1.00	1.00	0.76	0.78
	45	0.29	1.00	1.00	0.76	0.78
	46	0.28	1.00	1.00	0.76	0.78
	47	0.27	1.00	1.00	0.76	0.78
	48	0.26	1.00	1.00	0.76	0.77
	49	0.25	1.00	1.00	0.76	0.77
	50	0.24	1.00	1.00	0.75	0.77
	51	0.23	1.00	1.00	0.75	0.77
	52	0.22	1.00	1.00	0.75	0.76
	53	0.21	1.00	1.00	0.75	0.76
	54	0.21	1.00	1.00	0.74	0.76
	55	0.19	1.00	1.00	0.74	0.76
	56	0.18	1.00	1.00	0.74	0.75
	57	0.16	1.00	1.00	0.73	0.75
	58	0.14	1.00	1.00	0.73	0.74
	59	0.13	1.00	1.00	0.73	0.74
	60	0.12	1.00	1.00	0.73	0.74
	61	0.11	1.00	1.00	0.72	0.73
	62	0.10	1.00	1.00	0.72	0.73
	63	0.08	1.00	1.00	0.72	0.73
	64	0.07	1.00	1.00	0.71	0.72
	65	0.07	1.00	1.00	0.71	0.72
	66	0.04	1.00	1.00	0.71	0.71
	67	0.04	1.00	1.00	0.71	0.71

10

20

30

40

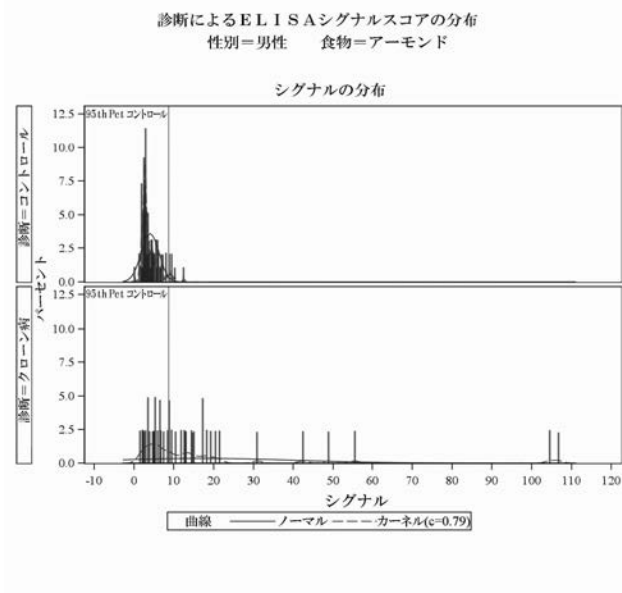
【表 1 4 B - 3】

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
	68	0.04	1.00	1.00	0.71	0.71
	69	0.04	1.00	1.00	0.71	0.71
	70	0.03	1.00	1.00	0.70	0.71
	71	0.03	1.00	1.00	0.70	0.71
	72	0.03	1.00	1.00	0.70	0.71
	73	0.03	1.00	1.00	0.70	0.71
	74	0.03	1.00	1.00	0.70	0.71
	75	0.03	1.00	1.00	0.70	0.71
	76	0.03	1.00	1.00	0.70	0.70
	77	0.00	1.00	1.00	0.70	0.70
	78	0.00	1.00	1.00	0.70	0.70
	79	0.00	1.00	1.00	0.70	0.70
	80	0.00	1.00	1.00	0.70	0.70
	81	0.00	1.00	1.00	0.70	0.70
	82	0.00	1.00	.	0.70	0.70
	83	0.00	1.00	.	0.70	0.70

10

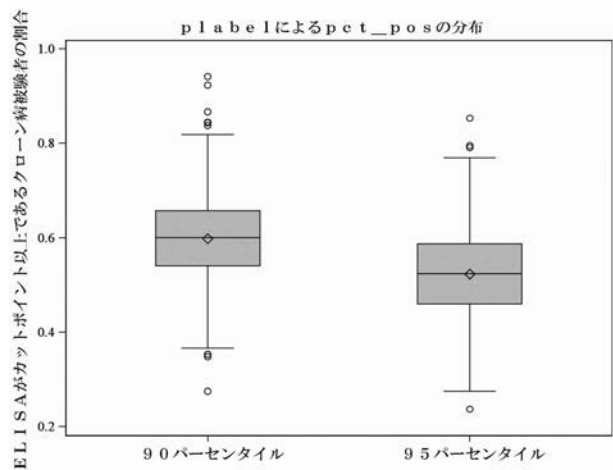
20

【図 1 A】

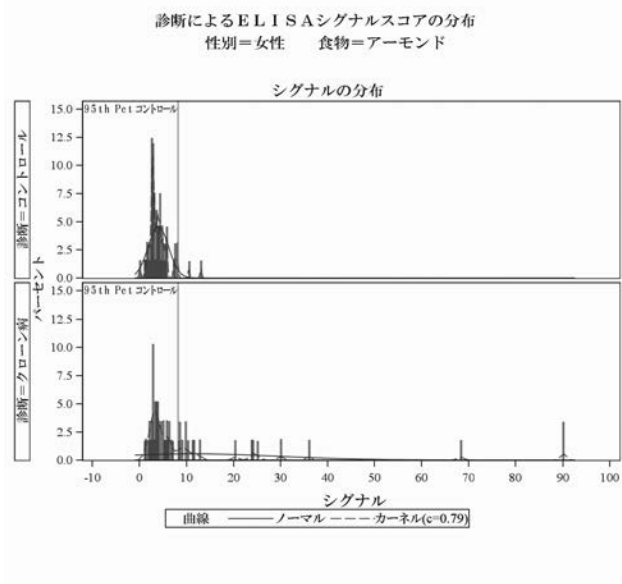


【図 1 B】

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クローン病被験者の割合の分布
性別=男性 食物=アーモンド

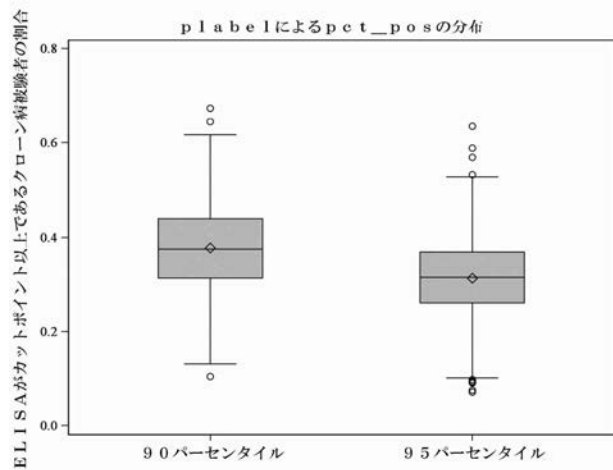


【図 1 C】

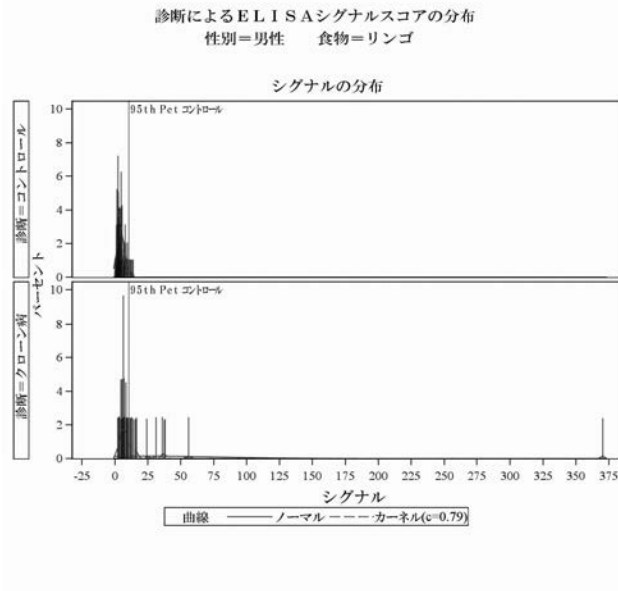


【図 1 D】

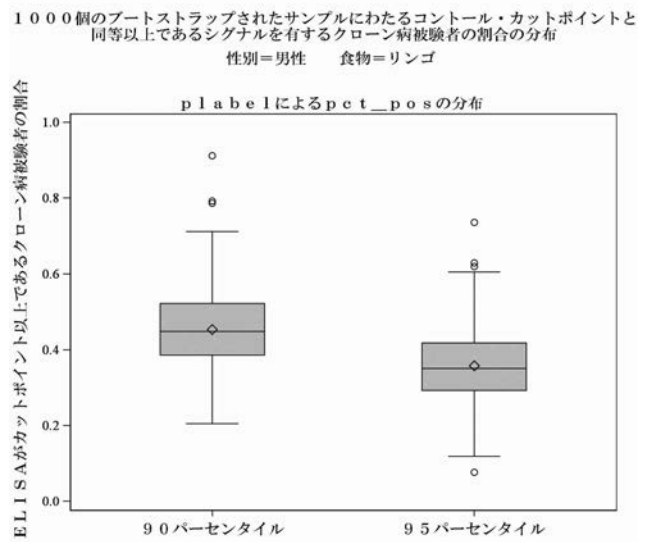
1000個のブートストラップされたサンプルにわたるコントロール・カットポイントと同等以上であるシグナルを有するクローン病被験者の割合の分布
性別=女性 食物=アーモンド



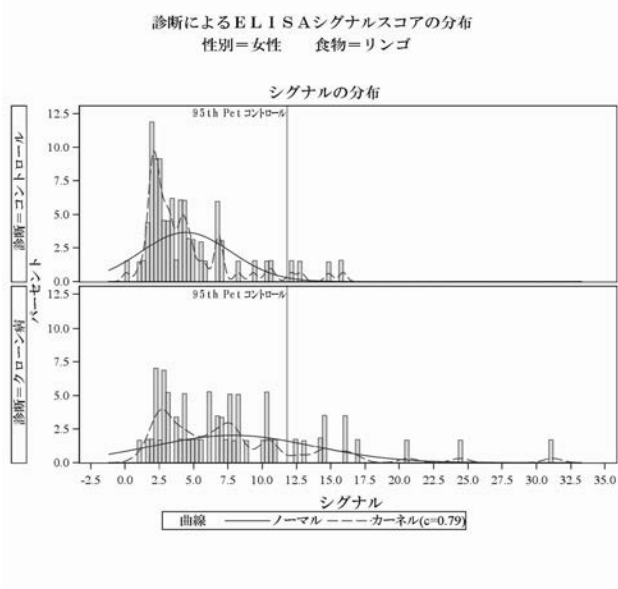
【図 2 A】



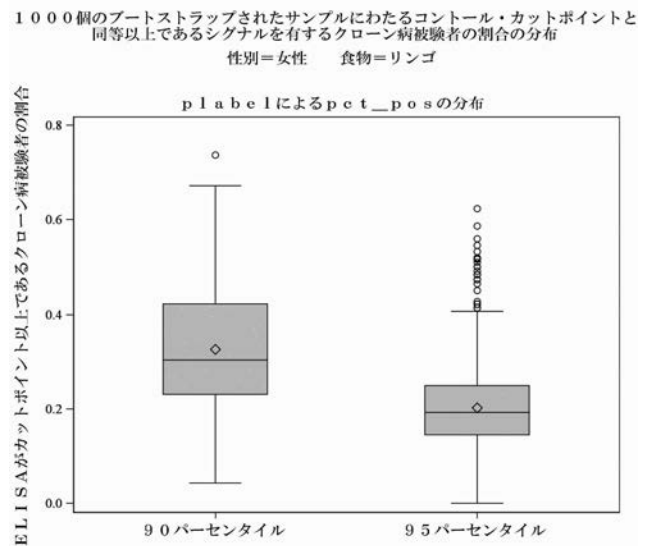
【図 2 B】



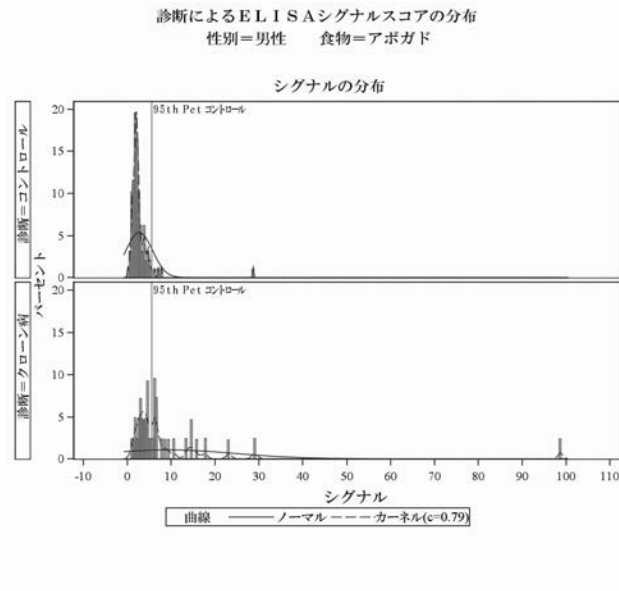
【図 2 C】



【図 2 D】

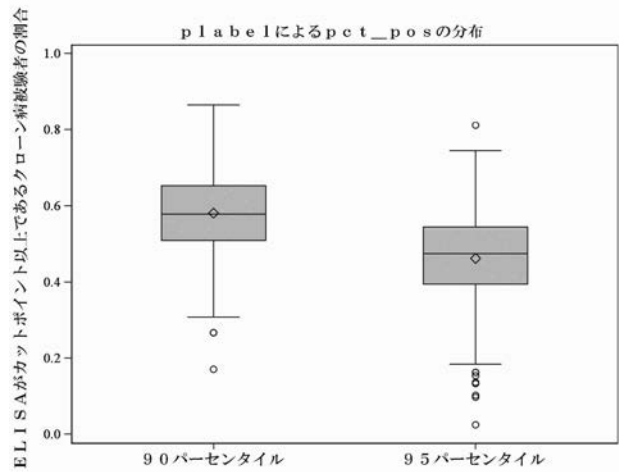


【図 3 A】

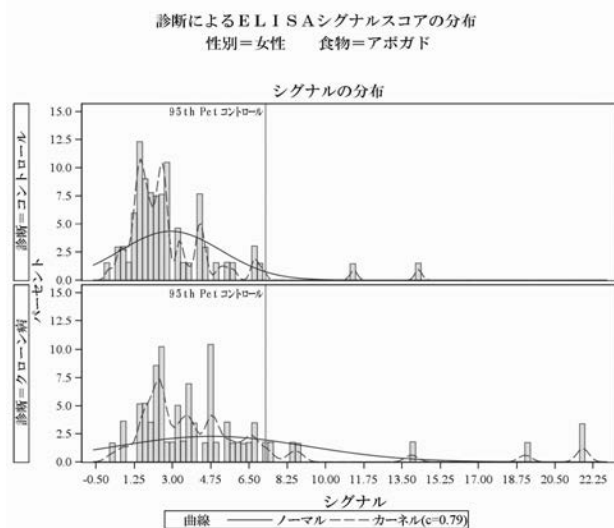


【図 3 B】

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クローン病被験者の割合の分布
性別=男性 食物=アボガド

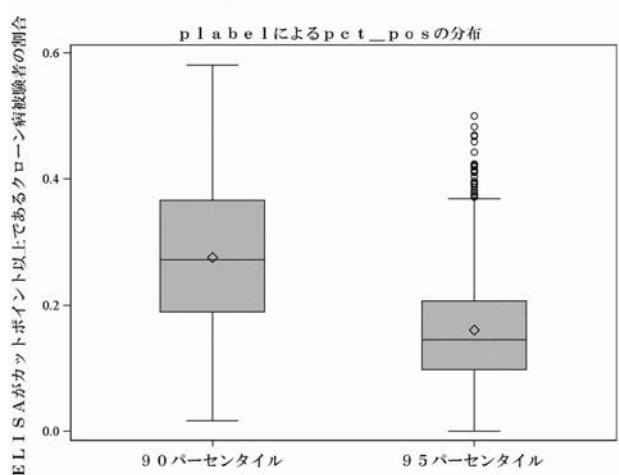


【図 3 C】

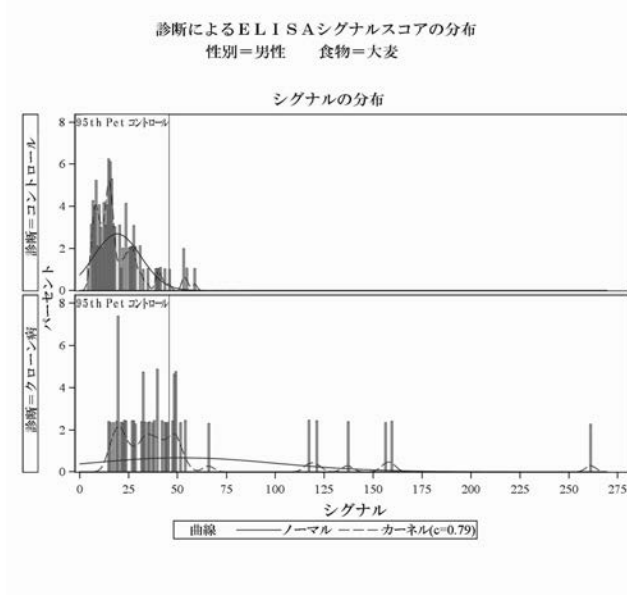


【図 3 D】

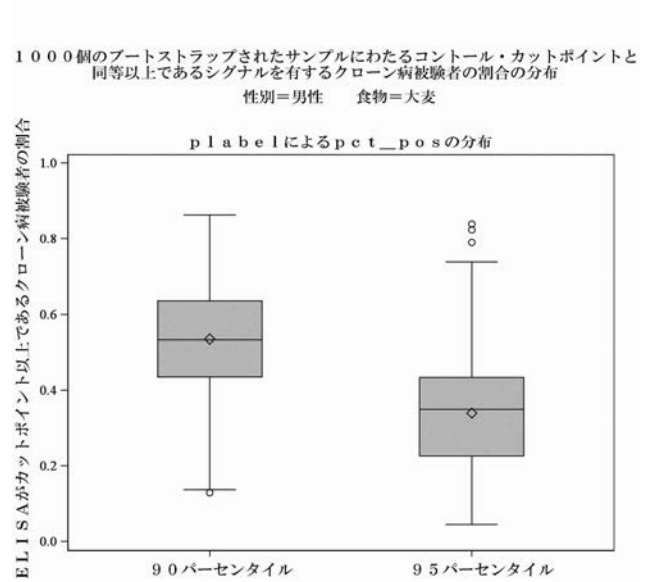
1000個のブートストラップされたサンプルにわたるコントロール・カットポイントと同等以上であるシグナルを有するクローン病被験者の割合の分布
性別=女性 食物=アボガド



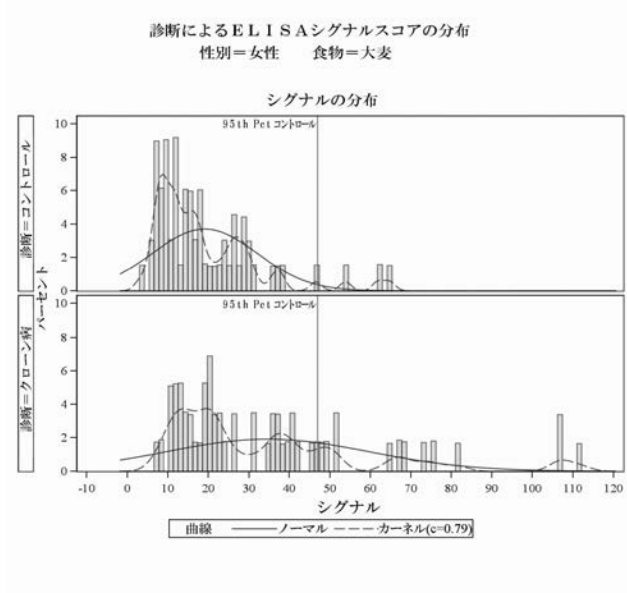
【図 4 A】



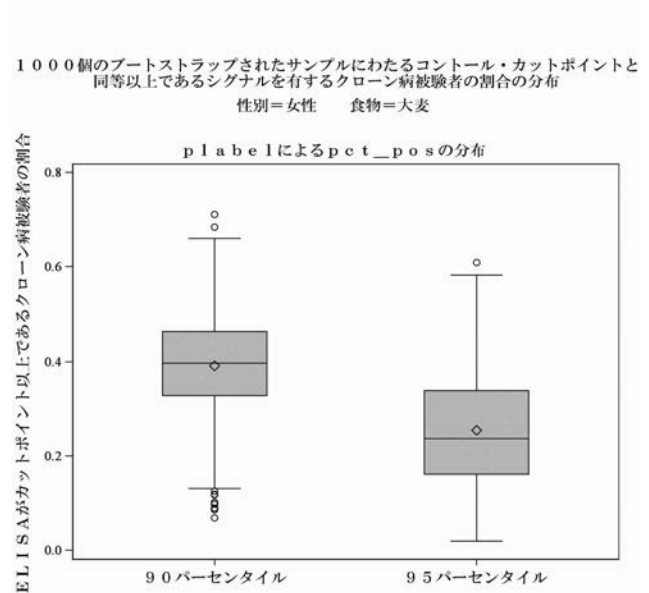
【図 4 B】



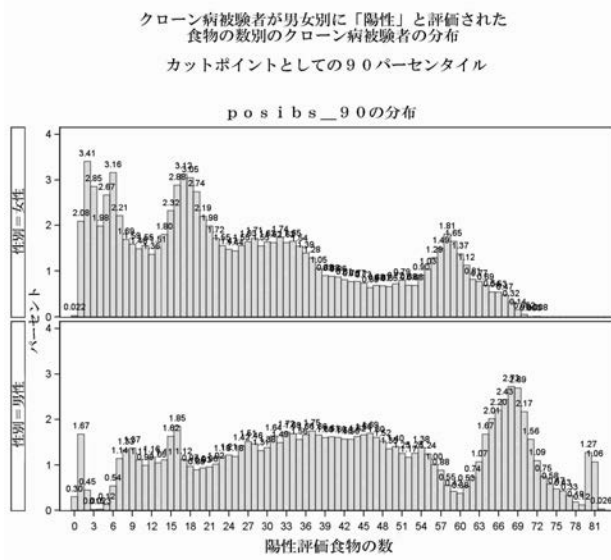
【図 4 C】



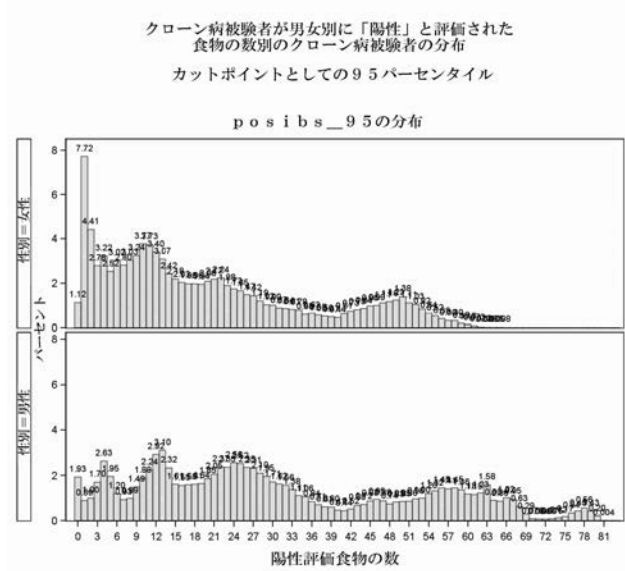
【図 4 D】



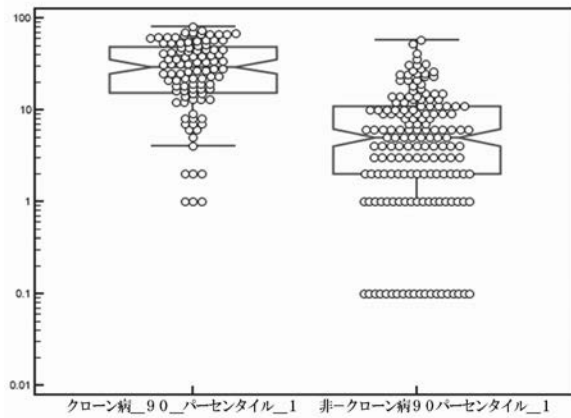
【図 5 A】



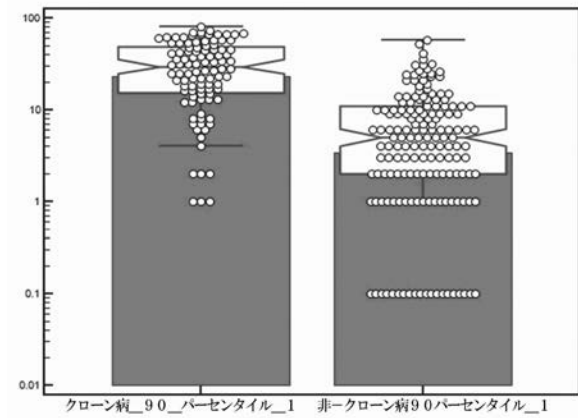
【図 5 B】



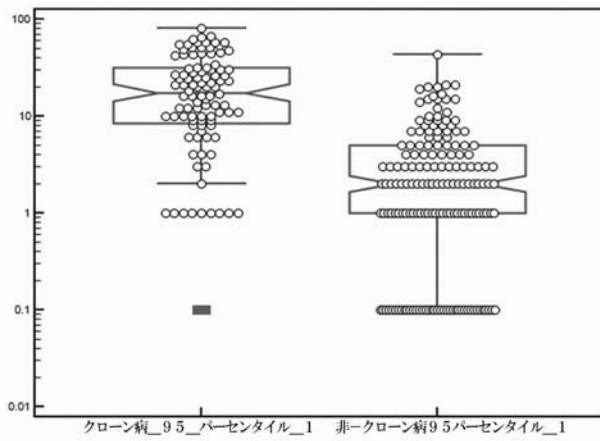
【図 6 A】



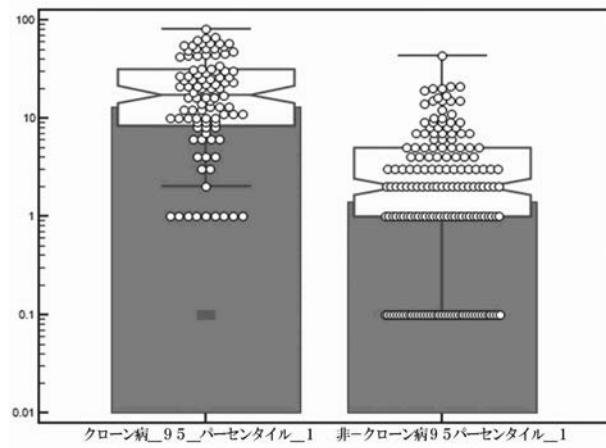
【図 6 B】



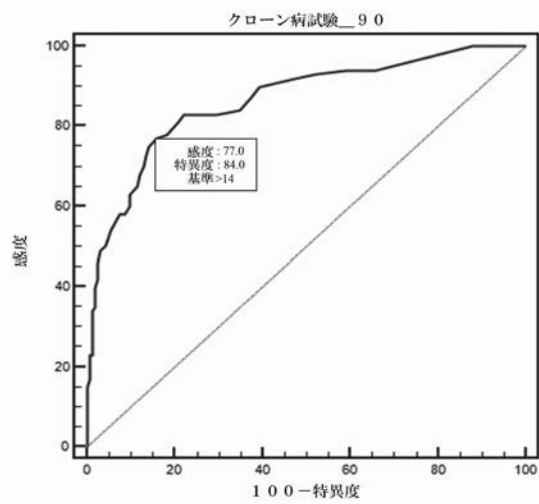
【図 6 C】



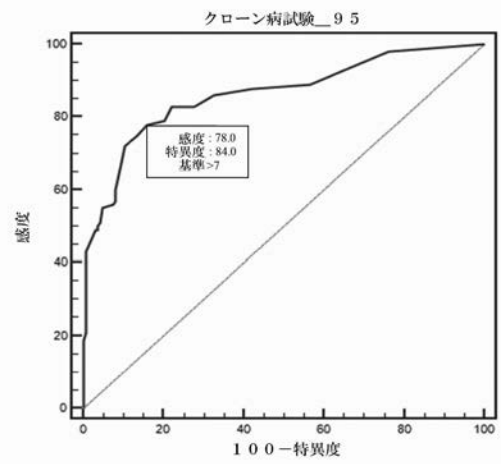
【図 6 D】



【図 7 A】



【図 7 B】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/028666
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N 33/543(2006.01)i, G01N 33/564(2006.01)i, G01N 33/544(2006.01)i, G01N 33/68(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N 33/543; C12Q 1/02; G01N 33/566; A61K 39/00; C07K 16/18; G01N 33/53; C07K 14/415; C07K 16/16; C12M 3/00; G01N 33/564; G01N 33/544; G01N 33/68		
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: Crohn's Disease, inflammatory bowel disease, food, intolerance, p value, gender, age, IgG, ELISA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006-0013773 A1 (POWER, L. W.) 19 January 2006 See paragraphs [0138], [0139], [0141], [0142], [0145]; and claims 16, 18.	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 2010-0227340 A1 (ROZENSHTEYN, A. 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
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 August 2017 (08.08.2017)		Date of mailing of the international search report 08 August 2017 (08.08.2017)
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 CHO, Ki Yun Telephone No. +82-42-481-5655

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/028666

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 2012-0058497 A1 (SUGA, Y. et al.) 08 March 2012 See claims 1-15.	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 2014-0348935 A1 (SIMON, M. R.) 27 November 2014 See claims 1, 10.	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 2007-0122840 A1 (COUSINS, P. D. G.) 31 May 2007 See claims 42-51.	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

International application No.

PCT/US2017/028666

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 the extra sheet
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2017/028666

Claims Nos.: 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 99

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2017/028666

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006-0013773 A1	19/01/2006	US 7601509 B2	13/10/2009
US 2010-0227340 A1	09/09/2010	WO 2009-035529 A1	19/03/2009
US 2012-0058497 A1	08/03/2012	CN 102341705 A	01/02/2012
		CN 102341705 B	19/08/2015
		JP 5660027 B2	28/01/2015
		KR 10-2011-0131262 A	06/12/2011
		WO 2010-101255 A1	10/09/2010
US 2014-0348935 A1	27/11/2014	US 2011-0305753 A1	15/12/2011
		US 2016-0145353 A1	26/05/2016
		US 2016-0319039 A1	03/11/2016
		US 8709413 B2	29/04/2014
		US 9273129 B2	01/03/2016
		US 9409996 B2	09/08/2016
US 2007-0122840 A1	31/05/2007	AU 2004-236863 A1	18/11/2004
		CA 2524579 A1	18/11/2004
		EP 1623233 A1	08/02/2006
		WO 2004-099785 A1	18/11/2004

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, 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, TZ

(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