

(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2019-536029

(P2019-536029A)

(43) 公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)

(51) Int.Cl.

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

F I

G O 1 N 33/53

B

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2019-525740 (P2019-525740)	(71) 出願人	501391733 バイオヒット・ユルキネン・オサケユキテュ ア B I O H I T O Y J フィンランド、エフイーエンー〇〇88〇 ヘルシンキ、ライッパティエ1番
(86) (22) 出願日	平成28年11月14日 (2016.11.14)	(74) 代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(85) 翻訳文提出日	令和1年6月3日 (2019.6.3)	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(86) 国際出願番号	PCT/FI2016/050800	(74) 代理人	100138911 弁理士 櫻井 陽子
(87) 国際公開番号	W02018/087419	(72) 発明者	オスモ・スオヴァニエミ フィンランド〇〇570ヘルシンキ、クロ ポルク6番
(87) 国際公開日	平成30年5月17日 (2018.5.17)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘリコバクター・ピロリ胃炎および萎縮性胃炎と関連リスクの改善された検出方法

(57) 【要約】

本発明の例示的側面において、ヘリコバクター・ピロリ感染、萎縮性胃炎と関連リスク、および/または胃機能障害の無症候性および症候性対象を、全血サンプル、サンプル採取時刻およびサンプル貯蔵温度、ならびに関連バイオマーカー含量の分析に基づいてスクリーニングするための改善された方法が提供される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ヘリコバクター・ピロリ感染、萎縮性胃炎と関連リスク、および／または胃機能障害の無症候性および症候性対象をスクリーニングするための、下記ステップを含む方法：

- a) 対象から全血サンプルを得るステップ、
- b) 該全血サンプルの採取時刻を記録するステップ、
- c) 該全血サンプルから分離した血漿または血清サンプルにおけるガストリン - 17 の濃度を定量するステップ、
- d) ステップ b) および c) から得られた値を参照値と比較することにより、初期ガストリン - 17 濃度を決定するステップ、および
- e) 前記比較に基づいて、胃粘膜の構造および／または機能を判断するステップ。

10

【請求項 2】

ヘリコバクター・ピロリ感染、萎縮性胃炎と関連リスク、および／または胃機能障害の無症候性および症候性対象をスクリーニングするための、下記ステップを含む方法：

- a) 対象から全血サンプルを得るステップ、
- b) 該全血サンプル採取の貯蔵温度を記録するステップ、
- c) 該全血サンプルから分離した血漿または血清サンプルにおけるガストリン - 17 の濃度を定量するステップ、
- d) ステップ b) および c) から得られた値を参照値と比較することにより、初期ガストリン - 17 濃度を決定するステップ、および
- e) 前記比較に基づいて、胃粘膜の構造および／または機能を判断するステップ。

20

【請求項 3】

ヘリコバクター・ピロリ感染、萎縮性胃炎と関連リスク、および／または胃機能障害の無症候性および症候性対象をスクリーニングするための、下記ステップを含む方法：

- a) 対象から全血サンプルを得るステップ、
- b) 該全血サンプルの採取時刻を記録するステップ、
- c) 該全血サンプル採取の貯蔵温度を記録するステップ、
- d) 該全血サンプルから分離した血漿または血清サンプルにおけるガストリン - 17 の濃度を定量するステップ、
- e) ステップ b)、c) および d) から得られた値を参照値と比較することにより、初期ガストリン - 17 濃度を決定するステップ、および
- f) 前記比較に基づいて、胃粘膜の構造および／または機能を判断するステップ。

30

【請求項 4】

血漿または血清サンプルにおいて、ガストリン - 17 濃度に加えて、ペプシノゲン I、ペプシノゲン II およびヘリコバクター・ピロリ IgG 抗体の濃度も測定する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

全血サンプルを安定剤を用いずに採取および貯蔵する、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

全血サンプルを、血漿および／または血清の分離ならびにバイオマーカー濃度の解析まで、0 ~ 30 の範囲の温度で採取および貯蔵する、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 7】

- ・血漿または血清バイオマーカー濃度の測定、
 - ・全血サンプル採取から血漿または血清サンプル解析までの時間、および
 - ・全血サンプルの貯蔵温度
- に基づいて初期バイオマーカー濃度を決定する、デバイスまたはプログラム。

【請求項 8】

- ・血漿または血清バイオマーカー濃度が定量下限を上回り、

50

・全血サンプル採取から血漿および／または血清サンプル解析までの時間が０～４８時間であり、かつ

・全血サンプルの貯蔵温度が０～３０である、
請求項７に記載のデバイスまたはプログラム。

【請求項９】

ヘリコバクター・ピロリ感染、萎縮性胃炎と関連リスク、および／または胃機能障害の無症候性および症候性対象をスクリーニングする非侵襲的な試験において使用するためのものである、請求項１～６のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【０００１】

本発明は、ヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*）感染および／または萎縮性胃炎と関連リスクを示すバイオマーカーを有する人を検査する方法に関する。より具体的には、本発明は、前記疾患および胃粘膜機能のスクリーニングおよび検出に関する解析ステップを改善する方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

ユニークなヘリコバクター・ピロリ試験であるGastroPanel（登録商標）は、下記の状態を検出することができる：

１）胃癌および消化性潰瘍疾患（胃および十二指腸潰瘍）の両方についての独立したリスク因子である、ヘリコバクター・ピロリ（HP）感染。

20

２）多くの場合に無症候性である、HP感染により誘発される萎縮性胃炎（AG）、ならびに胃体部または胃前庭部のトポグラフィックなAG部位（topographic site of AG）。胃体部AGとあらゆるその臨床的結果は、HP感染のほか、胃粘膜の自己免疫疾患によっても起こりうる。

２．１）胃体部粘膜のAGは、胃酸分泌低下、または最終的に胃酸欠如（無胃酸症）をもたらす。それにより、胃または食道癌、ならびにビタミンB１２、カルシウム、マグネシウムおよび亜鉛の吸収不良のリスクが高まる。さらに、胃酸欠如により、ある種の薬物、例えばジピリダモール、ある種の鉄剤および抗真菌薬（フルコナゾール、イトラコナゾール）、チロキシンの吸収が阻害される。カルシウムの欠乏は骨粗鬆症の原因となり得、ビタミンB１２の欠乏は、アルツハイマー病、痴呆症、抑鬱または末梢神経障害の発症の原因となりうる。胃酸分泌低下は、ジアルジア症、マラリア、クロストリジウム・ディフィシル（*Clostridium difficile*）、腸管出血性大腸菌（*E. coli* EHEC）および肺炎を包含する、消化管および気道における重大な感染症のリスクも高めうる。

30

２．２）胃前庭部AGは、胃癌のリスクを高める。胃体部および胃前庭部の両方にAGがある場合（汎発性胃炎（*pangastritis*））、これは、胃癌についての最も重要な単独のリスク条件である。

【０００３】

３）さらに、AG、MALTRリンパ腫または出血性消化性潰瘍を有する対象、およびPPI薬物または抗生物質を使用している対象におけるHP感染。これらの症例において、¹³C尿素呼吸試験（UBT）または便中HP抗原試験ではしばしば偽陰性の結果が示され、HP感染（そして、それが招く可能性のある結果）が見逃されてしまう。UBTは、無胃酸症の対象において、偽陽性の結果を示しうる。さらに、UBTおよびHP抗原または抗体試験は、HP感染または自己免疫疾患によるAGを検出しない（<http://www.biohihealthcare.com/limitations-of-helicobacter-pylori-diagnostics>）。

40

４）食道逆流疾患と、起こりうる合併症の素因である、胃粘膜による過剰な胃酸分泌。合併症は、潰瘍性食道炎、バレット食道または下部食道癌である。

【０００４】

症候性のヘリコバクター・ピロリ（HP）感染、萎縮性胃炎（AG）および胃酸過剰分

50

泌は、胃内視鏡検査の適用である。

【0005】

このGastroPanel（登録商標）というイノベーションは、フィンランドおよびエストニアの研究グループにより実施された胃炎患者についての追跡研究、ならびに胃炎および消化性潰瘍疾患の病因におけるヘリコバクター・ピロリの役割の発見（これには2005年にノーベル賞が与えられた）に基づき、また、バイオヒット（Biohit）の研究開発、および垂直光ビーム測定原理の発明に基づくマイクロプレート免疫アッセイアナライザーに基づいている。

【0006】

より詳しく述べると、バイオヒットのGastroPanel（登録商標）は、胃粘膜構造および機能についての4つの生物学的マーカーであるペプシノゲンI（PGI）、ペプシノゲンII（PGII）、ガストリン-17（G-17）およびヘリコバクター・ピロリIgG抗体の血漿中濃度を測定する、定量的ELISA試験パネルである。GastroPanel（登録商標）の主な適用は、1）ヘリコバクター・ピロリ感染、2）萎縮性胃炎（AG）、3）胃機能障害の、無症候性および症候性対象の診断およびスクリーニングを補助することである。

10

【0007】

GastroPanel（登録商標）は、ヘリコバクター・ピロリ（Hp）感染（世界人口の5～80%）の診断のため、あらゆる消化不良患者（西洋人口の20～40%）の検査のため、および萎縮性胃炎（AG）と関連リスク（例えば胃および食道癌）のスクリーニングのための、最重要試験である（1～3）。萎縮性胃炎は、ビタミンB12、鉄、マグネシウム、亜鉛、カルシウムおよびある種の医薬の吸収不良のリスクも高める。Hp感染を調べる¹³C尿素呼気試験（UBT）、便中抗原試験および抗体試験では、Hp感染または自己免疫疾患によって起こされる萎縮性胃炎も、胃酸分泌レベルも、検出できない。さらに、¹³C尿素呼気試験および便中抗原試験は、患者がa）萎縮性胃炎を有するか、b）MALTリンパ腫を有するか、c）出血性消化性潰瘍疾患を有するか、またはd）抗生物質またはPPIを使用中である場合には、偽陰性の結果を示しうる。

20

【0008】

GastroPanel（登録商標）は、胃の正常な生理機能の主要な調節因子を表す、主要な胃特異的バイオマーカーからなる。それら4つのバイオマーカーは、胃粘膜の構造および機能の両方に関する情報を与えるよう設計され、ペプシノゲンI（PGI）、ペプシノゲンII（PGII）、アミド化ガストリン-17（G-17）、およびHp抗体を含む（1～6）。このパネルは、最も重要なことには、胃酸およびG-17をそれぞれ分泌する胃体部および胃前庭部粘膜の能力について、ならびに重要な胃病状、例えば炎症、萎縮性胃炎（これは、胃癌およびその臨床的結果の上昇したリスクを表しうる（1））のグレードおよびトポグラフィーについて、精密な推定を与える（7～9）。

30

【0009】

4つすべてのバイオマーカーの血漿中レベルが正常であることは、胃粘膜が正常な構造および機能を有することを示し、異常なレベルは、胃体部の胃酸分泌、PGおよびG-17の間のフィードバック機構における障害を反映して、胃が健常でないことを示す。G-17の評価には、G-17基底（G-17 basal; G-17b）値とG-17刺激（G-17 stimulated; G-17s）値の2つのオプションがあり、後者は、胃前庭部の機能障害（G-17s正常）と胃前庭部のAG（AGにおいてG-17sは増加しない）との識別において特に重要である。

40

【0010】

GastroPanel（登録商標）は、胃粘膜健康状態についての初めての非侵襲的診断試験として、結果の判定が、その目的のために特に設計されたソフトウェアアプリケーション（GastroSoft）（<http://www.gastropanel.com>）によってなされるという点においてもユニークである。GastroPanel（登録商標）の結果は、次の5つの診断カテゴリーの1つとして判定される：1）正常な粘膜、2）表層性の（Hp）胃炎、3）胃前庭部におけるAG、

50

4) 胃体部における A G、および 5) 胃前庭部および胃体部の両方における A G (汎発性胃炎) (1 1、1 2)。したがって、GastroPanel (登録商標) は、同じ 5 診断カテゴリーに基づく、胃炎分類のための Updated Sydney System (U S S) と共に用いるのに適している (1 3)。

【 0 0 1 1 】

GastroPanel (登録商標) は、その有効性が、生検で確認される胃内視鏡検査に基づく複数の大規模試験 (すべて、そのテーマについての最近のメタアナリシスに含められた (1 4)) において確認されている (1 4、1 5)。それら試験は、5 つの組織学的カテゴリーをエンドポイントとして、パネルの各バイオマーカーについての有効な参照 (カットオフ) 値を確立するために活用されている。それら試験により、GastroPanel が、最も重要な試験エンドポイントである中程度ないし重度の A G の検出において、高度に正確であることが確認されている (1 4 ~ 1 6)。すなわち、P G I、P G I I およびそれらの比 (P G I / P G I I) が正常値であれば、胃体部 A G は 9 5 % を超える N P V で否定される。一方、十分な検出力を有し U S S で有効性が確認されたシリーズにおいて、P G I および P G I I ならびにそれらの比の値が確立されたカットオフレベルを下回る場合は、中程度ないし重度の A G が 0 . 9 5 0 を超える R O C 曲線下 (A U C) 値で推定されている (1、2、3、1 6、1 7)。

【 0 0 1 2 】

手短に説明すると、P G I のレベルは、胃体部 A G (および汎発性胃炎) において低下するが、他のすべての状態で正常範囲内にとどまる。P G I I レベルの上昇は粘膜の炎症を反映し、H p 関連非 A G において最も高値となる。G - 1 7 値は胃体部 A G において最も高いが、これは、胃体部の委縮により胃体部からの胃酸分泌による負のフィードバックが損なわれ、その結果、正常な胃前庭部粘膜による G - 1 7 b 分泌が抑制されなくなるためである。P P I 医薬の長期使用により胃酸分泌が阻害される状況にも、同じことが当てはまる。胃前庭部粘膜が萎縮し、G 細胞が減少すると、G - 1 7 分泌は当然ながら、タンパク質刺激後でさえ (G - 1 7 s) 非常に低いレベルにとどまる (1 7)。

【 0 0 1 3 】

3 つのバイオマーカーに加えて H p I g G 抗体を用いることによって、診断の有効性は有意に高められる。H p に対する I g G 血清学は、潜在的に次の 2 つの異なる状態を評価する：1) 現時点の H p 感染、または 2) H p に対する過去の暴露。GastroPanel (登録商標) はこれら 2 つを識別し得ないものの、この H p 関与についての証拠は、診断有効性を有意に高める。H p は、単独の異常マーカーとしては、H p 関連の表層性胃炎 (A G なし) に関連し、上昇した H p 抗体力価は、それ以外の 3 つのマーカーにおける異常との組み合わせで、H p 関連 A G (胃前庭部または胃体部) の診断を確認する (1、3、1 8、1 9)。

【 0 0 1 4 】

GastroPanel (登録商標) の結果の判定について、詳細は <http://www.gastropanel.com> を参照されたい。

【 0 0 1 5 】

また、W O 2 0 0 9 / 0 5 3 5 3 7 に、GastroPanel イノベーションに関する方法原理および概念が記載されている。

【 0 0 1 6 】

さらに、Syrjaenen (2 0 1 6) は、萎縮性胃炎の診断について、GastroPanel (登録商標) を用いたすべての関連する研究についての系統的なレビューおよびメタアナリシスを提供し、GastroPanel (登録商標) による A G の診断およびスクリーニングを支持する国際的な専門家の見解を裏付けている。胃前庭部 A G および胃体部 A G の両方に対する高い特異性の故に、GastroPanel (登録商標) は恰好の胃の健康状態の試験である。

【 0 0 1 7 】

GastroPanel (登録商標) 試験において、4 つのバイオマーカーの濃度が血液サンプルから測定される。胃粘膜細胞から分泌されるそれらマーカーであるペプシノゲン I (P G

10

20

30

40

50

I)、ペプシノゲンII(PGII)およびガストリン-17(G17)が測定され、さらにヘリコバクター・ピロリ抗体が測定される。4つすべてのバイオマーカーの結果を総合的に判断することにより、バイオマーカーを個別に用いる場合よりも信頼性が高く総合的な胃粘膜構造および機能の理解が可能となる。ただし、それらバイオマーカーの濃度測定をできるだけ速やかに行うか、またはサンプルを解析まで適正に保管し取り扱うよう注意を払うべきである。血液サンプルは、採取後30分以内に遠心分離することが推奨される。被験物質の分解を防止するために、分離された血漿の入った管に特別な安定剤物質を添加すべきである。そのような安定剤物質の使用により、サンプルを室温(20~25)で3日間、または冷蔵庫内(2~8)で7日間まで、保存することが可能となる。そのようなサンプルは、解析まで、より長期間置く場合、-20で2週間までの貯蔵に耐える。さらに長期間貯蔵する場合は、サンプルを-70に保つべきである。しかしながら、サンプルを遠心分離することが可能でない場合には、安定剤は、赤血球細胞の溶血を起こすので、使用することができない。したがって、全血サンプルの貯蔵および輸送中の温度および時間の影響には、高い関心を持たれる。

10

【発明の概要】

【0018】

本発明は、特許請求の範囲の独立請求項に記載される特徴によって限定される。いくつかの特定の態様が、従属請求項において限定される。

【0019】

本発明の第1の側面において、ヘリコバクター・ピロリ感染、萎縮性胃炎と関連リスク、および/または胃機能障害の無症候性および症候性対象を、全血サンプルを得ること、サンプル採取時刻もしくはサンプル貯蔵温度またはそれら両方の組み合わせを記録すること、関係するバイオマーカーの濃度を測定すること、およびそのような情報に基づき初期バイオマーカー濃度および胃粘膜状態を決定すること、に基づいてスクリーニングする方法が提供される。

20

【0020】

本発明の第2の側面において、血漿または血清バイオマーカー濃度の測定、全血サンプル採取から血漿または血清サンプル解析までの時間、全血サンプルの貯蔵温度、に基づいて初期バイオマーカー濃度を決定するデバイスまたはプログラムが提供される。

【0021】

本発明の第3の側面において、前記のような手段によって決定されるバイオマーカー、例えばガストリン-17の初期濃度は、ヘリコバクター・ピロリ感染、萎縮性胃炎と関連リスク、および/または胃機能障害の無症候性および症候性対象をスクリーニングするための非侵襲的試験において用いられる。

30

【0022】

本発明は、例えばガストリン-17バイオマーカーの濃度が、時間および温度に対して単調に低下するという知見に基づく。濃度が定量限界よりも高く、サンプルの貯蔵温度およびサンプル採取の時刻の情報がわかっていれば、初期ガストリン-17濃度を信頼性を以て推定し、胃粘膜健康状態の結果の判定のために用いることができる。

【0023】

前記の、および他の側面と、既知の解決方法に勝るその利点は、以下説明され、特許請求の範囲に記載されるように、本発明によって達成される。

40

【0024】

より明確には、本発明の方法は、請求項1、2および3に記載されるものによって特徴付けられる。

【0025】

本発明のデバイスまたはプログラムは、請求項7に記載されるものによって特徴付けられ、本発明の使用は、請求項9に記載されるものによって特徴付けられる。

【0026】

本発明によって多大な利益がもたらされる。例えば、血液サンプルは、後の解析のため

50

に血漿または血清を分離する遠心分離に直ちに付す必要がない。サンプルは、後の解析のために、初めに加工処理する必要なく全血サンプルとして、採取、貯蔵および輸送することができる。後にバイオマーカーを測定する解析ステップにおいて、変化、例えばタンパク質分解の影響による変化を受けている可能性のある得られた結果を判断および補正するために、サンプル採取時刻および貯蔵温度が用いられる。これにより、実際の臨床的作業の時間依存が緩和され、所要時間が短縮され、費用も抑えられる。例えば、各サンプルの解析を、該血液サンプルを採取した現場で行う必要はなく、後での加工処理および解析用に、サンプルを単に採取しさえすればよい。したがって、検査施設内のロジスティクスもまた、改善される。さらに、血液サンプルは、貯蔵のための安定剤を必要とせず、後で解析のために使用するまで、例えば室温で、全血サンプルとして貯蔵することができる。

10

【0027】

本発明の技術を、以下、特定の態様を参照してより詳細に説明する。

【0028】

態様

本発明の技術は、ヘリコバクター・ピロリ感染および/または萎縮性胃炎と関連リスクを示すGPバイオマーカーを有するか、または有すると推測される人を検査する場合の、全血サンプルの貯蔵および輸送中の温度および時間の影響に関する。

【0029】

図1に示すように、ペプシノゲンI、ペプシノゲンIIおよびヘリコバクター・ピロリは、通常の室温で数日間の貯蔵に十分に耐え、実質的な分解を起こさないが、ガストリン-17はそうでないことがわかった。ここで、酸化、光分解、ジスルフィドスクランプリング、脱アミド化、凝集、沈降、解離、断片化等のさまざまなタンパク質分解イベントは関心の対象ではなく、単に貯蔵時間および温度の影響が関心の対象である。

20

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】図1は、サンプルを全血として、解析までさまざまな時間、21で貯蔵した場合の、ペプシノゲンおよびガストリン-17の相対濃度変化を示す図である。

【図2-4】図2~4は、サンプルを、4、21の室温、および30で12、24、36および48時間貯蔵した後のガストリン-17の濃度を示す。24時間後の相対的な濃度低下は、4、21および30でそれぞれ、約20%、40%および80%である。より詳細には、図2aは、全血として解析までさまざまな時間、4で貯蔵したサンプルにおける、ガストリン-17の濃度を示す図である。図2bは、全血として解析までさまざまな時間、4で貯蔵したサンプルにおける、ガストリン-17の相対濃度変化を示す図である。図3aは、全血として解析までさまざまな時間、21で貯蔵したサンプルにおける、ガストリン-17の濃度を示す図である。図3bは、全血として解析までさまざまな時間、21で貯蔵したサンプルにおける、ガストリン-17の相対濃度変化を示す図である。図4aは、全血として解析までさまざまな時間、30で貯蔵したサンプルにおける、ガストリン-17の濃度を示す図である。図4bは、全血として解析までさまざまな時間、30で貯蔵したサンプルにおける、ガストリン-17の相対濃度変化を示す図である。

30

40

【図5】図5に示されるように、貯蔵/輸送温度は、ガストリン-17の分解速度に顕著に影響する。すなわち、図5は、2つの異なるサンプルの全血を、さまざまな温度で1日間(24時間)貯蔵した結果を示す図である。

【図6】図6は、全血として解析までさまざまな時間、30で貯蔵したサンプルにおける、ガストリン-17の濃度を示す図である。破線は、ガストリン-17高参照値7pmol/l(高参照値の例;より高い濃度は胃酸低下を示す)を示す。

【発明を実施するための形態】

【0031】

本発明の一態様は、ヘリコバクター・ピロリ感染、萎縮性胃炎と関連リスク、および/または胃機能障害の無症候性および症候性対象をスクリーニングするための、下記ステッ

50

ブを含む方法である：

- a) 対象から全血サンプルを得るステップ、
- b) 該全血サンプルの採取時刻を記録するステップ、
- c) 該全血サンプルから分離した血漿または血清サンプルにおけるガストリン - 17 の濃度を定量するステップ、
- d) ステップ b) および c) から得られた値を参照値と比較することにより、初期ガストリン - 17 濃度を決定するステップ、および
- e) 前記比較に基づいて、胃粘膜の構造および / または機能を判断するステップ。

【0032】

本発明の他の一態様は、ヘリコバクター・ピロリ感染、萎縮性胃炎と関連リスク、および / または胃機能障害の無症候性および症候性対象をスクリーニングするための、下記ステップを含む方法である：

- a) 対象から全血サンプルを得るステップ、
- b) 該全血サンプル採取の貯蔵温度を記録するステップ、
- c) 該全血サンプルから分離した血漿または血清サンプルにおけるガストリン - 17 の濃度を定量するステップ、
- d) ステップ b) および c) から得られた値を参照値と比較することにより、初期ガストリン - 17 濃度を決定するステップ、および
- e) 前記比較に基づいて、胃粘膜の構造および / または機能を判断するステップ。

【0033】

本発明のさらなる一態様は、ヘリコバクター・ピロリ感染、萎縮性胃炎と関連リスク、および / または胃機能障害の無症候性および症候性対象をスクリーニングするための、下記ステップを含む方法である：

- a) 対象から全血サンプルを得るステップ、
- b) 該全血サンプルの採取時刻を記録するステップ、
- c) 該全血サンプル採取の貯蔵温度を記録するステップ、
- d) 該全血サンプルから分離した血漿または血清サンプルにおけるガストリン - 17 の濃度を定量するステップ、
- e) ステップ b)、c) および d) から得られた値を参照値と比較することにより、初期ガストリン - 17 濃度を決定するステップ、および
- f) 前記比較に基づいて、胃粘膜の構造および / または機能を判断するステップ。

【0034】

血漿または血清サンプルにおいて、ガストリン - 17 濃度に加えて、ペプシノゲン I、ペプシノゲン II およびヘリコバクター・ピロリ IgG 抗体の濃度も測定する方法も、本発明の範囲に含まれる。

【0035】

サンプルの初期濃度を推定するための適当な解析関数の一例を下記に示すが、これに限定されるものではない。濃度低下が分子の数に比例すると仮定される場合、

【数1】

$$-\frac{dN}{dt} \approx N, \text{ 又は } -\frac{dN}{N} = kdt$$

ここで、N は分子の数であり、k は低下が起こるであろう速度を示し、t は時間である。

【0036】

該1階微分方程式の解は、下記のように表すことができる：

【数2】

$$N(t) = N_0 e^{-kt}$$

ここで、N₀ は初期の分子数、すなわち被験物質の初期濃度であり、

$N(t)$ は測定される分子数（～濃度）である。

【 0 0 3 7 】

測定される濃度は貯蔵温度の影響を受けているので、関数を下記の一般形で表すことができる：

【 数 3 】

$$N(t, T) = N_0 e^{-kt} f(T)$$

ここで、 T はサンプルの貯蔵温度である。

【 0 0 3 8 】

10

濃度半減時間 $t_{1/2}$ を下記式から解くことができる：

【 数 4 】

$$k(T) = \frac{t_{1/2}}{\ln(2)} f(T)$$

半減時間 $t_{1/2}$ および $k(T)$ を、測定データから推定することができる。

【 0 0 3 9 】

濃度は時間および温度に対して単調に低下するので、濃度が定量下限（ $L o Q$ ）を上回っており、貯蔵温度およびサンプル採取時刻の情報が得られているならば、初期濃度を推定し、その情報を結果の判断に利用することができる。

20

【 0 0 4 0 】

本発明の一態様において、（参照範囲に対して）高いガストリン - 17 濃度は、胃酸欠如を示す。測定までである時間にわたり貯蔵されたサンプルが、依然高い濃度値を示す場合、初期濃度も高かったに違いない。そのような状況を、測定をサンプル採取から 1 日（24 時間）後に行ったものとして、サンプル BN 1999 について図 5 に示す。貯蔵サンプルの結果に基づく判断は、そのサンプルが採取直後に解析されかのように有効である。

【 0 0 4 1 】

さらに、温度がある温度を超えたことがなかったことが確かであれば、それにより、参照範囲と対比される濃度を推定することができ、それを結果の判断に利用することが可能である。例えば、図 5 におけるサンプル BN 1998 が測定まで室温（21）で貯蔵され、測定値が 5 pmol/l である場合、半減時間は 24 時間よりも短いと推定することができ、したがって、初期値が高参照値の例である 7 pmol/l よりも高かったことが確実でありうる。したがって、この場合も胃酸欠如が示され、例えば低いペプシノゲンレベルとの組み合わせで、萎縮性胃炎の診断の特異度が高められうる。

30

【 0 0 4 2 】

さらに、該サンプルが測定まで 24 時間貯蔵されたとして、値が約 2 pmol/l であれば、それは、胃酸量が参照範囲の上限を下回り正常であることを示す。

【 0 0 4 3 】

ただし、測定濃度が $L o Q$ を下回る場合には、初期濃度を推定することは不可能である。その場合は、ガストリン - 17 の結果を判定に使用することができない。したがって、GastroPanel（登録商標）判定は、それ以外のバイオマーカー値に基づいてなされなければならない。

40

【 0 0 4 4 】

一態様において、全血サンプルは安定剤を用いずに採取および貯蔵される。

【 0 0 4 5 】

一態様において、全血サンプル採取から、血漿または血清サンプルのさらなる解析までの時間は、0～120 時間、より好ましくは 0～72 時間、最も好ましくは 0～48 時間である。

【 0 0 4 6 】

一態様において、全血サンプルは、血漿および / または血清の分離ならびにバイオマー

50

カー濃度の解析まで、0～30 の範囲の温度、例えば4、21 または30 で採取および貯蔵される。

【0047】

血漿または血清バイオマーカ濃度の測定、全血サンプル採取から血漿および/または血清サンプル解析までの時間、ならびに全血サンプルの貯蔵温度、に基づき初期バイオマーカ濃度を決定するデバイスまたはプログラムは、本発明の範囲に含まれる。

【0048】

好ましくは、血漿または血清バイオマーカ濃度は定量下限を上回り、全血サンプル採取から血漿および/またはサンプル解析までの時間は0～48時間であり、全血サンプルの貯蔵温度は0～30 である。

10

【0049】

したがって、前記のようなデバイスまたはプログラムは、例えば、本発明の前記必須パラメータを考慮に入れるよう改変されている、GastroPanelの結果の判断のために設計されたGastroSoftプログラムでありうる。

【0050】

本発明のさらなる一態様は、本開示の方法を、ヘリコバクター・ピロリ感染、萎縮性胃炎と関連リスク、および/または胃機能障害の無症候性および症候性対象をスクリーニングする非侵襲的な試験において使用することである。

【0051】

当業者に理解されるように、開示される本発明の態様は、本書に開示される特定の構造、方法ステップまたは材料に限定されず、その等価物まで拡大されると理解すべきである。また、本書で使用される用語は、特定の態様を説明する目的で使用されるに過ぎず、限定を意図したものではないことを理解すべきである。

20

【0052】

本明細書中で一態様またはある態様について言うとき、該態様に関連して記載される特定の特徵、構造または性質は、本発明の少なくとも1つの態様に含まれることを意味する。したがって、本明細書中の異なる箇所「一態様において」または「ある態様において」という表現を用いるのは、必ずしもすべて同一の態様を指すわけではない。例えば「約」または「実質的に」のような用語を用いて数値が記載される場合、当該正確な数値も開示されるものとする。

30

【0053】

本書において、複数の、事項、構造要素、構成要素および/または材料が、簡便のために共同のリスト中に記載されうる。しかしながら、そのようなリストは、リストの各メンバーが別個の独特のメンバーとして個別に特定されるかのように解釈すべきである。したがって、そのようなリストの個々のメンバーのいずれも、そうでないことを指摘していない限り、単に同じ群において挙げられるということに基づいて、同じリストの他のメンバーの事実上の(de facto)等価物であると解釈すべきではない。さらに、本書において、本発明のさまざまな態様および例が、そのさまざまな構成要素についての選択肢を伴って記載されうる。そのような複数の態様、例、および選択肢は、互いに事実上の等価物であると解釈すべきではなく、本発明を個々に独立して表現するものであると解釈すべきである。

40

【0054】

さらに、記載される特徵、構造または性質は、1つまたはそれ以上の態様において、任意の適当な様式で組み合わせられうる。続く記載において、本発明の態様の十分な理解を提供するために、多数の特定の詳細事項が提供される。しかしながら、当業者は、本発明は、そのような特定の詳細事項の1つまたはそれ以上によらなくても実施されうることを、または他の方法、成分、材料等によって実施されうることを理解しうる。他の例において、よく知られた構造、材料または操作は、示していないか、詳細には記載していないが、これは、本発明の側面がわかり難くならないようにするためである。

【0055】

50

前記の例は、本発明の原理を１つまたはそれ以上の特定の適用において説明するものであるが、形態、使用法、および実施の詳細事項における数多くの変更を、発明力を行使することなく、また、本発明の原理および概念から外れることなくなしうことは、当業者に明らかであろう。したがって、本発明は、特許請求の範囲によるような限定を除き、限定されることは意図されない。

【 0 0 5 6 】

本書において、「含む」および「包含する」という動詞は、挙げられていない特徴の存在を除外するものでも、それをも必要とするものでもない、非限定的に限定するもの（open limitation）として用いられる。従属請求項に記載される複数の特徴は、そうでないことが明記されない限り、互いに任意に組み合わせることが可能である。さらに、本書を

10

【産業上の利用可能性】

【 0 0 5 7 】

本発明の少なくともいくつかの態様には、例えば消化不良患者のスクリーニングおよび検査において、また、萎縮性胃炎（ＡＧ）と関連リスク（例えば胃および食道癌）のスクリーニングおよび検出のための、産業上の用途が見出される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 5 8 】

20

1 . W O 2 0 0 9 / 0 5 3 5 3 7

【非特許文献】

【 0 0 5 9 】

1. Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, Malfertheiner P, Di Mario F, Leja M, Mahachai V, Yaron N, van Oijen M, Perez Perez G, Rugge M, Ronkainen J, Salaspuro M, Sipponen P, Sugano K and Sung J: Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:136-147.
2. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Sipponen P, Nyhlin H and Talley NJ: Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: the Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1448-1455.
3. Wikström M: Assessment of stomach health by “chemical gastroscopy”. *Eur Gastroenterol Rev* 2012;1-6. 10
4. Lomba-Viana R, Dinis-Ribeiro M, Fonseca F, Vieira AS, Bento MJ and Lomba-Viana H: Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:37-41.
5. Miki K: Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006;9:245-253.
6. Bornschein J, Selgrad M, Wex T, Kuester D and Malfertheiner P: Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2012;12:10. doi: 10.1186/1471-230X-12-10. 20
7. Germaná B, Di Mario F, Cavallaro LG, Moussa AM, Lecis P, Liatoupolou S, Comparato G, Carloni C, Bertiato G, Battistel M, Papa N, Aragona G, Cavestro GM, Iori V, Merli R, Bertolini S, Caruana P and Franzé A: Clinical usefulness of serum pepsinogens I and II, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care. *Dig Liver Dis* 2005;37:501-508.
8. Miki K, Ichinose M, Shimizu A, Huang SC, Oka H, Furihata C, Matsushima T and Takahashi K: Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 1987;22:133-141.
9. Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M and Rotter JJ: Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterol* 1982;83:204-209. 30
10. Korstanje A, den Hartog G, Biemond I and Lamers CB: The serological gastric biopsy: a non-endoscopic diagnostic approach in management of the dyspeptic patient: significance for primary care based on a survey of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2002 236 (Suppl): 22–26.

【 0 0 6 0 】

11. Oksanen A, Sipponen P, Miettinen A, Sarna S and Rautelin H: Evaluation of blood tests to normal gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:791–795.
12. Varis K, Sipponen P, Laxen F, Samloff IM, Huttunen JK, Taylor PR, and The Helsinki Gastritis Study Group: Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:950–956.
13. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH and Correa P: Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161–1181.
14. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:885–891.
15. Telaaranta-Keerie A, Kara R, Paloheimo L, Härkönen M and Sipponen P: Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: an observational study among 4,256 volunteers without specific complaints. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1036–1041.
16. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M and Kurihara M: Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004;11:141–147.
17. Sipponen P, Ranta P, Helske T, Kääriäinen I, Mäki T and Linnala A. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:785–791.
18. Benberin V, Bektayeva R, Karabayeva R ym. Prevalence of H.pylori infection and atrophic gastritis among symptomatic and dyspeptic adults in Kazakhstan. A hospital-based screening with a panel of serum biomarkers. *Anticancer Res* 2013;33:4595–4602.
19. Syrjänen KJ, Sipponen P, Härkönen M, Peetsalu A, Korpela S. Accuracy of GastroPanel testing in detection of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:102–104.
20. Misiewicz JJ. The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991; 6:207–208.
21. Sipponen P, Price AB. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26: Suppl 1:31–34.
22. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–664.
23. Syrjänen K. A Panel Of Serum Biomarkers (GastroPanel®) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis. Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Research* 36: 5133–5144 (2016).

【図 1】

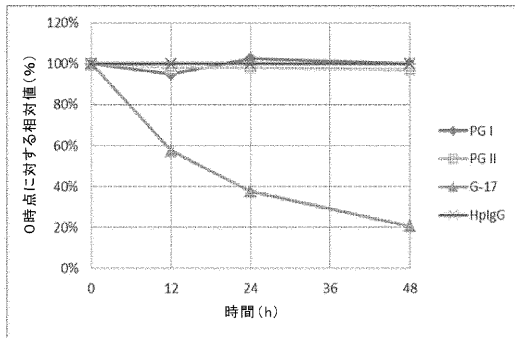


Fig. 1

【図 2 b】

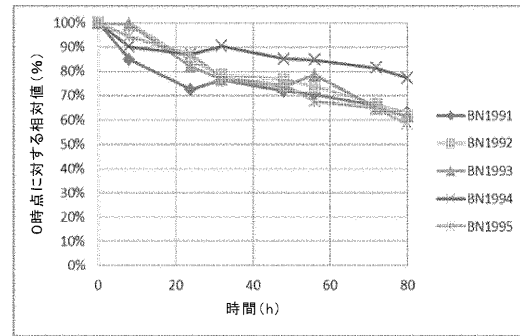


Fig. 2b

【図 2 a】

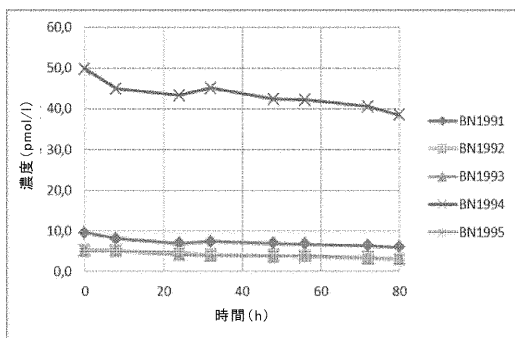


Fig. 2a

【図 3 a】

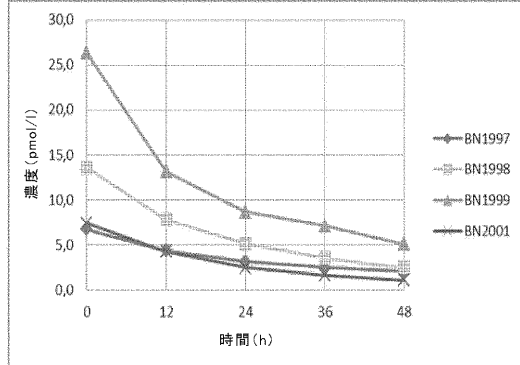


Fig. 3a

【図 3 b】

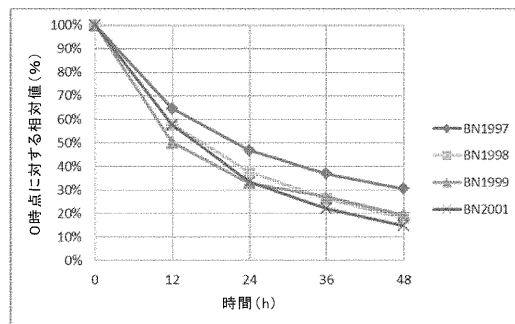


Fig. 3b

【図 4 b】

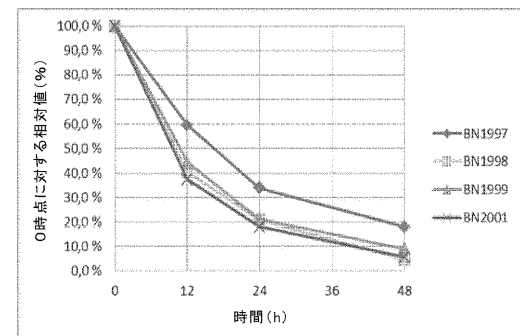


Fig. 4b

【図 4 a】

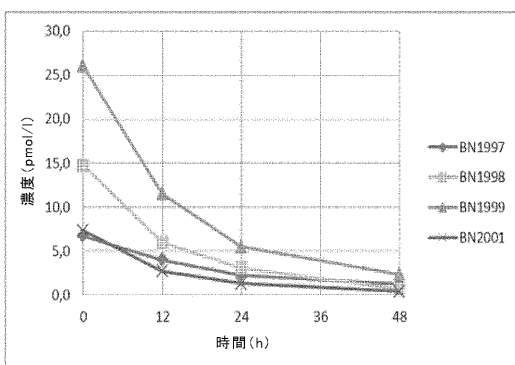


Fig. 4a

【図 5】

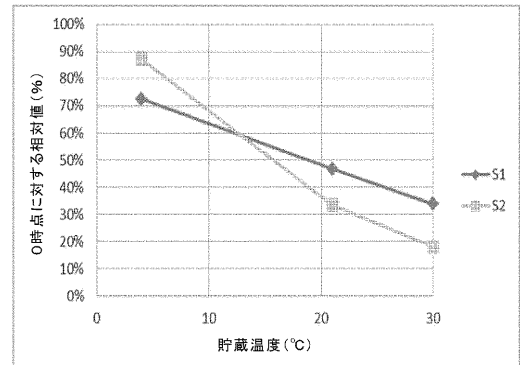


Fig. 5

【図 6】

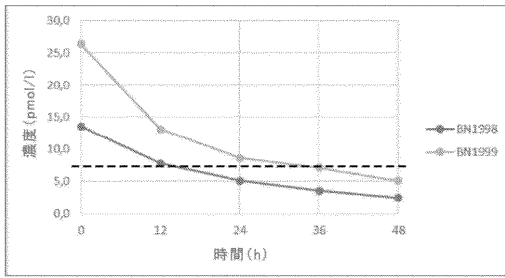


Fig. 6

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FI2016/050800

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
See extra sheet		
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)		
IPC: G01N, G06F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
FI, SE, NO, DK		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base, and, where practicable, search terms used)		
EPODOC, EPO-internal full-text databases, Full-text translation databases from Asian languages, WPIAP, PRH-internal, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, XPESP, XPOAC, XPRD; CHEMICAL ABSTRACTS; Google		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1454134 B1 (BECTON DICKINSON CO [US]) 16 February 2011 (16.02.2011)	7, 8
A	paragraphs [0001]-[0005], [0008]-[0012], [0024], [0025], [0027]-[0038]; table 1; figures 1, 2, 5 and 6; claims 1, 3-7, 11-14	1-6, 9
A	WO 2008025877 A1 (BIOHIT OYJ [FI]) 06 March 2008 (06.03.2008) abstract; from page 4, line 19 to page 5, line 20; page 9, lines 24-30; page 11, lines 5-21; page 20, lines 20-31; table 1; claims 1, 2, 6, 7, and 9	1-9
A	WO 2005108426 A1 (BIOHIT OYJ [FI]) 17 November 2005 (17.11.2005) abstract; from page 2, line 8 to page 3, line 23; page 4, lines 17-23; claims 1-7	1-9
☒ 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 application or patent 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 15 March 2017 (15.03.2017)		Date of mailing of the international search report 21 March 2017 (21.03.2017)
Name and mailing address of the ISA/FI Finnish Patent and Registration Office P.O. Box 1160, FI-00101 HELSINKI, Finland Facsimile No. +358 9 6939 5328		Authorized officer Pia Niinimäki Telephone No. +358 9 6939 500

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FI2016/050800

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EASTVOLD, M. L. et al. A two-center international evaluation of the Immulite 2000 automated serum gastrin assay. <i>Clinical Biochemistry</i>, April 2006, Vol. 39, No. 4, pages 387-390 <DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.01.004> abstract; page 389, from left column, last paragraph to right column, first paragraph; page 390, right column, last paragraph	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FI2016/050800

Box No. 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:

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 No. 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:

See Extra Sheet

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI2016/050800

Extra Sheet

Continuation of Box No. III

The international application lacks unity of invention within the meaning of Rule 13 PCT.

According to Rule 13.1 PCT, an application shall relate to one invention only or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

Further, according to Rule 13.2. PCT, the requirement of unity of invention is fulfilled only when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. The expression "special technical features" means those technical features that define a contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art.

This international application is considered to comprise at least the following independent inventions/ groups of inventions:

Invention 1: claims 1-6 and 9 defining screening methods, in which an initial gastrin-17 concentration in a blood sample is determined based on a measured concentration of serum or plasma gastrin-17 and information concerning the sample storage time and/or temperature before the measurement is carried out.

Invention 2: claims 7 and 8 defining a device or a program which determines an initial biomarker concentration based on measurement of plasma or serum biomarker concentration, time between whole blood sample collection and plasma or serum sample analysis, and storage temperature of the whole blood sample.

The feature shared by the inventions 1 and 2 is that an initial biomarker concentration in a sample is determined based on a measured plasma or serum biomarker concentration combined with data concerning sample storage time and temperature before the measurement. However, this feature has already been disclosed in the prior art (see EP1454134B1, paragraphs [0001], [0008]-[0012], [0024], [0025], [0038]; table 1; figures 1 and 6; claims 1, 3-7, 11-14).

Since the inventions 1 and 2 do not share one or more of the same or corresponding special technical features that define contribution over the prior art, a technical relationship between the inventions, as required by PCT Rule 13.2, does not exist. Consequently, the international application does not meet the requirements of unity of invention as defined in PCT Rules 13.1. and 13.2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on Patent Family Members

International application No.
PCT/FI2016/050800

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members(s)	Publication date
EP 1454134 B1	16/02/2011	EP 1454134 B1	16/02/2011
		AU 2002241537 A1	17/02/2003
		CA 2455813 A1	13/02/2003
		CA 2455813 C	25/06/2013
		DE 60144069 D1	31/03/2011
		JP 2005525531 A	25/08/2005
		JP 4369749 B2	25/11/2009
		US 2003033092 A1	13/02/2003
		US 6859738 B2	22/02/2005
		WO 03012436 A2	13/02/2003
		WO 03012440 A2	13/02/2003
.....			
WO 2008025877 A1	06/03/2008	None	
.....			
WO 2005108426 A1	17/11/2005	CN 1950398 A	18/04/2007
		EA 200602088 A1	27/04/2007
		EA 011863 B1	30/06/2009
		EP 1745070 A1	24/01/2007
		FI 20040655 A	11/11/2005
		FI 116942 B	13/04/2006
		JP 2008506092 A	28/02/2008
US 2007243558 A1	18/10/2007		
.....			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI2016/050800

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC
G01N 33/74 (2006.01)
G01N 35/00 (2006.01)
G06F 19/00 (2011.01)

フロントページの続き

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

专利名称(译)	改良の幽门螺杆菌胃炎和萎缩性胃炎的检测方法及相关风险		
公开(公告)号	JP2019536029A	公开(公告)日	2019-12-12
申请号	JP2019525740	申请日	2016-11-14
[标]申请(专利权)人(译)	拜奥希特公司		
申请(专利权)人(译)	Biohitto-Yurukinen-Osakeyukiteyua		
[标]发明人	オスモスオヴァニエミ		
发明人	オスモ・スオヴァニエミ		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/56922 G01N33/74 G01N2800/062 G16Z99/00 G01N33/6893 G01N2333/205 G01N33/56911 G01N2800/26		
FI分类号	G01N33/53.B		
代理人(译)	阿依鸭毛 櫻井洋子		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

在本发明的示例性方面，幽门螺杆菌感染，萎缩性胃炎和相关风险和/或胃功能障碍的无症状和有症状受试者用全血样品，采样时间和样品储存温度以及相关因素进行治疗。 提供了用于基于生物标志物含量的分析进行筛选的改进方法。

(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2019-536029 (P2019-536029A)
		(43) 公表日 令和1年12月12日 (2019.12.12)
(51) Int. Cl. G 0 1 N 3 3 / 5 3 (2006.01)	F I G O 1 N 3 3 / 5 3	テーマコード (参考) B
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)		
(21) 出願番号 (86) (22) 出願日 (85) 翻訳文提出日 (86) 国際出願番号 (87) 国際公開番号 (87) 国際公開日	特願2019-525740 (P2019-525740) 平成28年11月14日 (2016.11.14) 令和1年6月3日 (2019.6.3) PCT/FI2016/050800 W02018/087419 平成30年5月17日 (2018.5.17)	(71) 出願人 501391733 バイオヒット・ユルキネン・オサケユキテ ア B I O H I T O Y J フィンランド、エフイーエン-00880 ヘルシンキ、ライツパティエ1番 (74) 代理人 100145403 弁理士 山尾 憲人 (74) 代理人 100106518 弁理士 松谷 遥子 (74) 代理人 100138911 弁理士 櫻井 陽子 (72) 発明者 オスモ・スオヴァニエミ フィンランド00570ヘルシンキ、クロ ボルク6番 最終頁に続く
(54) 【発明の名称】 ヘリコバクター・ピロリ胃炎および萎缩性胃炎と関連リスクの改善された検出方法		