

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) 公表特許公報 ( A )

(11)特許出願公表番号

特表2003 - 532124

(P2003 - 532124A)

(43)公表日 平成15年10月28日(2003.10.28)

| (51) Int.Cl <sup>7</sup> | 識別記号 | F I           | テ-マコード* ( 参考 ) |
|--------------------------|------|---------------|----------------|
| G 0 1 N 33/50            |      | G 0 1 N 33/50 | X 2 G 0 4 5    |
| 33/48                    |      | 33/48         | Z              |
| 33/53                    |      | 33/53         | S              |

審査請求 未請求 予備審査請求 ( 全 17数 )

|             |                                 |         |   |
|-------------|---------------------------------|---------|---|
| (21)出願番号    | 特願2001 - 581199(P2001 - 581199) | (71)出願人 | ベーエー ディアグノスティク ゲゼルシ<br>ャフト ミット ベシュレンクテル ハフ<br>ツング<br>ドイツ連邦共和国 マルククレーベルク<br>ハウプトシュトラ-セ 103 |
| (86)(22)出願日 | 平成13年4月17日(2001.4.17)           | (72)発明者 | ノルマン ビッターリヒ<br>ドイツ連邦共和国 ケムニッツ ドライス<br>ドルファー シュトラ-セ 21                                     |
| (85)翻訳文提出日  | 平成13年12月27日(2001.12.27)         | (74)代理人 | 弁理士 矢野 敏雄 ( 外 4 名 )   |
| (86)国際出願番号  | PCT/EP01/04335                  |         |   |
| (87)国際公開番号  | W001/084459                     |         |   |
| (87)国際公開日   | 平成13年11月8日(2001.11.8)           |         |   |
| (31)優先権主張番号 | 100 20 880.0                    |         |   |
| (32)優先日     | 平成12年4月28日(2000.4.28)           |         |   |
| (33)優先権主張国  | ドイツ(DE)                         |         |   |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 有意な骨密度の損失を求めるための方法

(57)【要約】

本発明の課題は、有意な骨密度損失を求めるための、低コストで、患者の放射線被曝がなく、骨溶解プロセスと骨形成プロセスの相互作用のために報告の時間間隔を短縮した方法を発展させることである。上記課題は本発明により、実務または理論から既知の臨床上的の症状に対する実験室パラメータの時間的依存性を反映する実際の骨密度損失の経過プロセスまたは数学的にシミュレートされた骨密度損失の経過プロセスの、電子的記憶媒体上にある測定値を、前記経過プロセスに亘って基準値として使用し、広く普及した実験室技術によって、骨マーカを血清サンプルまたは尿サンプルから以下のサンプル処理ステップを介して求め、すなわち、抗体との混合、培養ステップ、分離プロセス、分析技術への投入を介して求めることにより解決される。但し、前記骨マーカは、骨密度の損失に関連しており、入力マスクを介して電子的データメモリに書き込まれ、有意な骨密度の損失を求めするために使用されるものである。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 有意な骨密度の損失を求めるための方法において、

実務または理論から既知の臨床上的症状に対する実験室パラメータの時間的依存性を反映する実際の骨密度損失の経過プロセスまたは数学的にシミュレートされた骨密度損失の経過プロセスの、電子的記憶媒体上にある測定値を、前記経過プロセスに亘って基準値として使用し、

広く普及した実験室技術をよって、骨マーカを血清サンプルまたは尿サンプルから以下のサンプル処理ステップを介して求め、すなわち、

抗体との混合、

培養ステップ、

分離プロセス、

分析技術への投入

を介して求め、但し、前記骨マーカは、骨密度の損失に関連しており、入力マスクを介して電子的データメモリに書き込まれ、有意な骨密度の損失を求めるために使用されるものであり、

a) 分析時点で、データバンクの問合せ関数を介して患者関連の使用可能なN個の経過データのすべてを前記データメモリからコピーし、さらなる処理に対して準備させ（実験室で方法ステップxに従って時点 $t_1, \dots, t_n$ に求められたK個の骨マーカの測定値 $M(t_n; k)$ ）、

b) テーブルの第1行に関する骨マーカの測定値を数式

【数1】

$$M^*(t_n; k) = \frac{M(t_n; k) - M(t_1; k)}{M(t_1; k)} \quad k=1, \dots, K; n=1, \dots, N$$

に従って規格化し、測定の時間的経過を月単位に換算し、

c) 規格化された測定値を骨密度の経過の等級別記述のためにスカラー量 $D(t_n)$ に変換し、その際、前記経過の等級別記述のために、関数として関係式

【数2】

$$D(t_n) = \sqrt{\sum_{k=1}^K w_k \cdot (M^*(t_n; k))^2}$$

を使用し、

d) 求められた経過の評価から、基準値が使用可能である期間の経過の評価を

【数3】

$$D^*(t) = \frac{(t_n - t) \cdot D(n-1) + (t - t_{n-1}) \cdot D(n)}{t_n - t_{n-1}}, t \in [t_{n-1}, t_n]$$

に従って補間により計算し、

e) 補間された経過の評価から類似度を算出し、その際、調べるべきデータとデータメモリで使用可能なすべての基準値との間の類似度を計算するために、関数

【数4】

$$A_j(t) = \sum_{m=1}^M \frac{t_m}{t_M} \cdot V_m \cdot (R_j(t_m) - D^*(t_m))^2,$$

を使用し、これにより前記基準値に対する、月の中でのその時点における類似度を求め、

f) 前記すべての基準値に対する類似度から、

【外1】

$$\begin{aligned} \text{最大類似度} & \quad A^* = \min_{j=1, \dots, J} \{A_j\} \\ \text{正の択一的類似度 (+)} & \quad A^+ = \min_{j=1, \dots, J, A_j > A^*, R_j(t_N) > D(t_N)} \{A_j\} \\ \text{負の択一的類似度 (-)} & \quad A^- = \min_{j=1, \dots, J, A_j < A^*, R_j(t_N) < D(t_N)} \{A_j\} \end{aligned}$$

のような数学的な意味において高い類似性を有する基準値を求め、続いて状況記述のためのテキスト要素としてタイプ記述を出力し、

g) 前記3つの基準経過から予測を導出し、その際、時点 t の予測値に対して、

$B_1 = A^*$ 、 $B_2 = A^+$ 、 $B_3 = A^-$ と設定した場合の量

【数5】

$$R(t) = \frac{1}{\sum_{j=1}^3 B_j} \cdot \sum_{j=1}^3 \left( \left( \sum_{i=1}^3 B_i - B_j \right) \cdot R_j(t) \right)$$

を使用し、

h)  $D(t_n)$ と $A_j(t)$ との間の関数関係における関数パラメータとして与えられる、モデルを特定する際の自由度を標準的設定値により定め、骨密度損失の定量的予測を最適化するために、前記基準値の統計的分析によって前記自由度を実際の経験に適合させ、

i) 前記予測ストラテジーによる偏差のパーセンテージが所定の閾値よりも大きい時点を求め、但し、当該時点は後続の検査期限の計画のための出発点である、ことを特徴とする有意な骨密度の損失を求めるための方法。

【請求項2】  $D(t_n)$ と $A_j(t)$ との間の関数関係における関数パラメータとして与えられる前記自由度を、基準値の所定のシーケンスができるだけ考慮されるように、数学的な最小2乗法により補填する、請求項1記載の方法。

【請求項3】 数学的分析により仮定された経過（指数関数）から計算された値である基準値を使用する、請求項1記載の方法。

【請求項4】 仮想的に仮定された経過プロセスからの経験に基づいた値である基準値を使用する、請求項1記載の方法。

【請求項5】 既知の経過状況にある患者の具体的な測定値である基準値を使用する、請求項1記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

本発明は有意な骨密度の損失を求めるための方法に関する。

**【0002】**

骨溶解プロセスと骨形成プロセスの相互作用で、骨質及び骨構造の平均以上の損失が生じる場合がある。この損失を検出するため、ならびに年齢別及び性別の基準値からの有意な偏差を識別するために、一般的には骨密度測定（オステオデンシトメトリ）が実行される。光子吸収またはコンピュータ断層撮影の方法によって、橈骨（Radius）、大腿骨（Femur）または腰椎（Vertebra lumbalis）における骨のミネラル密度が測定される。骨密度の減少の指数的发展を仮定すると、少なくとも3つの測定時点の骨密度値から損失率を推定することができる。個人間の測定の変動は5%までになる。結果測定に対するこの障害作用を小さく抑えるために、骨密度の変化が十分検出可能であるように測定時点の間隔は大きく選択される。それゆえ、結果報告は早くても1年後である。

**【0003】**

骨密度損失を識別するための骨密度測定法は、費用がかかり高価で、患者の放射線被曝にも結び付く。その上、骨密度測定は異なる装置間では適用できず、測定方法は標準化されていない。現在のところ同等の報告能力を有する公認された代替的方法是存在しない。

**【0004】**

文献では（Garnero, P. and Delmas, P. D. “Biochemical Markers of Bone Turnover”, 1988, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Vol. 27 No 2, pp. 303~322）、特に骨密度損失に関連する実験室パラメータ（骨マーカ）が、骨密度損失の定量的記述に対する適性に関して広範にテストされている。たしかに細胞成分（骨芽細胞）や骨の有機基質（コラーゲン、非膠原性のタンパク質）や骨成分の無機基質からのこのようなパラメータは、骨密度損失の指標を与えることができるが、今までのところ評価方法が骨密度測定に比肩し得る性能に達していない。それゆえ、このパラメータ算定の簡単さの利点が血清

や尿において利用されていない。

【0005】

本発明の課題は、有意な骨密度損失を求めるための、低コストで、患者の放射線被曝がなく、骨溶解プロセスと骨形成プロセスの相互作用のために報告の時間間隔を短縮した方法を発展させることである。

【0006】

上記課題は本発明により、実務または理論から既知の臨床上の症状に対する実験室パラメータの時間的依存性を反映する実際の骨密度損失の経過プロセスまたは数学的にシミュレートされた骨密度損失の経過プロセスの、電子的記憶媒体上にある測定値を、前記経過プロセスに亘って基準値として使用し、

広く普及した実験室技術によって、骨マーカを血清サンプルまたは尿サンプルから以下のサンプル処理ステップを介して求め、すなわち、

抗体との混合、

培養ステップ、

分離プロセス、

分析技術への投入

を介して求め、但し、前記骨マーカは、骨密度の損失に関連しており、入力マスクを介して電子的データメモリに書き込まれ、有意な骨密度の損失を求めるために使用されるものであり、

a) 分析時点で、データバンクの問合せ関数を介して患者関連の使用可能なN個の経過データのすべてを前記データメモリからコピーし、さらなる処理に対して準備させ(実験室で方法ステップxに従って時点 $t_1, \dots, t_n$ に求められたK個の骨マーカの測定値 $M(t_n; k)$ )、

b) テーブルの第1行に関する骨マーカの測定値を数式

【0007】

【数6】

$$M^*(t_n; k) = \frac{M(t_n; k) - M(t_1; k)}{M(t_1; k)} \quad k=1, \dots, K; n=1, \dots, N$$

## 【0008】

に従って規格化し、測定の時間的経過を月単位に換算し、

c) 規格化された測定値を骨密度の経過の等級別記述のためにスカラー量  $D(t_n)$  に変換し、その際、前記経過の等級別記述のために、関数として関係式

## 【0009】

## 【数7】

$$D(t_n) = \sqrt{\sum_{k=1}^K w_k \cdot (M^*(t_n; k))^2}$$

## 【0010】

を使用し、

d) 求められた経過の評価から、基準値が使用可能である期間の経過の評価を

## 【0011】

## 【数8】

$$D^*(t) = \frac{(t_n - t) \cdot D(t_{n-1}) + (t - t_{n-1}) \cdot D(t_n)}{t_n - t_{n-1}}, t \in [t_{n-1}, t_n]$$

## 【0012】

に従って補間により計算し、

e) 補間された経過の評価から類似度数を算出し、その際、調べるべきデータとデータメモリで使用可能なすべての基準値との間の類似度数を計算するために、関数

## 【0013】

## 【数9】

$$A_j(t) = \sum_{m=1}^M \frac{t_m}{t_M} \cdot V_m \cdot (R_j(t_m) - D^*(t_m))^2,$$

## 【0014】

を使用し、これにより前記基準値に対する、月の中でのその時点の類似度数を求め、

f) 前記すべての基準値に対する類似度数から、

【0015】

【外2】

$$\begin{aligned} \text{最大類似度} \quad A^* &= \min_{j=1, \dots, J} \{A_j\} \\ \text{正の択一的類似度 (+)} \quad A^+ &= \min_{j=1, \dots, J, A_j \neq A^*, R_j(t_N) > I_X(t_N)} \{A_j\} \\ \text{負の択一的類似度 (-)} \quad A^- &= \min_{j=1, \dots, J, A_j \neq A^*, R_j(t_N) < I_X(t_N)} \{A_j\} \end{aligned}$$

【0016】

のような数学的な意味において高い類似性を有する基準値を求め、続いて状況記述のためのテキスト要素としてタイプ記述を出力し、

g) 前記3つの基準経過から予測を導出し、その際、時点  $t$  の予測値に対して、 $B_1 = A^*$ 、 $B_2 = A^+$ 、 $B_3 = A^-$  と設定した場合の量

【0017】

【数10】

$$R(t) = \frac{1}{\sum_{i=1}^3 B_i} \cdot \sum_{j=1}^3 \left( \left( \sum_{i=1}^3 B_i - B_j \right) \cdot R_j(t) \right)$$

【0018】

を使用し、

h)  $D(t_n)$  と  $A_j(t)$  との間の関数関係における関数パラメータとして与えられる、モデルを特定する際の自由度を標準的設定値により定め、骨密度損失の定量的予測を最適化するために、前記基準値の統計的分析によって前記自由度を実際の経験に適合させ、

i) 前記予測ストラテジーに従って偏差の度合いが所定の閾値よりも大きい時点を求め、但し、当該時点は後続の検査期限の計画のための出発点であるようにすることで解決される。

【0019】

有利には、 $D(t_n)$  と  $A_j(t)$  との間の関数関係における関数パラメータ

として与えられる前記自由度は、基準値の所定のシーケンスができるだけ考慮されるように、数学的な最小2乗法により補填される。

#### 【0020】

使用される基準値は、数学的分析により仮定された経過（指数関数）から計算された値であっても、仮想的に仮定された経過プロセスからの経験に基づいた値であってもよい。

#### 【0021】

以下では本発明を実施例に基づいてより詳細に説明する。

#### 【0022】

骨マーカとして、オステオカルシン、パラトルモン及びアルカリホスタファアーゼが使用される。広く普及した実験室技術（HPLC, RIA, ELISA）を介して、血清サンプルまたは尿サンプルから骨マーカの測定値を求める。このために以下のようなサンプル処理、すなわち、

抗体との混合、

培養ステップ、

分離プロセス、

測定プロセス後に、パラメータ別のユニットにおいて、モニタ/プリンタ出力としてまたは電子的に使用可能な数値として定量的値を受け取るのに必要な分析技術への投入

がある。これらの求められた実験室値は、入力マスクを介して電子的データメモリに書き込まれる。この方法の前提条件は、基準値が既知であることである。基準値は、数学的分析により仮定される経過（指数関数）から理論的に計算された値でも、仮想的に仮定された経過プロセスからの経験に基づいた値でも、あるいは既知の経過状況にある患者の具体的な測定値であってもよい。これらの基準値は、所定の複数時点の間存在し、これにより把握される時間範囲の枠内でのみ分析に用いることができる。実施例では、骨密度損失の記述のために、指数関数  $R(t) = a \cdot (1 - e^{-b \cdot t})$  が使用される。パラメータ  $a$  及び  $b$  は、損失の速度及び度合を表している（ $t$  は月単位）。次のテーブルに基準となるいくつかの例が記入されている。

## 【0023】

【表1】

| 最初の測定からの月数 | Typ 0<br>a = 0 | Typ I<br>a = 1<br>b = 0.01 | Typ II<br>a = 0.5<br>b = 0.05 | Typ III<br>a = 0.5<br>b = 0.1 | Typ IV<br>a = 2<br>b = 0.01 | Typ V<br>a = 1<br>b = 0.05 | Typ VI<br>a = 2<br>b = 0.05 |
|------------|----------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 0          | 0.00           | 0.00                       | 0.00                          | 0.00                          | 0.00                        | 0.00                       | 0.00                        |
| 6          | 0.00           | 0.06                       | 0.13                          | 0.23                          | 0.12                        | 0.26                       | 0.52                        |
| 12         | 0.00           | 0.11                       | 0.23                          | 0.35                          | 0.23                        | 0.45                       | 0.90                        |
| 18         | 0.00           | 0.16                       | 0.30                          | 0.42                          | 0.33                        | 0.59                       | 1.19                        |
| 24         | 0.00           | 0.21                       | 0.35                          | 0.45                          | 0.43                        | 0.70                       | 1.40                        |
| 30         | 0.00           | 0.26                       | 0.39                          | 0.48                          | 0.52                        | 0.78                       | 1.55                        |
| 36         | 0.00           | 0.30                       | 0.42                          | 0.49                          | 0.60                        | 0.83                       | 1.67                        |
| 42         | 0.00           | 0.34                       | 0.44                          | 0.49                          | 0.69                        | 0.88                       | 1.76                        |
| 48         | 0.00           | 0.38                       | 0.45                          | 0.50                          | 0.76                        | 0.91                       | 1.82                        |
| 54         | 0.00           | 0.42                       | 0.47                          | 0.50                          | 0.83                        | 0.93                       | 1.87                        |
| 60         | 0.00           | 0.45                       | 0.48                          | 0.50                          | 0.90                        | 0.95                       | 1.90                        |

## 【0024】

次に以下の処理ステップが続く。

## 【0025】

a) 求められた測定値、及びそれ以前の別の3つの測定時点の測定値をテーブルにより把握する。

## 【0026】

【表2】

| Lfd.Nr. | データ      | オステオカルシン<br>(ug/l) | PTH<br>(ng/l) | AP<br>(U/L) |
|---------|----------|--------------------|---------------|-------------|
| 1       | 30.05.96 | 9.8                | 24.8          | 90          |
| 2       | 29.01.97 | 10.9               | 34.6          | 86          |
| 3       | 16.02.98 | 12.6               | 32.0          | 104         |
| 4       | 02.03.99 | 12.4               | 34.0          | 107         |

## 【0027】

$n = 1, \dots, 4$  及び  $k = 1, \dots, 3$  に対する測定値  $M(t_n; k)$

b) 測定値はテーブルの第1行に関しては数式

## 【0028】

【数11】

$$M^*(t_n; k) = \frac{M(t_n; k) - M(t_1; k)}{M(t_1; k)}$$

【0029】

に従って規格化し、測定の間隔を月単位に換算する。

【0030】

【表3】

| Lfd.Nr. | 月    | $M^*(t;1)$ | $M^*(t;2)$ | $M^*(t;3)$ |
|---------|------|------------|------------|------------|
| 1       | 0.0  | 0.00       | 0.00       | 0.00       |
| 2       | 8.0  | 0.11       | 0.40       | -0.04      |
| 3       | 20.6 | 0.29       | 0.29       | 0.16       |
| 4       | 33.1 | 0.27       | 0.37       | 0.19       |

【0031】

$n = 1, \dots, 4$  及び  $k = 1, \dots, 3$  に対する規格化された測定値  $M^*(t_n; k)$

c) 規格化された測定値を骨密度損失の等級別記述のためにスカラー量に変換する。その際、経過の等級別記述の関数として関係式

【0032】

【数12】

$$D(t_n) = \sqrt{\sum_{k=1}^K w_k \cdot (M^*(t_n; k))^2}$$

【0033】

を使用する ( $K = 3; n = 1, \dots, 3$ )。標準的なセットでは、もちろんすべての重み係数に対して  $w = 1$  に固定される。

【0034】

時点  $t$  での経過評価

d) 求められた経過の評価から、基準値が使用可能である期間の経過の評価を

【0035】

【数13】

$$D^*(t) = \frac{(t_n - t) \cdot D(n-1) + (t - t_{n-1}) \cdot D(n)}{t_n - t_{n-1}}, t \in [t_{n-1}, t_n]$$

## 【0036】

に従って補間により計算する。

## 【0037】

6ヶ月間隔での仮想的測定時点における補間された経過評価

e) 補間された経過の評価から類似度数を算出する。その際、調べるべきデータとデータメモリで使用可能なすべての基準値との間の類似度数を計算するために、関数

## 【0038】

## 【数14】

$$A_j(t) = \sum_{m=1}^M \frac{t_m}{t_M} \cdot V_m \cdot (R_j(t_m) - D^*(t_m))^2, j = 1, \dots, 6; M = 6,$$

## 【0039】

を使用し、これにより基準値に対する、月の中でのその時点の類似度数を求める。標準的なセットでは、もちろんすべての重み係数に対して  $w = 1$  に固定される。

## 【0040】

## 【表4】

| 月  |      | Typ 0 | Typ I | Typ II | Typ III | Typ IV | Typ V | Typ VI |
|----|------|-------|-------|--------|---------|--------|-------|--------|
| 0  |      |       |       |        |         |        |       |        |
| 6  | 0.32 | 0.10  | 0.07  | 0.04   | 0.01    | 0.04   | 0.00  | 0.04   |
| 12 | 0.43 | 0.24  | 0.14  | 0.06   | 0.01    | 0.06   | 0.00  | 0.24   |
| 18 | 0.44 | 0.36  | 0.17  | 0.06   | 0.01    | 0.05   | 0.02  | 0.72   |
| 24 | 0.47 | 0.48  | 0.19  | 0.06   | 0.01    | 0.04   | 0.07  | 1.41   |
| 30 | 0.49 | 0.63  | 0.21  | 0.06   | 0.00    | 0.03   | 0.14  | 2.25   |

## 【0041】

すべての基準値及び30ヶ月までのすべての時点の類似度数

計算式には、指数関数のパラメータ a 及び b の推定関数は明示的には示されてい

ない。というのも、一般的な基準値はこの式を満たす必要がないからである。

【0042】

f) すべての基準値に対する類似度数から、

【0043】

【外3】

$$\text{最大類似度} \quad A^* = \min_{j=1, \dots, J} \{A_j\} \quad = 0.00$$

$$\text{正の択一的類似度 (+)} \quad A^+ = \min_{j=1, \dots, J, A_j \neq A^*, R_j(t_N) > D(t_N)} \{A_j\} \quad = 0.03$$

$$\text{負の択一的類似度 (-)} \quad A^- = \min_{j=1, \dots, J, A_j \neq A^*, R_j(t_N) < D(t_N)} \{A_j\} \quad = 0.06$$

【0044】

のような数学的な意味において高い類似性を有する基準値を求める。この選択ステップに従って、タイプIIIが基準値として識別され、タイプIV及びタイプIIは、正または負の択一的基準値として選択される。

【0045】

g) これら3つの基準経過から予測を導出する。記法の簡単化のために、 $B_1 = A^*$ 、 $B_2 = A^+$ 、 $B_3 = A^-$ と設定した場合、時点tの予測値として量

【0046】

【数15】

$$R(t) = \frac{1}{\sum_{i=1}^3 B_i} \cdot \sum_{j=1}^3 \left( \left( \sum_{i=1}^3 B_i - B_j \right) \cdot R_j(t) \right)$$

【0047】

を使用する。

【0048】

h)  $D(t_n)$ と $A_j(t)$ との間の関数関係における関数パラメータとして与えられる、モデルを特定する際の自由度を、骨密度損失の定量的予測を得るために、基準値によって補填する。

【0049】

【表5】

| 月  | タイプIIIに対する予測 | 選択肢 (+) に対する予測 | 選択肢 (-) に対する予測 | 予測値R(t) | 予測からの偏差 (%) |
|----|--------------|----------------|----------------|---------|-------------|
| 36 | 0.49         | 0.60           | 0.42           | 0.52    | 6.1         |
| 42 | 0.49         | 0.69           | 0.44           | 0.55    | 12.2        |
| 48 | 0.50         | 0.76           | 0.45           | 0.58    | 16.0        |
| 54 | 0.50         | 0.83           | 0.47           | 0.61    | 22.0        |
| 60 | 0.50         | 0.90           | 0.48           | 0.63    | 26.0        |

予測値

## 【0050】

この予測の報告の信頼度は、類似度数  $A_j$  を用いて求められた適切な基準値だけを使用して、平均的予測値  $R(t)$  の偏差のパーセンテージに基づいて特徴付けられる。実施例では、タイプIIIの予測が最大の類似度  $A^*$  を有している。

## 【0051】

i) この予測ストラテジーによるパーセンテージ偏差が所定の閾値よりも大きい時点を求める。この場合、この時点は後続の検査期限の計画のための出発点である。このために、この値はモニタまたはプリンタを介して出力され、データ遠隔伝送を介して診療医師に伝送される。この実施例では、閾値は10%の偏差と仮定される。すると、最初の測定から40ヶ月後に初めて10%よりも大きい偏差が見られる。したがって、再測定のための次の時点は、骨マーカの測定値を求めた後7ヶ月を超えないうちである。

## 【0052】

【表6】

| 月  | タイプIIIに対する予測 | 選択肢 (+) に対する予測 | 選択肢 (-) に対する予測 | 予測値R(t) | 予測からの偏差 (%) |
|----|--------------|----------------|----------------|---------|-------------|
| 40 | 0.49         | 0.66           | 0.43           | 0.54    | 10.0        |

## 【0053】

10%よりも大きい予測値からの偏差

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | International Application No<br>PCT/EP 01/04335   |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER<br>IPC 7 G06F19/00   |  |   |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |  |   |
| B. FIELDS SEARCHED<br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 G01N C12Q   |  |   |
| 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)<br>WPI Data, EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS                  |  |   |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT   |  |   |
| Category *   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                   | Relevant to claim No.   |
| A  | WO 97 05553 A (HORUS THERAPEUTICS INC)<br>13 February 1997 (1997-02-13)<br>the whole document<br>--- |   |
| A  | WO 93 12255 A (BARNHILL STEPHEN D)<br>24 June 1993 (1993-06-24)<br>the whole document<br>---<br>-/-  |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.   |  | <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.  |
| * Special categories of cited documents:   |  |   |
| *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance   |  | *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   |
| *E* earlier document but published on or after the international filing date   |  | *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  |
| *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)                 |  | *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. |
| *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means   |  | *Z* document member of the same patent family   |
| *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed   |  |   |
| Date of the actual completion of the international search<br>9 July 2002   |  | Date of mailing of the international search report<br>23/07/2002  |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 |  | Authorized officer<br>Niemann, F  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/04335

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|--|--|-----------------------|
| Category   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| A  | GARNERO P ET AL: "BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER APPLICATIONS FOR OSTEOPOROSIS" ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM CLINICS OF NORTH AMERICA, W.B. SAUNDERS COMPANY, PHILADELPHIA, US, vol. 27, no. 2, 1988, pages 303-323, XP000938127 ISSN: 0889-8529 cited in the application abstract |                       |
| A  | RIIS B J ET AL: "BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER TO MONITOR THE BONE RESPONSE TO POSTMENOPAUSAL HORMONE REPLACEMENT THERAPY" OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL, XX, XX, vol. 5, 1995, pages 276-280, XP000937862 the whole document  |                       |
| P,X  | WD 00 67031 A (BITTERLICH NORMAN ; LOESER THOMAS (DE); PE DIAGNOSTIK GMBH (DE)) 9 November 2000 (2000-11-09) the whole document  | 1-5                   |
| E  | DE 100 20 880 A (PE DIAGNOSTIK GMBH) 13 June 2001 (2001-06-13) the whole document  | 1-5                   |
| T  | GARNERO P ET AL: "Les marqueurs biologiques du remodelage osseux: Variations pre-analytiques et recommandations pour leur utilisation." ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE, vol. 58, no. 6, November 2000 (2000-11), pages 683-704, XP008005560 ISSN: 0003-3898 the whole document             |                       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 01/04335

| Patent document cited in search report |   | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|---|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 9705553                             | A | 13-02-1997       | US 5769074 A            | 23-06-1998       |
|  |   |                  | AT 197511 T             | 11-11-2000       |
|  |   |                  | AU 717449 B2            | 23-03-2000       |
|  |   |                  | AU 6713196 A            | 26-02-1997       |
|  |   |                  | CA 2227543 A1           | 13-02-1997       |
|  |   |                  | CN 1194045 A            | 23-09-1998       |
|  |   |                  | DE 69610926 D1          | 14-12-2000       |
|  |   |                  | DE 69610926 T2          | 21-06-2001       |
|  |   |                  | DK 842475 T3            | 27-11-2000       |
|  |   |                  | EP 0842475 A1           | 20-05-1998       |
|  |   |                  | ES 2152548 T3           | 01-02-2001       |
|  |   |                  | JP 11504739 T           | 27-04-1999       |
|  |   |                  | NZ 315428 A             | 28-02-2000       |
|  |   |                  | PT 842475 T             | 30-04-2001       |
|  |   |                  | WO 9705553 A1           | 13-02-1997       |
|  |   |                  | US 6306087 B1           | 23-10-2001       |
|  |   |                  | US 6248063 B1           | 19-06-2001       |
| WO 9312255                             | A | 24-06-1993       | AU 3323293 A            | 19-07-1993       |
|  |   |                  | CA 2125702 A1           | 24-06-1993       |
|  |   |                  | EP 0618981 A1           | 12-10-1994       |
|  |   |                  | JP 7506719 T            | 27-07-1995       |
|  |   |                  | WO 9312255 A1           | 24-06-1993       |
| WO 0067031                             | A | 09-11-2000       | DE 19919982 A1          | 23-11-2000       |
|  |   |                  | WO 0067031 A1           | 09-11-2000       |
|  |   |                  | EP 1092156 A1           | 18-04-2001       |
| DE 10020880                            | A | 13-06-2001       | DE 10020880 A1          | 13-06-2001       |
|  |   |                  | WO 0184459 A2           | 08-11-2001       |

|                |  |         |            |
|----------------|--|---------|------------|
| 专利名称(译)        | 确定骨矿物质密度显著损失的方法                                |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">JP2003532124A</a>                  | 公开(公告)日 | 2003-10-28 |
| 申请号            | JP2001581199                                   | 申请日     | 2001-04-17 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 第呢鹿ING亚诺斯释GESELLSCHAFT手套Beshurenkuteru霍夫Tsongu |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | 小便鹿ING亚诺斯释GESELLSCHAFT手套Beshurenkuteru有限公司     |         |            |
| [标]发明人         | ノルマンビッターリヒ                                     |         |            |
| 发明人            | ノルマン ビッターリヒ                                    |         |            |
| IPC分类号         | G01N33/50 G01N33/48 G01N33/53 G06F19/00        |         |            |
| CPC分类号         | G16H10/40 G16H50/50                            |         |            |
| FI分类号          | G01N33/50.X G01N33/48.Z G01N33/53.S            |         |            |
| F-TERM分类号      | 2G045/CB13 2G045/FB03 2G045/JA01               |         |            |
| 优先权            | 10020880 2000-04-28 DE                         |         |            |
| 外部链接           | <a href="#">Espacenet</a>                      |         |            |

摘要(译)

发明内容本发明的目的是开发一种用于确定显著的骨密度损失的方法，该方法成本低廉，无患者辐射暴露，并且由于溶骨过程和成骨过程的相互作用而缩短了报告时间间隔。是让。根据本发明，上述问题归因于本发明，实际骨密度损失的过程反映了实验室参数对从实践或理论上已知的临床症状的时间依赖性，或者是数学上模拟的骨密度损失的过程。在该过程的整个过程中，将过程的电子存储介质上的测量值用作参考值，并通过以下样品处理步骤通过众所周知的实验室技术从血清或尿液样品中提取骨标记。通过与抗体混合，培养步骤，分离过程和输入分析技术的测定来解决。然而，骨标记物与骨密度的损失有关，并通过输入掩模被写入电子数据存储器，并用于确定骨密度的显著损失。

$$A(t) = \sum_{m=1}^M \frac{t_m}{t_M} \cdot V_m \cdot (R_i(t_m) - D^*(t_m))^2$$