

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年10月22日(2009.10.22)

【公表番号】特表2009-507833(P2009-507833A)

【公表日】平成21年2月26日(2009.2.26)

【年通号数】公開・登録公報2009-008

【出願番号】特願2008-530008(P2008-530008)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/00	(2006.01)
C 0 7 K	1/22	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
C 0 7 K	7/06	(2006.01)
C 0 7 K	7/08	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	37/02	Z N A
C 0 7 K	1/22	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
G 0 1 N	33/53	D
C 0 7 K	7/06	
C 0 7 K	7/08	
C 0 7 K	14/47	

【手続補正書】

【提出日】平成21年9月1日(2009.9.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

コンフォメーション病タンパク質の非病原型に比べてコンフォメーション病タンパク質の病原型と優先的に反応するペプトイド試薬であって、該ペプトイド試薬は下記化学式を有し、



式中、各Qは独立にアミノ酸またはN-置換グリシンであり、-(Q)_n-はペプトイド領域を規定しており、

X^aは、H、(C₁-C₆)アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、(C₁-C₆)アシル、アミノ(C₁-C₆)アシル、アミノ酸、アミノ保護基、または2~約100個のアミノ酸のポリペプチドであり、式中、X^aはリンカー部分を介して随意に連結される共役部分により随意に置換され、

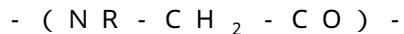
X^bは、H、(C₁-C₆)アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、カルボキシ保護基、アミノ酸、または2~約100個のアミノ酸のポリペプチドであり、式中、X^bはリンカー部分を介して随意に連結される共役部分により随意に置換され、および

n は 3 ~ 約 30 であり、

式中、該ペプトイド領域 - (Q)_n - の少なくとも約 50% は N - 置換グリシンを含むペプトイド試薬。

【請求項 2】

前記 N - 置換グリシンは、化学式



を有し、式中、各 R は (C₂ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₆ - C₁₀) シクロアルキル - アリール、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、アンモニウム (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、カルボキシ、カルボキシ (C₂ - C₆) アルキル、カルバミル、カルバミル (C₂ - C₆) アルキル、グアニジノ、グアニジノ (C₁ - C₆) アルキル、アミジノ、アミジノ (C₁ - C₆) アルキル、チオール、(C₁ - C₆) アルキルチオール、2 - 10 個の炭素原子のアルキルチオアルキル、N - 含有ヘテロシクリル、N - 含有ヘテロシクリル (C₁ - C₆) アルキル、イミダゾリル、4 - 10 個の炭素原子のイミダゾリルアルキル、ピペリジル、5 - 10 個の炭素原子のピペリジルアルキル、インドリル、9 - 15 個の炭素原子のインドリルアルキル、ナフチル、11 - 16 個の炭素原子のナフチルアルキル、およびアリール (C₁ - C₆) アルキル、から独立に選択され、式中各 R 部分は、ハロゲン、ヒドロキシおよび (C₁ - C₆) アルコキシから独立に選択される 1 - 3 個の置換基で随意に置換されている請求項 1 に記載のペプトイド試薬。

【請求項 3】

X_b がリンカー部分を介して随意に連結される共役部分により随意に置換されたアミノ酸である請求項 1 に記載のペプトイド試薬。

【請求項 4】

n が約 5 ~ 約 15 である請求項 1 に記載のペプトイド試薬。

【請求項 5】

各 Q が N - 置換グリシンである請求項 1 に記載のペプトイド試薬。

【請求項 6】

前記ペプトイド領域 - (Q)_n - が生理的に適切な pH においてポリイオン性である請求項 1 に記載のペプトイド試薬。

【請求項 7】

前記ペプトイド領域 - (Q)_n - が生理的に適切な pH において少なくとも 3+ の正味荷電を有する請求項 1 に記載のペプトイド試薬。

【請求項 8】

前記 N - 置換グリシンが、化学式 - (N R - C H₂ - C O) - を有し、式中、R は (C₂ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₆ - C₁₀) シクロアルキル - アリール、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、アンモニウム (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、カルボキシ、カルボキシ (C₂ - C₆) アルキル、カルバミル、カルバミル (C₂ - C₆) アルキル、グアニジノ、グアニジノ (C₁ - C₆) アルキル、アミジノ、アミジノ (C₁ - C₆) アルキル、チオール、(C₁ - C₆) アルキルチオール、2 - 10 個の炭素原子のアルキルチオアルキル、N - 含有ヘテロシクリル、N - 含有ヘテロシクリル (C₁ - C₆) アルキル、イミダゾリル、4 - 10 個の炭素原子のイミダゾリルアルキル、ピペリジル、5 - 10 個の炭素原子のピペリジルアルキル、インドリル、9 - 15 個の炭素原子のインドリルアルキル、ナフチル、11 - 16 個の炭素原子のナフチルアルキル、およびアリール (C₁ - C₆) アルキル、から独立に選択され、式中各 R 部分は、ハロゲン、ヒドロキシおよび (C₁ - C₆) アルコキシから独立に選択される 1 - 3 個の置換基で随意に置換されており、前記ペプトイド領域 - (Q)_n - は少なくとも 3 個の N - 置換グリシンを含み、式中 R は生理的に適切な pH において荷電している部分である、請求項 1 に記載のペプトイド試薬。

【請求項 9】

前記荷電N-置換グリシンは、アミノ(C₁-C₆)アルキル、アンモニウム(C₁-C₆)アルキル、グアニジノ、グアニジノ(C₁-C₆)アルキル、アミジノ、アミジノ(C₁-C₆)アルキル、N-含有ヘテロシクリル、N-含有ヘテロシクリル(C₁-C₆)アルキル、から独立に選択される荷電R部分を含み、式中各R部分はハロゲン、C₁-C₃メトキシ、およびC₁-C₃アルキルから独立に選択される1-3個の置換基で隨意に置換されている請求項8のいずれかに記載のペプトイド試薬。

【請求項 10】

前記ペプトイド領域-(Q)_n-が、配列番号229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、または241を含む請求項1に記載のペプトイド試薬。

【請求項 11】

前記ペプトイド領域-(Q)_n-が、配列番号229、230、232、233、237、238、239、または240を含む請求項1に記載のペプトイド試薬。

【請求項 12】

前記ペプトイド領域-(Q)_n-が、配列番号230、237、238、239、または240を含む請求項1に記載のペプトイド試薬。

【請求項 13】

前記ペプトイド領域-(Q)_n-が、配列番号240を含む請求項1に記載のペプトイド試薬。

【請求項 14】

少なくとも1つの共役部分を含む請求項1に記載のペプトイド試薬。

【請求項 15】

前記共役部分がリンカー部分を介して連結されている請求項14に記載のペプトイド試薬。

【請求項 16】

前記共役部分が架橋剤または結合剤である請求項14に記載のペプトイド試薬。

【請求項 17】

前記共役部分がビオチンまたはメルカプト基を含む請求項14に記載のペプトイド試薬。

【請求項 18】

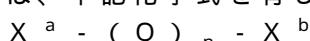
前記コンフォメーション病タンパク質が、プリオン関連疾患のコンフォメーション病タンパク質であり、該コンフォメーション病タンパク質の病原型がPrP^SCであり、該コンフォメーション病タンパク質の非病原型がPrP^Cである請求項1に記載のペプトイド試薬。

【請求項 19】

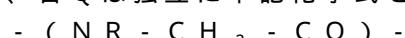
前記ペプトイド試薬が、前記コンフォメーション病タンパク質の非病原型に対する親和性よりも少なくとも約10倍大きい親和性で、該コンフォメーション病タンパク質の病原型と相互作用する請求項1に記載のペプトイド試薬。

【請求項 20】

PrP^Cに比べてPrP^SCと優先的に反応するペプトイド試薬であって、該ペプトイド試薬は、下記化学式を有し、



式中、各Qは独立に下記化学式を有するN-置換グリシンであり、



式中、各Rは(C₂-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₆-C₁₀)シクロアルキル-アリール、アミノ(C₁-C₆)アルキル、アンモニウム(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、カルボキシ、カルボキシ(C₂-C₆)アルキル、カルバミル、カルバミル(C₂-C₆)アルキル、グアニジノ、グアニジノ(C₁-C₆)アルキル、アミジノ、アミジノ(C₁-C₆)アル

キル、チオール、(C₁ - C₆)アルキルチオール、2 - 10個の炭素原子のアルキルチオアルキル、N - 含有ヘテロシクリル、N - 含有ヘテロシクリル(C₁ - C₆)アルキル、イミダゾリル、4 - 10個の炭素原子のイミダゾリルアルキル、ピペリジル、5 - 10個の炭素原子のピペリジルアルキル、インドリル、9 - 15個の炭素原子のインドリルアルキル、ナフチル、11 - 16個の炭素原子のナフチルアルキル、およびアリール(C₁ - C₆)アルキル、から独立に選択され、式中各R部分は、ハロゲン、ヒドロキシおよび(C₁ - C₆)アルコキシから独立に選択される1 - 3個の置換基で随意に置換されており、-(Q)_n-がペプトイド領域を規定しており、

X^aは、H、(C₁ - C₆)アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、(C₁ - C₆)アシル、アミノ(C₁ - C₆)アシル、アミノ酸、アミノ保護基、または2 ~ 約100個のアミノ酸のポリペプチドであり、式中、X^aはリンカー部分を介して随意に連結する共役部分により随意に置換され、

X^bは、H、(C₁ - C₆)アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、(C₁ - C₆)アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、カルボキシ保護基、アミノ酸、または2 ~ 約100個のアミノ酸のポリペプチドであり、式中、X^bはリンカー部分を介して随意に連結される共役部分により随意に置換され、および

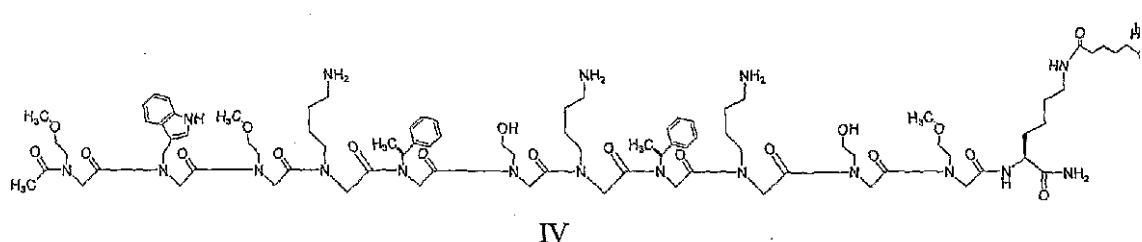
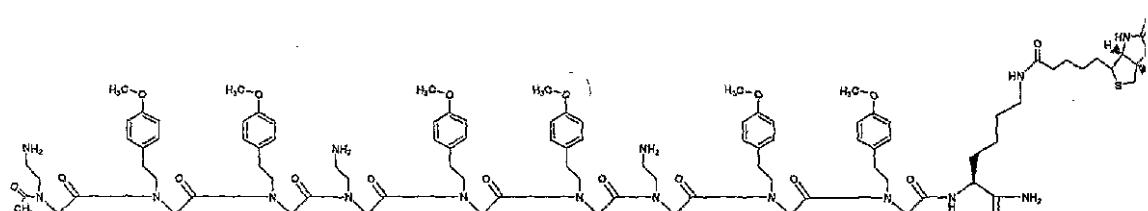
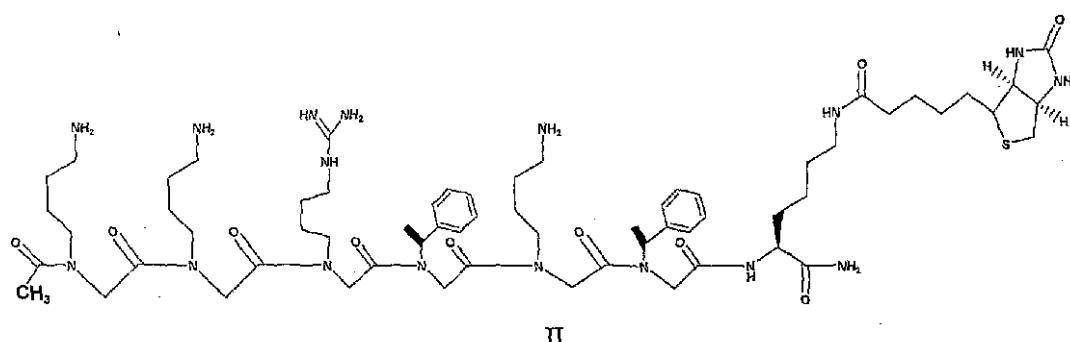
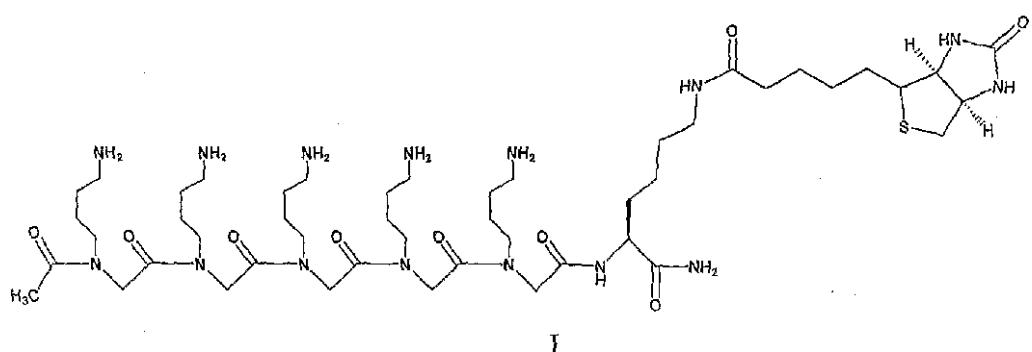
nは4、5、6、7、または8であり、

式中該ペプトイド領域-(Q)_n-は生理的に適切なpHにおいて少なくとも3+の正味荷電を有するペプトイド試薬。

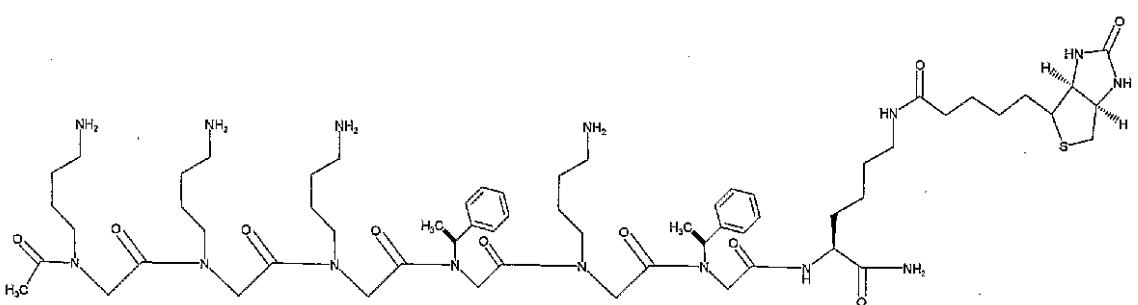
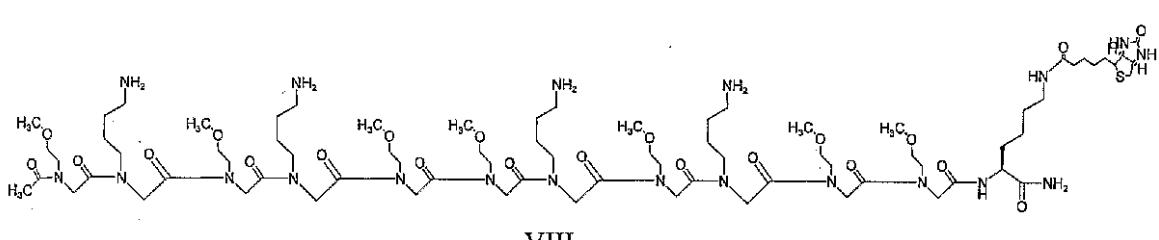
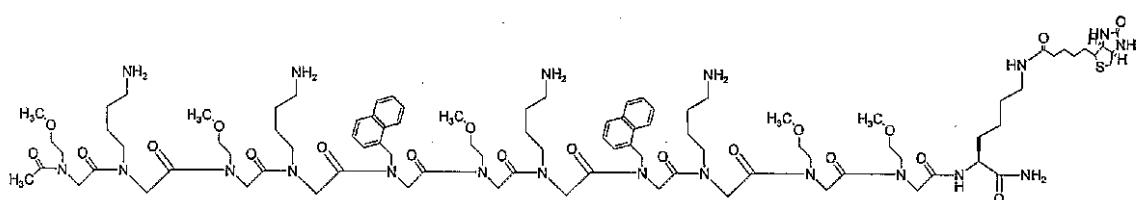
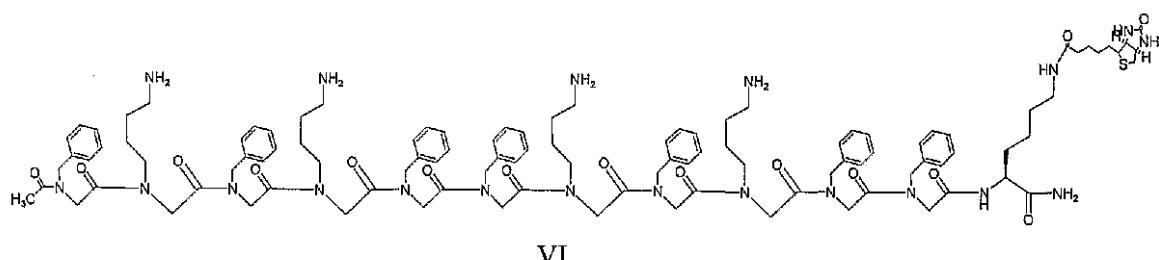
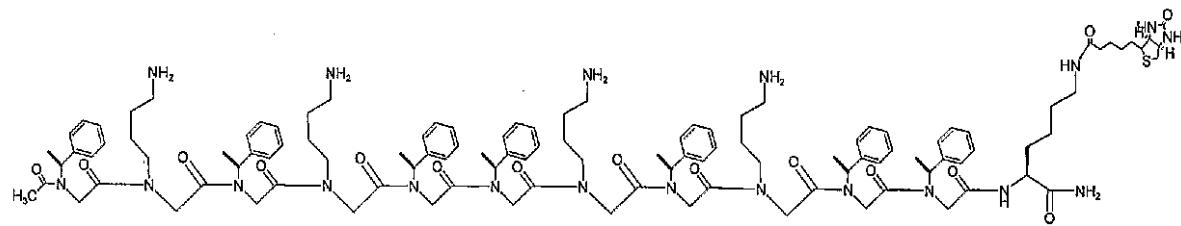
【請求項21】

以下：

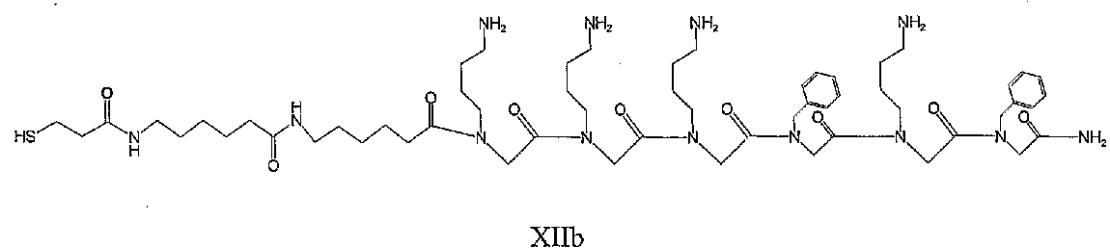
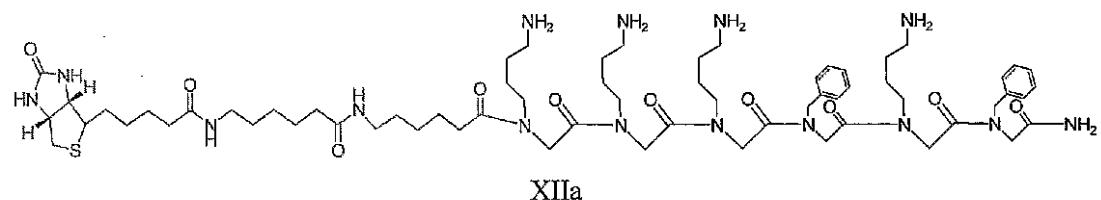
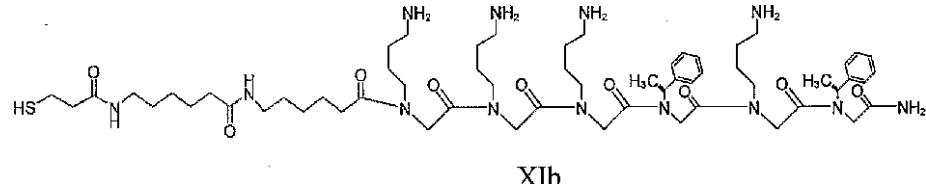
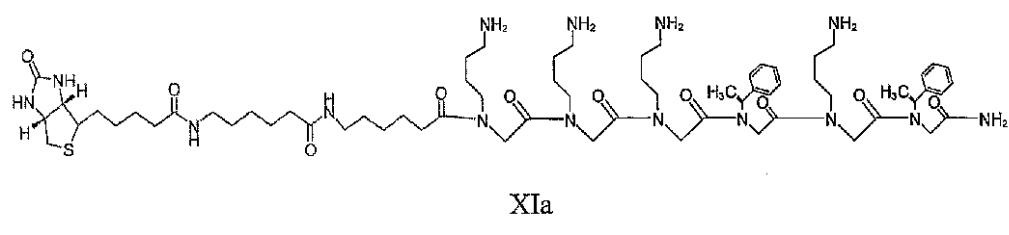
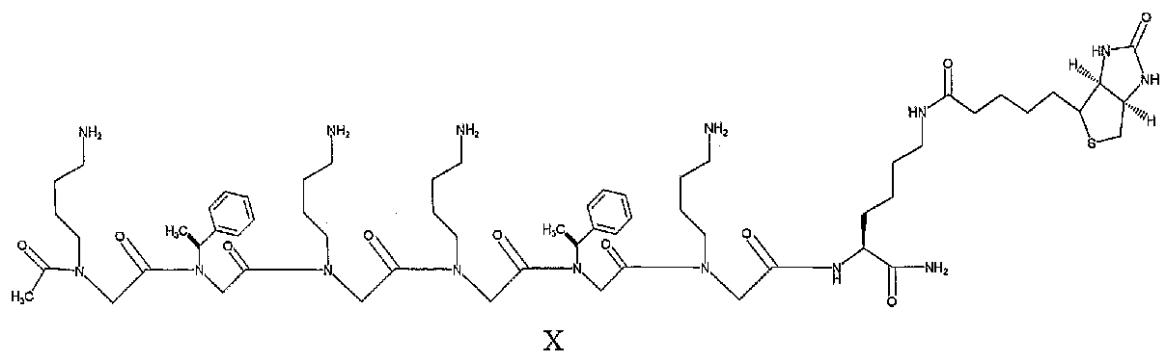
【化 1】



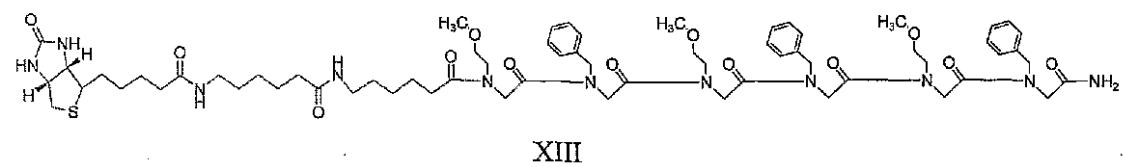
【化 2】



【化 3】



および

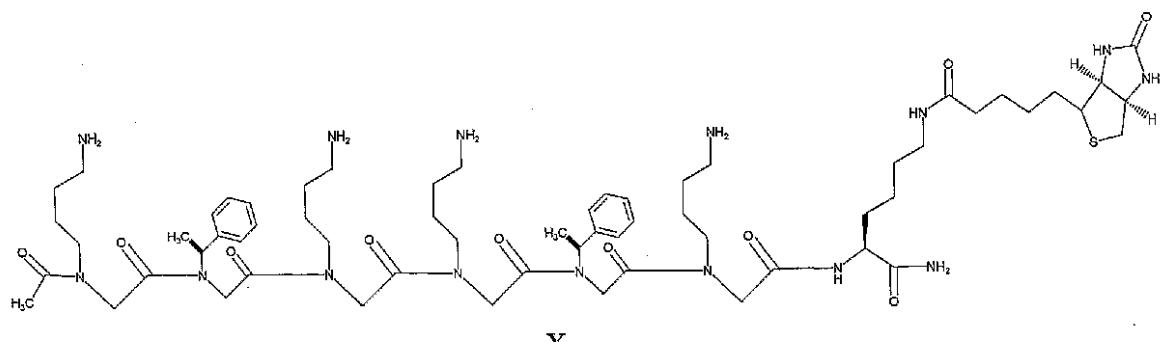
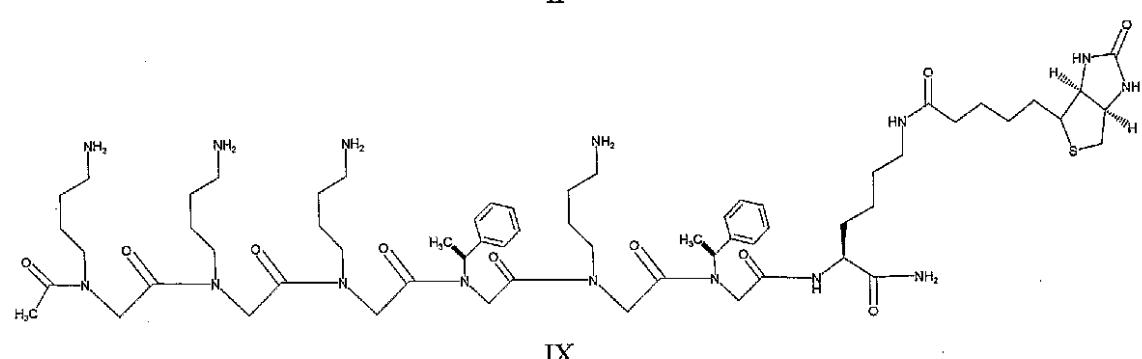
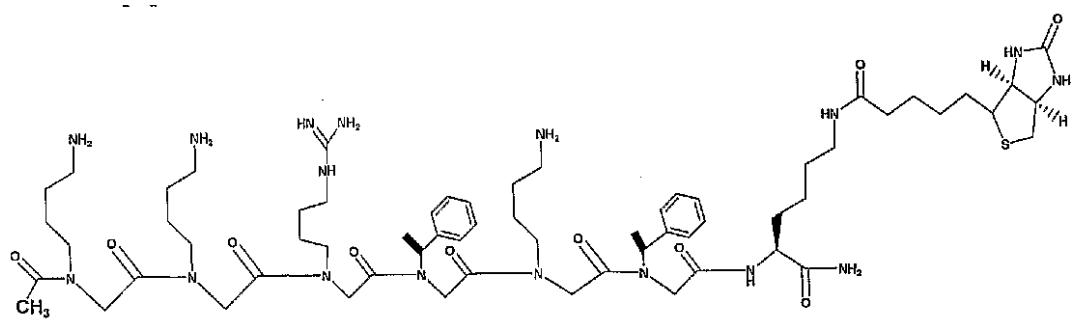


から選択される、ペプトイド試薬。

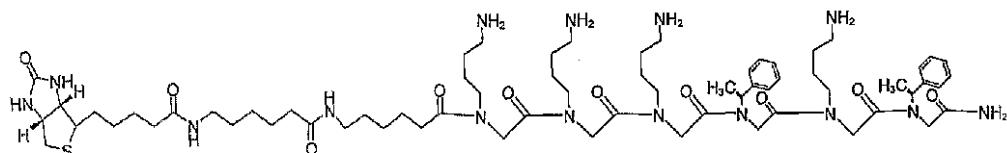
【請求項 22】

以下：

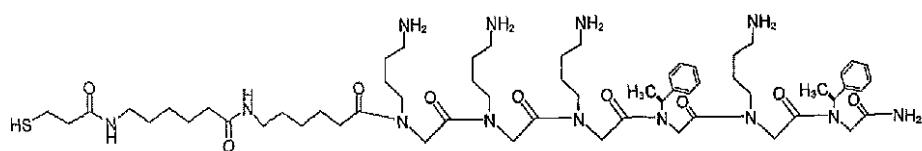
【化 4】



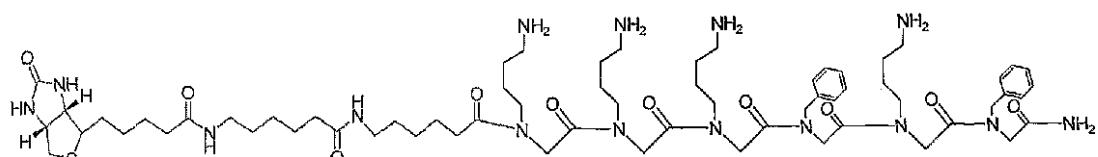
【化5】



XIa

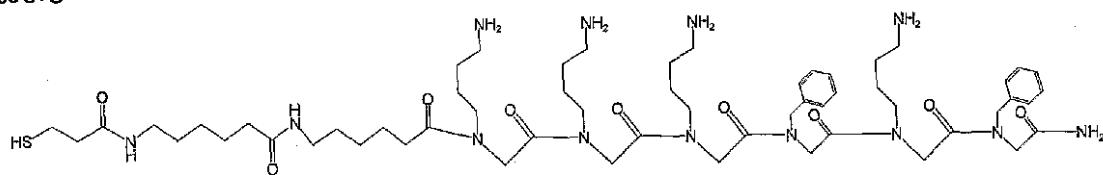


XIb



XIIa

および



XIIIb

またはこれらの塩から選択される、ペプトイド試薬。

【請求項23】

請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載のペプトイド試薬および病原性プリオノンを含む複合体。

【請求項24】

固体支持体に連結される請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載のペプトイド試薬を含む組成物。

【請求項25】

請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載のペプトイド試薬および試料を含む組成物。

【請求項26】

前記試料が生物学的試料である請求項25の組成物。

【請求項27】

試料中の病原性プリオノンの存在を検出するための方法であって、該方法は、請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載の第1ペプトイド試薬と該試料とを、該病原性プリオノンが存在する場合、これに該ペプトイド試薬が結合できる条件下で接觸させて複合体を形成させる工程と、該複合体の形成を検出する工程とを含み、該複合体の形成は該病原性プリオノンの存在を示す、方法。

【請求項28】

試料中の病原性プリオノンの存在を検出するための方法であって、該方法は、請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載の第1ペプトイド試薬と該試料とを、該病原性プリオノンが存在する場合、これに該第1ペプトイド試薬が結合できる条件下で接觸させて

第1複合体を形成させる工程と、該第1複合体の該病原性プリオノンに本発明の第2ペプトイド試薬が結合できる条件下で、必要に応じて検出可能に標識された該第2ペプトイド試薬と該第1複合体を接触させて第2複合体を形成させる工程と、該第2複合体の形成を検出する工程とを含み、該第2複合体の形成は該病原性プリオノンの存在を示す、方法。

【請求項29】

試料中の病原性プリオノンの存在を検出するための方法であって、該方法は、請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載の第1ペプトイド試薬と該試料とを、該病原性プリオノンが存在する場合、これに該第1ペプトイド試薬が結合できる条件下で接触させて第1複合体を形成させる工程と、該第1複合体から未結合の試料を除去する工程と、該第1複合体の該病原性プリオノンに本発明の第2ペプトイド試薬が結合できる条件下で、必要に応じて検出可能に標識された該第2ペプトイド試薬と該第1複合体を接触させて第2複合体を形成させる工程と、該第2複合体の形成を検出する工程とを含み、該第2複合体の形成は該病原性プリオノンの存在を示す、方法。

【請求項30】

試料中の病原性プリオノンの存在を検出するための方法であって、該方法は、請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載の第1ペプトイド試薬と該試料とを、該病原性プリオノンが存在する場合、これに該第1ペプトイド試薬が結合できる条件下で接触させて第1複合体を形成させる工程と、該第1複合体から未結合の試料を除去する工程と、該病原性プリオノンを該第1複合体から解離させて、それによって解離された病原性プリオノンを提供する工程と、該解離された病原性プリオノンに請求項1に記載の第2ペプトイド試薬が結合できる条件下で、必要に応じて検出可能に標識された該第2ペプトイド試薬と該解離された病原性プリオノンとを接触させて第2複合体を形成させる工程と、該第2複合体の形成を検出する工程とを含み、該第2複合体の形成は該病原性プリオノンの存在を示す、方法。

【請求項31】

試料中の病原性プリオノンの存在を検出するための方法であって、該方法は、請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載の第1ペプトイド試薬と該試料とを、該病原性プリオノンが存在する場合、これに該第1ペプトイド試薬が結合できる条件下で接触させて第1複合体を形成させる工程と、該第1複合体の該病原性プリオノンにプリオノン結合試薬が結合できる条件下で、必要に応じて検出可能に標識された該プリオノン結合試薬と該第1複合体とを接触させて第2複合体を形成させる工程と、該第2複合体の形成を検出する工程とを含み、該第2複合体の形成は該病原性プリオノンの存在を示す、方法。

【請求項32】

試料中の病原性プリオノンの存在を検出するための方法であって、該方法は、請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載の第1ペプトイド試薬と該試料とを、該病原性プリオノンが存在する場合、これに該第1ペプトイド試薬が結合できる条件下で接触させて第1複合体を形成させる工程と、該第1複合体から未結合の試料を除去する工程と、該第1複合体の該病原性プリオノンにプリオノン結合試薬が結合できる条件下で、必要に応じて検出可能に標識された該プリオノン結合試薬と該第1複合体とを接触させて第2複合体を形成させる工程と、該第2複合体の形成を検出する工程とを含み、該第2複合体の形成は該病原性プリオノンの存在を示す、方法。

【請求項33】

試料中の病原性プリオノンの存在を検出するための方法であって、該方法は、請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載の第1ペプトイド試薬と該試料とを、該病原性プリオノンが存在する場合、これに該第1ペプトイド試薬が結合できる条件下で接触させて第1複合体を形成させる工程と、該第1複合体から未結合の試料を除去する工程と、該病原性プリオノンを該第1複合体から解離させて、それによって解離された病原性プリオノンを提供する工程と、該解離された病原性プリオノンにプリオノン結合試薬が結合できる条件下で、必要に応じて検出可能に標識された該プリオノン結合試薬と該解離された病原性プリオノンとを接触させて第2複合体を形成させる工程と、該第2複合体の形成を検出する工程とを

含み、該第2複合体の形成は該病原性プリオンの存在を示す、方法。

【請求項34】

試料中の病原性プリオンの存在を検出するための方法であって、該方法は、請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載の第1ペプトイド試薬と該試料とを、該病原性プリオンが存在する場合、これに該第1ペプトイド試薬が結合できる条件下で接触させて第1複合体を形成させる工程と、該第1複合体から未結合の試料を除去する工程と、該病原性プリオンを該第1複合体から解離させて、それによって解離された病原性プリオンを提供する工程と、該解離された病原性プリオンにプリオン結合試薬が結合できる条件下で、該プリオン結合試薬と該解離された病原性プリオンとを接触させて第2複合体を形成させる工程と、必要に応じて検出可能に標識された第2プリオン結合試薬を用いて該第2複合体の形成を検出する工程とを含み、該第2複合体の形成は該病原性プリオンの存在を示す、方法。

【請求項35】

試料中の病原性プリオンの存在を検出するための方法であって、該方法は、プリオン結合試薬と該試料とを、該病原性プリオンが存在する場合、これに該プリオン結合試薬が結合できる条件下で接触させて第1複合体を形成させる工程と、該第1複合体から未結合の試料を除去する工程と、該第1複合体の該病原性プリオンに請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載のペプトイド試薬が結合できる条件下で、必要に応じて検出可能に標識された該ペプトイド試薬と該第1複合体とを接触させて第2複合体を形成させる工程と、該第2複合体の形成を検出する工程とを含み、該第2複合体の形成は該病原性プリオンの存在を示す、方法。

【請求項36】

前記プリオン結合試薬が抗プリオン抗体を含む請求項31～35のいずれか1つに記載の方法。

【請求項37】

試料中の病原性プリオンの存在を検出するための方法であって、該方法は、請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載の第1ペプトイド試薬と該試料とを、該病原性プリオンが存在する場合、これに該第1ペプトイド試薬が結合できる条件下で接触させて複合体を形成させる工程と、該複合体から未結合の試料を除去する工程と、該病原性プリオンを該複合体から解離して、それによって解離された病原性プリオンを提供する工程と、第2固体支持体に該解離された病原性プリオンが付着できるような条件下で、該第2固体支持体と該解離された病原性プリオンとを接触させる工程と、必要に応じて検出可能に標識されたプリオン結合試薬を用いて、該付着し解離された病原性プリオンを検出する工程とを含み、該プリオン結合試薬の結合は該病原性プリオンの存在を示す、方法。

【請求項38】

前記解離する工程が、前記複合体を高pHまたは低pHに曝露することによって実行される、請求項37に記載の方法。

【請求項39】

前記解離する工程後、前記高pHまたは低pHを中和する工程をさらに含む、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

前記解離された病原性プリオンが変性される、請求項37に記載の方法。

【請求項41】

前記プリオン結合試薬が抗プリオン抗体を含む、請求項37に記載の方法。

【請求項42】

試料中の病原性プリオンの存在を検出するための方法であって、該方法は、請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載の第1ペプトイド試薬と該試料とを、該病原性プリオンが存在する場合、これに該第1ペプトイド試薬が結合できる条件下で接触させて第1複合体を形成させる工程と、該第1複合体から未結合の試料を除去する工程と、該病原性プリオンを該第1複合体から解離して、それによって解離された病原性プリオンを提

供する工程と、該解離された病原性プリオンが第1抗プリオン抗体に結合できる条件下で、該解離された病原性プリオンと該第1抗プリオン抗体を含む第2固体支持体とを接触させて第2複合体を形成させる工程と、必要に応じて検出可能に標識された第2抗プリオン抗体を用いて該第2複合体の該解離された病原性プリオンを検出する工程とを含み、該第2抗プリオン抗体の結合が該病原性プリオンの存在を示す、方法。

【請求項43】

前記解離する工程が、前記第1複合体を高pHまたは低pHに曝露することによって実行される、請求項42に記載の方法。

【請求項44】

前記解離する工程後、前記高pHまたは低pHを中和する工程をさらに含む、請求項43に記載の方法。

【請求項45】

前記解離された病原性プリオンが変性される、請求項42に記載の方法。

【請求項46】

前記第1プリオン結合試薬が抗プリオン抗体を含む請求項42に記載の方法。

【請求項47】

第2プリオン結合試薬が抗プリオン抗体を含む請求項42に記載の方法。

【請求項48】

動物のプリオン関連疾患の感染部位を決定するための組成物であって、

該組成物は、請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載のペプトイド試薬を含み、ここで該ペプトイド試薬が造影剤に連結されており、該造影剤の検出により該感染部位を決定する、組成物。

【請求項49】

試料から病原性プリオンを単離するための方法であって、

(a) 該試料中に存在する場合、該病原性プリオンを請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載のペプトイド試薬に結合させることができる条件下で、該ペプトイド試薬を含む固体支持体を該試料と接触させて複合体を形成する工程と、

(b) 該複合体から結合していない試料を除去し、それにより単離された病原性プリオンを提供する工程と、

を包含する、方法。

【請求項50】

試料中の病原性プリオンの量を低減するための方法であって、

(a) 該試料中に存在する場合、該病原性プリオンを固体支持体の請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載のペプトイド試薬に結合させることができる条件下で、該ペプトイド試薬を含む固体支持体を該試料と接触させて複合体を形成する工程と、

(b) 該複合体から結合していない試料を分離し、それにより低減させた量の該病原性プリオンを有する該試料を提供する工程と、

を包含する、方法。

【請求項51】

病原性プリオンを実質的に含まない血液供給物を調製する方法であって、

(a) 複数の血液試料において病原性プリオンの有無を検出する工程であって、該検出する工程が、存在する場合、該病原性プリオンの請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載のペプトイド試薬への結合を含む、工程と、

(b) 該病原性プリオンが検出されない該試料を合わせ、それにより該病原性プリオンを実質的に含まない該血液供給物を提供する工程と、

を包含する、方法。

【請求項52】

病原性プリオンを実質的に含まない食料供給物を調製する方法であって、

(a) 複数の食料試料において病原性プリオンの有無を検出し、該検出する工程が、存在する場合、該病原性プリオンの請求項1、10、20または21のいずれか1つに記載

のペプトイド試薬への結合を含む、工程と、

(b) 該病原性プリオンが検出されない該試料を合わせ、それにより該病原性プリオンを実質的に含まない食料供給物を提供する工程と、
を包含する、方法。