

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7228580号
(P7228580)

(45)発行日 令和5年2月24日(2023.2.24)

(24)登録日 令和5年2月15日(2023.2.15)

(51)国際特許分類 F I
G 0 1 N 33/72 (2006.01) G 0 1 N 33/72 B
G 0 1 N 33/48 (2006.01) G 0 1 N 33/48 Z

請求項の数 14 (全29頁)

(21)出願番号	特願2020-518427(P2020-518427)	(73)特許権者	520104880 ユニバズィテート バーゼル UNIVERSITÄT BASEL スイス連邦 4001 バーゼル, ペー ーグラーベン 35, フィーツェレ トラート フォーシュング
(86)(22)出願日	平成30年9月27日(2018.9.27)	(74)代理人	100133503 弁理士 関口 一哉
(65)公表番号	特表2020-535442(P2020-535442 A)	(72)発明者	コッホ, ギルパート ドイツ連邦共和国 88662 ウーバー リンゲン, アルテ ポストシュトラッセ 9
(43)公表日	令和2年12月3日(2020.12.3)	(72)発明者	ヴェルマン, スヴェン ドイツ連邦共和国 79540 レーラッ ハ, イム ザンド 27
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/076325	(72)発明者	ブフィスター, マルク
(87)国際公開番号	WO2019/063722		
(87)国際公開日	平成31年4月4日(2019.4.4)		
審査請求日	令和3年9月1日(2021.9.1)		
(31)優先権主張番号	17194160.2		
(32)優先日	平成29年9月29日(2017.9.29)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新生児のビリルビン値を予測する方法およびコンピュータプログラム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

新生児のビリルビン値を推定する方法であって、前記方法は、

- さまざまな時点で推定される一連のビリルビン値を、ある新生児から取得するステップと、
- 前記新生児から複数の共変量を取得するステップであって、前記共変量はそれぞれ、新生児特性に関する情報を含む、ステップと、
- 所定のビリルビンのモデル関数を設定するステップであって、前記ビリルビンのモデル関数は、前記新生児の前記ビリルビン値の経時変化を記述するように構成されている、ステップと、
- 前記ビリルビンのモデル関数における複数のモデルパラメータを特定するステップであって、前記モデルパラメータはそれぞれ、前記複数の共変量における少なくとも1つの共変量、および関連する母集団モデルパラメータから推定される、ステップと、
- 前記一連のビリルビン取得値、および前記特定したモデルパラメータを有する前記ビリルビンのモデル関数から、前記一連のビリルビン値において最後に取得したビリルビン値よりも後の、前記新生児のビリルビン予測値を特定するステップと

を含み、

前記ビリルビンのモデル関数は、時間依存のビリルビン産生率 K_{prod} を、時間依存のビリルビン排泄率 K_{elim} と、時間依存の光線療法暴露関数 PT とに関連付ける反応速度式によって得られ、前記ビリルビン産生率 K_{prod} 、前記ビリルビン排泄率 K_{elim} 、および前記光

線療法暴露関数PTは、前記複数のモデルパラメータを含む、
方法。

【請求項 2】

前記モデル関数が、
(式 1)

$$\frac{d}{dt} \text{ビリルビン値}(t) = K_{\text{prod}}(t) - (K_{\text{elim}}(t) + PT(t)) \cdot \text{ビリルビン値}(t)$$

のように表され、
ここで、

$$\frac{d}{dt}$$

10

が時間微分演算子であり、ビリルビン値(t)が期間 t の前記ビリルビン値である、請求
項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記ビリルビン産生率 $K_{\text{prod}}(t)$ が、
(式 2)

$$K_{\text{prod}}(t) = K_{\text{inBase}} \cdot \text{二項関数}(-K_{\text{PNA}} \cdot t) + KAD$$

のように表され、ここで、 K_{inBase} および K_{PNA} が前記複数のモデルパラメータに含まれ
るモデルパラメータであり、 K_{inBase} がゼロ時における新生児のビリルビンの過剰産生率
であり、KADがビリルビンの標準産生率であり、 K_{PNA} が前記ビリルビン産生率 $K_{\text{prod}}(t)$
の減衰率である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ビリルビン排泄率 $K_{\text{elim}}(t)$ が、
(式 3)

$$K_{\text{elim}}(t) = \frac{KEMAX \cdot t^H}{T50^H + t^H}$$

のように表され、ここで、KEMAXが前記複数のモデルパラメータに含まれる 1 つのモ
デルパラメータであり、KEMAXがビリルビンの最大刺激率であり、T50が、 $t = 0$ であ
る場合に前記時間依存のビリルビン排泄率はその値の 50%まで上昇した期間であり、H
がヒル係数である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

PT(t)が、
(式 4)

$$PT(t) = KP \cdot S(t)$$

のように表され、ここで、KPが前記複数のモデルパラメータに含まれる 1 つのモデルパ
ラメータであり、S(t)が前記新生児が光線療法を受療した場合の回数を示す、時間依存の
ステップ関数である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 つの共変量が、以下の情報、すなわち、

- 連続共変量としての出生時体重、
- 連続共変量としての在胎期間、
- 前記新生児が帝王切開術または経膈分娩のいずれかで分娩されたかに関する情報を含む、

30

40

50

カテゴリ共変量としての分娩方式、

- 前記新生児を母乳で哺育したか、または調合乳で哺育したかに関する情報を含む、カテゴリ共変量としての哺育のタイプ、
- 前記新生児が過去に光線療法を受療したかどうか、および/または将来的に光線療法を受療するかどうかに関する情報を含む、カテゴリ共変量としての受療した光線療法、
- 連続共変量としての、前記出生時体重と比較した体重減少、
- 前記出生時体重が所定の出生時体重未満であるか、または超えるかに関する情報を含み、前記所定の体重が2500gである、カテゴリ共変量としての低出生体重、
- 前記新生児が分娩後に呼吸補助を受療したかどうかに関する情報を含む、カテゴリ共変量としての呼吸補助

10

のうちの1つを含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

前記少なくとも1つの共変量が、前記新生児にABO式血液型不適合、もしくはRh式血液型不適合またはその両方が起こったかどうかに関する情報を含む、カテゴリ共変量としての血液型不適合に関する情報を含む、請求項1から6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

前記モデルパラメータのうち、

- ・ - K_{inBase} を前記分娩方式に関する情報を含む前記共変量から推定しており、前記新生児が帝王切開術で出生した場合、経膈分娩で出生した新生児と比較して K_{inBase} がより低くなるものであり、
- ・ - K_{PNA} を体重減少、低出生体重、哺育のタイプ、および受療した光線療法に関する情報を含む前記共変量から推定しており、前記新生児が光線療法を受療した場合、光線療法を受療していない新生児と比較して K_{PNA} がより低くなるものであり、
- ・ - $KEMAX$ を前記哺育のタイプに関する情報を含む前記共変量から推定しており、前記新生児が母乳で哺育された場合、調合乳で哺育された新生児と比較して、 $KEMAX$ がより低くなるものであり、および/または
- ・ - KP を前記呼吸補助に関する情報を含む前記共変量から推定しており、前記新生児が呼吸補助を受療していない場合、呼吸補助を受療した新生児と比較して、 KP がより高くなるものである、

20

請求項6に記載の方法。

30

【請求項9】

前記ビリルビン取得値と、前記特定したモデルパラメータを有する前記ビリルビンのモデル関数とを処理することで、最大事後確率推定法(maximum a posteriori probability estimate method: MAP)によって前記新生児の前記ビリルビン予測値を特定している、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

前記一連のビリルビン取得値のうちの前記ビリルビン値それぞれを、少なくとも24時間の治療単位中に取得しており、この場合、少なくとも2つのビリルビン値を推定している、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項11】

前記ビリルビン値を、前記新生児から採取したサンプルから特定している、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

最大ビリルビン値を設定し、前記ビリルビン予測値が前記最大ビリルビン値よりも高い場合、前記新生児が光線療法に暴露される、請求項1から11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記ビリルビン予測値を特定するときに、前記光線療法への暴露の期間を本発明による方法によって推定している、請求項12に記載の方法。

50

【請求項 1 4】

ある新生児のビリルビン濃度を特定するコンピュータプログラムであって、前記コンピュータプログラムはコンピュータプログラムコードを備え、前記コンピュータプログラムをコンピュータ上で実行すると、前記コンピュータは請求項 1 から 1.3 のいずれか一項に記載の方法を実行する、コンピュータプログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新生児のビリルビン濃度の経時変化を推定する方法およびコンピュータプログラムに関する。

10

【背景技術】

【0002】

生理的黄疸は、生後数日間に生じる最も一般的な病態であり、正期産新生児よりも早期産新生児での発生率が高い。生理的黄疸は、生後数日間において、赤血球 (red blood cells: RBC) の分解副産物であるビリルビンの値が異常に高くなること、ならびにまたはビリルビンの代謝および排泄が未熟であることによって発生する。血清ビリルビン値の上昇は文字通りすべての新生児で起こるが、そのうちの 5% ~ 10% では介入が必要となる。

【0003】

光線療法が標準的治療となるが、その送達を最適化する確実な定量法は存在しない。在胎期間 (GA)、血液型不適合、母乳哺育、または過度の体重減少など、高ビリルビン血症の発症を招くいくつかのリスク因子が報告されている。重度の黄疸を発症するリスクのある乳児を迅速に特定できないと、生涯にわたり神経学的予後に影響が出る恐れがある。したがって、新生児の高ビリルビン血症には綿密なモニタリングや医学的警戒の強化が必要であり、その結果、退院が遅延したり、他の健康な新生児が再入院したりする事態を招く可能性がある。

20

【0004】

実際の臨床において、現行では、特定のビリルビン指標を使用して単一のビリルビン測定値を変換しており、この指標では、所与の時点で取得したビリルビン値を参照集団におけるビリルビンの分布と比較している。こうした現行の静的手法の限界は主に、所与の時点で 1 つの測定値のみを使用するために、ビリルビンの動態を考慮していない点にある。こうした手法は、測定の個体間・個体内変動が生じやすい単一の濃度値に依存しているため、不正確な結果を招くことになる。

30

【0005】

加えて、これらのビリルビン指標では、複数のリスク関連因子を考慮することは困難である。

【発明の概要】

【0006】

したがって、本発明の根底にある課題は、ある新生児における将来のビリルビン値を正確に推定し (すなわち、個体のビリルビンの経時変化を予測する)、かつ新生児に対する光線療法の影響を考慮して定量化する方法を提供することである。

40

【0007】

この課題は、請求項 1 に記載の方法と、請求項 1 4 に記載のコンピュータプログラムとによって解決される。

【0008】

有利な実施形態を従属請求項に記載している。

【0009】

請求項 1 によれば、新生児のビリルビン予測値を推定する、具体的には予測または予想する方法は、

- さまざまな時点で推定される、ビリルビン濃度またはビリルビン量などの一連のビリル

50

ビン値を、具体的には新生児から採取したサンプルから取得するステップと、

- 当該新生児から複数の共変量を取得するステップであって、これらの共変量はそれぞれ、とりわけ母体特性もしくは新生児特性に関する数値情報または論理情報を含む、ステップと、
- ビリルビンのモデル関数を設定するステップであって、このビリルビンのモデル関数は、新生児のビリルビン値の経時変化または動態を特徴付けるように構成されている、ステップと、
- ビリルビンのモデル関数における複数のモデルパラメータを特定するステップであって、これらのモデルパラメータはそれぞれ、具体的には複数の共変量における少なくとも1つの共変量の関数、および具体的には所定の関連する母集団モデルパラメータから推定され、かつこれらそのものであり、母集団モデルパラメータの分布は、具体的には母集団モデルパラメータそれぞれと関連している、ステップと、
- 一連のビリルビン取得値、および特定したモデルパラメータを有するビリルビンのモデル関数から、具体的には一連のビリルビン値において最後に取得したビリルビン値よりも後の、当該新生児のビリルビン予測値を特定するステップと

を含む。

【0010】

本発明による、これらの特徴を有する本方法によって、課題が解決される。

【0011】

本発明の代替態様または追加態様によれば、新生児のビリルビン値を推定する方法は、

- さまざまな時点で推定される一連のビリルビン値を新生児から取得するステップであって、具体的には、少なくとも1つの時点は、当該新生児が、とりわけ初回光線療法を受療する前になる、ステップと、
- 当該新生児から複数の共変量を取得するステップであって、これらの共変量はそれぞれ、新生児特性に関する情報を含む、ステップと、
- 所定のビリルビンのモデル関数を設定するステップであって、このビリルビンのモデル関数は、新生児のビリルビン値の経時変化を記述するように構成されている、ステップと、
- ビリルビンのモデル関数における複数のモデルパラメータを、複数の共変量のうちのいくつかの共変量の組み合わせを関連する母集団モデルパラメータに組み込んで特定するステップと、
- 一連のビリルビン取得値、および特定したモデルパラメータを有するビリルビンのモデル関数から、一連のビリルビン値において最後に取得したビリルビン値よりも後の、当該新生児のビリルビン予測値を特定するステップとを含む。

【0012】

以下の実施形態を、本発明による方法の両方の実施形態に適用することができ、またこれらと組み合わせることができる。

【0013】

ビリルビン値を、ビリルビン濃度またはビリルビン量とすることができる。ビリルビン値の取得とさらに推定とを、最先端の方法で具体的に実現している。このビリルビン値を、具体的には新生児から採取した血液サンプルから測定している。したがって、一連のビリルビン値とは、ある期間にわたって同じ新生児から取得される複数のビリルビン値である。

【0014】

一連のビリルビン取得値を新生児のさまざまな年齢、すなわち時点に対応させることにより、具体的には時系列のビリルビン値を生成していることが重要である。この一連の値は、個体のビリルビン値予測を推定する際の基礎として機能する。

【0015】

ビリルビン値を取得しないと、前記新生児のビリルビン値におけるとりわけ固有の経時変化を推定することができず、その場合、母集団平均に対してのみ有効な一般的予測しか達成できない。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 6 】

本方法は、早期産新生児の予測ビリルビン値を推定するのにとりわけ適している。しかしながら、本方法を正期産新生児および後期産新生児にも適用することができる。

【 0 0 1 7 】

本明細書における新生児とは、具体的には生後 2 8 日以内の乳児である。

【 0 0 1 8 】

これらの新生児群では、早期産新生児と、正期産新生児と、後期早産新生児とを識別することができる。

【 0 0 1 9 】

本明細書における早期産新生児とは、具体的には妊娠 3 7 週未満で出生した新生児であり、これは、出産予定時期より 2 1 日以上前の出生である。

10

【 0 0 2 0 】

本明細書における正期産新生児とは、具体的には少なくとも 3 7 週の在胎期間を経て、出産予定時期前後に出生した新生児である。

【 0 0 2 1 】

本明細書における後期早産新生児とは、具体的には妊娠 3 4 ~ 3 6 週の間出生した新生児であり、これは、出産予定時期の 2 1 ~ 3 5 日前の出生である。

【 0 0 2 2 】

後期早産新生児は、とりわけビリルビンに関する疾病率が高い。

【 0 0 2 3 】

本発明によれば、共変量は、新生児特性に関する情報を含む。この情報は、具体的にはモデルパラメータの計算に使用できる数値または論理値で構成されるか、もしくは表される。

20

【 0 0 2 4 】

共変量は、具体的にはある情報を含むか、またはビリルビンの変化に影響を与える関連因子である。

【 0 0 2 5 】

この共変量は、具体的には出生時体重などの新生児の物理的特性か、または光線療法の受療や帝王切開術での出生など、新生児に関連している事象である。したがって、本明細書における共変量とは任意に選択されるものではなく、新生児に関連している特性である。共変量を取得するにあたり、たとえば出生届のデータベースクエリを利用することによって、および/またはこの情報の所有者に直接話を聞くことによって、これを促進することができる。

30

【 0 0 2 6 】

この共変量は、具体的にはビリルビンのモデル関数におけるモデルパラメータに影響を与える変数である。このため、モデルパラメータは共変量に依存していると理解できる。モデルパラメータは、具体的には本モデル関数の変数であり、本モデル関数はこれらのモデルパラメータに直接依存している。

【 0 0 2 7 】

複数の新生児における複数のビリルビン値をモデル化するように、所定のビリルビンのモデル関数を構成している。これは、集団間変動と、複数の新生児において値が異なる共変量とを考慮するのにとりわけ適している。このため、具体的にはさまざまな時点で新生児に認められる可能性のあるビリルビン値の変動値と偏差値とをすべて考慮するように、本モデル関数を構成している。本モデル関数により、具体的には新生児の個々のビリルビン値を記述するにあたり、十分に高い柔軟性がもたらされる一方、ビリルビンの全体的な産生特性および排泄特性が有効に記述される。これらの特徴を呈するモデル関数（ビリルビン値の産生特性および排泄特性を柔軟に記述すること）は、ビリルビン値の経時変化を特徴付けるのにとりわけ適している。

40

【 0 0 2 8 】

共変量では、具体的には新生児母集団内の異なる部分母集団を考慮しており、この部分

50

母集団が有意に異なるビリルビン値の経時変化を呈するため、母集団平均の経時変化では経時変化自体を十分に記述することができない。具体的には、取得した共変量とモデルパラメータとに基づいて、特定の新生児のビリルビン値が示す固有の経時変化をモデル化するように、本発明によるモデル関数を構成している。

【0029】

さらに、個体間変動 (inter-individual variability: IIV) も考慮するように、本モデル関数を構成している。IIVは、同じ部分母集団の新生児が異なるビリルビン値とビリルビン値の経時変化とを呈し得るという事実を示している。

【0030】

IIVの大部分を、さまざまな共変量によって明らかにすることができる。より多くの共変量を特定し、かつ定量化すると、本モデル関数によって将来のビリルビン値、または過去のビリルビン値をより効果的に予測できるようになる。

【0031】

本発明による方法は、IIVを考慮するのに、ひいては新生児における将来のビリルビン値の個体推定値を付与するのにとりわけ適している。

【0032】

このため、本ビリルビンのモデル関数におけるモデルパラメータを、取得した共変量と一連のビリルビン取得値とに基づいて推定している。

【0033】

IIVおよびビリルビン値の動態を考慮し、かつビリルビン予測値を正確に推定するために、本方法では、当該新生児の1つのビリルビン値のみではなく、一連のビリルビン値が必要となる。

【0034】

また、複数のモデルパラメータのうちモデルパラメータそれぞれを、所定の関連する母集団モデルパラメータから推定するか、またはその関数とすることができる。この母集団モデルパラメータを、具体的には複数の異なる新生児から採取したビリルビン値の複数の測定値から推定している。このような新生児の母集団からさまざまな関連共変量を推定し、最終的に母集団モデルパラメータを特定する。この母集団モデルパラメータを、具体的にはいわゆる母集団アプローチを用いて推定している。この母集団モデルパラメータは、とりわけ1またはそれ以上の平均共変量を呈する新生児のモデルパラメータに対応している。このため、対応する共変量に生じる母集団の平均共変量値からの偏差を考慮することで、特定の新生児のモデルパラメータを計算することができる。

【0035】

推定したモデルパラメータ、および一連のビリルビン取得値、とりわけモデルパラメータの確率分布を、将来だけでなく過去のビリルビン値も推定できるように処理することができる。

【0036】

新生児の将来または過去の(予測)ビリルビン値の推定を、たとえばベイズ統計手法を用いて行うことができる。

【0037】

本発明によれば、従前に確立された母集団モデルから利用可能な情報と、共変量によって示される追加情報と、新生児または新生児から採取したサンプルから取得したビリルビン値とを使用することにより、当該新生児の将来および過去の(予測)ビリルビン値を正確に推定することができる。

【0038】

本発明によれば、ビリルビン予測値のとりわけ全体的な経時変化を推定することも可能である。

【0039】

母集団モデルから母集団モデルパラメータのセットを確立でき、このパラメータのセッ

10

20

30

40

50

トを、共変量からモデルパラメータを推定する際に使用することができる。

【0040】

具体的には本発明による方法を実行する前に、共変量、とりわけ母集団モデルパラメータからのモデルパラメータの依存性を定量的に推定する必要がある。

【0041】

本明細書においてモデルパラメータとは、具体的には少なくとも1つの共変量に依存しているか、または少なくとも1つの共変量に基づくか、もしくはこれから導出されるパラメータを意味する。

【0042】

したがって、当業者であれば、本明細書に照らして、ビリルビン予測値を予測するのに適し、かつ適用可能な他のパラメータをモデル関数がさらに含み得、また前記他のパラメータが共変量に依存していないことを明確に認識するであろう。

10

【0043】

本発明の別の実施形態によれば、一連のビリルビン推定値のうちの少なくとも1つのビリルビン値、具体的には複数のビリルビン値を、新生児を光線療法に暴露する前に取得している。本実施形態により、光線療法を受療する必要性および/または光線療法を受療する理想的な時期を予測することができる。

【0044】

本発明の別の実施形態によれば、本ビリルビンのモデル関数は、時間依存のビリルビン産生率 K_{prod} を、時間依存のビリルビン排泄率 K_{elim} と、とりわけ時間依存の光線療法暴露関数 PT とに関連付けるレート方程式によって得られ、このビリルビン産生率 K_{prod} 、ビリルビン排泄率 K_{elim} 、およびとりわけ光線療法暴露関数 PT は、複数のモデルパラメータからのモデルパラメータを含む。

20

【0045】

ビリルビン値のレート方程式を確立することにより、物理学ベースの医療モデルに基づいて、新生児におけるビリルビンの産生プロセスおよび排泄プロセスを扱っている。

【0046】

このレート方程式はモデルパラメータを含み、具体的には産生率、排泄率、および光線療法暴露による潜在的影響の大きさを特定するように、このモデルパラメータを構成している。光線療法に暴露されることで、ビリルビン値が低下することになる。したがって、光線療法の暴露を記述する関数を、レート方程式におけるビリルビンの排泄プロセスと関連付けることになる。

30

【0047】

ビリルビンの産生プロセスおよび排泄プロセスを可能な限り正確にモデル化し、またいずれの共変量がいずれのモデルパラメータに影響を与えているかを推定することが、とりわけ重要となる。

【0048】

対応するモデルパラメータを含むレート方程式をひとたび確立すれば、それぞれのモデルパラメータに与える共変量およびそれらの定量的影響について認識している限り、新生児の将来または過去に関するビリルビン予測値の全体的な推定を行うことができる。ただし、特定の新生児における一連のビリルビン取得値がないと、定量的予測の精度は低いままとなる。

40

【0049】

レート方程式で光線療法への暴露を考慮することにより、本発明による方法は、具体的にはビリルビン値に対する光線療法の効果を定量的に推定することができる。その結果、本発明による方法では、特定の共変量セットを呈する新生児のビリルビン値に対する光線療法の効果を予測することができる。

【0050】

これは、最新技術で公知の他の方法では不可能である。

【0051】

50

本発明の別の実施形態によれば、本モデル関数は、
(式1)

$$\frac{d}{dt} \text{ビリルビン値}(t) = K_{\text{prod}}(t) - (K_{\text{elim}}(t) + PT(t)) \cdot \text{ビリルビン値}(t), \text{ (方程式1)}$$

のように表され、
ここで、

$$\frac{d}{dt}$$

は微分演算子であり、Bilirubin(t)は期間tのビリルビン値である。

【0052】

ここでの期間を、新生児の日齢を基準に、具体的には数時間または数日の単位で示している。

【0053】

方程式1とは、産生プロセスおよび排泄プロセスと、光線療法による排泄プロセスとを正確に記述するレート方程式である。

【0054】

本発明の別の実施形態によれば、産生率 $K_{\text{prod}}(t)$ は、

(式2)

$$K_{\text{prod}}(t) = K_{\text{inBase}} \cdot \text{二項関数}(-K_{\text{PNA}} \cdot t) + K_{\text{AD}}, \text{ (方程式2)}$$

のように表され、

ここで、 K_{inBase} および K_{PNA} は複数のモデルパラメータに含まれるモデルパラメータであり、 K_{inBase} はゼロ時における新生児のビリルビンの過剰産生率であり、 K_{AD} はたとえば健康な成人の場合の一例として1日あたり $3.8 \pm 0.6 \text{ mg/kg}$ [3]となるビリルビンの標準産生率であり、 K_{PNA} はビリルビン産生率 $K_{\text{prod}}(t)$ の減衰率である。

【0055】

方程式2による産生率は、2つの異なる項で構成されている。新生児のビリルビンの過剰産生率 K_{inBase} を含む第1の項は、ある新生児の産生率の時間依存の挙動を記述している。このビリルビン産生率は一過性であるため、成人の平均産生率 K_{AD} を含む第2の項がこのビリルビン産生率に付加されている。成人の平均産生率 K_{AD} は、とりわけ時間依存性ではない。

【0056】

また、新生児のビリルビンの過剰産生率 K_{inBase} および減衰率 K_{PNA} も、特に時間依存性ではない。産生率の時間依存性は、指数関数的性質によるものである。

【0057】

新生児のビリルビンの過剰産生率 K_{inBase} および減衰率 K_{PNA} はモデルパラメータであるため、これらは新生児から推定される共変量のうちの少なくとも1つの共変量に依存している。

【0058】

本発明の別の実施形態によれば、ビリルビン排泄率 $K_{\text{elim}}(t)$ は、

(式3)

$$K_{\text{elim}}(t) = \frac{K_{\text{EMAX}} t^H}{T_{50}^H + t^H}, \text{ (方程式3)}$$

のように表され、

ここで、 K_{EMAX} は複数のモデルパラメータに含まれる1つのモデルパラメータであり、 K_{EMAX} はビリルビンの最大刺激率であり、 T_{50} は、 $t=0$ である場合にビリルビン排泄率はその値の50%まで上昇した期間であり、 H はヒル係数である。 T_{50} は、具体的にはモデルパラメータである。

【0059】

T_{50} は、具体的にはビリルビン排泄率が最大値の半分

K_{EMAX}

10

20

30

40

50

まで上昇したときの期間である。

【0060】

具体的には、母集団アプローチからヒル係数を推定し、その際、正值をとることができる。

【0061】

本実施形態によれば、時間依存の排泄率 $K_{elim}(t)$ は、その関連共変量に基づいて、新生児に関して推定する必要があるモデルパラメータ K_{EMAX} を含む。ビリルビン排泄率の場合、モデルパラメータはビリルビンの最大刺激率である。

【0062】

モデルパラメータとして T_{50} を割り当てることもできるが、 K_{EMAX} がモデルパラメータでありさえすれば、新生児のビリルビン値を記述することで十分である。 T_{50} に対する共変量の影響を、他のモデルパラメータによって補正することができる。

【0063】

T_{50} に関連する共変量が存在しなくても、ビリルビン観測値に基づいて、このパラメータを個別に推定することができる。

【0064】

本発明の別の実施形態によれば、 $P_T(t)$ は、

(式4)

$P_T(t) = KP \cdot S(t)$ 、(方程式4)

のように表され、

ここで、 KP は複数のモデルパラメータに含まれる1つのモデルパラメータであり、具体的には、 $S(t)$ は当該新生児が光線療法を受療した場合の回数を示す、時間依存のステップ関数であり、

$S(t)$

は具体的には2つの値のみ、とりわけ0または1の値をとる。

【0065】

P_T の時間依存性は、具体的にはステップ関数の形態をとる。このようにして、たとえば、光線療法を受療した場合の回数 $S(t)$ は1の値をとり、光線療法を受療していない場合の回数 $S(t)$ は0の値をとるようにモデル化することができる。

【0066】

P_T は具体的には、受療した光線療法の受療期間による効果を考慮するが、将来的に当該新生児に施される可能性のある光線療法の効果をも考慮することができる。

【0067】

方程式1は新生児のビリルビン値を極めて正確にモデル化して、光線療法の効果を考慮できるようにしている。このようにして、新生児に対する光線療法の効果を定量化することができる。

【0068】

さらに、本発明による方法により、将来的に高すぎるビリルビン値を呈するリスクのある新生児に対して、将来のビリルビン値を推定して、光線療法で先制的に治療することができ、さらにまた、光線療法による治療の期間および時点を理想的に選択することができる。

【0069】

本発明の別の実施形態によれば、モデルパラメータを推定するための複数の共変量からの少なくとも1つの共変量は、新生児特性に関する以下の情報のうちの1つを含み、または組み込まれた共変量の組み合わせは、以下の情報のうちの少なくとも2つを有し、これらはすなわち、

- とりわけ連続共変量としての出生時体重、

- とりわけ連続共変量としての在胎期間、

10

20

30

40

50

- 当該新生児が帝王切開術または経膈分娩のいずれで分娩されたかに関する情報を含む、とりわけカテゴリ共変量としての分娩方式、
- 当該新生児を母乳で哺育したか、調合乳で哺育したか、または非経口栄養のみで哺育したかに関する情報を含む、とりわけカテゴリ共変量としての哺育のタイプ、
- 当該新生児が過去に光線療法を受療したかどうか、またその時期、および/または将来的に光線療法を受療するかどうかに関する情報を含む、とりわけカテゴリ共変量としての受療した光線療法、
- とりわけ連続共変量としての、出生時体重と比較した体重減少、
- 当該出生時体重が2500g未満であるか、または2500gを超えるかに関する情報を含む、カテゴリ共変量としての低出生体重、
- 当該新生児が分娩後に呼吸補助を受療したかどうかに関する情報を含む、とりわけカテゴリ共変量としての呼吸補助、
- 当該新生児にABO式血液型不適合、もしくはRh式血液型不適合またはその両方が起こったかどうかに関する情報を含む、とりわけカテゴリ共変量としての血液型不適合である。

【0070】

したがって、これら複数の共変量は、上記の詳細情報のすべて、または上記の情報のうちで選択された情報のみのいずれかを含み得、これらの共変量はそれぞれ、とりわけそのような情報を1つのみ含む。

【0071】

上記の共変量情報により、本モデル関数の個々のモデルパラメータを十分高度に推定できるようになり、その結果として新生児のビリルビン値を推定することができる。

【0072】

さらに、上記の情報は、あらゆる新生児に対してとりわけ容易に利用できるものである。

【0073】

カテゴリ共変量は、離散カテゴリの形式で情報を含む1つの共変量である。たとえばカテゴリ共変量は、各値が1つのカテゴリを表す2つの値の形式で情報を示すことができる。この共変量は、2つの値の間にあるいずれの値もとることはできない。

【0074】

カテゴリ共変量とは異なり、連続共変量は、具体的には複数の値をとることができる連続変数の形式での情報を含み、この場合、値はカテゴリによって事前定義されていない。

【0075】

本明細書において「呼吸補助」という用語は、たとえば酸素富化空気を吸入した新生児を指す。当該新生児の肺が未熟な場合や、感染症やその他の病気によって肺自体が危うくなった場合、呼吸補助はとりわけ何日もの間必要となることが多い。呼吸補助は機械によって供給されている。

【0076】

本発明の別の実施形態によれば、本モデルパラメータのうち、

- K_{inBase} を分娩方式に関する情報を含む共変量から推定しており、具体的には当該新生児が帝王切開術で出生した場合、経膈分娩で出生した新生児と比較して K_{inBase} がより低くなるものであり、
- K_{PNA} を体重減少、低出生体重、哺育のタイプ、および受療した光線療法に関する情報を含む共変量から推定しており、具体的には当該新生児が光線療法を受療した場合、光線療法を受療していない新生児と比較して K_{PNA} がより低くなるものであり、
- K_{EMAX} を哺育のタイプに関する情報を含む共変量から推定しており、具体的には当該新生児が母乳で哺育された場合、調合乳で哺育された新生児と比較して、 K_{EMAX} がより低くなるものであり、および/または
- K_P を呼吸補助に関する情報を含む共変量から推定しており、具体的には当該新生児が呼吸補助を受療していない場合、呼吸補助を受療した新生児と比較して、 K_P がより高くなるものである。

10

20

30

40

50

【0077】

本発明の別の実施形態によれば、複数のモデルパラメータからの1またはそれ以上のモデルパラメータPそれぞれ、またはほぼすべての、すなわち複数のモデルパラメータPを、少なくとも1つの共変量COV_iによりモデルパラメータPの関連する母集団モデルパラメータP₀に重み付けすることにより、少なくとも1つの共変量COV_iから推定しており、具体的にはそれぞれのモデルパラメータPを、当該共変量が連続共変量の場合は

(式5)

$$P = P_0 \cdot (1 + \dots \cdot (COV_i - \text{中央値}(COV)))$$

によって特定し、当該共変量がカテゴリ共変量の場合は

(式6)

$$P = P_0 \cdot (1 + \dots \cdot COV_i)$$

によって特定し、ここで は、それぞれのモデルパラメータに対する当該共変量の重みを調整している重付け係数である。

【0078】

前述のように、それ以前に推定した母集団モデルパラメータを示すことにより、共変量の平均値からの、またはカテゴリ共変量からの直接的な関連する共変量の偏差に関してモデルパラメータを表すことができる。

【0079】

本明細書においては、モデルパラメータは具体的には少なくとも1つの共変量に依存するか、または少なくとも1つの共変量に基づくか、もしくはこれから導出されるパラメータであるが、他のパラメータを使用して本モデル関数を生成することもでき、その際、前記他のパラメータが共変量に依存していない可能性がある。

【0080】

モデルパラメータごとに、P、 を異なる値とすることができる。カテゴリ共変量は、具体的には0または1で表される。

【0081】

本発明の別の実施形態によれば、当該新生児のビリルビン取得値と、特定したモデルパラメータを有するビリルビンのモデル関数とを処理することで、最大事後確率推定法(maximum a posteriori probability estimate method: MAP)によって当該新生児の個々のパラメータおよびビリルビン予測値をさらに特定しており、具体的には、それぞれのモデルパラメータの確率分布を最大事後推定法に与えており、具体的には、この確率分布は、とりわけ母集団モデルパラメータの前後を中心とした対数正規分布である。

【0082】

最大事後確率推定値を特定する統計的方法は、具体的にはモデルパラメータと、特定したモデルパラメータを有するモデル関数との関連確率分布および具体的にはその結果として生じる関連確率分布に対応する事前確率分布、ならびに一連のビリルビン取得値に対応する複数の観測値を考慮するように構成された、ベイズ統計に基づいている。

【0083】

ベイズ統計によると、新生児のビリルビン予測値に対応する点推定値を取得するにあたり、この情報で十分である。

【0084】

MAPでは、新生児のビリルビン予測値を個別に推定かつ予測することができる。

【0085】

取得し特定した共変量、モデルパラメータ、モデル関数、および一連のビリルビン取得値を、MAPによって処理されるように構成している。新生児のビリルビンの典型的な経時変化と当該モデルに組み込まれた共変量効果とを記述する構造モデルとともに、MAPでは個体のビリルビンの経時変化を予測することができ、これはすなわち、当該母集団または部分母集団レベルで予測したり、一人の新生児の観測値を予測された母集団平均値と比較したりするだけでなく、MAPで具体的に、特定の一人の新生児におけるビリルビン

10

20

30

40

50

値を予測することが可能になることを意味する。さらに、本発明による方法により、ある特定の時点でのビリルビン値を1つのみ予測するのではなく、ビリルビン値の時系列を予測することが可能になる(すなわち、7~10日間に及ぶビリルビンプロファイル全体を予測することができる)。本発明による方法は、黄疸を発症した新生児の治療方針を、医療従事者が個別に決定する際の助けとなり得る(たとえば、意思決定支援ツール)。

【0086】

本発明の別の実施形態によれば、一連のビリルビン取得値のうちのビリルビン値それぞれを、具体的には少なくとも2日間の治療単位中にサンプルから取得しており、この場合、少なくとも2つのビリルビン値、より具体的には3つまたは4つのビリルビン値、さらにより具体的には4つを超えるビリルビン値を推定する。

10

【0087】

本実施形態により、ビリルビン予測値の正確な推定が可能になる。さまざまな時点により多くのビリルビン値が取得されるほど、本発明による方法によって、より正確にビリルビン予測値が特定されるようになる。

【0088】

本発明の別の実施形態によれば、一連のビリルビン取得値のうちのビリルビン値を、新生児から採取したサンプル、具体的には血液サンプルから推定している。

【0089】

本発明の別の実施形態によれば、最大ビリルビン値を設定し、とりわけ将来的に任意の所与の時期において、ビリルビン予測値が最大ビリルビン値よりも高い場合、当該新生児は、具体的には決定された期間、光線療法に暴露される。

20

【0090】

本実施形態により、所定の最大ビリルビン値よりも高いビリルビン予測値を予測することができる。

【0091】

この最大ビリルビン値は国によって異なるが、ほぼすべての国内診療ガイドラインで、最大ビリルビン値に関して、具体的には早期産新生児には正期産新生児よりもより低い制限値が設けられている。この最大ビリルビン値を、とりわけ早期産新生児に関しての、たとえばドイツ、フランス、英国、または米国の最大ビリルビン値とすることができる。

【0092】

本発明の別の実施形態によれば、光線療法への暴露の期間を本発明による方法によって推定しており、具体的には、ビリルビン予測値を特定するときに、とりわけ光線療法暴露関数

30

PT

を用いて、当該期間中の光線療法を考慮している。

【0093】

本実施形態により、光線療法の効果を正確に特定することができる。

【0094】

本発明の別の実施形態によれば、ビリルビン予測値を、新生児の出生から15日未満の期間において推定している。

40

【0095】

本発明が解決しようとする課題は、ある新生児のビリルビン予測濃度を予測するコンピュータプログラムによっても解決され、このコンピュータプログラムはコンピュータプログラムコードを備え、このコンピュータプログラムをコンピュータ上で実行すると、当該コンピュータは本発明による方法を実行する。

【0096】

本明細書では、「コンピュータ」という用語またはそのシステムを、汎用プロセッサもしくはマイクロプロセッサ、RISCプロセッサ、またはDSPなど、当技術分野の通常の状態において使用しており、これらは場合によっては、メモリまたは通信ポートなどの

50

追加要素を備える。場合により、または付加的に、「プロセッサ」もしくは「コンピュータ」という用語、またはその派生語は、設定されたかもしくは組み込まれたプログラムを実行でき、および/またはデータ記憶装置および/もしくは入力ポートや出力ポートなどの他の装置を制御、および/またはこれにアクセスできる装置を意味する。「プロセッサ」または「コンピュータ」という用語は、メモリなどの1もしくはそれ以上の他のリソースに接続されているか、および/またはリンクされているか、またはこれらと通信しているか、場合によってはこれらを共有している複数のプロセッサあるいはコンピュータを意味する。

【0097】

「コンピュータプログラム」または「コンピュータプログラムコード」という用語は、概してアルゴリズムおよび/または他のプロセスもしくは方法を表す一連の動作を実行するための、1もしくはそれ以上の命令または指示または回路を意味する。このプログラムを、RAM、ROM、もしくはディスクなどの媒体内または媒体上に格納するか、あるいはプロセッサ、コンピュータ、または他の回路などの装置によってアクセス可能かつ実行可能な回路に組み込んである。

10

【0098】

こうしたプロセッサおよびプログラムは、プログラムされた一連の動作を実行するように設計されたFPGAまたはASICなどの電子ゲートのアレイなど、場合によってはプロセッサもしくは他の回路を含むか、またはそれらとリンクされた同じ装置を少なくとも部分的に構成してもよい。

20

【0099】

本開示の実施形態において、一例として、かつ限定するものではなく、「動作する」または「実行する」などの用語は、それぞれ「動作可能な」または「実行可能な」などの能力をも意味する。

【図面の簡単な説明】

【0100】

以下において、図面に示す例示的な実施形態を参照しながら、本発明について詳細に説明する。なお、図面は縮尺通りである必要はない。

【0101】

【図1】早期産新生児における出生後のビリルビン値と光線療法の効果とを記述する、モデル関数の概念を示す図である。新生児高ビリルビン血症は、産生量の増加と排泄量の減少との間の不均衡として見ることができる。新生児生理学に基づいて、KprodおよびKelimは経時的に変化する。ビリルビン産生率は、初期の赤血球溶血が増加することから出生時に最大となり、その後、健康な成人で認められる標準排泄率まで低下する。ビリルビン排泄率は、肝機能の成熟/個体発生に合わせて年齢とともに増加していく。経皮的な光線療法は、ビリルビン排泄率を高めることができる。

30

【図2】2つのシナリオによる出生後のビリルビン変化のシミュレーションを示す図である。破線の曲線は、本シミュレーションの10パーセントイルおよび90パーセントイル（外線）と、50パーセントイル（中心線）とで示す「ベストケース」シナリオに対応している。このベストケースシナリオは、次の共変量によって定義しており、これはすなわち、帝王切開術で分娩され、出生時体重が1880gであり、出生時体重の6%が減少し、調合乳で哺育され、呼吸補助を受療せず、かつ光線療法を受療していない新生児である。実線の曲線は、本シミュレーションの10パーセントイルおよび90パーセントイル（外線）と、（中央の）50パーセントイルラインとで示す「ワーストケース」シナリオに対応している。このワーストケースシナリオは、次の共変量によって定義しており、これはすなわち、出生時体重が1100gであり、経膈分娩されており、出生時体重の15%が減少し、母乳で哺育され、呼吸補助を受療し、かつ80時間に及ぶ光線療法を受療した新生児である。

40

【図3A】新生児の2つの母集団における、時間依存のビリルビン産生率の個体予測値を示す図である。

50

【図 3 B】新生児の 2 つの母集団における、時間依存のビリルビン排泄率の個体予測値を示す図である。光線療法を受療した新生児（黒十字）、および光線療法を受療していない新生児（黒丸）に関して、図 3 A ではビリルビン産生率 K_{prod} の、図 3 B ではビリルビン排泄率 K_{elim} の個体予測値を期間に対してプロットしている。各点（十字または丸）は、所与の期間における特定の新生児の K_{prod} または K_{elim} に対応している。破線の曲線および実線の曲線は、それぞれ光線療法を受療した新生児と受療していない新生児における全データによる、平滑曲線に対応している。

【図 4 A】本発明による方法の予測性能を評価するための、視覚的予測チェックを示す図である。

【図 4 B】本発明による方法の予測性能を評価するための、視覚的予測チェックを示す図である。図 4 A では、光線療法治療を受療していない新生児に関して、また図 4 B では、光線療法を受療した新生児に関して、そのビリルビン値を期間に対してプロットしている。破線の曲線は、中央値と 10 パーセンタイルおよび 90 パーセンタイルを示す信頼区間のシミュレーション（95%）に対応している。実線の曲線は、観測中央値と 10 パーセンタイルおよび 90 パーセンタイルである。

10

【図 5】個体のビリルビン観測プロファイル（一連のビリルビン値）を期間に対して示す図である。これらの曲線はそれぞれ、1 人の新生児に対応している。x 軸は出生からの期間（時間）であり、y 軸は測定したビリルビン濃度（ $\mu\text{mol/L}$ ）である。

【図 6 A】関連モデルパラメータに対する特定の共変量の影響を示す図である。分娩方式に関する情報を含む共変量が、モデルパラメータ K_{inBase} に与える影響を示す。実線の曲線は、帝王切開術で出生した新生児のシミュレーションに対応しており、破線の曲線は、経膈分娩された新生児のシミュレーションに対応している。

20

【図 6 B】関連モデルパラメータに対する特定の共変量の影響を示す図である。体重減少に関する情報を含む共変量が、モデルパラメータ K_{pNA} に与える影響を示す。実線、長破線、破線、および点線の曲線は、それぞれ -15%、-10%、-5%、かつ 0% となる、ベースラインからの最大体重減少率を示す新生児のシミュレーションに対応している。

【図 6 C】関連モデルパラメータに対する特定の共変量の影響を示す図である。哺育のタイプに関する情報を含む共変量が、モデルパラメータ K_{pNA} および K_{EMAX} に与える影響を示す。実線の曲線は、調合乳で哺育された新生児のデータのシミュレーションに対応しており、破線の曲線は、母乳で哺育された新生児のデータのシミュレーションに対応している。

30

【図 6 D】関連モデルパラメータに対する特定の共変量の影響を示す図である。低出生体重に関する情報を含む共変量が、モデルパラメータ $BILIO$ に与える影響を示す。破線の曲線は、低出生体重（2500g 未満）の新生児のシミュレーションに対応しており、実線の曲線は、出生時体重が 2500g を超える新生児のシミュレーションに対応している。

【図 6 E】関連モデルパラメータに対する特定の共変量の影響を示す図である。出生時体重に関する情報を含む共変量が、モデルパラメータ K_{pNA} に与える影響を示す。点線、破線、長破線、および実線の曲線は、それぞれ出生時体重が 3100g、2600g、1600g、および 1100g であった新生児のシミュレーションに対応している。

【図 6 F】関連モデルパラメータに対する特定の共変量の影響を示す図である。呼吸補助に関する情報を含む共変量が、モデルパラメータ K_P に与える影響を示す。実線の曲線は、呼吸補助を受療していない新生児のシミュレーションに対応しており、破線の治療は、呼吸補助を受療した新生児のシミュレーションに対応している。両方の新生児とも、80 時間の光線療法を 1 サイクル受療した。

40

【図 7 A】適合度プロット、すなわち、個体予測値に対しビリルビン測定値をプロットしたものを示す図である。

【図 7 B】適合度プロット、すなわち、母集団予測値に対しビリルビン測定値をプロットしたものを示す図である。黒線は恒等線に対応している。x 軸にはビリルビン予測値をプロットしており、y 軸にはビリルビン測定値をプロットしている。本発明による方法は、よりも狭範囲の分布を示す。

50

【図7C】適合度プロット、すなわち、母集団予測値に対してプロットされた、条件付き重み付き残差 (CWRES: conditional weighted residuals) を示す図である。

【図7D】適合度プロット、すなわち、期間に対してプロットされた、条件付き重み付き残差 (CWRES: conditional weighted residuals) を示す図である。横線は $y = 0$ に対応している。

【図7E】個々の新生児のビリルビン予測値およびビリルビン測定値を示す (ID: 1 ~ ID: 16)。特定の新生児の期間に対するビリルビン値をプロットしている。ドットは、ビリルビン観測 (測定) 値に対応している。実線の曲線は、本発明による方法で推定した、個体のビリルビン予測値であり、破線の曲線は、母集団予測プロファイルに対応している。

10

【図8A】生後2日経過後のビリルビン予測値に対してプロットした、ビリルビン観測 (測定) 値を示す図である。実線は恒等線に対応している。x軸にビリルビン予測値をプロットしており、y軸にはビリルビン測定値を示している。

【図8B】光線療法の初回サイクル後の、初回予測値に対してプロットしたビリルビン観測値を示す図である。実線は恒等線に対応している。

【発明を実施するための形態】

【0102】

本発明の目的は、

(i) とりわけ高ビリルビン血症の早期産新生児における、生後1週時のビリルビン値の生理学的パターンを記述する方法およびモデル関数を設けることと、

20

(ii) ビリルビンの動態および値に対する光線療法の効果の特徴付け、かつ定量化することと、

(iii) 新生児のビリルビン値に影響を与える関連共変量を特定し、かつ定量化することと、

(iv) 既存のモデルを利用して、黄疸を発症した早期産新生児を医療従事者がさらに個別に管理し、これを強化するのを支援するような、臨床向け意思決定支援ツールを開発すること

である。

【0103】

30

光線療法を受療しているか、または受療していない生理的黄疸を発症した合計95人の後期早産新生児を被験者として、本発明による方法を試験した。精査した95人の新生児のうち、ビリルビン観測値数が不十分な5人の患者 (一連のビリルビン取得値数が3つ未満) と、異常なビリルビン値 (プロファイル) を示した2人の新生児とを除外している。したがって、合計88人の新生児を被験者として、本発明による方法の評価および試験を行った。

【0104】

生後1週時の高ビリルビン血症を発症した早期産新生児からの縦断的ビリルビンデータ、すなわちビリルビン予測値を予測するように、本発明による方法を構成している。

【0105】

40

図1に記載しているように、ビリルビン値を時間依存のビリルビン産生率 K_{prod} とビリルビンの一次排泄率 K_{elim} との関数と見なすことで、出生後のビリルビン値を回転モデルで記述することができる。

【0106】

図1に示すように、 K_{prod} および K_{elim} は経時的に変化しており、すなわち、生後年齢 (PNA) の増加とともに変化する。ビリルビン産生率 K_{prod} は、具体的には初期の赤血球 (RBC: red blood cell) 溶血が増加することから出生時に最大となり、これは、新生児ではRBCの回転率が高くなり、その寿命が短くなるためである。このビリルビン産生率は、10日以内に健康な成人の標準産生率まで低下する。

【0107】

50

ビリルビン排泄率 K_{elim} は、当該新生児の肝機能の成熟/個体発生に合わせて経時的に増加していく。 K_{elim} に関して、線形関数、指数関数、または飽和度 E_{max} の関数など、さまざまな時間依存関数を試験した。この飽和度 E_{max} の関数が、ビリルビン排泄率を最も正確に記述することが分かった。

【0108】

図1では、ビリルビン値に対する光線療法の効果は考慮されていない。

【0109】

経皮的な光線療法の効果を考慮する場合、本モデル関数はビリルビン排泄に関連する別の項

$PT(t)$

を含む。

【0110】

本モデル関数では、ビリルビン産生率 K_{prod} を、年齢に依存して低下する指数関数としてモデル化している(図1の左パネルを参照のこと)。追加の一定のビリルビン産生率 KAD を指数関数に与えて、成人のビリルビン産生を反映させている。ビリルビン排泄率 K_{elim} を、年齢に依存して上昇する E_{max} 関数を用いてモデル化することで、肝臓機能の個体発生が記述されるようにしている(図1の右パネルを参照のこと)。経皮的な光線療法によって、ビリルビンの排泄が増加するものと仮定している。

【0111】

本モデル関数を、次の方程式で表すことができる。

(式7)

$$\frac{d}{dt} \text{ビリルビン値} = K_{prod}(t) - (K_{elim}(t) + PT(t)) \cdot \text{ビリルビン値}(t)$$

であり、

(式8)

$$K_{prod}(t) = K_{in_{Base}} \cdot \exp(-K_{PNA} \cdot t) + KAD$$

(式9)

$$K_{elim}(t) = \frac{KEMAX \cdot t^H}{T50^H + t^H}$$

(式10)

ビリルビン値(0) = BILIO

(式11)

$PT(t) = KP \cdot S(t)$

【0112】

($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$) 単位の $K_{prod}(t)$ および(時間^{-1})単位の $K_{elim}(t)$ は、それぞれ時間依存のビリルビン産生率およびビリルビン排泄率であり、 t は、(時間)単位で測定される生後年齢(PNA)に対応する期間である。Bilirubin(t)は、期間 t におけるビリルビン濃度($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)を表している。 KP (時間^{-1})は、 $K_{elim}(t)$ に対する光線療法の効果を考慮している追加のビリルビン排泄率定数である。 $S(t)$ は、当該新生児が期間 t に光線療法を受療していない場合は0に等しく、当該新生児が期間 t に光線療法を受療した場合は1に等しい二項関数を表している。 $K_{in_{Base}}$ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$)は、成人のビリルビン産生率である KAD ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$)に加えて、新生児におけるビリルビンの基礎産生率である。

10

20

30

40

50

K_{PNA}

は、時間依存のビリルビン産生率の形状を定義している。 K_{EMAX} (時間 $^{-1}$)は、ビリルビン排泄の最大刺激率であり、 $T50$ (時間)は、 $K_{elim}(t)$ が K_{EMAX} の50%に等しくなる期間であり、 H (無次元)は、ビリルビン排泄の時間依存率の勾配を特定するヒル係数である。0時間におけるビリルビンの初期状態を、薬理学的モデル化で一般的に行われているように、パラメータ $BILI_0$ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)を用いて推定している [2]。

【0113】

K_{inBase} 、 $BILI_0$ 、 K_{EMAX} 、 $T50$ 、 K_{PNA} 、および KP の個体間変動 (IIV)を推定している。このデータは、 H の IIV の推定をサポートしていないため、 H を0として固定している。母集団アプローチでは、パラメータの対数正規分布を想定しており、ここでは加法成分と比例成分とを組み合わせた混合誤差モデルを使用して、ビリルビン取得値の測定誤差を含む、残差変動を反映させている。

10

【0114】

共変量

共変量の影響、すなわち、特定のモデルパラメータに対するビリルビン変化に影響する因子を、最新技術で公知の標準的なステップワイズ法の前進法 - 後退法アプローチを利用して試験することができる。

【0115】

2つの状態 (0または1) が想定されるカテゴリ共変量 COV_{cat} の場合、当該共変量とモデルパラメータとの関係性 / 依存性は

20

(式12)

$P = P_0 \cdot (1 + \cdot COV_{cat})$ となり、連続共変量 COV_{cont} の場合、当該共変量とモデルパラメータとの関係性 / 依存性は

(式13)

$P = P_0 \cdot (1 + \cdot (COV_{連続} - \text{中央値}(COV_{連続})))$ となり、ここで、 P_0 はモデルパラメータ P の標準値であり、すなわち P_0 は、その共変量が基準値に等しく

(式14)

($COV_{cat} = 0$ または $COV_{連続} = \text{中央値}(COV_{連続})$)、かつ が、当該共変量とモデルパラメータとの関係性の大きさを記述している推定パラメータである場合の、ある新生児の母集団モデルパラメータである。

30

【0116】

これらの共変量を使用して、いわゆる母集団効果 (光線療法を受療した新生児と、光線療法を受療していない新生児との対比) を考慮することもできる。

【0117】

この目的のために、混合モデルを評価することができる。混合モデルでは、異なる部分母集団の場合でもモデルパラメータのマルチモーダル分布を使用できるため、母集団の一部が1つの母集団モデルパラメータのセットを有する一方、残りの部分が別の母集団モデルパラメータのセットを有するものであり、これは関連共変量の値に依存すると仮定している。

40

【0118】

そのような母集団効果 (光線療法を受療した新生児と、光線療法を受療していない新生児との対比) を、 K_{PNA} に認めることができる。

【0119】

したがって、モデルパラメータ K_{PNA} は、関連共変量 (ここでは、当該新生児が光線療法を受療したかどうかに関する情報を含む、カテゴリ共変量) の値に応じて、関連する2つの母集団モデルパラメータを有する。

【0120】

使用可能な共変量のいずれも、 K_{PNA} に対する母集団の影響を復元したり、補償したりすることはできない。このため、本モデル関数では K_{PNA} の混合モデルを使用することができ

50

、その際、 K_{PNA} が K_{PNA0} に等しくなる標準値を新生児の50%が有する一方、それ以外の50%が標準値 K_{PNA1} を有すると仮定する。それぞれの部分母集団に属する個体の割合を50%に固定している。ここで K_{PNA0} および K_{PNA1} を推定することができる。 K_{PNA} の個体間変動(IIV)の大部分を、共変量および混合モデルによって明らかにしており、これを5%の低値に固定している。

【0121】

光線療法治療を受療した新生児と、光線療法を受療していない新生児との両方における時間依存のビリルビン産生率 K_{prod} 、およびビリルビン K_{elim} の個体予測値を、図3にプロットしている。時間依存のビリルビン産生率 K_{prod} を示す2つの母集団間の分離を明確に識別することができる一方(図3Aを参照のこと)、時間依存のビリルビン排泄率 K_{elim} に何ら差は見られない(図3Bを参照のこと)。実際、 K_{PNA} は、光線療法を受療した群と比較して光線療法を受療していない群の方が高く、結果として K_{prod} が急激に低下している。

10

【0122】

他の共変量では、母集団効果を考慮する必要はない。

【0123】

モデルパラメータ K_{inBase} は、帝王切開術で出生した新生児と比較して、経膈分娩で出生した新生児の方が高く、結果としてビリルビン値がより高くなっている(図6A)。低出生体重の新生児は、ベースラインのビリルビン値(BILI₀)が高い(図6D)。体重減少、出生時体重、および母乳哺育の増加は、 K_{PNA} がより低値になること(図6E)と関連性があるため、 K_{prod} が成人の値に到達するまでより時間がかかり、したがってビリルビン値がより高くなる。母乳哺育は、ビリルビン排泄の最大刺激率(K_{EMAX})の低下(図6C)と関連性があるため、ビリルビンの排泄が遅延することになる。最終的に、ビリルビン排泄に対する光線療法の効果(KP)は、呼吸補助を受療した新生児では減少する(図6F)。標準的な新生児の体重変化に対するこれらの共変量 - モデルパラメータ間効果はすべて、図6A~図6Fに示している。

20

【0124】

図2に、固有の共変量を呈する新生児の2つのシナリオにおける、出生後のビリルビン値を示す。

1000回のシミュレーションの結果が示すように、第1のシナリオ(i)では第2のシナリオ(ii)と比較してビリルビン値が低くなる。

30

【0125】

(i)帝王切開術で分娩され、出生時体重が1880gであり、出生時体重の6%が減少し、調合乳で哺育され、呼吸補助を受療せず、かつ光線療法を受療していない新生児を示す「ベストケース」シナリオ、および

(ii)(ii)出生時体重が1100gであり、経膈分娩されており、出生時体重の15%が減少し、母乳で哺育され、呼吸補助を受療し、かつ80時間に及ぶ光線療法を受療した新生児を示す「ワーストケース」シナリオ。

【0126】

母集団モデルパラメータの推定値とモデル関数から得たそのIIVとを表2に示している。母集団モデルパラメータのRSEおよび対応するIIV値は、前記パラメータの許容範囲内の精度を示している。

40

【0127】

表2. 最終モデルのパラメータ推定値。

パラメータ (単位)	推定値	RSE推定値 (%)	IIV (% CV)	RSE IIV (%)
K_{inBase} ($\mu\text{mol/L/hour}$)	2.8	7	13	20
$BILIO$ ($\mu\text{mol/L}$)	15.4	19	34	11
$KEMAX$ (時間^{-1})	0.009	18	47	18
$T50$ (時間)	110	6	24	16
H	8.98	30	FIX	-
K_{PNA0} (時間^{-1})	0.0099	19	FIX	-
K_{PNA1} (時間^{-1})	0.022	13	FIX	-
KP (時間^{-1})	0.022	13	47	17
KAD ($\mu\text{mol/L/時間}$)	0.43	30	FIX	-
$KinBase$ に対する経膈分娩の影響	0.29	23	-	-
$KPNA$ に対する体重減少の影響	0.028	44	-	-
$KPNA$ に対する出生時体重の影響	-0.0002	55	-	-
$KPNA$ に対する母乳哺育の影響	-0.26	34	-	-
$BILIO$ に対する低出生体重の影響	1.16	35	-	-
$KEMAX$ に対する母乳哺育の影響	-0.28	45	-	-
KP に対する呼吸補助の影響	-0.42	24	-	-
混合モデルの確率	0.5	FIX	-	-
残差: 加法的	0.099	11	-	-
残差: 比例的	3.68	21	-	-

CVは変動係数であり、FIXは固定パラメータであり、IIVは個体間変動であり、RSEは相対標準誤差である。

【0128】

標準的なベースラインのビリルビン値 ($BILIO$) は、出生時体重が 2500 g を超える新生児では $15.4\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ と推定され、出生時体重が 2500 g 未満の新生児では $33.26\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ と推定される。ビリルビンの標準的な (すなわち、平均母集団パラメータ) 総合基礎産生率 $Kin_{Base} + KAD$ は、帝王切開術で分娩された標準的な新生児では $3.23\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{時間}^{-1}$ であり、経膈分娩された標準的な新生児では $4.05\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{時間}^{-1}$ であると推定される。ビリルビン排泄の最大刺激率 ($KEMAX$) は、標準的な 110 時間の生後時年齢で 2 分の 1 ($T50$) 遅延すると推定される。 K_{PNA0} は K_{PNA1} の 2.2 倍に等しいと推定される ($0.022\ \text{時間}^{-1}$ 対 $0.0099\ \text{時間}^{-1}$)。時間依存のビリルビン排泄率は、呼吸補助を受療していない新生児では $0.022\ \text{時間}^{-1}$ 上昇し、呼吸補助を受療した新生児では $0.013\ \text{時間}^{-1}$ 上昇している。

【0129】

本発明の方法による個体のビリルビン値の予測および推定

本発明による方法を用いて、2つの異なる予測または推定を行うことができ、これらはすなわち、

(i) 生後数日が経過した後の個体のビリルビンの経時変化 (またはプロファイル) の予測 / 予想、および

(ii) 光線療法の受療に伴うリスクの早期予測である。

【0130】

共変量と関連モデルパラメータとを伴うモデル関数を、一連のビリルビン取得値 (具体的には、生後2日以内に新生児のサンプルから採取した) に適用することにより、生後2週間までの個体のビリルビン値を予測する。最大事後ベイズ推定法 (MAP) を用いて、高ビリルビン血症を発症した1人の新生児のビリルビン値を予測または予想する。同MAP法を適用して、光線療法の初回サイクル後のビリルビン値を予想することができる。

【0131】

最大事後 (MAP) ベイズ推定法では、事前 (モデル関数および母集団パラメータの対数正規分布) と尤度 (残差誤差モデル) との積に対応する、モデルパラメータの事後密度のモードによる点推定値を使用する。

【0132】

個体のビリルビン予測値を、グラフ上でビリルビン観測値と比較することができる。予測バイアスおよび平均絶対パーセント誤差 (MAPE: mean absolute percentage error) を評価する平均パーセント誤差 (MPE: mean pe

10

20

30

40

50

percentage error)と、予測精度を推定する二乗平均平方根誤差 (RMSE : root mean squared error)とを計算することにより、ここでの予測性能を数値的に評価することができる [1]。

【 0 1 3 3 】

平均パーセント誤差 (MPE)、平均絶対パーセント誤差 (MAPE) および二乗平均平方根誤差 (RMSE) を計算して、予測値のバイアスと精度とを評価することができる。(式 15)

$$MPE \quad (\%) : \quad MPE = \frac{1}{n} \sum \frac{(\text{観測値} - \text{予測値})}{\text{観測値}} \times 100$$

(式 16)

$$MAPE \quad (\%) : \quad MAPE = \frac{1}{n} \sum \frac{|\text{観測値} - \text{予測値}|}{\text{観測値}} \times 100$$

(式 17)

$$RMSE \quad (g) : \quad RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum (\text{観測値} - \text{予測値})^2}$$

ここで、n は観測値の数である。

【 0 1 3 4 】

生後 2 日経過後の予測値に対してプロットされた一連のビリルビン取得値は、許容可能な図形的な一致度を示している (図 8 A)。予測値の精度は許容範囲であり (MAPE [95% CI] : 23.0% [19.8% ~ 26.2%]、RMSE = 44.4 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)、バイアスは限定的であり (MPE [95% CI] : -4.5% [-8.3% ~ -0.6%])、観測重みと予測重みとの平均絶対誤差の大きさはわずか 1.43%、すなわち 33.7 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ [95% CI : 30.8 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ~ 36.5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$] である。CI は信頼区間 (confidence interval) を表している。

【 0 1 3 5 】

本発明による方法を適用して、光線療法の初回サイクルの直後にビリルビンの初回測定値を予測することもできる。光線療法の初回サイクル後のビリルビンの初回予測値に対してプロットしたビリルビン値観測データは、良好な図形的な一致度を示している (図 8 B を参照のこと)。予測値の精度は許容範囲であり、(MAPE [95% CI] : 18.3% [12.2% ~ 24.5%]、RMSE = 33.7 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)、バイアスは限定的である (MPE [95% CI] : -8.5% [-16.3% ~ -0.6%])。

本発明の第 2 の目的は、光線療法による治療に先行し得る異常なビリルビン値または傾向を、早期に特定することである。そのために、光線療法治療を受療した確率を、ロジスティック回帰を使用して予測因子とリンクさせることができる。

【 0 1 3 6 】

単変量モデルおよび多変量モデルでは、さまざまな予測因子を評価することができ、これらはすなわち、

(i) 利用可能な新生児および母親のすべての特徴、および

(ii) 生後 2 日間における個体の一連のビリルビン取得値に基づく、本発明の方法から予測されるビリルビン値である。

【 0 1 3 7 】

光線療法を受療した新生児と光線療法を受療していない新生児とを識別する有意な予測因子を含む本発明による方法の性能を、感度および特異度を計算することにより、受信者動作特性 (Receiver operating characteristic : RO

10

20

30

40

50

C) 曲線で評価することができる。

【0138】

利用可能な個々の特徴すべての中で、超低出生体重を示す二次因子(1500g未満の出生時体重と1500gを超える出生時体重との対比)のみが有意である。ROC曲線から得た結果は、光線療法を受療した新生児と光線療法を受療していない新生児とを、ロジスティック回帰法では識別できないことを示している(AUC=0.59、感度=23%、特異度=95%)。

【0139】

多変量ロジスティック回帰の有意な予測因子には、KpNA、KinBase、BILIO、および超低出生体重が含まれる。ROC曲線から得た結果は(図9を参照のこと)、ロジスティック回帰法から得た結果のカットオフ値0.6により、光線療法を受療した新生児と光線療法を受療していない新生児とを、感度72%、かつ特異度85%(AUC=0.87)で識別できることを示している。

【0140】

計算処理

ソフトウェアNONMEM 7.3 (ICON Development Solutions社、米国メリーランド州エリコット市)を使用して、個々のビリルビンデータをモデル関数に適合させることができる。その場合、相互作用を伴う一次条件付き推定(first-order conditional estimation: FOCE)アルゴリズムを用いて、データの尤度を最大化することにより、推定を行うことができる。データ処理、グラフィック表示、数値基準計算、ロジスティック回帰およびROC曲線(図9を参照のこと)を、適切なコンピュータ言語で実行することができる。

【0141】

生後183時間の[29~320]中央値[最小~最大]までの、個体ごとの8つの[3~15]観測値の中央値[最小~最大]を有する縦断的ビリルビンデータを利用することができる。新生児はすべて中期から後期早産新生児であり、GA33.3週[32.0~34.8]で、出生時体重は1880g[1050~3500]である。これらの新生児のうち、光線療法を少なくとも1サイクル受療したのは47人であり、いずれの光線療法も受療しなかった新生児は41人であった。それぞれの光線療法サイクルの開始時期および継続期間は既知である。

【0142】

個体の一連のビリルビン値すべてを図5に示している。本発明による方法では、時間0は出生時に対応している。

【0143】

新生児の個体特性を表1にまとめている。

【0144】

表1. 個体特性の概要。

特性	中央値 [最小~最大] 個体の数 (%)
新生児の数	88
フォローアップ期間 (時)	183 [29-320]
フォローアップ期間 (日)	7.6 [1.2-13.3]
個体ごとのビリルビン観測値数	8 [3-15]
ベースラインのビリルビン値 ($\mu\text{mol/L}$)	4.2 [1.3-9.2]
光線療法のサイクル数:	
0	41 (47%)
1	28 (32%)
2	15 (17%)
3	4 (4%)
光線療法の期間 (時)	2.4 [8-5.9]
出生時体重 (g)	1880 [1050-3500]
低出生体重: 出生時体重2500g未満: はい	84 (95%)
いいえ	4 (5%)
超低出生体重: 出生時体重1500g未満: はい	13 (15%)
いいえ	75 (85%)
最大体重減少率 (%)	-5.38 [-16.51-0]
在胎期間 (週)	33.3 [32-34.8]
性別: 女児	51 (58%)
男児	37 (42%)
臍帯血液 pH	7.31 [6.88-7.50]

10

20

30

40

50

ベースラインヘモグロビン値 (g/L)	188 [134-255]
5分後のアプガー指数：8点以下 8点を超える	55 (63%) 33 (37%)
分娩方式：帝王切開術 経膣分娩	57 (64%) 31 (36%)
早期産前期破水：はい いいえ	22 (25%) 66 (75%)
多胎妊娠：単生児 双胎または三胎	55 (63%) 33 (37%)
アモキシシリンまたはアミカシンによる治療：はい いいえ	20 (23%) 68 (77%)
哺育のタイプ：調合乳のみ 母乳 (単独または混合栄養)	9 (10%) 79 (90%)
感染：疑わしいまたは証明された なし	21 (24%) 67 (76%)
新生児呼吸困難：はい いいえ	44 (50%) 44 (50%)
呼吸補助：はい いいえ	40 (45%) 48 (55%)
酸素補助：はい いいえ	19 (22%) 68 (78%)
母親の年齢 (歳)	31 [20-40]
母親の疾患：なし はい (感染、妊娠高血圧、PE、HELLP、DM、GDM)	58 (66%) 30 (34%)
タムス試験：陽性 陰性	2 (2%) 77 (88%)

10

データを中央値 [最小 ~ 最大] または被験者数 (%) として表示している。

【 0 1 4 5 】

アプガー 5 分：5 分後のアプガー指数、PE：子癇前症、HELLP：HELLP 症候群：子癇前症の合併症、DM：糖尿病、GDM：妊娠糖尿病。

20

【 0 1 4 6 】

新生児黄疸は文字通りすべての新生児で発生し、ほとんどの場合、この疾患は自己制限的であるが、新生児の一部には、光線療法での治療が必要となるか、または他の医療介入が必要となる。重度の黄疸を発症するリスクのある新生児を迅速に特定できないと、知能指数が低下する可能性を含め、生涯にわたる神経学的後遺症に発展する恐れがある。

【 0 1 4 7 】

本発明による方法は、高ビリルビン血症を発症した早期産新生児の、生後 1 週時のビリルビン値の生理学的パターンを予測することができる。さらに、入力率 (Kprod) の時間依存性の低下、および出力率 (Kelim) の個体発生効果を伴うモデル開発における、新生児生理学を考慮している。

30

【 0 1 4 8 】

本発明による方法は、高ビリルビン血症のリスクのある後期早産新生児を特定することができるだけでなく、個体のビリルビンプロファイルに対する光線療法期間の効果を特徴付けて予測することもできる。

【 0 1 4 9 】

最新技術で公知のビリルビン指標は、生後 1 週時のビリルビン変化の動態を考慮しておらず、個体のビリルビンプロファイルの予測に使用できないため、限界が明確に示されている。

【 0 1 5 0 】

これに対して、本発明による方法は、共変量と、ビリルビン値の時間依存変化との両方を考慮している。そのため、本方法を適用して、新生児母集団の基準曲線だけでなく、特定の新生児における生後 1 週時の個々のビリルビン値を予測することができる。本発明による方法に基づく意思決定支援ツール、具体的にはコンピュータプログラムは、

40

(i) 新生児高ビリルビン血症のリスクベースのアプローチを実現し、ひいては入院費用を削減することができ、

(i i) 黄疸を発症した新生児が退院した場合の、新生児に対する適切なフォローアップ方針を計画するに際して、医療従事者を支援し、

(i i i) 割礼手術などの初期の外科的処置を計画しやすくする

ことが期待され、かつこうするように設計され、かつ、

(i v) 再入院の必要性和長期の神経学的後遺症の発症リスクとを最小限に抑える可能性がある。

50

【 0 1 5 1 】

なお、本発明による方法を、光線療法を受療している（または受療していない）、生理的黄疸を発症した後期早産新生児にとりわけ限定している。そのため、とりわけ他の新生児母集団のビリルビン値または光線療法のリスクを予測するために、本方法を使用できない可能性がある。

【 0 1 5 2 】

本発明による方法は、生後数週間間に生理的黄疸を発症した早期産新生児における、ビリルビン値および動態ならびに光線療法の効果を記述する最初の方法である。個体のビリルビン値と光線療法の効果とを予測するために使用できる、ユーザフレンドリーなオンラインツールを同様に開示している。前記ツールにより、黄疸を発症した新生児の治療方針を最適化することができる。黄疸を発症した後期早産新生児を新生児科医が定量的に個別に管理できるようにする、意思決定支援ツールを提供する。

10

(参考文献)

(1) Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1981; 9(4): 503-12.

(2) Dansirikul C, Silber HE, Karlsson MO. Approaches to handling pharmacodynamic baseline responses. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics* 2008; 35(3): 269-83. doi:10.1007/s10928-008-9088-2.

20

(3) Berk et al., Studies of bilirubin kinetics in normal adults, *J Clin Invest.* 1969

30

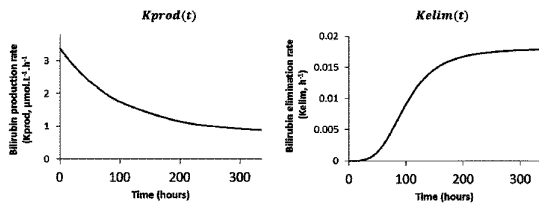
40

50

【 面 】

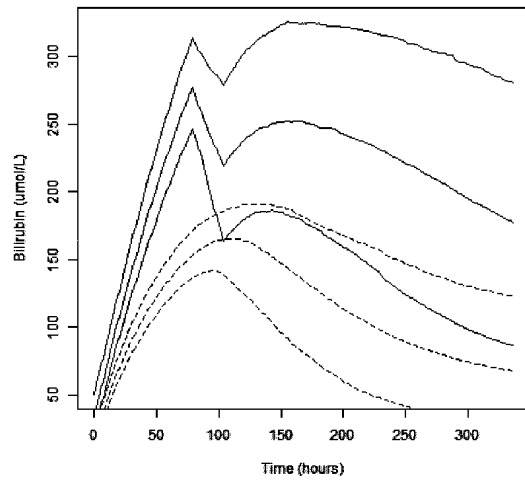
【 1 】

Fig. 1



【 2 】

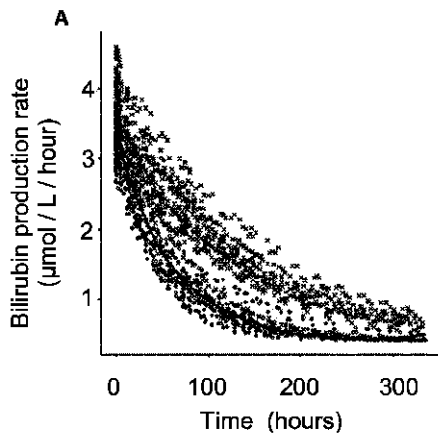
Fig. 2



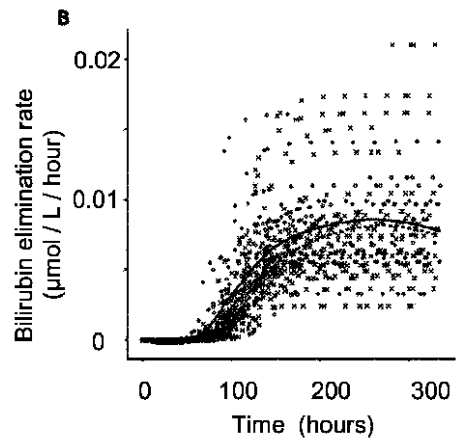
10

20

【 3 A 】



【 3 B 】

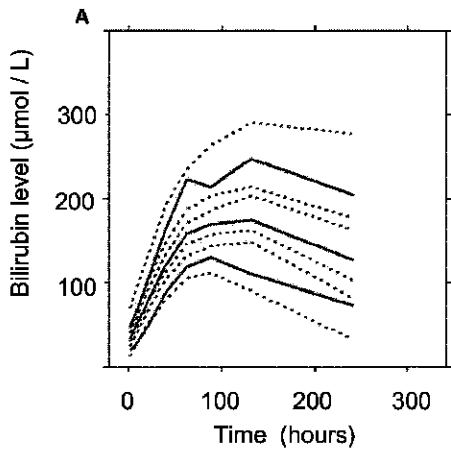


30

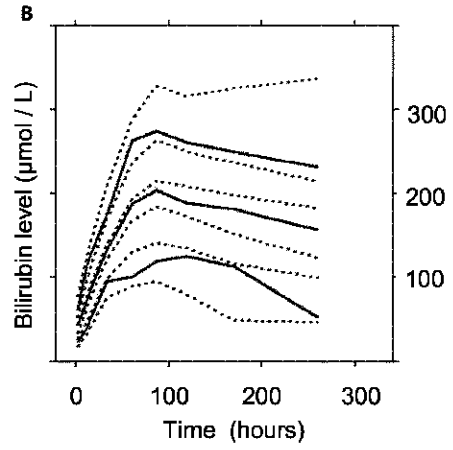
40

50

【 4 A 】



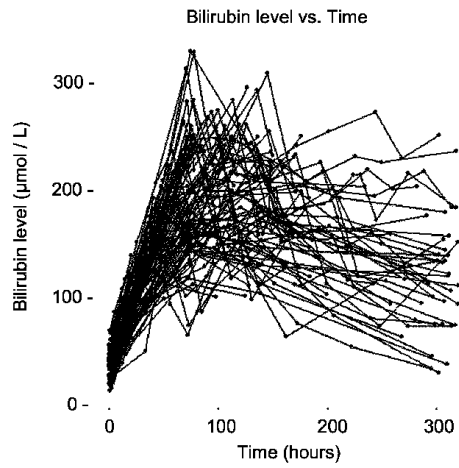
【 4 B 】



10

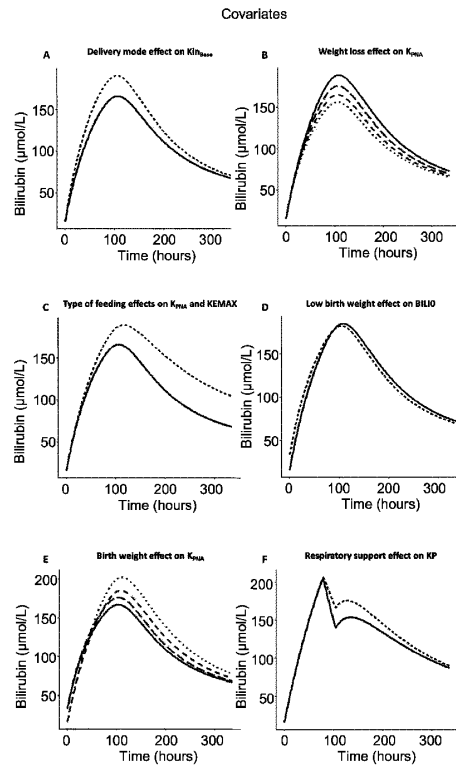
【 5 】

Fig. 5



【 6 】

Fig. 6



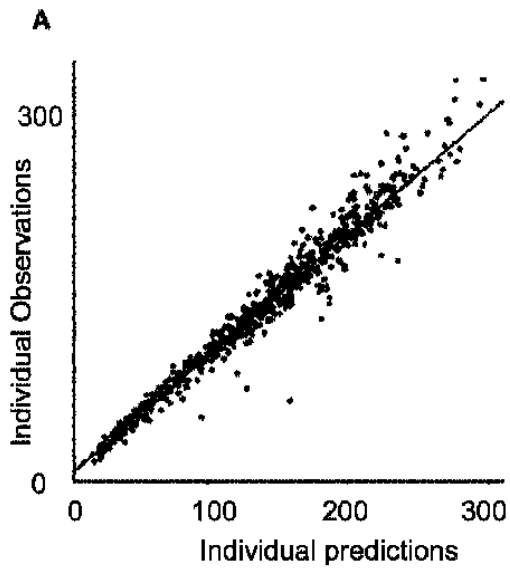
20

30

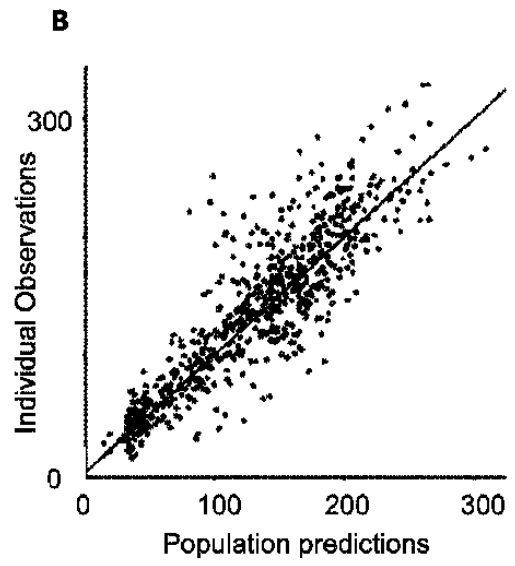
40

50

【 7 A 】



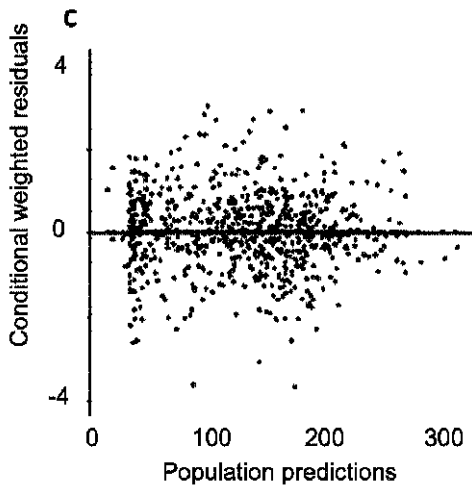
【 7 B 】



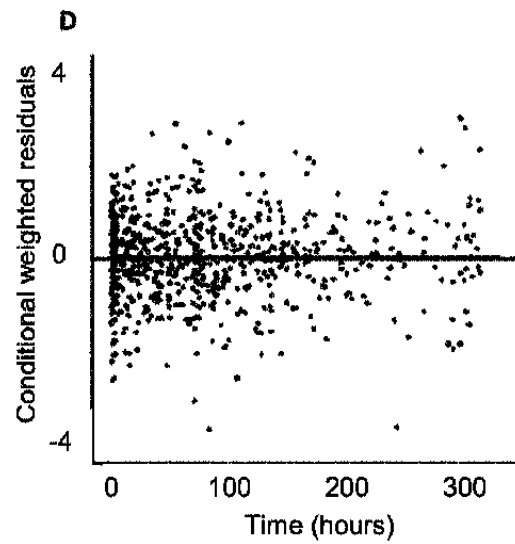
10

20

【 7 C 】



【 7 D 】



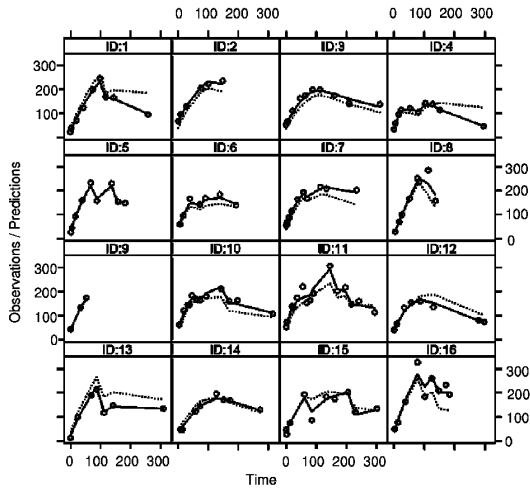
30

40

50

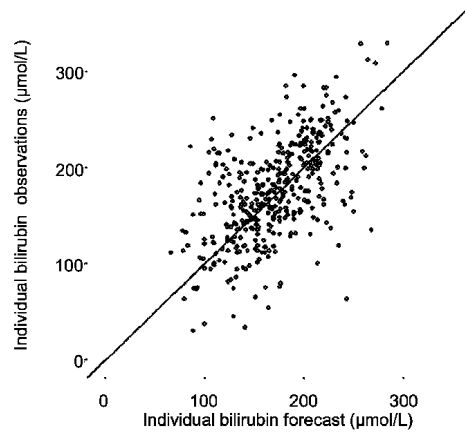
【 7 E 】

Fig. 7E



【 8 A 】

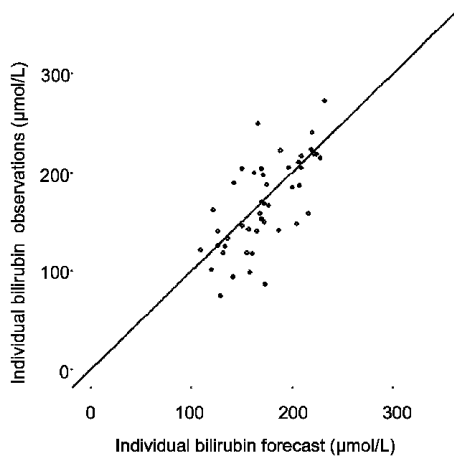
Fig. 8A



10

【 8 B 】

Fig. 8B



20

30

40

50

フロントページの続き

- スイス連邦 3 6 5 2 ヒルターフィンゲン, スプヒェルテンシュトラーセ 2 2
(72)発明者 カッサー, スヴェリン
スイス連邦 4 0 5 8 パーゼル, ヴェットシュタインアレー 8 0
(72)発明者 ウィルボー, メラニー
フランス共和国 6 8 2 2 0 ハーゲントル ル バ, リュ ドュ モウリン 8
審査官 大瀧 真理
(56)参考文献 特表 2 0 1 6 - 5 1 6 4 7 5 (J P , A)
特表 2 0 1 4 - 5 2 0 6 4 5 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 6 / 2 0 7 7 9 9 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 9 / 1 0 1 5 3 8 (W O , A 2)
(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
G 0 1 N 3 3 / 4 8 - 3 3 / 9 8