

(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2009-524014
(P2009-524014A)

(43) 公表日 平成21年6月25日(2009.6.25)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	D 4 C 6 O 1
GO 1 N 33/573 (2006.01)	GO 1 N 33/573	A
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00	N
A 6 1 B 8/06 (2006.01)	A 6 1 B 8/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁)

(21) 出願番号	特願2008-549934 (P2008-549934)	(71) 出願人	505359506 パーキンエルマー・エルエーワークス・インコ ーポレーテッド アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02 451・ウォルトハム・ウインター・スト リート・940
(86) (22) 出願日	平成19年1月17日 (2007.1.17)	(74) 代理人	100100549 弁理士 川口 嘉之
(85) 翻訳文提出日	平成19年12月27日 (2007.12.27)	(74) 代理人	100090516 弁理士 松倉 秀実
(86) 國際出願番号	PCT/GB2007/000123	(74) 代理人	100108622 弁理士 和久田 純一
(87) 國際公開番号	W02007/083099	(74) 代理人	100089244 弁理士 遠山 勉
(87) 國際公開日	平成19年7月26日 (2007.7.26)		
(31) 優先権主張番号	0600916.1		
(32) 優先日	平成18年1月17日 (2006.1.17)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 子癇前症の検出及び予測

(57) 【要約】

本明細書中に記載の技術は、子癇前症 (P E) の検出方法又は予測方法に関する。本明細書中に記載の技術はまた、P E の検出方法又は予測方法を実施するための診断キット等の商用パッケージに関する。特に、本明細書中に記載の技術は、生化学マーカーレベルの決定による子癇前症の予測方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壊死因子 受容体 1 (s T N F R 1) レベル及びマトリックスマタロプロテイナーゼ - 9 (M M P - 9) レベルを決定することを含む、子癇前症 (P E) の予測方法。

【請求項 2】

1つ又は複数の血流力学的変数を測定することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記被検者から得られる子宮動脈波形中の拡張期切痕の存在を決定することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記子宮動脈波形はドップラー超音波によって得られる、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

標準的方法によって前記被検者の血圧を決定することを更に含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記被検者の収縮期血圧 (S B P) が決定される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記被検者の平均動脈圧 (M A P) が決定される、請求項 5 又は 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記母系サンプル中の胎盤成長因子 (P L G F) レベルを決定することをさらに含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 9】

前記母系サンプル中のプラスミノゲンアクチベーターインヒビター - 2 (P A I - 2) レベルを決定することをさらに含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

レプチン、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター - 1 (P A I - 1) 、総胎盤成長因子 (P L G F) 、及び細胞間接着分子 - 1 (I C A M) のうちの 1 つ又は複数のマーカーのレベルを決定することをさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記母系サンプルは血液である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記母系サンプルは 12 週 ~ 38 週の間で採取される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記母系サンプルは 20 週 ~ 36 週の間で採取される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壊死因子 受容体 1 (s T N F R 1) レベル及びマトリックスマタロプロテイナーゼ - 9 (M M P - 9) レベルを決定することを含み、低 M M P - 9 及び高 s T N F R 1 によって陽性と予測される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 15】

被検者から得られる母系サンプル中の M M P - 9 レベル及び s T N F R 1 レベルを決定すること、及び前記被検者から得られる子宮動脈波形中の拡張期切痕の存否を決定することを含み、高 s T N F R 1 、低 M M P - 9 、及び切痕の存在によって陽性と予測される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 16】

被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壊死因子 受容体 1 (s T N F R 1) レベル及び胎盤成長因子 (P L G F) レベルを決定することを含み、高 s T N F R 1 及び低 P L G F によって陽性と予測される、子癇前症 (P E) の予測方法。

50

【請求項 17】

被検者から得られる母系サンプル中の s T N F R 1 レベル及び P L G F レベルを決定すること、及び前記被検者から得られる子宮動脈波形中の拡張期切痕の存否を決定することを含み、高 s T N F R 1 、低 P L G F 、及び切痕の存在によって陽性と予測される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壞死因子 受容体 1 (s T N F R 1) レベル、マトリックスメタロプロテイナーゼ - 9 (M M P - 9) レベル、及び胎盤成長因子 (P L G F) レベルを決定することを含み、高 s T N F R 1 、低 M M P - 9 及び低 P L G F によって陽性と予測される、請求項 16 に記載の方法。

10

【請求項 19】

被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壞死因子 受容体 1 (s T N F R 1) レベル、マトリックスメタロプロテイナーゼ - 9 (M M P - 9) レベル、及びプラスミノゲンアクチベーターインヒビター - 2 (P A I - 2) レベルを決定することを含み、高 s T N F R 1 、低 M M P - 9 及び低 P A I - 2 によって陽性と予測される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 20】

被検者から得られる母系サンプル中のマトリックスメタロプロテイナーゼ - 9 (M M P - 9) レベル、可溶性組織壞死因子 受容体 1 (s T N F R 1) レベル、及び前記被検者の収縮期血圧 (S B P) レベルを決定することを含み、低 M M P - 9 、高 s T N F R 1 、及び高 S B P によって陽性と予測される、請求項 6 に記載の方法。

20

【請求項 21】

被検者から得られる母系サンプル中のマトリックスメタロプロテイナーゼ - 9 (M M P - 9) レベル、可溶性組織壞死因子 受容体 1 (s T N F R 1) レベル、及び前記被検者の平均動脈圧 (M A P) レベルを決定することを含み、低 M M P - 9 、高 s T N F R 1 、及び高 M A P によって陽性と予測される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 22】

被検者から得られる母系サンプル中のマトリックスメタロプロテイナーゼ - 9 (M M P - 9) レベル、可溶性組織壞死因子 受容体 1 (s T N F R 1) レベル、及びレブチンレベルを決定することを含み、低 M M P - 9 、高 s T N F R 1 、及び高レブチンによって陽性と予測される、請求項 10 に記載の方法。

30

【請求項 23】

被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壞死因子 受容体 1 (s T N F R 1) レベル、マトリックスメタロプロテイナーゼ - 9 (M M P - 9) レベル、及び総 P L G F レベルを決定することを含み、高 s T N F R 1 、低 M M P - 9 、及び低総 P L G F によって陽性と予測される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 24】

被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壞死因子 受容体 1 (s T N F R 1) レベル、マトリックスメタロプロテイナーゼ - 9 (M M P - 9) レベル、及びプラスミノゲン活性化インヒビター - 1 (P A I - 1) レベルを決定することを含み、高 s T N F R 1 、低 M M P - 9 、及び高 P A I - 1 によって陽性と予測される、請求項 10 に記載の方法。

40

【請求項 25】

被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壞死因子 受容体 1 (s T N F R 1) レベル、マトリックスメタロプロテイナーゼ - 9 (M M P - 9) レベル、及び I C A M レベルを決定することを含み、高 s T N F R 1 、低 M M P - 9 、及び高 I C A M によって陽性と予測される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 26】

被検者から得られる母系サンプル中の胎盤成長因子 (P L G F) レベル、マトリックスメタロプロテイナーゼ - 9 (M M P - 9) レベル、可溶性組織壞死因子 受容体 1 (s T

50

N F R 1) レベル、及びプラスミノゲン活性化インヒビター - 2 (P A I - 2) レベルを決定すること、及び、前記被検者から得られる子宮動脈波形中の拡張期切痕の存在及び該被検者の収縮期血圧 (S B P) を決定することを含み、低 P L G F 、低 M M P - 9 、高 S T N F R 1 、低 P A I - 2 、高 S B P 、及び切痕の存在によって陽性と予測される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法を実施するための診断キットであって、測定される前記マーカーのレベルを決定するために必要な試薬を備える診断キット。

【請求項 28】

被検者由来の子宮動脈波形を得るための装置をさらに備える、請求項 27 に記載のキット。

10

【請求項 29】

被検者由来の収縮期血圧 (S B P) 又は平均動脈圧 (M A P) を得るための装置をさらに備える、請求項 27 又は 28 に記載のキット。

【請求項 30】

前記被検者の子癇前症リスクレベルを計算するためのアルゴリズムを使用してプログラミングされている電子デバイスをさらに備える、請求項 14 ~ 29 のいずれか一項に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本明細書中に記載の技術は、子癇前症 (P E) の検出方法又は予測方法に関する。本明細書中に記載の技術はまた、 P E の検出方法又は予測方法を実施するための診断キット等の商用パッケージに関する。

【背景技術】

【0002】

P E はすべての妊婦の 4 % に影響を及ぼし、英国、米国、及び他の国家における妊産婦死亡の主な原因である。この疾患又は発症の兆しは、選択的未熟分娩の最大原因であり、全未熟児出産の約 15 % を占める。英國国立臨床研究所 (UK National Institute for Clinical Excellence) (N I C E) は、出産前のテラーメード治療を行うために、女性は妊娠早期に子癇前症 (P E) リスクを評価することを推奨している。管理のための重要な原則は、子癇前症の女性を同定することであり、それにより、適切な監視 (通常、入院患者) 及び診療行為 (通常、出産) を開始することできる。世界中の国に類似のガイドラインが存在する。

30

【0003】

国際妊娠高血圧会議 (the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) のガイドライン (Davey et al., Am. J. Obstet Gynecol; 158: 892-98, 1988) に従って、タンパク尿を伴う妊娠性高血圧 (以前は正常血圧の女性) を P E と定義し、又はタンパク尿を伴う重症妊娠性高血圧 (慢性高血圧症の女性) を重症 P E と定義する。慢性高血圧症の女性について、新たなタンパク尿の発症により、多重 P E が定義される。少なくとも 4 時間毎に 90 mmHg 以上の拡張期血圧の 2 回の記録、及び少なくとも 4 時間毎に 110 mmHg 以上の重篤な血圧、又は少なくとも 120 mmHg の拡張期血圧の 1 回の記録で妊娠高血圧症と定義する。24 時間に 300 mg 以上のタンパク質の排泄又は 24 時間の回収が利用できない場合の中間尿のディップスティック分析若しくはカテーテル尿検体についての 2+ 以上の値の 2 回の記録でタンパク尿と定義する。女性は、以前に正常血圧であった女性又は妊娠 20 週前に慢性高血圧症であった女性に分類される。したがって P E の検出は、主に、妊婦の血圧測定及びタンパク尿試験を使用して行われる。罹患した女性及び早産児に対するこれらの手順及び治療に医療財源を割くことが強く要求されている。女性のリスクを正確に判定することにより、妊婦管理コストを劇的に減少させることができる。

40

50

【0004】

P E (未熟分娩以外) の広く使用されている治療法はないが、広く使用されていないが、妊娠 16 週以降のビタミン C 及びビタミン E の栄養補助食品を投与された高い P E リスクの女性の P E の発症が有意に減少したことが記載されている (Chappell et al., The Lancet, 354, 810-816, 1999; 及び Rumbold & Crowther, Vitamin C supplementation in pregnancy (Cochrane Review, 2002, updated 2004))。メタ分析により、低用量のアスピリンが P E の発生率を 15 % 減少させるのに有効であることも示唆される (Duley et al., Cochrane Review, 2004)。ビタミン C 及びビタミン E の栄養補助食品の多数の他の試験は、国際的に進行中である。したがって、安価且つ安全で、広く利用可能な診療が有効であると近々証明される可能性が高い。

10

【0005】

より正確且つ確固たる女性のリスク判定は、これらの予防的治療から利益を得る可能性が最も高い女性を標的とするであろう。リスクがより低いと同定された女性は、妊婦管理をあまり集中せず、且つ費用を安くすることができる。さらに、P E リスクのある女性の正確な予測により、医療財源を最もリスクの高い女性に回すことができ、それにより、低リスクの女性の出生前外来 (antenatal visit) の軽減によって医療費を大幅に節約することができるだろう。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

広く受け入れられた P E の早期の発見又は予測方法は存在しない。上記のように、疾患過程が十分に定着している場合、血圧が上昇し、尿中タンパク質が検出される。後に P E を発症する女性におけるドップラー超音波による子宮動脈への血流異常の検出がいくつかの予測に使用されてきているが、この異常は比較的非特異的であることが見出されており、この理由のために、日常的な臨床上の診療で適用されていない。

20

【0007】

いくつかの血漿 / 尿生化学マーカーがこの疾患過程で異常であることを示しているにも関わらず、1つのマーカーも予測のための指標としての使用に十分な感度を示すと証明されていない。例えば、P E の予測のための指標としての胎盤成長因子 (PLGF) のみの使用が提唱されているが、このマーカーの予測能力を何らかの確実性をもって判定することができなかった。例えば、国際公開 WO 98 / 28006 号は、P E の発症を予測するために PLGF 単独、又は血管内皮成長因子 (VEGF) と組み合わせた検出を提案している。

30

【0008】

さらに、母体血の P A I - 1 / P A I - 2 比に対するビタミン補給の効果が以前に開示されており (Chappell et al., 1999, Lancet, 354, 810-816)、他には確立された P E における P A I - 1 / P A I - 2 の上昇 (Reith et al., 1993, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 100, 370-4)、及び後に P E を発症した女性における P A I - 1 の上昇 (Halligan et al., 1994, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 101, 488-92) が報告されている。PLGF は、確立された P E を罹患した女性で減少することが示されており (Torry et al., 1998, American Journal of Obstetrics and Gynaecology, 179, 1539-44)、疾患発症前に低いことが示唆される。レプチンは、正常な妊婦の妊娠期間に伴って増加することが見出されている (Highman et al., 1998, American Journal of Obstetrics and Gynaecology, 178, 1010-5)。レプチンは確立された P E でさらに上昇することも示されており、最初の報告は、Mise et al., Journal of Endocrinology and Metabolism, 83, 3225-9, 1998 によって公表されている。さらに、Anim-Nyame et al., Hum. Reprod., 15, 2033-6, 2000 は、P E 前のレプチン濃度の上昇が臨床的に明らかであることを示している。この所見は、Chappell et al., (American Journal of Obstetrics and Gynaecology 2002; 187(1): 127-36) によって報告されており、これには、ビタミン補給が P E リスクのある女性における血漿レプチンを減少させることも示されている。

40

50

。

【0009】

国際公開WO02/37120号及びChappell et al., (American Journal of Obstetrics and Gynaecology 2002; 187(1): 127-36)では、感度及び特異性が良好なPEの予測試験が開示されている。この試験は、特異的血液マーカーのみ(すなわち、PLGF)、PAI-2、PAI-1とPAI-2との比、及びレプチンの少なくとも1つとの組み合わせに基づく。例えば、アルゴリズム10g_e(PLGF)-3×(PAI-1/PAI-2)を使用した妊娠24週で88%の特異性と80%の感度が得られるという結果が得られた。

【0010】

10 血流力学マーカーとの、又は血流力学マーカーを除いた、生化学マーカーの一定の組み合わせによってPEの予測方法が改善されることがここで認められた。特に、2つ以上の特定の生化学マーカー、任意選択的に、1つ若しくは複数の生化学マーカー及び/又は1つ若しくは複数の血流力学マーカーを含む組合せが、PEの初期の検出又は予測に効果的である。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本明細書中に記載の技術は、生化学マーカーのレベルの決定による子癇前症の予測方法を提供する。1つの態様では、子癇前症(PE)の予測方法は、被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壞死因子受容体1(sTNF R1)レベル及びマトリックスマタロプロテイナーゼ-9(MMP-9)レベルを決定することを含む。別の態様では、PEの予測方法は、被検者から得られる母系サンプル中のsTNF R1レベル及び胎盤成長因子(PLGF)レベルを決定することを含む。

20

【0012】

上記の決定により、高い特異性及び感度で個体がPEを発症する可能性を判定することが可能であることが見出された。この方法で陰性と同定された真の陰性(PEを発症しない女性)の比率を特異性と定義する。この方法で陽性と同定された真の陽性(PEを発症する女性)の比率を感度と定義する。

【0013】

子宮動脈波形における拡張期切痕の存在により、PEが予測される。高い収縮期血圧及び拡張期血圧(SBP及びDBP)の値並びに平均動脈圧(MAP)もまた、続発性PE(subsequent PE)を示す。したがって、1つ又は複数の生化学マーカーを使用したPEの予測方法は、1つ又は複数の血流力学的変数を測定することをさらに含むことができる。血流力学的変数は、PEに関連する任意のパラメータ又は異常であり得る。例えば、血流力学的変数は、拡張期切痕又は異常な耐性指数(resistance index)等の、被検者から得られた子宮動脈波形の任意のパラメータ又は異常(例えば、異常な耐性指数(R1)又は拍動指数(pulsatility index)(P1))であり得る。血流力学的変数は、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)又は平均動脈圧(MAP、DBP+(SBP-DBP)/3として定義される)等の血圧であり得る。例えば、被検者の収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、又は平均動脈圧(MAP、DBP+(SBP-DBP)/3として定義される)を決定することができる。被検者の血圧を正確に決定することができる任意の既知の技術を使用して、被検者の血圧を決定することができる。被検者の血圧をさらに決定することにより、方法の特異性及び感度がさらに改善される。被検者の血圧は、被検者から得られる血圧データの再調査又は分析によって決定することができる。

30

【0014】

本明細書中に記載のPEの予測方法は、被検者から得られる子宮動脈波形中の拡張期切痕の存在を決定することをさらに含み得る。拡張期切痕の存在をさらに決定することにより、本方法の特異性及び感度がさらに改善される。子宮動脈波形を、任意の適切な方法(例えば、ドップラー超音波)によって得ることができる。

40

【0015】

50

上記で言及した特異的な組み合わせは、被検者がP Eを発症する可能性が高いか否かを判定するのに特に有用であることが見出された。上記のマーカーの測定及び任意選択的に子宮動脈波形及び/又は血圧の測定値の決定により、高い特異性及び感度で個体がP Eを発症する可能性が高いか否かを判定することが可能であることも見出された。

【0016】

後にP Eを発症した被検者においてs TNF R 1レベルが上昇することが見出された。MMP-9レベルは、このような女性で減少することが見出された。胎盤成長因子(P L G F)は、健康な妊娠で通常観測される顕著な上昇を示すことができなかった。PAI-2もこのような女性で減少することが見出された。レプチン、PAI-1、及びICAMのレベルは、このような女性で上昇することが見出された。

10

【0017】

マーカーの組み合わせは、P Eの予測の感度及び特異性が高いことが証明された。特に、MMP-9及びs TNF R 1自体又は他のバイオマーカー若しくは血流力学的測定(例えば、拡張期切痕又は血圧)を共に含む組み合わせは、続いておこるP Eの高い感度及び特異性を示す予測マーカーであることが見出された。このような組み合わせでは、低P L G F、低PAI-2、SBPの上昇、DBPの上昇、MAPの上昇、及び拡張期切痕の存在のうち任意の1つ又は複数の選択を伴った高s TNF R 1と低MMP-9によって陽性と予測される。

【0018】

上記組み合わせの試験では、妊娠期間中にP L G Fは通常増加するのに対し、P Eを発症する(すなわち、陽性と予測される)被検者については妊娠期間中にP L G Fレベルは増加せず、MMP-9レベルは減少することが見出された。

20

【0019】

したがって、本明細書中に記載のP Eの予測方法は被検者から得られる母系サンプル中の、例えば、総P L G F、レプチン、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1(P A I - 1)、s TNF R 1、MMP-9、及び細胞間接着分子-1(ICAM)のようなさらなるマーカーの1つ又は複数のレベルを決定することをさらに含むことができる。これらのさらなるマーカーのうちの1つ又は複数がこの方法の特異性及び感度の改善に有用であることが見出された。一例として、s TNF R 1レベル及びMMP-9レベルを決定する方法は、母系サンプル中のプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-2(P A I - 2)レベルを決定することをさらに含むことができる。PAI-2の存在のさらなる決定により、方法の特異性及び感度がさらに改善される。マーカーの組み合わせのさらなる特定の例を、本明細書において以下に記載する。

30

【0020】

本明細書中に記載の技術は、被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壞死因子受容体1(s TNF R 1)レベル及びマトリックスメタロプロテイナーゼ-9(MMP-9)レベルを決定すること、並びに被検者から得られる子宮動脈波形中の拡張期切痕の存在を決定することを含み、高s TNF R 1、低MMP-9、及び拡張期切痕の存在によって陽性と予測されるP Eの予測方法を提供する。

40

【0021】

本技術によって提供される他の方法は、被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壞死因子受容体1(s TNF R 1)レベル及び胎盤成長因子(P L G F)レベルを決定することを含み、高s TNF R 1及び低P L G Fによって陽性と予測される。所望に応じて、この方法は、被検者から得られる子宮動脈波形中の拡張期切痕の存在を決定することをさらに含むことができ、高s TNF R 1及び低P L G F並びに拡張期切痕の存在によって陽性と予測される。

【0022】

本技術は、被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壞死因子受容体1(s TNF R 1)レベル、マトリックスメタロプロテイナーゼ-9(MMP-9)レベル、及びP L G Fレベルを決定することを含み、高s TNF R 1、低MMP-9、及び低P L

50

G F によって陽性と予測される P E の予測方法を提供する。

【0023】

被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壞死因子 受容体1 (sTNF R1) レベル、マトリックスメタロプロテイナーゼ-9 (MMP-9) レベル、及びプラスミノゲン活性化インヒビター-2 (PAI-2) レベルを決定することを含み、高sTNF R1、低MMP-9、及び低PAI-2 によって陽性と予測される P E の予測方法も提供する。

【0024】

被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壞死因子 受容体1 (sTNF R1) レベル及びマトリックスメタロプロテイナーゼ-9 (MMP-9) レベルを決定すること、及び被検者の収縮期血圧 (SBP) を決定することを含み、高sTNF R1、低MMP-9、及び高SBP によって陽性と予測される P E の予測方法をさらに提供する。SBP の決定の代わりに、又はそれに加えて、本方法は、被検者の平均動脈圧 (MAP) を決定することを含むことができ、高sTNF R1、低MMP-9、及び高MAP によって陽性と予測される。

10

【0025】

本明細書中に記載の技術は、被検者から得られる母系サンプル中の可溶性組織壞死因子 受容体1 (sTNF R1) レベル、マトリックスメタロプロテイナーゼ-9 (MMP-9) レベル、及び別のマーカーのレベルを決定することを含む P E の予測方法を提供する。例えば、他のマーカーはレプチンとすることができ、高sTNF R1、低MMP-9、及び高レプチンによって陽性と予測される。別の例として、マーカーは、総PLGF とすることができ、高sTNF R1、低MMP-9、及び低総PLGF によって陽性と予測される。さらなる一例として、マーカーはプラスミノゲン活性化インヒビター-1 (PAI-1) とすることができ、高sTNF R1、低MMP-9、及び高PAI-1 によって陽性と予測される。別の例として、マーカーはICAM とすることができ、高sTNF R1、低MMP-9、及び高ICAM によって陽性と予測される。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

本明細書で使用される場合、用語「予測」は、子癇前症に関して使用する場合、妊娠中の個体における子癇前症の発症の見込み、リスクの判定、又は可能性の評価を意味する。この用語には、初期 P E の検出が含まれる。

30

【0027】

妊娠から採取した母系サンプルは、上記マーカーを測定することができる任意のサンプルとすることができます。例えば、サンプルは血液とすることができます。他の例示的なサンプル型には、血清、他の血液画分、及び尿が含まれる。例えば、体液又は組織サンプルから回収した細胞 (シトロホラスト (cytrophoblast) 細胞及び合胞体栄養膜細胞母系細胞のような母系細胞中のバイオマーカーレベルを決定することもできる。母系サンプルを、約妊娠 10 週からの任意の時点で採取することができる。例えば、サンプルを、妊娠 12 週 ~ 38 週の間又は 20 週 ~ 36 週の間に採取することができる。さらに、母系サンプルを、以下の期間のうちの 1 つ又は複数の間に中に採取することができる：妊娠 11 ~ 14 週、妊娠 15 ~ 17 週、妊娠 19 ~ 21 週、及び妊娠 23 ~ 35 週。

40

【0028】

可溶性組織壞死因子 受容体1 (sTNF R1) は、当業者に既知の標準的用語である。特に、ヒト形態の sTNF R1 の配列は、NCBI タンパク質データベースにアクセスション番号 GI : 339750、バージョン AAA61201.1 で示されている。Fuchs et al., Genomics, 13, 219-224, 1992 も参照のこと。R&D Systems から市販されている ELISA アッセイを含む、多数の sTNF R1 検出方法が存在する。

【0029】

マトリックスメタロプロテイナーゼ-9 (MMP-9) は、当業者に既知の標準的用語である。特に、ヒト形態の MMP-9 の配列は、NCBI タンパク質データベースにアク

50

セッション番号 G I : 7 4 2 7 2 2 8 7 、バージョン N P _ 0 0 4 9 8 5 . 2 で示されている。市販の Oncogene Research Products MMP - 9 E L I S A (商標)を含む、多数の MMP - 9 検出方法が存在する。

【0030】

胎盤成長因子 (P L G F) は、当該技術分野で使用される標準的用語であり、別途指示しない限り、個体中に見出される遊離形態を言う。ヒト P L G F のアミノ酸配列は既知である (N C B I タンパク質データベースのアクセション番号 X P 0 4 0 4 0 5 、 + . G I : 2 0 1 4 9 5 4 3 、バージョン N P _ 0 0 2 6 2 3 . 2) 。 R & D Systems Inc. から市販されている Quanti k i n e ヒト P L G F 免疫試験を含む、多数の P L G F 検出方法が存在する。

10

【0031】

遊離 P L G F は、任意の他のタンパク質との複合体ではない P L G F をいう。 P L G F の結合形態は、例えば、 F l t 1 のような 1 つ又は複数のタンパク質との複合体である P L G F を言う。

【0032】

プラスミノゲンアクチベーターインヒビター - 2 (P A I - 2) は、当該技術分野で使用される標準的用語であり、当業者に自明である。特に、ヒト形態の P A I - 2 の配列は、 N C B I タンパク質データベースにアクセション番号 G I : 1 5 6 7 4 0 9 、バージョン C A A 0 2 0 9 9 . 1 で示されている。 Biopool International から市販されている T i n t E l i z e P A I - 2 キットを含む、多数の P A I - 2 検出方法が存在する。

20

【0033】

プラスミノゲンアクチベーターインヒビター - 1 (P A I - 1) は、当該技術分野で使用される標準的用語であり、当業者に自明である。特に、ヒト形態の P A I - 1 の配列は、 N C B I タンパク質データベースにアクセション番号 G I : 1 8 9 5 4 2 、バージョン A A A 6 0 0 0 3 . 1 で示されている。 Ginsburg et al. , J. Clin. Invest. , 78, 167 3-1680, 1986 も参照のこと。 Biopool International から市販されている T i n t E l i z e P A I - 1 キットを含む、多数の P A I - 1 検出方法が存在する。

【0034】

レプチンは、当該技術分野で使用される標準的用語であり、当業者に自明である。特に、ヒト形態のレプチンの配列は、 N C B I タンパク質データベースにアクセション番号 G I : 6 6 4 7 4 4 6 3 、バージョン A A Y 4 6 7 9 7 . 1 で示されている。 A u t o D e l f i a アッセイを含む、多数のレプチン検出方法が存在する。

30

【0035】

細胞間接着分子 - 1 (I C A M) は、当該技術分野で使用される標準的用語であり、当業者に自明である。特に、 2 つのイソ型のヒト形態の I C A M の配列は、 N C B I タンパク質データベースにアクセション番号 G I : 3 3 3 4 0 6 7 3 、バージョン A A Q 1 4 9 0 1 . 1 及びアクセション番号 G I : 3 3 3 4 0 6 7 5 、バージョン A A Q 1 4 9 0 2 . 1 で示されている。多数の I C A M 検出方法 (A u t o D e l f i a アッセイが含まれる) が存在する。

40

【0036】

疑いを回避するために、上記マーカーの特定の配列を、本出願の優先日にデータベース中に存在するバージョンに関して定義する。

【0037】

マーカーの特定の配列は例示である。当業者は、ヒト集団中に多型変異型が存在すると理解するであろう。このような多型変異型は、一般に、いくつかのアミノ酸 (例えは、 1 ~ 5 又は 1 ~ 3 アミノ酸) が異なるだけである。

【0038】

拡張期切痕は、当業者に既知の標準的用語である。特に、この用語は、子癇前症を含む後期の異常な妊娠の結果に関連している子宮動脈波形の拡張期初期中の窪みを言う (Chien

50

et al., BJOG., 2000, 107(2), 196-208)。拡張期切痕は、いくつかの異なる異常な妊娠結果となるリスクのある妊婦の子宮動脈ドップラー波形内に持続し得る。拡張期切痕の存在のみでは、PEを示唆しない。

【0039】

上記のように、子宮動脈波形を、ドップラー超音波を使用して測定することができる。子宮動脈波形を測定するためのドップラー超音波の使用は、当業者に既知である(Chien et al. BJOG. 2000; 107 (2): 196-208)。

【0040】

子宮動脈波形を、妊娠約10週からの任意の時点で測定することができる。例えば、妊娠12週又は20週～25週の間から測定物を採取することができる。

10

【0041】

免疫試験の実施方法は当業者に既知であり、多数の市販のシステムが免疫試験の実施及び結果の検出のために利用可能である。一例として、AUTODELFAシステム(登録商標)及びDELFA(登録商標)システム(PerkinElmer)は、免疫試験の実施のために特に設計され、最適化されている自動化システムである。理解されるように、任意の適切な方法を使用してマーカーを検出することができる。

【0042】

収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)又は平均動脈圧(MAP、DBP+(SBP-DBP)/3として定義される)等の被検者の血圧を、英国Microlifeから市販されているMicrolife BP 3 BTO-A振動測定血圧モニタリングデバイスを使用して決定することができる。英国高血圧協会(British Hypertension Society)の修正プロトコールに従って、これは、正常血圧の妊娠、非タンパク質尿HBP、及び子癇前症での使用が立証されている(Cuckson et al., Blood Pressure Monitoring, 2002, 7(6), 319-324)。

20

【0043】

上記で言及したマーカーのレベルが正常値を超えるか(高)又はそれ未満である(低)であるか否かを判定するために、通常、妊婦の関連集団(relevant population:適切な母集団)の正常レベルを決定する。関連集団は、例えば、民族的背景又はマーカーの正常レベルに影響を及ぼし得る任意の他の特徴に基づいて定義することができる。マーカーの正常レベルを確立するための関連集団を、例えば、PEリスクの低さ(すなわち、既往PE、糖尿病、以前の高血圧等のPEの既知のリスクマーカーが存在しない)に基づいて選択する。正常レベルがわかると、測定レベルを比較し、標準的な統計的方法を使用して相違の有意性を判定することができる。測定レベルと正常レベルとの間に実質的相違(すなわち、統計的に有意な相違)が存在する場合、レベルが測定された個体がPEを発症する臨床的に重要なリスクが存在する。このリスクを定量し、尤度比の使用による比率として表すことができる。

30

【0044】

例えば、リスク判定は、PEを発症することのない同じ妊娠期間の健康な妊婦で観測される値の分布に基づいて、各マーカー及び測定(拡張期切痕の有無を除く)のための標準偏差スコアを決定することを含むことができる。決定は、ロジスティック回帰又は正常分布の多変量モデリング、又はいくつかの他の適切な統計的方法のいずれかに基づいて、標準偏差スコアを単一の組み合わせた予測物質と組み合わせることをさらに含むことができる。

40

【0045】

特に、標準リスクサブセット(付録1)を使用して、妊娠期間にわたる各マーカーの正常範囲を確立する。この目的のために、各値を、独立した観測値として処理する。次いで、結果を標準偏差スコア(ズスコア)として表し、これは、いくつの標準偏差の各結果がその妊娠期間での期待値に由来するかを表す。妊娠期間にわたる非正規性並びに平均及び標準偏差の両方の変化について調整する。

【0046】

50

本明細書中に記載の予測方法の1つの態様では、付録2に記載のマーカー由来のZスコアを、付録3に記載のアルゴリズムを使用して組み合わせることができる（全てロジスティック回帰に由来する）。

【0047】

感度及び特異性のレベルを、被検者がP Eリスクがあると見なされるレベルの変化によって変化させることができる。いくつかの状況では（例えば、P Eリスクの低い多数の女性をスクリーニングする場合）、高特異性を有することが重要である。他の状況では、高感度と高特異性との間でバランスが取れていることが重要であり得る（例えば、P Eリスクが高い各女性を考慮した場合、高感度と高特異性との間でバランスを取ることが必要である）。表2は、95%（偽陽性率=5%）、90%（偽陽性率=10%）、及び85%（偽陽性率=15%）での特異性の固定に基づく多数のマーカーの組み合わせの能力を示す。

10

【0048】

本明細書中に記載の技術は多数の利点を付与する。診療（例えば、ビタミン栄養補助食品）の正確な標的の手助けに加えて、妊婦管理の階層化及び新生児の特別な医療費の削減によって、相当な医療費の節約を期待することができる。研究開発領域では、高リスク患者の同定により、その後の臨床試験が非常に容易になるであろう。現在、不適切な予測方法により、多数の妊婦が臨床試験で不必要に診療されている。

20

【0049】

上記の方法を、診断指標（尿酸レベル等）のための他の試験と組み合わせて行うことができる。

【0050】

P E発症を防止するための予防的治療の有効性をモニタリングするための方法にも使用することができ、この方法では、P E発症リスクの減少が予防的治療の効果を示す。

【0051】

20種を超える生化学マーカーは、P Eの確立に関連することが以前に示されており、予測指標としての使用を評価するための任意の前向きな縦断的研究において、本明細書中に開示のマーカーと測定との特定の組み合わせの選択に至る論理的な理由は存在しないであろう。

30

【0052】

さらなる一態様では、本明細書中に記載の方法を実施するための研究キット又は診断キット等の商用パッケージを提供する。このようなキットは、P Eの検出又は予測のために選択するマーカーレベルの決定に有用な試薬を含むことができる。マーカーの測定のための適切な薬剤には、抗体及び他の標的結合分子、酵素結合免疫測定試薬、RIA試薬、及びウェスタンブロッティング用試薬が含まれる。キットはまた、子宮動脈波形を測定するための装置（例えば、ドップラー超音波装置）を含むことができる。キットはまた、被検者の血圧を測定するための装置を含むことができる。キットはまた、被検者のP E発症リスクを計算するためのアルゴリズムを使用してプログラミングされたコンピュータ、説明書、及び本明細書中に記載の方法の実施に有用な他の品目を含み得る。

40

【0053】

本明細書中に記載の方法及び商用パッケージは、子癇前症と類似の原因及び/又は症状を有する妊娠関連障害又は症候群の検出又は予測に有用であり得る。このような子癇前症関連障害又は症候群には、例えば、妊娠誘導性高血圧、HELLP症候群、子宮内成長遅延、多重妊娠中毒症が含まれるが、これらに限定されない。

【0054】

この技術の特定の態様を、例として以下に記載する。

【実施例】

【0055】

P Eについての危険因子（慢性高血圧症、糖尿病、既往のP E、慢性腎臓疾患、抗リン脂質症候群、最初の妊娠における体型指数が30未満、異常な子宮動脈ドップラー波形）

50

を有する、採用した198人の妊婦から血液サンプルを得て、動脈ドップラーを行った。172人が分析に利用可能であった。残りは、流産($n = 5$)、死産($n = 3$)、妊娠中絶($n = 2$)、及び追跡不能($n = 6$)又は研究の辞退($n = 10$)のために含まれなかつた。19人の女性がPEを発症した。残りの153人の女性は、高リスクコントロール群(HR)を形成する。さらに、以前にいかなるリスク因子も有しない95人の未経産婦を、「標準リスク」コントロール(SR)として採用した。これらの女性のうちの70人は、期限終了時に正常な妊娠結果が得られ、これらから標準的リスクコントロールを選択した。

【0056】

妊娠11～14週で血液サンプルを採取し、その後、15～17週、19～21週及び23～35週で採取した。出産後、19症例の子癪前症が、高リスクコントロールと1:2で適合し、生化学マーカーについては1:2で標準的リスクコントロールと適合した。12、16、20、及び24週での血液マーカー及びドップラー超音波の結果(拡張期切痕、耐性指数(RI)、拍動指数(PI))の単独及び組み合わせを考慮した。測定したバイオマーカーは以下であった：遊離PLGF、結合PLGF、総PLGF、可溶性F1t-1、レプチン、PAI-1、PAI-2、MMP-9、ICAM、及び可溶性TNF-R1(sTNF-R1)。sTNF-R1以外のこれらの全てを、この目的のために開発したAuto Delfiaアッセイを使用して測定した。sTNF-R1を、市販のELISAアッセイ(R&D System)を使用して測定した。耐性指数及び拡張期切痕の存在は、子宮動脈ドップラー波形に由来した。

10

20

30

【0057】

妊娠期間調整尤度比スコアを、症例及びコントロールの両方における13の指標(遊離PLGF、結合PLGF、総PLGF、MMP-9、レプチン、PAI-1、PAI-2、sF1t-1、sTNF-R1、ICAM、拍動指数(PI)、拡張期切痕、及び耐性指数(RI))についての症例及びコントロールの両方における基準範囲の確立によって作成した。結合PLGFは、遊離PLGF及び総PLGFの予測力に何も付加しないことが認められ、さらなる考慮から除外した。アッセイに技術的問題があったので、可溶性F1tも排除した。比較のために、国際公開WO02/37120号で考慮したマーカーの組み合わせも示す。

【0058】

標準リスクサブセット(付録1)を使用して、妊娠期間にわたる各マーカーの正常範囲を確立した。この目的のために、各値を、独立した観測値として処理した。次いで、全ての結果を標準偏差スコア(ズスコア)として表し、これは、いくつの標準偏差の各結果がその妊娠期間での期待値に由来するかを示す。下記に記載し、付録2に詳述する方法に従って、妊娠期間にわたる非正規性並びに平均及び標準偏差の両方の変化について調整が行われた。

30

【0059】

これらの妊娠期間調整ズスコアを、外来ごとの比較と共に以下の付録2にまとめる。平均及びSDを、統計計算パッケージStata(リリース9)(StataCorp, College Station, Texas)でパネルデータを実行するAmemiya T著(1973)「Regression analysis when the dependent variable is truncated Normal」(Econometrica 41: 997-1016)に記載の方法に従った-2及び+2(健常者から異常値で打ち切り)で打ち切るトービット回帰によって評価した。Liang K-Y及びZeiger SL著(1986)「Longitudinal analysis using generalised linear models」(Biometrika 73: 13-22)の方法に従った変量効果Tobit回帰(-2及び+2で打ち切り)及び一般化推定方程式の両方によって有意性検定を行った。この検定は、Binder DA(1983)著「On the variances of asymptotically normal estimators from complex surveys」(International Statistical Review 51: 279-292)に記載の健常人の標準誤差を使用し、統計計算パッケージStata(リリース9)(StataCorp, College Station, Texas)でパネルデータを実行した。

40

【0060】

50

検定は、極端な値及び反復測定が可能である方法である点が異なる。2つの方法による結果は類似しているが、同一ではない。

【0061】

個々の指標の能力を、以下の表1に示す。受信者動作特性(ROC)領域を感度並びに5%、10%、15%の偽陽性率(FPR)(95%、90%、及び85%の特異性と等価)が得られるように選択された臨界値についての陽性予測値(PPV)と共に示す。全てのこれらの値は医療統計学の当業者に既知であり、例えば、Douglas Altman著「Practical Statistics in Medical Research」(Chapman & Hall, London (1991) pp 409-419)に関する標準的なテキストに説明されている。PPVは、陽性の試験結果が得られた場合に女性が罹患する確率である。これを、(有病率×感度)/(有病率×感度+(1-有病率)×(1-特異性))として計算することができる。これらの計算の目的のために、5%の有病率は低リスクの女性、15%は高リスクの女性と推測される。

10

【0062】

これらの結果に基づいて、任意選択的に、拡張期切痕、血圧(SBP又はMAP)、PAI-1、PAI-2、レブチン、及びICAMのうちの1つ又は複数と共に、MMP-9、PLGF、及び可溶性STNF-R1をさらなる研究のために選択する。二次項を用いない単純ロジスティック回帰を使用して、これらの指標の予測される能力を、表2に示す。さらに、ロジスティック回帰は、医療統計学の当業者に既知の標準的方法であり、Altman (1991), pages 351-364に説明されており、Stataバージョン9(StataCorp, College Station, Texas)等の統計パッケージで実行される。

20

【0063】

5%の偽陽性率(95%の特異性)について、生化学マーカーのみを使用した高リスクの女性における検出率(DR)は56%であり、66%の陽性予測値が得られる。収縮期血圧を含めることによってDRが84%に上昇し、PPVが75%に上昇する。標準的リスクの女性では、同じ組み合わせにより、DRが80%になり、PPVが46%になる。

【0064】

結論として、本明細書中に記載の方法は、子癇前症を発症し続ける可能性が高い5人の女性のうちの少なくとも4人を同定することができ、正確に使用した場合、試験を受ける20人の女性のうちのたった1人しか偽陽性にならない。単独で、これはほとんどの女性に必要な出生前外来数を低減し、最もリスクの高い女性に注意を向けることができる。

30

【0065】

本明細書中に引用した全ての文献は、参照により援用される。

【0066】

表1：個々の指標及び構築された組み合わせの性能

個々のマーカーを、他の場所に記載のように標準化する。標準的な組み合わせは、国際公開WO02/37120号に記載されている。

遊離PLGF、総PLGF、PAI2、MMP-9、 \log_e (遊離PLGF) - 3 × (PAI1 : PAI2)、PAI2 × 遊離PLGFの値が低い場合、子癇前症と予測される。

可溶性FLT、MMP-2、インヒビン、VEGF、及びアディポネクチンと同様に、既に公表されている組み合わせ：レブチン / 遊離PLGF、 \log_e (遊離PLGF) - 3 × (PAI1 : PAI2)、PAI1 : PAI2比、PAI2 × 遊離PLGF(国際公開WO02/37120号)を比較のために含む。可溶性FLT、MMP-2、VEGF、及びアディポネクチンの値が低い場合、PEと予測されるように分析される。

40

【表1-1】

(1) P E 対標準的リスク
外来1：妊娠11～14週

予測物質	標準化した値 R O C 領域	[95% C I]	5% F P R		10% F P R		15% F P R		10
			D R	P P V	D R	P P V	D R	P P V	
遊離PLGF	0.50	(0.28～0.73)	0.09	0.24	0.16	0.22	0.22	0.20	
sTNF α R1	0.80	(0.64～0.97)	0.35	0.55	0.48	0.46	0.58	0.40	
PAI2	0.49	(0.24～0.74)	0.15	0.34	0.21	0.27	0.26	0.23	
MMP-9	0.65	(0.44～0.86)	0.13	0.12	0.22	0.10	0.30	0.10	
総PLGF	0.51	(0.29～0.73)	0.04	0.04	0.09	0.04	0.14	0.05	
ICAM	0.61	(0.37～0.85)	0.13	0.12	0.21	0.10	0.28	0.09	
PI	0.76	(0.49～1.00)	0.37	0.57	0.46	0.45	0.53	0.38	
耐性指数	0.64	(0.29～1.00)	0.22	0.44	0.30	0.35	0.37	0.30	
SBP	0.84	(0.67～1.00)	0.61	0.68	0.68	0.55	0.73	0.46	
切痕	0.76	(0.67～0.85)							
レブチン／遊離PLGF	0.59	(0.36～0.83)	0.16	0.14	0.24	0.11	0.31	0.10	
log _e (遊離PLGF) - 3 × (PAI1 : PAI2)	0.56	(0.32～0.80)	0.07	0.06	0.13	0.06	0.19	0.06	
PAI1 : PAI2比	0.45	(0.22～0.68)	0.22	0.19	0.29	0.13	0.33	0.10	
PAI2 × 遊離PLGF	0.56	(0.32～0.79)	0.04	0.04	0.10	0.05	0.16	0.05	
可溶性FLT	0.47	(0.24～0.70)	0.04	0.04	0.08	0.04	0.12	0.04	
MMP-2	0.62	(0.40～0.85)	0.20	0.17	0.28	0.13	0.34	0.11	
インヒビン	0.46	(0.22～0.71)	0.13	0.12	0.18	0.09	0.23	0.07	
VEGF	0.50	(0.26～0.74)	0.10	0.09	0.16	0.08	0.21	0.07	
アディポネクチン	0.56	(0.31～0.82)	0.25	0.21	0.31	0.14	0.35	0.11	20

外来2：妊娠15～17週

予測物質	標準化した値 R O C 領域	[95% C I]	5% F P R		10% F P R		15% F P R		30
			D R	P P V	D R	P P V	D R	P P V	
遊離PLGF	0.66	(0.47～0.85)	0.30	0.52	0.39	0.41	0.45	0.34	
sTNF α R1	0.71	(0.51～0.91)	0.23	0.45	0.34	0.38	0.43	0.34	
PAI2	0.63	(0.39～0.87)	0.37	0.57	0.44	0.43	0.48	0.36	
MMP-9	0.48	(0.28～0.69)	0.03	0.03	0.07	0.04	0.11	0.04	
総PLGF	0.70	(0.49～0.91)	0.30	0.24	0.40	0.17	0.47	0.14	
ICAM	0.64	(0.43～0.85)	0.13	0.12	0.22	0.10	0.30	0.09	
PI	0.53	(0.24～0.82)	0.17	0.37	0.24	0.30	0.30	0.26	
耐性指数	0.51	(0.25～0.77)	0.08	0.21	0.13	0.19	0.18	0.18	
SBP	0.80	(0.65～0.95)	0.42	0.60	0.53	0.49	0.61	0.42	
切痕	0.55	(0.32～0.79)							
レブチン／遊離PLGF	0.74	(0.53～0.95)	0.39	0.29	0.47	0.20	0.53	0.16	
log _e (遊離PLGF) - 3 × (PAI1 : PAI2)	0.70	(0.47～0.92)	0.48	0.34	0.54	0.22	0.58	0.17	
PAI1 : PAI2比	0.56	(0.33～0.79)	0.25	0.21	0.32	0.14	0.37	0.11	
PAI2 × 遊離PLGF	0.73	(0.49～0.98)	0.45	0.32	0.51	0.21	0.56	0.16	
可溶性FLT	0.60	(0.36～0.85)	0.23	0.19	0.30	0.14	0.35	0.11	
MMP-2	0.48	(0.24～0.72)	0.13	0.12	0.19	0.09	0.24	0.08	
インヒビン	0.46	(0.23～0.68)	0.14	0.13	0.20	0.10	0.25	0.08	
VEGF	0.66	(0.45～0.87)	0.18	0.16	0.28	0.13	0.35	0.11	
アディポネクチン	0.58	(0.32～0.85)	0.26	0.21	0.32	0.14	0.37	0.11	40

【表1-2】

外来3：妊娠19～21週

予測物質	標準化した値		5% F P R		10% F P R		15% F P R	
	R O C	領域	D R	P P V	D R	P P V	D R	P P V
			[9 5 % C I]					
遊離PLGF	0.75	(0.59～0.91)	0.43	0.60	0.51	0.47	0.56	0.40
sTNF α R1	0.71	(0.52～0.90)	0.24	0.46	0.33	0.37	0.40	0.32
PAI2	0.63	(0.42～0.83)	0.31	0.52	0.38	0.40	0.43	0.34
MMMP-9	0.60	(0.41～0.79)	0.23	0.19	0.31	0.14	0.38	0.12
総PLGF	0.71	(0.56～0.87)	0.20	0.18	0.32	0.15	0.42	0.13
ICAM	0.70	(0.54～0.87)	0.21	0.18	0.32	0.14	0.40	0.12
PI	0.65	(0.43～0.86)	0.04	0.13	0.10	0.15	0.17	0.17
耐性指数								
	0.72	(0.57～0.87)	0.13	0.32	0.24	0.30	0.34	0.29
SBP	0.79	(0.66～0.92)	0.36	0.56	0.49	0.46	0.58	0.40
切痕	0.72	(0.58～0.86)						
レブチン／遊離PLGF	0.75	(0.59～0.91)	0.39	0.29	0.48	0.20	0.55	0.16
log。(遊離PLGF) - 3 × (PAI1 : PAI2)	0.85	(0.73～0.96)	0.55	0.37	0.64	0.25	0.70	0.20
PAI1 : PAI2比								
	0.71	(0.55～0.87)	0.54	0.36	0.56	0.23	0.58	0.17
PAI2 × 遊離PLGF	0.79	(0.65～0.93)	0.46	0.32	0.55	0.23	0.62	0.18
可溶性FLT	0.54	(0.33～0.75)	0.16	0.15	0.22	0.10	0.26	0.08
MMMP-2	0.58	(0.38～0.77)	0.21	0.18	0.28	0.13	0.34	0.11
インヒビン	0.53	(0.33～0.74)	0.17	0.15	0.23	0.11	0.28	0.09
VEGF	0.68	(0.50～0.86)	0.18	0.16	0.28	0.13	0.36	0.11
アディポネクチン	0.62	(0.42～0.83)	0.23	0.20	0.30	0.14	0.36	0.11

外来4：妊娠23～25週

予測物質	標準化した値		5% F P R		10% F P R		15% F P R	
	R O C	領域	D R	P P V	D R	P P V	D R	P P V
			[9 5 % C I]					
遊離PLGF	0.77	(0.61～0.92)	0.61	0.68	0.65	0.53	0.67	0.44
sTNF α R1	0.73	(0.57～0.89)	0.16	0.36	0.29	0.34	0.39	0.32
PAI2	0.69	(0.49～0.88)	0.45	0.62	0.51	0.47	0.55	0.39
MMMP-9	0.61	(0.43～0.79)	0.20	0.18	0.29	0.13	0.36	0.11
総PLGF	0.73	(0.56～0.90)	0.37	0.28	0.46	0.19	0.52	0.15
ICAM	0.80	(0.65～0.96)	0.36	0.28	0.49	0.21	0.58	0.17
PI	0.84	(0.71～0.97)	0.62	0.69	0.66	0.54	0.69	0.45
耐性指数								
	0.76	(0.60～0.91)	0.41	0.59	0.50	0.47	0.57	0.40
SBP	0.82	(0.68～0.96)	0.55	0.66	0.64	0.53	0.69	0.45
切痕	0.79	(0.65～0.93)
レブチン／遊離PLGF	0.80	(0.65～0.96)	0.61	0.39	0.65	0.25	0.68	0.19
log。(遊離PLGF) - 3 × (PAI1 : PAI2)	0.85	(0.73～0.98)	0.67	0.41	0.70	0.27	0.73	0.20
PAI1 : PAI2比								
	0.81	(0.65～0.96)	0.61	0.39	0.65	0.26	0.69	0.19
PAI2 × 遊離PLGF	0.79	(0.62～0.95)	0.62	0.39	0.66	0.26	0.69	0.19
可溶性FLT	0.49	(0.26～0.71)	0.14	0.13	0.18	0.09	0.21	0.07
MMMP-2	0.59	(0.39～0.78)	0.16	0.14	0.24	0.11	0.30	0.10
インヒビン	0.53	(0.32～0.75)	0.27	0.22	0.33	0.15	0.38	0.12
VEGF	0.66	(0.48～0.84)	0.24	0.20	0.32	0.15	0.39	0.12
アディポネクチン	0.65	(0.42～0.87)	0.35	0.27	0.42	0.18	0.46	0.14

【表1-3】

全期間

予測物質	標準化した値 R O C 領域	[9 5 % C I]	5 % F P R		1 0 % F P R		1 5 % F P R	
			D R	P P V	D R	P P V	D R	P P V
遊離 P L G F	0. 7 0	(0. 6 1 ~ 0. 7 9)	0. 4 8	0. 6 3	0. 5 3	0. 6 3	0. 5 6	0. 4 0
s T N F α R 1	0. 7 4	(0. 6 5 ~ 0. 8 3)	0. 2 5	0. 4 7	0. 3 7	0. 4 7	0. 4 5	0. 3 5
P A I 2	0. 6 2	(0. 5 1 ~ 0. 7 3)	0. 3 5	0. 5 5	0. 4 1	0. 5 5	0. 4 6	0. 3 5
M M P - 9	0. 5 9	(0. 4 9 ~ 0. 6 8)	0. 1 6	0. 1 4	0. 2 4	0. 1 4	0. 3 1	0. 1 0
I C A M	0. 6 9	(0. 6 0 ~ 0. 7 9)	0. 2 1	0. 1 8	0. 3 2	0. 1 8	0. 4 0	0. 1 2
総 P L G F	0. 6 8	(0. 5 9 ~ 0. 7 7)	0. 2 4	0. 2 0	0. 3 4	0. 2 0	0. 4 2	0. 1 3
P I	0. 6 9	(0. 5 8 ~ 0. 8 1)	0. 4 0	0. 5 9	0. 4 7	0. 5 9	0. 5 2	0. 3 8
耐性指数	0. 6 8	(0. 5 7 ~ 0. 7 8)	0. 2 3	0. 4 5	0. 3 3	0. 4 5	0. 4 0	0. 3 2
S B P	0. 8 1	(0. 7 4 ~ 0. 8 8)	0. 4 9	0. 6 3	0. 5 9	0. 6 3	0. 6 6	0. 4 4
切痕	0. 7 0	(0. 6 1 ~ 0. 7 8)						
レブチン／遊離 P L G F	0. 7 4	(0. 6 5 ~ 0. 8 3)	0. 4 7	0. 3 3	0. 5 3	0. 3 3	0. 5 8	0. 1 7
log _e (遊離 P L G F) - 3 × (P A I 1 : P A I 2)	0. 7 8	(0. 6 9 ~ 0. 8 6)	0. 5 1	0. 3 5	0. 5 7	0. 3 5	0. 6 1	0. 1 8
P A I 1 : P A I 2 比	0. 6 6	(0. 5 6 ~ 0. 7 5)	0. 3 3	0. 2 6	0. 4 0	0. 2 6	0. 4 4	0. 1 3
P A I 2 × 遊離 P L G F	0. 7 4	(0. 6 5 ~ 0. 8 3)	0. 4 8	0. 3 4	0. 5 4	0. 3 4	0. 5 8	0. 1 7
可溶性 F L T	0. 5 2	(0. 4 1 ~ 0. 6 3)	0. 1 5	0. 1 4	0. 2 1	0. 1 4	0. 2 5	0. 0 8
M M P - 2	0. 5 7	(0. 4 6 ~ 0. 6 7)	0. 1 7	0. 1 6	0. 2 5	0. 1 6	0. 3 1	0. 1 0
インヒビン	0. 5 1	(0. 4 0 ~ 0. 6 2)	0. 1 9	0. 1 6	0. 2 5	0. 1 6	0. 3 0	0. 1 0
V E G F	0. 6 4	(0. 5 4 ~ 0. 7 3)	0. 1 8	0. 1 6	0. 2 6	0. 1 6	0. 3 3	0. 1 0
アディポネクチン	0. 6 0	(0. 4 9 ~ 0. 7 2)	0. 2 7	0. 2 2	0. 3 4	0. 2 2	0. 3 9	0. 1 2

(2) P E 対高リスク

外来1:妊娠11~14週

予測物質	標準化した値 R O C 領域	[9 5 % C I]	5 % F P R		1 0 % F P R		1 5 % F P R	
			D R	P P V	D R	P P V	D R	P P V
遊離 P L G F	0. 7 1	(0. 5 0 ~ 0. 9 2)	0. 1 3	0. 3 1	0. 2 4	0. 3 1	0. 3 4	0. 2 8
s T N F α R 1	0. 8 1	(0. 6 5 ~ 0. 9 7)	0. 0 5	0. 1 5	0. 2 3	0. 1 5	0. 4 5	0. 3 4
M M P - 9	0. 7 3	(0. 5 1 ~ 0. 9 4)	0. 3 2	0. 5 3	0. 4 3	0. 5 3	0. 5 0	0. 3 7
V E G F	0. 5 5	(0. 3 0 ~ 0. 7 9)	0. 0 8	0. 2 1	0. 1 5	0. 2 1	0. 2 1	0. 2 0
I C A M	0. 4 8	(0. 2 4 ~ 0. 7 3)	0. 0 8	0. 2 2	0. 1 3	0. 2 2	0. 1 8	0. 1 7
S B P	0. 6 3	(0. 4 6 ~ 0. 8 1)	0. 1 0	0. 2 7	0. 2 0	0. 2 7	0. 2 8	0. 2 5
切痕	0. 7 5	(0. 6 8 ~ 0. 8 2)
レブチン／遊離 P L G F	0. 6 5	(0. 4 0 ~ 0. 8 9)	0. 2 3	0. 4 5	0. 3 2	0. 4 5	0. 3 8	0. 3 1
log _e (遊離 P L G F) - 3 × (P A I 1 : P A I 2)	0. 6 6	(0. 4 4 ~ 0. 8 9)	0. 0 7	0. 2 0	0. 1 5	0. 2 0	0. 2 4	0. 2 2
P A I 1 : P A I 2 比	0. 4 4	(0. 2 0 ~ 0. 6 7)	0. 2 8	0. 5 0	0. 3 4	0. 5 0	0. 3 7	0. 3 1
P A I 2 × 遊離 P L G F	0. 6 4	(0. 4 0 ~ 0. 8 8)	0. 0 2	0. 0 8	0. 0 9	0. 0 8	0. 1 8	0. 1 8
可溶性 F L T	0. 4 1	(0. 1 7 ~ 0. 6 4)	0. 0 2	0. 0 6	0. 0 5	0. 0 6	0. 0 8	0. 0 8
M M P - 2	0. 5 3	(0. 2 9 ~ 0. 7 8)	0. 1 3	0. 3 2	0. 2 0	0. 3 2	0. 2 6	0. 2 3
インヒビン	0. 4 0	(0. 1 6 ~ 0. 6 4)	0. 0 6	0. 1 8	0. 1 0	0. 1 8	0. 1 4	0. 1 4
総 P L G F	0. 5 6	(0. 3 4 ~ 0. 7 8)	0. 0 1	0. 0 5	0. 0 5	0. 0 5	0. 1 1	0. 1 2
アディポネクチン	0. 6 0	(0. 3 6 ~ 0. 8 4)	0. 2 2	0. 4 3	0. 2 9	0. 4 3	0. 3 5	0. 2 9

【表1-4】

外来2：妊娠15～17週

予測物質	領域	[95%CI]	標準化した値		5%FPR		10%FPR		15%FPR	
			R O C	D R	P P V	D R	P P V	D R	P P V	
遊離PLGF	0.63	(0.43～0.83)	0.14	0.34	0.24	0.34	0.32	0.27		
sTNF α R1	0.73	(0.52～0.94)	0.22	0.44	0.34	0.44	0.43	0.34		
MMP-9	0.67	(0.46～0.88)	0.11	0.28	0.20	0.28	0.29	0.25		
総PLGF	0.59	(0.37～0.81)	0.08	0.21	0.15	0.21	0.23	0.21		
ICAM	0.47	(0.23～0.72)	0.11	0.28	0.17	0.28	0.22	0.20		
SBP	0.65	(0.50～0.81)	0.04	0.13	0.11	0.13	0.19	0.18		
切痕	0.62	(0.39～0.84)								10
レブチン／遊離PLGF	0.64	(0.43～0.86)	0.19	0.41	0.28	0.41	0.35	0.29		
10g _o (遊離PLGF) - 3 × (PAI1 : PAI2)	0.69	(0.47～0.91)	0.43	0.60	0.49	0.60	0.54	0.39		
PAI1 : PAI2比	0.47	(0.24～0.70)	0.36	0.56	0.41	0.56	0.44	0.34		
PAI2 × 遊離PLGF	0.67	(0.44～0.90)	0.21	0.43	0.31	0.43	0.38	0.31		
可溶性FLT	0.53	(0.29～0.78)	0.11	0.29	0.18	0.29	0.23	0.21		
MMP-2	0.47	(0.24～0.70)	0.04	0.12	0.08	0.12	0.12	0.13		
インヒビン	0.28	(0.06～0.51)	0.06	0.17	0.09	0.17	0.12	0.12		
VEGF	0.59	(0.38～0.81)	0.16	0.37	0.24	0.37	0.31	0.27		
アディポネクチン	0.64	(0.41～0.87)	0.21	0.43	0.30	0.43	0.36	0.30		20

外来3：妊娠19～21週

予測物質	領域	[95%CI]	標準化した値		5%FPR		10%FPR		15%FPR	
			R O C	D R	P P V	D R	P P V	D R	P P V	
遊離PLGF	0.72	(0.56～0.88)	0.26	0.48	0.37	0.48	0.44	0.34		
sTNF α R1	0.70	(0.51～0.89)	0.11	0.28	0.21	0.28	0.30	0.26		
MMP-9	0.63	(0.44～0.83)	0.28	0.49	0.36	0.49	0.42	0.33		
総PLGF	0.60	(0.42～0.78)	0.05	0.15	0.12	0.15	0.19	0.19		
ICAM	0.56	(0.37～0.76)	0.10	0.27	0.17	0.27	0.23	0.22		
SBP	0.63	(0.49～0.77)	0.08	0.21	0.16	0.21	0.24	0.22		
切痕	0.69	(0.55～0.83)								30
レブチン／遊離PLGF	0.68	(0.51～0.85)	0.23	0.44	0.32	0.44	0.39	0.32		
10g _o (遊離PLGF) - 3 × (PAI1 : PAI2)	0.70	(0.54～0.86)	0.01	0.05	0.06	0.05	0.13	0.13		
PAI1 : PAI2比	0.59	(0.42～0.76)	0.37	0.56	0.42	0.56	0.45	0.35		
PAI2 × 遊離PLGF	0.67	(0.51～0.84)	0.16	0.36	0.27	0.36	0.37	0.30		
可溶性FLT	0.38	(0.20～0.56)	0.09	0.24	0.12	0.24	0.15	0.15		
MMP-2	0.54	(0.35～0.73)	0.01	0.04	0.04	0.04	0.07	0.08		
インヒビン	0.47	(0.27～0.68)	0.07	0.19	0.11	0.19	0.16	0.16		
VEGF	0.60	(0.40～0.79)	0.18	0.39	0.25	0.39	0.30	0.26		
アディポネクチン	0.58	(0.38～0.78)	0.13	0.31	0.20	0.31	0.26	0.24		40

【表1-5】

外来4：妊娠23～25週

予測物質	領域	標準化した値 R O C	5 % F P R		10 % F P R		15 % F P R	
			D R	P P V	D R	P P V	D R	P P V
			[95 % C I]					
遊離PLGF	0.68	(0.51～0.85)	0.52	0.65	0.57	0.65	0.60	0.42
sTNF α R1	0.84	(0.70～0.97)	0.12	0.29	0.29	0.29	0.46	0.35
MMP-9	0.60	(0.40～0.79)	0.25	0.47	0.33	0.47	0.39	0.32
総PLGF	0.61	(0.43～0.79)	0.14	0.34	0.23	0.34	0.31	0.27
ICAM	0.71	(0.54～0.89)	0.18	0.38	0.29	0.38	0.38	0.31
SBP	0.68	(0.52～0.84)	0.23	0.45	0.33	0.45	0.41	0.32
切痕	0.75	(0.61～0.88)						
レブチン／遊離PLGF	0.77	(0.61～0.93)	0.55	0.66	0.60	0.66	0.63	0.43
log。(遊離PLGF) - 3 × (PAI1 : PAI2)	0.74	(0.59～0.90)	0.52	0.65	0.58	0.65	0.62	0.42
PAI1 : PAI2比	0.68	(0.50～0.86)	0.34	0.54	0.42	0.54	0.47	0.36
PAI2 × 遊離PLGF	0.70	(0.53～0.88)	0.47	0.62	0.54	0.62	0.58	0.41
可溶性FLT	0.39	(0.19～0.59)	0.07	0.19	0.10	0.19	0.13	0.13
MMP-2	0.56	(0.37～0.75)	0.03	0.09	0.07	0.09	0.13	0.13
インヒビン	0.48	(0.26～0.69)	0.21	0.42	0.27	0.42	0.31	0.27
VEGF	0.57	(0.39～0.75)	0.11	0.29	0.18	0.29	0.24	0.22
アディポネクチン	0.62	(0.42～0.82)	0.08	0.22	0.15	0.22	0.22	0.21
10								
全期間								
予測物質	領域	標準化した値 R O C	5 % F P R		10 % F P R		15 % F P R	
			D R	P P V	D R	P P V	D R	P P V
			[95 % C I]					
遊離PLGF	0.67	(0.58～0.76)	0.38	0.57	0.45	0.57	0.50	0.37
sTNF α R1	0.78	(0.70～0.86)	0.08	0.23	0.22	0.23	0.35	0.29
MMP-9	0.65	(0.55～0.75)	0.24	0.46	0.33	0.46	0.40	0.32
総PLGF	0.59	(0.49～0.68)	0.07	0.21	0.15	0.21	0.23	0.21
ICAM	0.57	(0.46～0.67)	0.12	0.30	0.20	0.30	0.26	0.23
SBP	0.65	(0.58～0.73)	0.10	0.26	0.19	0.26	0.28	0.25
切痕	0.70	(0.62～0.78)						
レブチン／遊離PLGF	0.69	(0.60～0.78)	0.38	0.57	0.45	0.57	0.50	0.37
log。(遊離PLGF) - 3 × (PAI1 : PAI2)	0.70	(0.61～0.78)	0.30	0.52	0.39	0.52	0.46	0.35
PAI1 : PAI2比	0.55	(0.45～0.65)	0.34	0.55	0.40	0.55	0.44	0.34
PAI2 × 遊離PLGF	0.67	(0.57～0.76)	0.31	0.52	0.40	0.52	0.46	0.35
可溶性FLT	0.42	(0.32～0.53)	0.07	0.21	0.12	0.21	0.15	0.15
MMP-2	0.53	(0.43～0.63)	0.03	0.10	0.07	0.10	0.12	0.13
インヒビン	0.42	(0.32～0.53)	0.10	0.26	0.15	0.26	0.19	0.18
VEGF	0.57	(0.47～0.67)	0.12	0.30	0.19	0.30	0.25	0.23
アディポネクチン	0.60	(0.50～0.71)	0.13	0.31	0.21	0.31	0.27	0.24
20								
30								
40								

【0067】

表2

【表2-1】

予測物質の組み合わせ（単純ロジスティック回帰によって推定した能力）。予測スコア及び臨界値計算の詳細は、付録3に示す。予測スコアが臨界値を超える被検者を、試験陽性として処理する。

予測物質	R O C 領域	標準化した値 [95%CI]	5% F P R		10% F P R		15% F P R		10 20 30 40
			D R	P P V	D R	P P V	D R	P P V	
P E 対標準リスク 全外来、有病率、0.5									
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9)		0.78 (0.70~0.87)	0.43	0.31	0.52	0.22	0.54	0.16	
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9) 拡張期切痕		0.89 (0.81~0.96)	0.46	0.33	0.64	0.25	0.75	0.21	
Z (sTNF α R1), Z (遊離PLGF)		0.79 (0.71~0.87)	0.33	0.26	0.49	0.20	0.53	0.16	
Z (sTNF α R1), Z (遊離PLGF) 拡張期切痕		0.84 (0.76~0.93)	0.35	0.27	0.62	0.24	0.69	0.20	
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (遊離PLGF)		0.83 (0.75~0.91)	0.43	0.31	0.57	0.23	0.57	0.17	
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (PAI-2)		0.83 (0.75~0.91)	0.39	0.29	0.56	0.23	0.59	0.17	
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (SBP)		0.91 (0.85~0.96)	0.65	0.41	0.80	0.30	0.83	0.22	
Z (遊離PLGF), Z (MMP-9), Z (sTNF α R1), Z (PAI-2), Z (SBP) 拡張期切痕		0.98 (0.96~1.00)	0.77	0.45	1.00	0.34	1.00	0.26	
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (MAP)		0.92 (0.87~0.97)	0.76	0.44	0.80	0.30	0.80	0.22	
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (レブチン)		0.78 (0.70~0.87)	0.40	0.30	0.51	0.21	0.56	0.16	
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (総PLGF)		0.83 (0.76~0.90)	0.36	0.28	0.45	0.19	0.57	0.17	
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (PAI-1)		0.77 (0.68~0.87)	0.46	0.33	0.49	0.20	0.54	0.16	
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (sICAM)		0.83 (0.75~0.90)	0.39	0.29	0.52	0.22	0.72	0.20	
以前の組み合わせ（国際公開WO02/37120号）									
Z (PAI2/PAI1)		0.66 (0.56~0.75)	0.30	0.24	0.36	0.16	0.36	0.11	
Z (レブチン/遊離PLGF)		0.74 (0.65~0.83)	0.38	0.29	0.42	0.18	0.56	0.16	
Z (PAI2×遊離PLGF)		0.74 (0.65~0.83)	0.33	0.26	0.40	0.17	0.46	0.14	
Z (log。(遊離PLGF) - 3 × (PAI1/PAI2))		0.78 (0.69~0.86)	0.35	0.27	0.42	0.18	0.54	0.16	
比較組み合わせ									
Z (sFIT-1), Z (MMP-2), Z (インヒビン), Z (VEGF), Z (総PLGF), Z (アディポネクチン)		0.66 (0.55~0.78)	0.45	0.32	0.50	0.21	0.55	0.16	

【表2-2】

PE対高リスク
全外来、有病率. 15

予測物質	R O C 領域	標準化した値 [95%CI]	5 % F P R		10 % F P R		15 % F P R	
			D R	P P V	D R	P P V	D R	P P V
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9)		0.82 (0.74~0.90)	0.33	0.54	0.48	0.46	0.63	0.43
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9) 拡張期切痕		0.89 (0.82~0.97)	0.61	0.68	0.64	0.53	0.71	0.46
Z (sTNF α R1), Z (遊離PLGF)		0.83 (0.75~0.91)	0.33	0.53	0.51	0.47	0.53	0.39
Z (sTNF α R1), Z (遊離PLGF) 拡張期切痕		0.89 (0.82~0.97)	0.62	0.68	0.62	0.52	0.69	0.45
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (遊離PLGF)		0.85 (0.77~0.92)	0.40	0.59	0.55	0.49	0.69	0.45
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (PAI-2)		0.84 (0.76~0.92)	0.32	0.53	0.51	0.47	0.66	0.44
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (SBP)		0.85 (0.78~0.92)	0.48	0.63	0.61	0.52	0.61	0.42
Z (遊離PLGF), Z (MMP-9), Z (sTNF α R1), Z (PAI-2), Z (SBP) 拡張期切痕		0.95 (0.88~1.00)	0.86	0.75	0.91	0.62	0.91	0.52
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (MAP)		0.85 (0.78~0.92)	0.50	0.64	0.57	0.50	0.67	0.44
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (レブチン)		0.81 (0.73~0.89)	0.33	0.54	0.49	0.46	0.51	0.38
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (総PLGF)		0.83 (0.75~0.91)	0.30	0.51	0.34	0.38	0.64	0.43
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (PAI-1)		0.79 (0.70~0.88)	0.32	0.53	0.44	0.44	0.49	0.36
Z (sTNF α R1), Z (MMP-9), Z (sICAM)		0.82 (0.74~0.90)	0.30	0.52	0.52	0.48	0.65	0.43
以前の推奨 (国際公開WO 02/37120号)								
Z (PAI2/PAI1)		0.55 (0.45~0.65)	0.10	0.26	0.12	0.17	0.20	0.19
Z (レブチン/遊離PLGF)		0.69 (0.60~0.78)	0.21	0.43	0.31	0.35	0.40	0.32
Z (PAI2×遊離PLGF)		0.67 (0.57~0.76)	0.23	0.45	0.31	0.36	0.33	0.28
Z (log _e (遊離PLGF) - 3 × (PAI1/PAI2))		0.70 (0.61~0.78)	0.19	0.40	0.27	0.32	0.35	0.29

【0068】

〔付録1〕

選択されたPE予測物質についての正常範囲 - 正常な結果が標準リスクの女性で確立される。

変換は以下の3つの構成要素を有する：

- ・ほとんどの場合、log_e及びべき変換を使用して、適切なガウス(正規)分布を達成する。
- ・各妊娠期間での平均値を、二次曲線によって評価し(示さず)、変動指數(それにより、標準偏差)を一次関数によって評価する。
- ・全被検者について、Zスコア(標準偏差スコア)(標準偏差数を示す)を評価し、値は、その妊娠期間での期待値を超えるか又は下回る。

標準的リスクの女性を示すプロットを確立する(示さず)。3%、50%、97%の基準ラインは平均を超えるか又は下回る-2、0、2のSDを示す。

得られた変換により、平均値及び値の分散 (spread of the values) の両方に及ぼす標準的リスクの女性における妊娠期間の影響が除去される。これらを使用して、高リスクコントロール及びP E 症例の値を標準化する。

PAI2 / PAI1比及びレプチン (pg / mL) / 遊離PLGF (pg / mL) を使用して、比を1を超えるように維持する。PAI2 < 2 × PAI1の3人の被検者を、PAI1、PAI2、及びこれらを含む全ての組み合わせの評価から除外した。

どのようにして処方物を使用するのかを理解するために、19週及び6日の妊娠期間で194.11の遊離PLGF及び66のDBPの女性を考慮する。DBPを最初に考慮する。懸念される変換は存在しないので、過程は比較的簡潔である。

$$\begin{aligned} \text{DBPの期待値} &= 75.1 - 1.09 \times \text{妊娠期間(週)} + .02695 \times \text{妊娠期間(週)}^2 \\ &= 75.1 - 1.09 \times (19 + 6/7) + .02695 \times (19 + 6/7)^2 \\ &= 64.1 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{DBPのSD} &= (0.113 + 0.00076 \times \text{妊娠期間(週)}) \times \text{期待値} \\ &= (0.113 + 0.00076 \times (19 + 6/7)) \times 64.1 \\ &= 8.21 \end{aligned}$$

20
Zスコアは、(実際の値 - 期待値) / 標準偏差
= (66 - 64.1) / 8.21
= 0.23

遊離PLGFを考慮するにあたって、2つの変換を考慮する。 \log_{10} (遊離PLGF)の期待値を最初に取り組む。次いで、実際の値及び期待値は、指数0.669でべき乗される。これらの新規の値についての標準偏差及びZスコアを算出する。

\log_{10} (遊離PLGF)の実際の値は、 $\log_{10}(194.11) = 2.288$ である。

30
 \log_{10} (遊離PLGF)の期待値 = - .9681 + .261 × 妊娠期間(週) - .00445 × 妊娠期間(週)²
= - .9681 + .261 × (19 + 6/7) - .00445 × (19 + 6/7)²
= 2.46

これらを指数0.669でべき乗することにより、1.740及び1.826が得られる。

40
 \log_{10} (遊離PLGF)^{0.669}の標準偏差
= (-0.0050 × 妊娠期間(週) + 0.184) × .669 × (期待値^{0.669})
= (-0.0050 × (19 + 6/7) + 0.184) × .669 × (2.46^{0.669}) = 0.103

Zスコアは、ここでも(実際の値 - 期待値) / 標準偏差
= (1.740 - 1.826) / 0.103
= -0.84

【表3-1】

遊離PLGFModel : $\log_{10}(\text{遊離PLGF}) = -968 + 261 \times \text{妊娠期間(週)} - 00445 \times \text{妊娠期間(週)^2}$ SD ($\log_{10}(\text{遊離PLGF})^{0.669}$) = $(-0.0050 \times \text{妊娠期間(週)} + 0.184) \times 0.669 \times (\text{期待値}^{0.669})$ 総PLGFModel : $\log_{10}(\text{総PLGF}) = 446 + 1638 \times \text{妊娠期間(週)} - 00241 \times \text{妊娠期間(週)^2}$ SD ($\log_{10}(\text{総PLGF})^{0.52}$) = $(-0.0028 \times \text{妊娠期間(週)} + 0.120) \times 2.52 \times (\text{期待値}^{0.52})$

10

PAI-1Model : $\log_{10}(\text{PAI-1}) = -519 + 1388 \times \text{妊娠期間(週)} - 00257 \times \text{妊娠期間(週)^2}$ SD ($\log_{10}(\text{PAI-1})^{0.502}$) = $(0.278 - 0.008 \times \text{妊娠期間(週)}) \times \text{期待値} \times 0.502$ SD ($\log_{10}(\text{PAI-1})^{0.502}$) = $(-0.0077 \times \text{妊娠期間(週)} + 0.278) \times 0.502 \times (\text{期待値}^{0.502})$ PAI-2Model : $\log_{10}(\text{PAI-2}) = 19 + 1177 \times \text{妊娠期間(週)} - 00162 \times \text{妊娠期間(週)^2}$ SD ($\log_{10}(\text{PAI-2})^{0.935}$) = $(-0.0045 \times \text{妊娠期間(週)} + 0.156) \times 0.935 \times (\text{期待値}^{0.935})$

20

レプチンModel : $\log_{10}(\text{レプチン}) = 1.44 - 0.0061 \times \text{妊娠期間(週)} + 0.00045 \times \text{妊娠期間(週)^2}$ SD ($\log_{10}(\text{レプチン})^{1.93}$) = $(-0.0015 \times \text{妊娠期間(週)} + 0.194) \times 1.93 \times (\text{期待値}^{1.93})$ sTNFαR1Model : $\log_{10}(\text{sTNFαR1}) = 2.87 - 0.0026 \times \text{妊娠期間(週)} + 0.00022 \times \text{妊娠期間(週)^2}$ SD ($\log_{10}(\text{sTNFαR1})^{-1.03}$) = $(0.0007 \times \text{妊娠期間(週)} + 0.012) \times -1.03 \times (\text{期待値}^{-1.03})$

30

MMPI-9Model : $\log_{10}(\text{MMPI-9}) = 3.11 - 0.612 \times \text{妊娠期間(週)} + 0.0018 \times \text{妊娠期間(週)^2}$ SD ($\log_{10}(\text{MMPI-9})^{1.62}$) = $(-0.0024 \times \text{妊娠期間(週)} + 0.157) \times 1.62 \times (\text{期待値}^{1.62})$ 拍動指数

Model : PI = 2.04 + 0.901 × 妊娠期間(週) - 0.00475 × 妊娠期間(週)^2

SD (PI) = $(0.524 - 0.009 \times \text{妊娠期間(週)}) \times \text{期待値}$ 耐性指数

Model : RI = 797 - 0.108 × 妊娠期間(週) - 8.6e-05 × 妊娠期間(週)^2

SD (RI) = $(0.302 - 0.006 \times \text{妊娠期間(週)}) \times \text{期待値}$

40

SBP

Model : SBP = 112 + 0.131 × 妊娠期間(週) - 0.00724 × 妊娠期間(週)^2

SD (SBP) = $(0.040 + 0.002 \times \text{妊娠期間(週)}) \times \text{期待値}$ DBP

Model : DBP = 75.1 + -1.09 × 妊娠期間(週) + 0.02695 × 妊娠期間(週)^2

SD (DBP) = $(0.113 + 0.00076 \times \text{妊娠期間(週)}) \times \text{期待値}$

【表3-2】

MAP (=DBP + (SBP - DBP) / 3

Model : $MAP = 87.3 - 7161 \times \text{妊娠期間(週)} + 01542 \times \text{妊娠期間(週)}^2$

$SD(MAP) = (0.062 + 0.002 \times \text{妊娠期間(週)}) \times \text{期待値}$

PAI-2 / PLGF

Model : $\log_{10}(PAI-2 / PLGF) = -555 + 3565 \times \text{妊娠期間(週)} - 00552 \times \text{妊娠期間(週)}^2$

$SD(\log_{10}(PAI-2 / PLGF))^{1.54} = (-0.0037 \times \text{妊娠期間(週)} + 0.130) \times 1.54 \times (\text{期待値}^{1.54})$

PAI2 / PAI1

Model : $\log_{10}(PAI2 / PAI1) = 625 - 0143 \times \text{妊娠期間(週)} + 00077 \times \text{妊娠期間(週)}^2$

$SD(\log_{10}(PAI2 / PAI1))^{-0.49} = (-0.0025 \times \text{妊娠期間(週)} + 0.267) \times -0.49 \times (\text{期待値}^{-0.49})$

レプチン / 遊離PLGF

Model : $\log_{10}(\text{レプチン} / \text{遊離PLGF}) = 5.8 - 3118 \times \text{妊娠期間(週)} + 00611 \times \text{妊娠期間(週)}^2$

$SD(\log_{10}(\text{レプチン} / \text{遊離PLGF}))^{2.09} = (0.0036 \times \text{妊娠期間(週)} + 0.081) \times 2.09 \times (\text{期待値}^{2.09})$

$\log_e(\text{遊離PLGF}) - 3 \times (\text{PAI1} : \text{PAI2})$

Model : $\log_e(\text{遊離PLGF} - \times \text{PAI-1} / \text{PAI-2}) = -2.2 + 5004 \times \text{妊娠期間(週)} - 0.0706 \times \text{妊娠期間(週)}^2$

$SD(\log_e(\text{遊離PLGF} - \times \text{PAI-1} / \text{PAI-2})) = (0.267 - 0.008 \times \text{妊娠期間(週)}) \times \text{期待値}$

【0069】

〔付録2〕

外来及び結果群によるZスコアの評価された平均及びSD

平均及びSDを、健常者の標準誤差(SE)を使用した一般化推定方程式(GEE)によって評価する。SEに基づいて、グラフをエラーバーと共に示す。GEEモデル及び変量効果トービット回帰(-2及び+2で打ち切り)の両方にに基づいて有意性検定を行う。GEEアプローチによって各女性(むしろ、各血液サンプル)に等しく荷重され、反復測定が可能になり、標準誤差が修正される。

【表4-1】

遊離PLGFのZスコア (pg/mL)

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 对 S R	P E 对 H R
11～14週	-0.101	1.088	0.748	1.499	-0.225	1.027	0.770	0.060
15～17週	0.036	0.796	0.062	1.183	-0.540	1.100	0.105	0.112
19～21週	-0.011	0.923	-0.171	1.288	-1.074	1.272	0.003	0.014
23～25週	0.027	1.110	-0.331	1.576	-1.213	1.701	0.008	0.060
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0.018	0.021
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0.004	0.005

総PLGFのZスコア (pg/mL)

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 对 S R	P E 对 H R
11～14週	-0.077	1.076	0.209	1.309	-0.127	0.973	0.904	0.464
15～17週	-0.017	0.786	-0.342	1.181	-0.894	1.231	0.017	0.164
19～21週	-0.038	1.075	-0.485	1.269	-0.949	1.075	0.009	0.186
23～25週	0.093	1.017	-0.459	1.521	-1.029	1.527	0.007	0.183
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0.005	0.028
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0.003	0.057

PAI1のZスコア (ng/mL)

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 对 S R	P E 对 H R
11～14週	0.206	1.156	0.554	1.220	0.104	0.773	0.813	0.330
15～17週	0.054	1.105	-0.069	0.674	0.110	1.191	0.859	0.617
19～21週	-0.098	0.977	0.203	0.950	0.354	0.906	0.127	0.614
23～25週	0.131	0.931	0.412	1.100	1.051	1.011	0.003	0.041
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0.123	0.324
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0.145	0.489

PAI2のZスコア (ng/mL)

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 对 S R	P E 对 H R
11～14週	-0.212	1.267	-0.209	1.722	-0.083	1.650	0.793	0.865
15～17週	0.120	0.934	-0.457	1.320	-0.564	2.486	0.202	0.989
19～21週	-0.096	0.829	-0.613	1.479	-0.658	1.665	0.190	0.944
23～25週	-0.001	1.032	-0.618	1.161	-1.239	2.630	0.024	0.477
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0.001	0.614
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0.020	0.237

レプチニンのZスコア (ng/mL)

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 对 S R	P E 对 H R
11～14週	0.095	1.042	0.623	1.079	0.439	1.178	0.388	0.653
15～17週	-0.037	0.964	0.376	1.044	0.553	1.165	0.103	0.650
19～21週	-0.011	1.102	0.311	0.965	0.424	1.133	0.180	0.744
23～25週	-0.040	0.984	-0.015	0.942	0.505	1.182	0.077	0.093
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0.000	0.000
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0.075	0.387

10

20

30

40

【表4-2】

STNFA R1のZスコア

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 対 S R	P E 対 H R
11～14週	0. 023	1. 147	-1. 131	2. 884	1. 547	1. 293	0. 013	0. 001
15～17週	-0. 007	0. 933	-0. 114	1. 016	0. 877	1. 156	0. 022	0. 012
19～21週	-0. 119	0. 965	-0. 179	1. 276	0. 582	1. 210	0. 053	0. 047
23～25週	0. 119	1. 058	-0. 490	1. 123	0. 941	0. 878	0. 014	0. 000
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0. 011	0. 000
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0. 003	0. 000

MMPIのZスコア

10

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 対 S R	P E 対 H R
外来1	-0. 007	1. 060	0. 305	0. 802	-0. 584	1. 102	0. 135	0. 027
外来2	-0. 077	0. 939	0. 540	0. 955	0. 028	0. 855	0. 748	0. 135
外来3	0. 073	1. 000	0. 136	0. 896	-0. 427	1. 143	0. 123	0. 091
外来4	0. 026	1. 066	-0. 055	0. 845	-0. 511	1. 158	0. 102	0. 167
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0. 100	0. 021
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0. 094	0. 021

拍動指數のZスコア

20

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 対 S R	P E 対 H R
11～14週	0. 141	1. 013	0. 466	1. 102	1. 389	1. 500	0. 026	0. 100
15～17週	-0. 172	0. 825	-0. 097	0. 806	0. 102	1. 205	0. 531	0. 662
19～21週	-0. 026	0. 983	-0. 070	0. 931	0. 410	0. 875	0. 264	0. 199
23～25週	0. 006	0. 909	0. 449	1. 000	1. 421	1. 130	0. 001	0. 016
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0. 006	0. 022
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0. 031	0. 077

耐性指數のZスコア

30

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 対 S R	P E 対 H R
11～14週	0. 044	1. 002	0. 228	0. 855	0. 744	1. 418	0. 169	0. 321
15～17週	0. 030	0. 901	0. 025	0. 816	0. 045	0. 948	0. 969	0. 958
19～21週	-0. 127	0. 952	0. 098	1. 003	0. 647	0. 908	0. 014	0. 069
23～25週	0. 068	0. 907	0. 532	1. 113	1. 088	1. 005	0. 006	0. 101
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0. 001	0. 034
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0. 006	0. 063

SBPのZスコア

40

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 対 S R	P E 対 H R
11～14週	0. 025	0. 930	1. 103	2. 029	1. 922	1. 530	0. 001	0. 070
15～17週	-0. 045	0. 956	0. 612	1. 845	1. 711	1. 676	0. 001	0. 024
19～21週	-0. 053	1. 236	0. 776	1. 531	1. 609	1. 498	0. 000	0. 047
23～25週	0. 026	0. 859	0. 817	1. 138	1. 651	1. 413	0. 000	0. 016
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0. 000	0. 002
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0. 000	0. 004

【表4-3】

DBPのZスコア

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 对 S R	P E 对 H R
11~14週	-0.004	0.982	0.827	1.389	0.851	1.485	0.052	0.994
15~17週	-0.100	0.989	0.586	1.398	0.736	1.319	0.033	0.677
19~21週	0.140	1.034	0.538	1.074	1.144	0.858	0.001	0.028
23~25週	-0.048	0.986	0.453	1.180	1.696	1.265	0.000	0.000
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0.000	0.007
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0.000	0.012

平均動脈圧のZスコア

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 对 S R	P E 对 H R
11~14週	0.010	0.959	1.017	1.646	1.313	1.169	0.003	0.336
15~17週	-0.086	0.980	0.682	1.481	1.316	1.539	0.002	0.155
19~21週	0.098	1.154	0.721	1.292	1.400	1.011	0.000	0.031
23~25週	-0.017	0.952	0.633	1.093	1.771	1.251	0.000	0.000
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0.000	0.008
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0.000	0.004

PAI2×総PLGFのZスコア

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 对 S R	P E 对 H R
11~14週	-0.158	1.206	0.004	1.697	-0.296	1.118	0.793	0.577
15~17週	-0.002	0.832	-0.471	1.280	-1.535	2.223	0.009	0.128
19~21週	-0.062	0.973	-0.595	1.439	-1.140	1.368	0.007	0.178
23~25週	0.108	1.053	-0.629	1.441	-1.428	2.088	0.002	0.182
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0.000	0.000
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0.002	0.056

PAI1/PAI2のZスコア

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 对 S R	P E 对 H R
11~14週	0.277	1.006	0.640	1.574	0.176	1.616	0.773	0.414
15~17週	-0.057	1.254	0.382	1.458	0.333	1.812	0.488	0.886
19~21週	0.010	1.075	0.609	1.423	0.932	1.165	0.016	0.359
23~25週	0.051	0.946	0.753	1.123	1.608	1.439	0.000	0.038
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0.001	0.295
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0.069	0.209

レブチン/PLGFのZスコア

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 对 S R	P E 对 H R
11~14週	0.091	1.149	0.410	1.297	0.464	1.409	0.440	0.946
15~17週	-0.002	0.838	0.435	0.927	0.839	1.109	0.011	0.256
19~21週	0.002	1.002	0.464	1.052	0.796	1.111	0.014	0.318
23~25週	-0.101	1.065	0.135	1.209	0.849	1.289	0.009	0.051
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0.000	0.001
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0.006	0.104

log.(総PLGF) - 3 × (PAI1:PAI2)のZスコア

	S R 平均	S D	H R 平均	S D	P E 平均	S D	有意性検定	
							P E 对 S R	P E 对 H R
11~14週	-0.298	1.263	-0.258	2.140	-0.565	1.192	0.628	0.519
15~17週	-0.104	0.957	-0.529	1.339	-1.855	2.485	0.016	0.131
19~21週	0.001	1.094	-0.739	1.512	-1.481	1.223	0.000	0.057
23~25週	0.043	1.054	-0.679	1.498	-1.844	1.656	0.000	0.017
全週	(+/-2のSDで打ち切り)						0.000	0.021
全週	(健常者のSEを使用したGEEによる)						0.000	0.031

【0070】

[付録3]

Zスコアの複合予測値への組み合わせ及び臨界値に対する評価

各複合値について、選択されたZスコア（付録1に記載のように計算する）を、それぞれ

50

40

10

20

30

固定したパラメータを掛け、合計し、さらなる定数を加える。予測スコアが高いほど、P E リスクが高い。P E を発症しない女性は、一般に負のスコアである。

P E 対高リスク及びP E 対標準的なリスクのコントロールの予測のためのパラメータを個別に得る。得られた値を、以下に列挙した臨界値とする。行列形態でパラメータを示す。変数名を下記のように略す。

z __ 遊離 p 1 g f : Z (遊離 P L G F)
 z __ m m p 9 : Z (M M P - 9)
 z __ s t n f r 1 : Z (s T N F R 1)
 z __ p a i 2 : Z (P A I - 2)
 z __ s b p : Z (S B P)

10

切痕: ドップラー超音波スキャンにおいて動脈切痕が存在する場合のみ付加する

z __ m a p : Z (M A P)
 z __ レプチン: Z (レプチン)
 z __ 総 p 1 g f _ s r : Z (総 P L G F)
 z __ p a i 1 : Z (P A I - 1)
 z __ s i c a m : Z (i c a m)

20

原理を証明するために、定期的な外来で測定された s T N F R 1 及び M M P - 9 を有する標準的なリスクの女性（すなわち、P E に対する特定のリスク因子を有しない）を考慮する。計算の際、s T N F R 1 がわずかに高く（Zスコア = 1.2）、M M P - 9 がごくわずかに低い（Zスコア = -0.7）ことが見出される。いずれの値も単独では懸念を生じないのであろう。管理上の理由のために、診療所は 5 % を超える偽陽性を取り扱うことを望まないので、必要な 5 % の F P R 及び 0.12 の臨界値を設定した。

第 1 の行列を使用して、女性の予測スコアは $1.0432029 \times 1.2 - .34696031 \times 0.7 - 1.2863186 = - .28$ である。これは、臨界値よりも低いので、試験を陰性と見なす。F P R が 10 % である場合も試験は陰性であろうが、診療所が - .32 の臨界値が得られる 15 % の F P R を設定した場合、陽性として処理されるであろう。

30

ドップラー超音波スキャンを行い、切痕が認められない場合、第 2 の行列を使用するであろう。予測スコアは、 $.61090612 \times 1.2 - .59709505 \times 0.7 - 2.1966031 = - 1.9$ （明白な陰性の結果）であろう。切痕が存在する場合、 2.7545618 をスコアに付加し、 $.87$ が得られる。この値は、臨界値の表の 2 行目と比較する必要がある。ここで、結果は 5 % の F P R で陰性であるが、10 % 又は 15 % の F P R で陽性である。

【表 5 - 1】

(28)

JP 2009-524014 A 2009.6.25

b [1, 3]	z — s t n f r 1 — s r 1. 0 4 3 2 0 2 9	z — m m p 9 — s r —. 3 4 6 9 6 0 3 1	— c o n s — 1. 2 8 6 3 1 8 6
b [1, 4]	z — s t n f r 1 — s r . 6 1 0 9 0 6 1 2	z — m m p 9 — s r —. 5 9 7 0 9 5 0 5	切痕 — c o n s — 2. 1 9 6 6 0 3 1
b [1, 3]	z — s t n f r 1 — s r . 8 1 3 8 4 5 4 5	z — 遊離 p 1 g f — s r —. 5 3 0 3 0 6 7 1	— c o n s — 1. 5 0 5 3 3 4 8
b [1, 4]	z — s t n f r 1 — s r . 2 6 9 2 6 8 2 2	z — 遊離 p 1 g f — s r —. 5 5 0 2 0 8 6 6	切痕 — c o n s — 2. 1 8 1 4 1 2 6
b [1, 4]	z — s t n f r 1 — s r 1. 0 7 3 8 5 4 3	z — m m p 9 — s r —. 1 9 1 8 4 7 1 1	z — 遊離 p 1 g f — s r —. 5 7 0 2 1 0 5 4 — c o n s — 1. 5 2 6 7 7 1 9
b [1, 4]	z — s t n f r 1 — s r 1. 1 5 3 4 3 3 4	z — m m p 9 — s r —. 3 8 7 7 7 6 4	z — p a i 2 — s r —. 5 2 2 7 9 5 6 5 — c o n s — 1. 5 5 0 7 7 7 5
b [1, 4]	z — s t n f r 1 — s r 1. 0 3 0 1 2 0 1	z — m m p 9 — s r —. 3 8 4 2 3 4 2 1	z — s b p — s r —. 4 7 4 0 3 5 5 — c o n s — 2. 1 7 8 1 8 4 7
b [1, 7]	z — 遊離 p 1 g f — s r — 2. 0 2 5 0 6 6 6	z — m m p 9 — s r —. 6 5 9 2 0 0 5 8	切痕 z — p a i 2 — s r —. 5 9 0 8 0 3 7 5 — c o n s — 1. 9 0 6 9 1 1 5 — 3. 6 0 5 4 8 9 7 — 1. 9 3 8 9 3 4 9
y 1	— c o n s — 5. 7 5 5 7 3 7 1		

【表 5 - 2】

b [1, 4]	z_stnfr1_sr	z_mmp9_sr	z_map_sr	- cons
y1	1. 3379544	-1.0787412	1.6728738	-2. 3193343
b [1, 4]	z_stnfr1_sr	z_mmp9_sr	z_lvprchon_sr	- cons
y1	.98383643	-.36584237	.39760579	-1. 2927683
b [1, 4]	z_stnfr1_sr	z_mmp9_sr	z_lvpr1_gf_sr	- cons
y1	1. 1851669	-.1844576	-. 65271362	-1. 5679957
b [1, 4]	z_stnfr1_sr	z_mmp9_sr	z_pai1_sr	- cons
y1	.94282693	-.30127994	.12890895	-1. 2214146
b [1, 4]	z_stnfr1_sr	z_mmp9_sr	z_sicam_sr	- cons
y1	.99344876	-.33604467	.6909771	-1. 5493951
b [1, 2]	z_pai1_sr	z_mmp9_sr	z_sicam_sr	- cons
y1	-.15004057	-.33604467	-. 6909771	-1. 0637463
b [1, 2]	z_lvprchon_p1gf_sr	z_lvpr1_gf_sr	z_pai1_sr	- cons
y1	.77674067	-. 77674067	-1. 3431946	r
logit	pe_z_p1gf_pai_e_sr	pe_sr	pe_sr	nolog

【表 5 - 3】

b [1, 2]		z — p 1 g f — p a i — e — s r — c o n s		z — v e g f — s r		z — 総 p 1 g f — s r	
y 1		—. 7 0 4 3 2 6 9 8		—. 1 6 3 9 4 5 1 1		—. 2 7 3 4 5 8 6 4	
b [1, 7]		z — f 1 t 1 — s r		z — i n h i b i n — s r		— 1. 4 8 7 8 6 8 5	
y 1		—. 3 5 5 8 2 6 8 6		—. 0 7 0 7 8 5 8 4		—. 3 4 0 6 7 9 5 1	
z — アディボネクチン — s r		z — i n h i b i n — s r		z — v e g f — s r		z — 総 p 1 g f — s r	
y 1		—. 2 0 9 3 5 9 8 6		—. 0 7 0 7 8 5 8 4		—. 2 7 3 4 5 8 6 4	
z — 遊離 p 1 g f — s r		z — i n h i b i n — s r		z — v e g f — s r		z — 総 p 1 g f — s r	
y 1		—. 9 2 1 1 2 2 8		—. 0 7 0 7 8 5 8 4		—. 3 4 0 6 7 9 5 1	

臨界値	5% F P R	10% F P R	15% F P R
z — s t n f r 1 — s r	z — m m p 9 — s r	0. 1 2	— 0. 1 9
z — s t n f r 1 — s r	z — m m p 9 — s r	0. 1 9	— 0. 3 2
z — s t n f r 1 — s r	z — 遊離 p 1 g f — s r	1. 0 2	— 0. 0 3
z — s t n f r 1 — s r	z — 遊離 p 1 g f — s r	0. 3 2	— 0. 6 8
z — s t n f r 1 — s r	z — 遊離 p 1 g f — s r	0. 3 2	— 0. 0 1
z — s t n f r 1 — s r	z — 遊離 p 1 g f — s r	0. 6 6	— 0. 2 2
z — s t n f r 1 — s r	z — m m p 9 — s r	0. 5 2	— 0. 2 2
z — s t n f r 1 — s r	z — m m p 9 — s r	0. 5 2	— 0. 1 0
z — s t n f r 1 — s r	z — m m p 9 — s r	0. 6 7	— 0. 2 9
z — s t n f r 1 — s r	z — m m p 9 — s r	0. 6 7	— 0. 2 8
z — s t n f r 1 — s r	z — s b p — s r	0. 4 7	— 0. 1 6
z — 遊離 p 1 g f — s r	z — m m p 9 — s r	0. 4 7	— 0. 5 5
b p — s r 切痕	z — s t n f r 1 — s r	0. 2 2	— 0. 9 6
	z — p a i 2 — s r	0. 2 2	— 1. 2 8
	z — s	— 2. 0 6	— 2. 0 6

【表 5 - 4】

<u>z — s t n f r 1 — s r</u>	<u>z — m m p 9 — s r</u>	<u>z — 縦 p 1 g f — s r</u>	<u>— 0 . 0 6</u>
<u>z — s t n f r 1 — s r</u>	<u>z — m m p 9 — s r</u>	<u>z — p a i 1 — s r</u>	<u>0 . 6 5</u>
<u>z — s t n f r 1 — s r</u>	<u>z — m m p 9 — s r</u>	<u>z — p a i 1 — s r</u>	<u>0 . 1 3</u>
<u>z — s t n f r 1 — s r</u>	<u>z — m m p 9 — s r</u>	<u>z — s i c a m — s r</u>	<u>— 0 . 1 2</u>
<u>z — s t n f r 1 — s r</u>	<u>z — m m p 9 — s r</u>	<u>0 . 5 1</u>	<u>0 . 1 2</u>
<u>5 % F P R</u>			<u>— 0 . 3 8</u>
<u>1.0 % F P R</u>			<u>— 0 . 0 6</u>
<u>1.5 % F P R</u>			<u>— 0 . 2 2</u>
<u>以前の組み合わせ (国際公開WO02/37120号)</u>			
<u>z — p a i 2 p a i 1 — s r</u>	<u>— 0 . 7 8</u>	<u>— 0 . 8 4</u>	
<u>z — レブチン — p 1 g f — s r</u>	<u>— 0 . 1 8</u>	<u>— 0 . 2 8</u>	
<u>z — p a i 2 — p 1 g f — s r</u>	<u>— 0 . 1 8</u>	<u>— 0 . 4 6</u>	
<u>z — p 1 g f — p a i — e — s r</u>	<u>0 . 0 4</u>	<u>— 0 . 4 2</u>	
<u>5 % F P R</u>			<u>— 0 . 7 7</u>
<u>1.0 % F P R</u>			<u>— 0 . 8 6</u>
<u>1.5 % F P R</u>			<u>— 0 . 5 9</u>
<u>比較の組み合わせ</u>			
<u>z — f 1 t 1 — s r</u>	<u>z — 縦 m m p 2 — s r</u>	<u>z — インヒビゾン — s r</u>	<u>z — v e g f — s r</u>
<u>f — s r</u>	<u>z — アディボネクチン — s r</u>	<u>— 0 . 1 7</u>	<u>z — 縦 p 1 g</u>
			<u>— 0 . 3 6</u>
<u>5 % F P R</u>			<u>— 0 . 2 8</u>
<u>1.0 % F P R</u>			<u>— 0 . 4 2</u>
<u>1.5 % F P R</u>			<u>— 0 . 5 9</u>
<u>P E 対高リスクの予測について</u>			
<u>b [1 , 3]</u>	<u>z — s t n f r 1 — s r</u>	<u>z — m m p 9 — s r</u>	<u>— c o n s</u>
<u>y 1</u>	<u>. 8 8 4 9 8 0 5 9</u>	<u>. 7 2 5 3 6 7 1 4</u>	<u>— . 9 4 5 2 4 4 7 4</u>
<u>b [1 , 4]</u>	<u>z — s t n f r 1 — s r</u>	<u>z — m m p 9 — s r</u>	<u>切痕</u>
<u>y 1</u>	<u>. 8 7 5 2 3 3 1 8</u>	<u>- 1 . 1 2 7 0 9 4 9</u>	<u>2 . 8 2 1 8 5 2 4</u>
			<u>— 2 . 2 4 0 8 8 9 7</u>
<u>b [1 , 3]</u>	<u>z — s t n f r 1 — s r</u>	<u>z — 遊離 p 1 g f — s r</u>	<u>— c o n s</u>
<u>y 1</u>	<u>. 8 6 1 3 4 7 9 3</u>	<u>. 5 7 8 5 5 9 1 9</u>	<u>— . 8 7 1 1 9 2 0 7</u>

【表 5 - 5】

b [1, 4]	z — s t n f r 1 — s r	z — 遊離 p 1 g f — s r	切痕	— c o n s
y 1	. 8 0 9 3 9 9 6 8	-. 5 2 5 1 1 3 9 2	2 . 1 7 6 6 2 3 5	— 1 . 8 0 3 7 3 1 4
b [1, 4]	z — s t n f r 1 — s r	z — m m p 9 — s r	z — 遊離 p 1 g f — s r	— c o n s
y 1	. 8 4 8 6 9 0 1 8	-. 4 7 7 7 9 1 9 2	-. 5 6 3 9 5 6 7	— 1 . 8 7 8 7 8 5 3 1
b [1, 4]	z — s t n f r 1 — s r	z — m m p 9 — s r	z — p a i 2 — s r	— c o n s
y 1	. 8 5 7 7 1 2 2 1	-. 6 9 9 5 6 2 6	-. 4 6 0 6 5 0 5 9	— 1 . 0 2 5 4 7 2
b [1, 4]	z — s t n f r 1 — s r	z — m m p 9 — s r	z — s b p — s r	— c o n s
y 1	. 8 5 5 6 9 6 6 2	-. 7 6 7 0 6 0 3	. 5 1 3 8 4 7 4 8	— 1 . 5 0 2 9 5 4 8
b [1, 7]	z — 遊離 p 1 g f — s r	z — m m p 9 — s r	z — s t n f r 1 — s r	z — p a i 2 — s r
y 1	-. 4 9 4 0 0 4 6	-. 1 . 5 8 0 1 6 1 1	. 7 8 9 6 3 8 8 2	— 1 . 4 1 2 5 1 3 5 9
	— c o n s			— 1 . 5 0 2 9 5 4 8
y 1	— 3 . 8 9 6 8 7 3 5			
b [1, 4]	z — s t n f r 1 — s r	z — m m p 9 — s r	z — m a p — s r	z — s b p — s r
y 1	. 8 8 6 6 1 0 7 1	-. 7 4 0 8 0 5 4 5	. 5 8 5 7 8 7 7 1	— 1 . 8 5 7 7 9 0 6
b [1, 4]	z — s t n f r 1 — s r	z — m m p 9 — s r	z — レブチソ — s r	— c o n s
y 1	. 7 9 3 7 3 9 5 2	-. 4 9 1 5 8 4 5 8	. 3 4 7 1 4 3 5 9	— 1 . 5 7 5 3 4 3 1
b [1, 4]	z — s t n f r 1 — s r	z — m m p 9 — s r	z — 総 p 1 g f — s r	— c o n s
y 1	. 8 6 8 9 5 9 3	-. 5 2 9 7 6 0 4 7	— 1 . 4 7 1 8 3 6 1 6	— 1 . 9 0 1 8 8 1 8 6

【表 5 - 6】

b [1, 4]	z_stnfr1_sr	z_mmp9_sr	z_pai1_sr	— cons
y1	. 75591297	-. 48766196	-. 00740248	-. 66806738
b [1, 4]	z_stnfr1_sr	z_mmp9_sr	z_sicam_sr	— cons
y1	. 8626898	-. 71502332	. 21285119	-. 0772888
b [1, 2]	z_pai2_pai1_sr	— cons		
y1	-. 11241369	-. 87572122		
logit_pe_z_lepoch_p1gf_sr_if_pehr_nolog				
b [1, 2]	z_lepoch_p1gf_sr	— cons		
y1	. 50677483	-. 1. 084977		
logit_pe_z_pai2_p1gf_sr_if_pehr_nolog				
b [1, 2]	z_pai2_p1gf_sr	— cons		
y1	-. 43092466	-. 1. 0958821		
b [1, 2]	z_p1gf_pai_e_sr	— cons		
y1	-. 34371951	-. 1. 1250665		
b [1, 2]	z_f1t1_sr	z_mmp2_sr	z_ishibenz_sr	z_ishibenz_sr
y1	. 789795	. 23762254	-. 7119987	-. 33843105
z_adeiyonekuchin_sr	— cons			
y1	-. 54010533		-. 06317101	-. 23128792

【表5-7】

語界	5% FPR			10% FPR			15% FPR			
	z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	0 . 7 4	0 . 2 0	0 . 1 5	— 0 . 1 5	z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	切痕	— 0 . 5 0
z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	0 . 2 1	0 . 1 4	— 0 . 1 4	— 0 . 1 4	— 0 . 1 4	z—s t n f r 1—s r	z—遊離 p 1 g f—s r		
z—s t n f r 1—s r	z—遊離 p 1 g f—s r	1 . 0 4	0 . 6 1	0 . 6 1	0 . 6 1	0 . 2 9	z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	切痕	0 . 0 7
z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	0 . 7 5	0 . 5 1	0 . 5 1	0 . 5 1	0 . 0 7	z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	遊離 p 1 g f—s r	— 0 . 0 5
z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	1 . 1 3	0 . 3 3	0 . 3 3	0 . 3 3	— 0 . 0 5	z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	z—p a i 2—s r	— 0 . 0 3
z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	1 . 1 2	0 . 6 3	0 . 6 3	0 . 6 3	— 0 . 0 3	z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	z—s b p—s r	— 0 . 0 3
z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	0 . 6 3	0 . 0 8	0 . 0 8	0 . 0 8	— 0 . 2 0	z—遊離 p 1 g f—s r	z—m m p 9—s r	z—s t n f r 1—s r	z—p a i 2—s r
z—遊離 p 1 g f—s r	z—m m p 9—s r	0 . 5 8	— 0 . 9 2	— 0 . 9 2	— 0 . 9 2	— 0 . 3 1	z—s b p—s r	z—s b p—s r	切痕	— 1 . 3 1
語界	5% FPR			10% FPR			15% FPR			
	z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	0 . 8 0	0 . 0 8	0 . 0 8	— 0 . 2 8	z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	z—m a p—s r	
z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	0 . 9 1	0 . 6 0	0 . 6 0	0 . 6 0	0 . 4 9	z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	z—レブチソ—s r	
z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	1 . 2 6	0 . 9 9	0 . 9 9	0 . 9 9	0 . 4 9	z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	z—總 p 1 g f—s r	
z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	1 . 0 1	0 . 4 4	0 . 4 4	0 . 4 4	0 . 1 6	z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	z—p a i 1—s r	
z—s t n f r 1—s r	z—m m p 9—s r	0 . 7 4	0 . 2 2	0 . 2 2	0 . 2 2	— 0 . 1 5				

【表 5 - 8】

	5% FPR	10% FPR	15% FPR
以前の組み合わせ (国際公開WO02/37120号)			
z — p a i 2 p a i 1 — s r	— 0. 1 9	— 0. 4 8	— 0. 6 2
z — レブチン — p 1 g f — s r	0. 0 7	— 0. 1 6	— 0. 3 5
z — p a i 2 — p 1 g f — s r	— 0. 1 3	— 0. 2 4	— 0. 3 3
z — p 1 g f — p a i — e — s r	0. 0 3	— 0. 2 4	— 0. 4 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/000123A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N33/68

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

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/37120 A (KING'S COLLEGE (GB)) 10 May 2002 (2002-05-10) cited in the application claim 14 — A M. KÖLBEN ET AL: "Measuring the concentration of various plasma and placenta extract proteolytic and vascular factors in pregnant patients with HELLP syndrome, pre-/eclampsia and highly pathologic Doppler flow values" GYNAKOLOGISCH-GEBURTSHILFLICHE RUNDSCHAU 1995, vol. 35 Suppl 1, 1995, pages 126-131, XP008078102 Switzerland ISSN: 1018-8843 abstract — —/—	27-30
A	M. KÖLBEN ET AL: "Measuring the concentration of various plasma and placenta extract proteolytic and vascular factors in pregnant patients with HELLP syndrome, pre-/eclampsia and highly pathologic Doppler flow values" GYNAKOLOGISCH-GEBURTSHILFLICHE RUNDSCHAU 1995, vol. 35 Suppl 1, 1995, pages 126-131, XP008078102 Switzerland ISSN: 1018-8843 abstract — —/—	1-30

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document 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

Date of mailing of the International search report

23 April 2007

07/05/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bohemen, Charles

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/000123

C(continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>I. S. SERIN ET AL: "Predictive value of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in preeclampsia." EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS, GYNECOLOGY, AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 10 JAN 2002, vol. 100, no. 2, 10 January 2002 (2002-01-10), pages 143-145, XP002430640 Ireland ISSN: 0301-2115 abstract</p> <p>-----</p>	1-30
A	<p>SHENNAN A H ET AL: "PRE-ECLAMPSIA" CONTEMPORARY CLINICAL GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, vol. 1, no. 4, 2001, pages 353-364, XP009024587 United Kingdom ISSN: 1471-8359 page 356, column 1, paragraph 1 - page 358, column 1, paragraph 2</p> <p>-----</p>	1-30
A	<p>CHAPPELL L C ET AL: "A LONGITUDINAL STUDY OF BIOCHEMICAL VARIABLES IN WOMEN AT RISK OF PREECLAMPSIA" AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY, MOSBY, ST LOUIS, MO, US, vol. 187, no. 1, July 2002 (2002-07), pages 127-136, XP001205032 ISSN: 0002-9378 table 3</p> <p>-----</p>	1-30

International Application No. PCT/GB2007/000123

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claim 30 relates to a mathematical method and as such the International Searching Authority is not required to search novelty and inventivity of this aspect of the application ex Rule 39.1(i) PCT. The search has been carried out and based on the technical features characterising the kit of claim 30.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/GB2007/000123
--

Box 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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2007/000123

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0237120	A 10-05-2002	AT 319094	T	15-03-2006
		AU 1249502	A	15-05-2002
		CA 2427645	A1	10-05-2002
		DE 60117592	T2	21-12-2006
		EP 1330653	A2	30-07-2003
		ES 2256310	T3	16-07-2006
		US 2004038305	A1	26-02-2004

フロントページの続き

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

(72)発明者 ポストン, ルチッラ

イギリス ロンドン S E 1 7 E H セント トーマスズ ホスピタル ノースウイング 10
ス フロアーマターナル アンド フィトル リサーチ ユニット

(72)発明者 シェナン, アンドリュー

イギリス ロンドン S E 1 7 E H セント トーマスズ ホスピタル ノースウイング 10
ス フロアーマターナル アンド フィトル リサーチ ユニット

F ターム(参考) 4C601 DD03 DD09 DE03 EE30