

【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6部門第1区分

【発行日】平成27年9月24日(2015.9.24)

【公表番号】特表2015-505371(P2015-505371A)

【公表日】平成27年2月19日(2015.2.19)

【年通号数】公開・登録公報2015-011

【出願番号】特願2014-552496(P2014-552496)

【国際特許分類】

G 0 1 N	33/576	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/543	(2006.01)
A 6 1 K	31/661	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

G 0 1 N	33/576	B
G 0 1 N	33/53	N
G 0 1 N	33/543	5 4 5 A
G 0 1 N	33/543	5 7 5
A 6 1 K	31/661	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 K	37/66	
A 6 1 P	43/00	1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成27年8月7日(2015.8.7)

【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】

慢性B型肝炎患者の疾患進行を監視し、及び/又は慢性B型肝炎患者がB型肝炎ウイルスに対する治療を受ける前に治療効果を効果的に予測するための、B型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体のレベルを定量的に検出するための試薬を含む診断剤。

【請求項2】

B型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体の定量的検出が、次の方法：酵素結合免疫吸着アッセイ、化学発光免疫検出法、時間分解蛍光検出法、免疫比濁法、免疫クロマトグラフィー法、免疫ろ過法のうちの1つ又は複数によって実施される、請求項1に記載の診断剤。

【請求項3】

B型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体のレベルの1回の検出の直線ダイナミックレンジが1.5桁以上である、すなわち、1回の検出に対する正確な定量の上限値が、正確な定量の下限値より32倍以上大きい、請求項1に記載の診断剤。

【請求項4】

B型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体の定量的検出が、以下のステップ：

- a ) B型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体に特異的に結合できるB型肝炎ウイルスタンパク質を提供するステップであって、前記タンパク質が、B型肝炎ウイルスコアタンパク質の完全長のアミノ酸配列（1番目のアミノ酸から183番目のアミノ酸まで）を含んでよく、又はB型肝炎ウイルスコアタンパク質の主要な免疫優性領域のアミノ酸配列のみ（例えば、1番目のアミノ酸から149番目のアミノ酸まで）を含んでよく、前記タンパク質が、固体支持体上に固定され、固相抗原として作用し、血清試料中に存在するB型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体を捕捉するのに使用される、上記ステップ；
- b ) 固相抗原上で捕捉されるB型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体に特異的に結合できる標識抗原を提供するステップであって、標識抗原が、B型肝炎ウイルスコアタンパク質の完全長のアミノ酸配列（1番目のアミノ酸から183番目のアミノ酸まで）を含んでよく、又はB型肝炎ウイルスコアタンパク質の主要な免疫優性領域のアミノ酸配列のみ（例えば、1番目のアミノ酸から149番目のアミノ酸まで）を含んでよく、標識抗原上のシグナル発生物質が、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、又はアクリジニウムエステルであり得る、上記ステップ；
- c ) 様々な濃度のB型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体を含有する、通常3～6個の試料からなる、定量検量線を描くための濃度が公知の定量標準試料を提供するステップであって、濃度の単位が、IU/ml、PEIU/ml、又は起源を追跡することができる濃度若しくは力価の他の単位であり得る、上記ステップ；
- d ) 試料（試験される試料又は定量標準試料）を固相抗原と接触させ、その結果、前記試料中に存在する場合には、B型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体が捕捉されて、固相抗原 - B型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体の複合体を形成する、ステップ；
- e ) 標識抗原を、ステップd ) の生成物、すなわち、固相抗原 - B型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体の複合体と接触させて、その結果、固相抗原 - B型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体 - 標識抗原の複合体を形成させる、ステップ；
- f ) シグナル発生を活性化できる基質又は溶液を、ステップe ) で形成された固相抗原 - B型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体 - 標識抗原の複合体と接触させて、その結果、測定可能なシグナルを発生させ、対応する測定機器を用いて、発生したシグナルの強度を測定する、ステップ；
- g ) 定量標準試料（通常、3～6個の試料）の測定されたシグナルの線形回帰フィッティングをそれらの対応する濃度を用いて実施して、測定シグナルから試料濃度を算出するための数式を得るステップ；
- h ) 試験される試料の測定されたシグナルをステップg ) の式に導入し、試験される試料中のB型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体の濃度を算出するステップ；
- i ) ステップh ) で算出されたB型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体の濃度が、検出方法の正確な定量の上限値より高い場合、測定された濃度が対応する検出方法の正確な定量の上限値から下限値の間の範囲に入るまで、試験される試料を希釈し、ステップa ) ~ h ) を繰り返すステップであって、試験される試料中に含有されるB型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体の濃度が、希釈後に測定された値に希釈率を掛ける計算によって得られる、上記ステップ

を含む、請求項1に記載の診断剤。

#### 【請求項5】

診断剤が、様々な治療用薬物を与えられる慢性B型肝炎患者において使用され、前記薬物が、長時間作用性インターフェロン（ペグ化インターフェロン、ペグインターフェロン）、通常のインターフェロン（インターフェロン）、ラミブジン（LMV）、アデホビルジビボキシル（ADV）、エンテカビル（ETV）、テルビブジン（LdT）、テノホビル、又は慢性B型肝炎の治療において有用な他の薬物を含む、請求項1から4までのいずれか一項に記載の診断剤。

#### 【請求項6】

治療の前に患者における治療の治療効果を予測するための一般的な基準が、治療前の患者血清中のB型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体のレベルがより高い患者において得られる治療効果（奏効率）が、治療前の患者血清中のB型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体のレベルがより低い患者のものより優れていることであり；治療効果の基準が、B型肝炎ウイルスE抗原セロコンバージョン（すなわち、治療を受ける慢性B型肝炎患者におけるHBeAg（+）/抗HBe（-）からHBeAg（-）/抗HBe（+）への変換）であってもよく、又はウイルス学的応答（すなわち、慢性B型肝炎患者において血清HBVDNA量が1000コピー/ml以下まで減少する）又は疾患状態の寛解若しくは良好な予後を示唆し得る他の臨床的指標であってもよい、請求項1から4までのいずれか一項に記載の診断剤。

【請求項7】

慢性B型肝炎患者の疾患進行を監視するための一般的な基準が、患者の肝臓炎症の発生及びB型肝炎ウイルスに特異的な宿主免疫応答の活性化を示唆する、B型肝炎ウイルスコアタンパク質に対する抗体のレベルの異常な上昇である、請求項1から4までのいずれか一項に記載の診断剤。

【請求項8】

アデホビルジピボキシル及びペグ化インターフェロンによる治療を受ける慢性B型肝炎患者の応答を評価するための、抗HBeを含むキット。

【請求項9】

慢性B型肝炎患者の疾患進行を監視するための、抗HBeを含むキット。

【請求項10】

B型肝炎患者の病期を予測するための、抗HBeを含むキット。