

【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1部門第1区分

【発行日】令和1年12月19日(2019.12.19)

【公表番号】特表2019-500858(P2019-500858A)

【公表日】平成31年1月17日(2019.1.17)

【年通号数】公開・登録公報2019-002

【出願番号】特願2018-526859(P2018-526859)

【国際特許分類】

C 1 2 M 1/34 (2006.01)

C 0 7 K 16/26 (2006.01)

C 0 7 K 14/575 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/543 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 M 1/26 (2006.01)

C 1 2 N 15/16 (2006.01)

【F I】

C 1 2 M 1/34 F

C 0 7 K 16/26

C 0 7 K 14/575

G 0 1 N 33/53 F

G 0 1 N 33/543 5 4 5 A

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 M 1/26

C 1 2 N 15/16

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月5日(2019.11.5)

【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】

- (a) 抗ヘプシジン抗体で予めコーティングした96マイクロウェルストリッププレート；
- (b) ヘプシジン-25標準物質；
- (c) 第1のヘプシジン-25対照；
- (d) 第2のヘプシジン-25対照；
- (e) ビオチン化ヘプシジン-25トレーサー；
- (f) ストレプトアビジン西洋ワサビペルオキシダーゼコンジュゲート；
- (g) 3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン(TMB)基質；
- (h) 停止液；
- (i) 洗浄緩衝液；および
- (j) 試料希釈液

を含む、キット。

【請求項2】

前記抗ヘプシジン抗体が、成熟ヒトヘプシジン25アミノ酸ペプチドのN末端に結合する、請求項1記載のキット。

## 【請求項 3】

前記抗ヘブシジン抗体が、SEQ ID NO : 8の重鎖CDR1、SEQ ID NO : 9の重鎖CDR2、SEQ ID NO : 10の重鎖CDR3、SEQ ID NO : 11の軽鎖CDR1、SEQ ID NO : 12の軽鎖CDR2、およびSEQ ID NO : 13の軽鎖CDR3を含む、請求項1または2記載のキット。

## 【請求項 4】

(a)の前記抗ヘブシジン抗体が、SEQ ID NO : 5のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域およびSEQ ID NO : 7のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1~3のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項 5】

8バイアルのヘブシジン-25標準物質を含む、請求項1~4のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項 6】

1バイアルの第1のヘブシジン-25対照を含む、請求項1~5のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項 7】

1バイアルの第2のヘブシジン-25対照を含む、請求項1~6のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項 8】

1ボトルのビオチン化ヘブシジン-25トレーサーを含む、請求項1~7のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項 9】

ビオチン化ヘブシジン-25トレーサーが、(i) 酸化的に折り畳まれたヘブシジンペプチド；(ii) 2個の(2-(2-アミノ-エトキシ)エトキシ)酢酸(AEEAc)残基からなる親水性スペーサーであって、(i)のヘブシジンペプチドが該ペプチドのアミノ末端で該親水性スペーサーに共有結合的に連結される、親水性スペーサー；および(iii) (ii)の親水性スペーサーに共有結合的に連結されているビオチンからなる、請求項1~8のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項 10】

前記酸化的に折り畳まれたヘブシジンペプチドが、SEQ ID NO : 1に記載されるアミノ酸配列を有する、請求項9記載のキット。

## 【請求項 11】

1ボトルのストレプトアビジン-HRPコンジュゲートを含む、請求項1~10のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項 12】

1ボトルのTMB基質を含む、請求項1~11のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項 13】

1ボトルの停止液を含む、請求項1~12のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項 14】

1ボトルの洗浄緩衝液を含む、請求項1~13のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項 15】

20×溶液の洗浄緩衝液を含む、請求項14記載のキット。

## 【請求項 16】

洗浄液がキットでの使用前に希釈される、請求項15記載のキット。

## 【請求項 17】

1ボトルの試料希釈液を含む、請求項1~16のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項 18】

使用のための説明書をさらに含む、請求項1~17のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項 19】

説明書が、キットで使用するための生物試料の特定を含む、請求項18記載のキット。

## 【請求項 20】

生物試料の収集のための1つまたは複数の収集手段をさらに含む、請求項19記載のキット。

ト。

【請求項 2 1】

1つまたは複数の収集手段が、シリンジ、ニードル、カップ、スワブ、またはそれらの組み合わせを含む、請求項20記載のキット。

【請求項 2 2】

生物試料が、血液試料、組織試料または尿試料を含む、請求項19~21のいずれか一項記載のキット。

【請求項 2 3】

生物試料でヘプシジンを検出するためのキットの使用を説明するラベルをさらに含む、請求項1~22のいずれか一項記載のキット。

【請求項 2 4】

対象におけるヘプシジンのレベルの上昇、ヘプシジンのレベルの低下、鉄のレベルの上昇、鉄のレベルの低下、またはそれらの組み合わせに関連する1つまたは複数の疾患または障害の検出に使用するための、請求項23記載のキット。

【請求項 2 5】

ヘプシジンのレベルの上昇、ヘプシジンのレベルの低下、鉄のレベルの上昇、鉄のレベルの低下、またはそれらの組み合わせに関連する1つまたは複数の疾患または障害が、アフリカ型鉄過剰症、アルファサラセミア、アルツハイマー病、貧血、癌による貧血、慢性疾患による貧血、炎症による貧血、動脈硬化症もしくはアテローム動脈硬化症、運動失調、鉄に関連する運動失調、無トランスフェリン血症、癌、セルロプラスミン欠乏症、化学療法誘発性貧血、末期腎疾患もしくは慢性腎/腎臓不全を含む慢性腎疾患、急性腎傷害(AKI)、肝硬変、古典的ヘモクロマトーシス(classic hemochromatosis)、コラーゲン誘発関節炎(CIA)、先天性赤血球形成異常性貧血、うっ血性心不全、クローン病、セリアック病、炎症性腸疾患(IBD)、糖尿病、鉄体内分布の異常、鉄恒常性の異常、鉄代謝の異常、フェロポーチン病、フェロポーチン変異ヘモクロマトーシス、葉酸欠乏症、フリードライヒ運動失調症、索性脊髄症、グラシル(gracile)症候群、細菌感染、ハラールホルデン・スパッツ病、ヘモクロマトーシス、トランスフェリン受容体2の変異によって生じるヘモクロマトーシス、ヘモグロビン異常症、肝炎、肝細胞癌、遺伝性ヘモクロマトーシス、ウイルス感染、ハンチントン病、高フェリチン血症、低色素性小球性貧血、低鉄血症、インスリン抵抗性、鉄欠乏性貧血、鉄欠乏症、鉄過剰症、ヘプシジン過剰による鉄欠乏状態、若年性ヘモクロマトーシス(HFE2)、多発性硬化症、トランスフェリン受容体2、HFE、ヘモジュベリン(hemojuvelin)、フェロポーチン、TMPRSS6(IRIDA)、もしくは鉄代謝の他の遺伝子の変異、新生児ヘモクロマトーシス、鉄に関連する神経変性疾患、骨減少症、骨粗鬆症、膵炎、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症、パーキンソン病、ペラグラ、異食症、ポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、仮性脳炎(pseudoencephalitis)、肺ヘモジデリン沈着症、赤血球障害、関節リウマチ、敗血症、鉄芽球性貧血、全身性エリトマトーデス、サラセミア、中間型サラセミア、輸液鉄過剰症、腫瘍、血管炎、ビタミンB6欠乏症、ビタミンB12欠乏症、ウイルソン病、またはそれらの組み合わせである、請求項24記載のキット。

【請求項 2 6】

前記抗ヘプシジン抗体が、 $10^{-11}$ から $10^{-14}$ の親和性でヘプシジンに結合する、請求項1~25のいずれか一項記載のキット。

【請求項 2 7】

前記抗ヘプシジン抗体が、ヘプシジン-25 (SEQ ID NO: 1) のN末端に $5.16 \times 10^{-11}$ の親和性で結合する、請求項1~26のいずれか一項記載のキット。

【請求項 2 8】

競合的酵素結合免疫吸着測定法での使用のための、請求項1~27のいずれか一項記載のキット。

【請求項 2 9】

血液試料でのヘプシジンの検出に使用するための、請求項1~28のいずれか一項記載の

キット。

【請求項30】

5%を下回るアッセイ内およびアッセイ間変動係数を含む、ヘプシジンを検出するための、請求項1~29のいずれか一項記載のキット。

【請求項31】

男性である対象に由来する試料での使用のための請求項1~30のいずれか一項記載のキットであって、キットを用いて定量的に測定されたヘプシジンのレベルが、平均が41.5 ng/mlである参照レベルと比較される、前記キット。

【請求項32】

女性である対象に由来する試料での使用のための請求項1~30のいずれか一項記載のキットであって、キットを用いて定量的に測定されたヘプシジンのレベルが、平均が21.9 ng/mlである参照レベルと比較される、前記キット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

キットは、ヘプシジンのレベルの上昇、ヘプシジンのレベルの低下、鉄のレベルの上昇、鉄のレベルの低下、またはそれらの組み合わせに関連する1つまたは複数の疾患または障害を検出するために用いることができる。ヘプシジンのレベルの上昇、ヘプシジンのレベルの低下、鉄のレベルの上昇、鉄のレベルの低下、またはそれらの組み合わせに関連する疾患または障害の非限定的な例には、これらに限定されないが、アフリカ型鉄過剰症、アルファサラセミア、アルツハイマー病、貧血、癌による貧血、慢性疾患による貧血、炎症による貧血、動脈硬化症もしくはアテローム動脈硬化症、運動失調、鉄に関連する運動失調、無トランスフェリン血症、癌、セルロプラスミン欠乏症、化学療法誘発性貧血、末期腎疾患もしくは慢性腎/腎臓不全を含む慢性腎疾患、急性腎傷害(AKI)、肝硬変、古典的ヘモクロマトーシス(classic hemochromatosis)、コラーゲン誘発関節炎(CIA)、先天性赤血球形成異常性貧血、うっ血性心不全、クローン病、セリアック病、炎症性腸疾患(IBD)、糖尿病、鉄体内分布の異常、鉄恒常性の異常、鉄代謝の異常、フェロポーチン病、フェロポーチン変異ヘモクロマトーシス、葉酸欠乏症、フリードライヒ運動失調症、索性脊髄症、グラシル(gracile)症候群、細菌感染、ハラールホルデン・スパッツ病、ヘモクロマトーシス、トランスフェリン受容体2の変異によって生じるヘモクロマトーシス、ヘモグロビン異常症、肝炎、肝細胞癌、遺伝性ヘモクロマトーシス、ウイルス感染、ハンチントン病、高フェリチン血症、低色素性小球性貧血、低鉄血症、インスリン抵抗性、鉄欠乏性貧血、鉄欠乏症、鉄過剰症、ヘプシジン過剰による鉄欠乏状態、若年性ヘモクロマトーシス(HFE2)、多発性硬化症、トランスフェリン受容体2、HFE、ヘモジュベリン(hemojuvelin)、フェロポーチン、TMPRSS6(IRIDA)もしくは他の鉄代謝の遺伝子の変異、新生児ヘモクロマトーシス、鉄に関連する神経変性疾患、骨減少症、骨粗鬆症、膵炎、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症、パーキンソン病、ペラグラ、異食症、ポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、仮性脳炎(pseudoencephalitis)、肺ヘモジデリン沈着症、赤血球障害、関節リウマチ、敗血症、鉄芽球性貧血、全身性エリトマトーデス、サラセミア、中間型サラセミア、輸液鉄過剰症、腫瘍、血管炎、ビタミンB6欠乏症、ビタミンB12欠乏症、ウイルソン病、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【本発明1001】

(a) 抗ヘプシジン抗体で予めコーティングした96マイクロウェルストリッププレート；

(b) ヘプシジン-25標準物質；

(c) 第1のヘプシジン-25対照；

(d) 第2のヘプシジン-25対照；

(e) ビオチン化ヘプシジン-25トレーサー；

(f) ストレプトアビジン西洋ワサビペルオキシダーゼコンジュゲート；

(g) 3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン(TMB)基質；

(h) 停止液；

(i) 洗浄緩衝液；および

(j) 試料希釈液

を含む、キット。

[本発明1002]

マイクロウェルストリッププレートがポリスチレンマイクロウェルストリッププレートである、本発明1001のキット。

[本発明1003]

マイクロウェルストリッププレート用の2つの接着性カバーをさらに含む、本発明1001のキット。

[本発明1004]

(a)の抗体が、SEQ ID NO：5に記載される可変重鎖およびSEQ ID NO：7に記載される可変軽鎖を有する抗体である、本発明1001のキット。

[本発明1005]

8バイアルのヘプシジン-25標準物質を含む、本発明1001のキット。

[本発明1006]

各バイアルが0.5 mLのヘプシジン-25標準物質を含む、本発明1005のキット。

[本発明1007]

1バイアルの第1のヘプシジン-25対照を含む、本発明1001のキット。

[本発明1008]

第1のヘプシジン-25対照のバイアルが0.5 mLの試薬を含む、本発明1007のキット。

[本発明1009]

1バイアルの第2のヘプシジン-25対照を含む、本発明1001のキット。

[本発明1010]

第2のヘプシジン25対照のバイアルが0.5 mLの試薬を含む、本発明1009のキット。

[本発明1011]

1ボトルのビオチン化ヘプシジン-25トレーサーを含む、本発明1001のキット。

[本発明1012]

バイアルが12 mLのビオチン化ヘプシジン-25トレーサーを含む、本発明1011のキット。

[本発明1013]

ビオチン化ヘプシジン-25トレーサーが、(i) 酸化的に折り畳まれたヘプシジンペプチド；(ii) 2個の(2-(2-アミノ-エトキシ)エトキシ)酢酸(AEEAc)残基からなる親水性スパーサーであって、(i)のペプチドが該ペプチドのアミノ末端で該親水性スパーサーに共有結合的に連結される、親水性スパーサー；および(iii) (ii)の親水性スパーサーに共有結合的に連結されているビオチンからなる、本発明1001のキット。

[本発明1014]

ビオチン化ヘプシジン-25トレーサーが、SEQ ID NO：1に記載されるアミノ酸配列を有するヘプシジンペプチドを含む、本発明1013のキット。

[本発明1015]

1ボトルのストレプトアビジン-HRPコンジュゲートを含む、本発明1001のキット。

[本発明1016]

ボトルが12 mLのストレプトアビジン-HRPコンジュゲートを含む、本発明1015のキット

。

[本発明1017]

1ボトルのストレプトアビジン-HRPコンジュゲートを含む、本発明1001のキット。

[本発明1018]

ボトルが12 mLのストレプトアビジン-HRPコンジュゲートを含む、本発明1017のキット

。

[本発明1019]

1ボトルのTMB基質を含む、本発明1001のキット。

[本発明1020]

ボトルが12 mLのTMB基質を含む、本発明1019のキット。

[本発明1021]

1ボトルの停止液を含む、本発明1001のキット。

[本発明1022]

ボトルが12 mLの停止液を含む、本発明1021のキット。

[本発明1023]

1ボトルの洗浄緩衝液を含む、本発明1001のキット。

[本発明1024]

ボトルが25 mLの洗浄緩衝液を含む、本発明1023のキット。

[本発明1025]

20×溶液の洗浄緩衝液を含む、本発明1023のキット。

[本発明1026]

洗浄液がキットでの使用前に希釈される、本発明1025のキット。

[本発明1027]

1ボトルの試料希釈液を含む、本発明1001のキット。

[本発明1028]

ボトルが3 mLの試料希釈液を含む、本発明1027のキット。

[本発明1029]

使用のための説明書をさらに含む、本発明1001～1028のいずれかのキット。

[本発明1030]

説明書が、キットで使用するための生物試料の特定を含む、本発明1029のキット。

[本発明1031]

生物試料の収集のための1つまたは複数の収集手段をさらに含む、本発明1030のキット。

[本発明1032]

1つまたは複数の収集手段が、シリンジ、ニードル、カップ、スワブ、またはそれらの組み合わせを含む、本発明1031のキット。

[本発明1033]

生物試料が、血液試料、組織試料または尿試料を含む、本発明1030のキット。

[本発明1034]

ラベルをさらに含む、本発明1001～1033のいずれかのキット。

[本発明1035]

ヘプシジンのレベルの上昇、ヘプシジンのレベルの低下、鉄のレベルの上昇、鉄のレベルの低下、またはそれらの組み合わせに関連する1つまたは複数の疾患または障害の検出に使用するための、本発明1034のキット。

[本発明1036]

ヘプシジンのレベルの上昇、ヘプシジンのレベルの低下、鉄のレベルの上昇、鉄のレベルの低下、またはそれらの組み合わせに関連する1つまたは複数の疾患または障害が、アフリカ型鉄過剰症、アルファサラセミア、アルツハイマー病、貧血、癌による貧血、慢性疾患による貧血、炎症による貧血、動脈硬化症もしくはアテローム動脈硬化症、運動失調、鉄に関連する運動失調、無トランスフェリン血症、癌、セルロプラスミン欠乏症、化学療法誘発性貧血、末期腎疾患もしくは慢性腎/腎臓不全を含む慢性腎疾患、急性腎傷害(AKI)、肝硬変、古典的ヘモクロマトーシス(classic hemochromatosis)、コラーゲン誘発関節炎(CIA)、先天性赤血球形成異常性貧血、うっ血性心不全、クローン病、セリアック病、炎症性腸疾患(IBD)、糖尿病、鉄体内分布の異常、鉄恒常性の異常、鉄代謝の異常、フェロポーチン病、フェロポーチン変異ヘモクロマトーシス、葉酸欠乏症、フリードライヒ運動失調症、索性脊髄症、グラシル(gracile)症候群、細菌感染、ハラールホルデン・ス

パッツ病、ヘモクロマトーシス、トランスフェリン受容体2の変異によって生じるヘモクロマトーシス、ヘモグロビン異常症、肝炎、肝細胞癌、遺伝性ヘモクロマトーシス、ウイルス感染、ハンチントン病、高フェリチン血症、低色素性小球性貧血、低鉄血症、インスリン抵抗性、鉄欠乏性貧血、鉄欠乏症、鉄過剰症、ヘプシジン過剰による鉄欠乏状態、若年性ヘモクロマトーシス(HFE2)、多発性硬化症、トランスフェリン受容体2、HFE、ヘモジュベリン(hemojuvelin)、フェロポーチン、TMPRSS6(IRIDA)、もしくは鉄代謝の他の遺伝子の変異、新生児ヘモクロマトーシス、鉄に関連する神経変性疾患、骨減少症、骨粗鬆症、膵炎、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症、パーキンソン病、ペラグラ、異食症、ポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、仮性脳炎(pseudoencephalitis)、肺ヘモジデリン沈着症、赤血球障害、関節リウマチ、敗血症、鉄芽球性貧血、全身性エリトマトーデス、サラセミア、中間型サラセミア、輸液鉄過剰症、腫瘍、血管炎、ビタミンB6欠乏症、ビタミンB12欠乏症、ウイルソン病、またはそれらの組み合わせである、本発明1035のキット。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019500858A5</a>	公开(公告)日	2019-12-19
申请号	JP2018526859	申请日	2016-11-21
[标]申请(专利权)人(译)	本质生命科学有限公司		
申请(专利权)人(译)	内在生命科学有限责任公司		
[标]发明人	ウエスターマンマーク グートショウパトリック オストランドポーン		
发明人	ウエスターマン マーク グートショウ パトリック オストランド ポーン		
IPC分类号	C12M1/34 C07K16/26 C07K14/575 G01N33/53 G01N33/543 C12N15/13 C12M1/26 C12N15/16		
CPC分类号	C07K14/47 C07K14/575 C07K16/26 G01N33/566 G01N33/6872 G01N33/74		
FI分类号	C12M1/34.F C07K16/26 C07K14/575 G01N33/53.F G01N33/543.545.A C12N15/13.ZNA C12M1/26 C12N15/16		
F-TERM分类号	4B029/AA07 4B029/AA08 4B029/AA09 4B029/BB15 4B029/BB17 4B029/CC03 4B029/CC08 4B029/FA12 4B029/GA03 4B029/HA01 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/AA50 4H045/BA18 4H045/CA40 4H045/DA30 4H045/DA76 4H045/EA50 4H045/FA74 4H045/FA80 4H045/GA26		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 正人大关 五十嵐弘		
优先权	62/260106 2015-11-25 US 62/263245 2015-12-04 US		
其他公开文献	JP2019500858A		

#### 摘要(译)

与标准对照相比，本发明总体上涉及用于在体外测定中测量生物样品中铁调素水平的试剂盒。该试剂盒可进一步包括使用说明书，使用标签或两者。该试剂盒可用于鉴定患有与铁调素水平升高，铁调蛋白水平降低，铁水平升高，铁水平降低或其组合相关的疾病或病症的个体。