

【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25年12月12日(2013.12.12)

【公表番号】特表2013-508408(P2013-508408A)

【公表日】平成25年3月7日(2013.3.7)

【年通号数】公開・登録公報2013-012

【出願番号】特願2012-535413(P2012-535413)

【国際特許分類】

A 6 1 K	35/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/46	(2006.01)
A 6 1 K	38/22	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/28	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	35/12	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 K	47/46	
A 6 1 K	37/24	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	35/28	

【手続補正書】

【提出日】平成25年10月22日(2013.10.22)

【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】

被験者の冠循環に影響を及ぼす血管の機能不全の有害事象である進行性心筋傷害を治療するための医薬の製造における無菌医薬組成物の使用であって、

前記無菌医薬組成物は、以下のステップを含む方法により調製され：

(a) 第1に、CD34 + 細胞を含む单核細胞の集団を、滅菌状態の被験者から取得するステップ、

(b) 第2に、CD34 + 細胞を含む单核細胞の集団を無菌状態で濃縮し、該細胞の少なくとも70%がCD34 + 細胞を含むようにするステップ、

(c) 第3に、ステップ(a)の少なくとも24時間後に、ステップ(b)で製造された濃縮集団の第1の部分をカテーテルに通過させて以下を確認するステップ：

(i) 前記カテーテルを通過させた少なくとも一部の細胞が、インビトロでCXCR - 4媒介走化活性を有し、かつSDF - 1に応答して遊走すること

(ii) 前記カテーテルを通過させた少なくとも一部の細胞が、インビトロで造血コロニーを形成し得ること

(iii) 前記カテーテルを通過させた少なくとも70%の細胞が、生存可能であること
(d) 第4に、被験者の生存期間の複数の注入日にカテーテルを通して非経口的に投与するために、以下を含む無菌医薬組成物を調製するステップ：

(i) ステップ(b)で製造された濃縮集団の第2の部分であって、CXCR-4媒介走化活性を有し、かつSDF-1に応答して遊走する少なくとも 0.5×10^6 個の強力なCD34+ / CXCR-4+細胞を含むもの、および

(ii) 安定化量の血清、ここでその安定化量が、無菌医薬組成物の容積を基準として少なくとも10%であり、前記第2の部分において、CD34+ / CXCR-4+細胞のCXCR-4媒介走化活性及び造血コロニー形成活性を保持するのに有効な量であるもの

前記医薬は、以下のステップを含む方法により投与され：

(e) 初回注入日に非経口的に投与するステップ、および

(f) 複数の注入日に、必要によりステップ(a)と、ステップ(b)～(d)をこの順序で繰り返して投与し、冠循環に影響を及ぼす進行中の血管の機能不全を治療するステップそれにより、心筋灌流を改善し、被験者の生存期間の間、既存的心筋細胞及びその機能を保護するものである、前記使用。

【請求項2】

ステップ(a)において、細胞集団が急性心筋梗塞の発生後の早期に被験者から取得される、請求項1記載の使用。

【請求項3】

ステップ(a)において、細胞集団が梗塞部位での炎症性サイトカインのカスケード生成のピーク後に被験者から取得される、請求項2記載の使用。

【請求項4】

ステップ(a)において、細胞集団が急性心筋梗塞後の遅い時期に被験者から取得される、請求項1記載の使用。

【請求項5】

ステップ(a)において、細胞集団が急性心筋梗塞後少なくとも15日に被験者から取得される、請求項4記載の使用。

【請求項6】

血管の機能不全が虚血である、請求項1記載の使用。

【請求項7】

虚血が心筋虚血である、請求項6記載の使用。

【請求項8】

血管の機能不全が、急性心筋梗塞後に発症する、請求項1記載の使用。

【請求項9】

初回注入日が第1の時点と第2の時点で定義される特定の時間間隔を含み、また第1の時点が、梗塞部位での炎症性サイトカインのカスケード生成のピーク後であり、および第2の時点が、梗塞部位での心筋の瘢痕形成前である、請求項8記載の使用。

【請求項10】

初回注入日の第1の時点が、梗塞後少なくとも約5日である、請求項9記載の使用。

【請求項11】

治療量が対照群と比較して梗塞周囲境界領域における心筋細胞死、梗塞周囲境界領域における低灌流、梗塞周囲境界領域における冬眠心筋、又はこれらの組み合わせを治療するのに有効な量である、請求項8記載の使用。

【請求項12】

治療量が対照群と比較して梗塞領域の減少、梗塞質量の減少、又はこれらの組み合わせに有効な量である、請求項8記載の使用。

【請求項13】

進行性心筋傷害が急性心筋梗塞後の心筋機能の進行性の低下である、請求項8記載の使用。

【請求項14】

急性心筋梗塞後に発症する冠血管系の血管の機能不全の少なくとも1つの有害事象が、心不全の疾患進行であり、該心不全の疾患進行が、心筋梗塞の再発、重症の不整脈の発症、急性冠動脈症候群の発症、又はこれらの組み合わせを含む請求項1記載の使用。

【請求項15】

進行性心筋傷害が心不全である、請求項1記載の使用。

【請求項16】

カーテルが少なくとも約0.36 mmの内径を持つ、請求項1記載の使用。

【請求項17】

投与がカーテルを通して心筋になされるか、カーテルを通して血管内になされるか、又はこれらの組み合わせでなされる、請求項1記載の使用。

【請求項18】

医薬組成物に少なくとも1つの活性薬剤がさらに含まれ、該活性薬剤が、CXCR - 4媒介走化活性を有し、かつSDF - 1に応答して遊走する強力なCD34+ / CXCR - 4+細胞の亜集団を含むCD34+細胞と、安定化量の血清との双方に適合する、請求項1記載の使用。

【請求項19】

活性薬剤が、サイトカイン、利尿薬、抗不整脈薬、チロシンキナーゼ受容体作動薬、抗狭心症薬、血管作用薬、抗凝血剤、線維素溶解薬および高コレステロール血症薬から構成される群から選択される、請求項18記載の使用。

【請求項20】

チロシンキナーゼ受容体作動薬がヒトニューレグリン1である、請求項19記載の使用。

【請求項21】

第2の注入日が、急性心筋梗塞の発生から少なくとも30日後である、請求項9記載の使用。

【請求項22】

ステップ(a)の単核細胞が骨髄穿刺液の細胞成分である、請求項1記載の使用。

【請求項23】

単核細胞が末梢血の細胞成分である、請求項1記載の使用。

【請求項24】

ステップ(a)が、無菌の単核細胞を複数のアリコットに分ける工程を更に含んでおり、該複数のアリコットの少なくとも1つを、-86°Cで凍結し、液体窒素フリーザーの気相で保存する、請求項1記載の使用。

【請求項25】

心筋虚血が一過性虚血又は慢性心筋虚血である、請求項7記載の使用。

【請求項26】

心筋虚血が梗塞周囲境界領域虚血である、請求項7記載の使用。

【請求項27】

サイトカインが造血幹細胞動員薬である、請求項19記載の使用。

【請求項28】

造血幹細胞動員薬が、G-CSF、GM-CSF、又はこれらの組み合わせである、請求項27記載の使用。

【請求項29】

血管作用薬がアンジオテンシン変換酵素阻害剤である、請求項19記載の使用。

【請求項30】

抗不整脈薬がβ遮断薬である、請求項19記載の使用。

【請求項31】

被験者が血管移植された被験者である、請求項1記載の使用。

【請求項32】

うつ血性心不全の悪化、重症の不整脈の悪化、急性冠動脈症候群の悪化、又はこれらの組み合わせにより、治療がなければ早期死亡に至る、請求項14記載の使用。

【請求項33】

無菌医薬組成物中の治療量の細胞が、CXCR - 4媒介走化活性を有し、かつSDF - 1に応答して遊走する少なくとも 0.5×10^6 個のCD34 + / CXCR - 4 + 細胞を含む、少なくとも1000万個の単離したCD34 + 細胞である、請求項1記載の使用。