

【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】令和1年5月30日(2019.5.30)

【公表番号】特表2018-513388(P2018-513388A)

【公表日】平成30年5月24日(2018.5.24)

【年通号数】公開・登録公報2018-019

【出願番号】特願2017-555636(P2017-555636)

【国際特許分類】

G 0 1 N	33/53	(2006.01)
A 6 1 K	35/28	(2015.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)

【F I】

G 0 1 N	33/53	Y
A 6 1 K	35/28	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/02	
C 1 2 Q	1/02	

【手続補正書】

【提出日】平成31年4月17日(2019.4.17)

【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】

免疫媒介性炎症疾患に罹患する患者における間葉系幹細胞(MSC)の投与に基づく療法に対する臨床応答を予測するための方法であって、

患者由来試料中で、

i) 単球レベル、

ii) T<sub>reg</sub>細胞レベル、

iii) T<sub>reg</sub>細胞に対するCD4<sup>+</sup>T細胞の比(CD4<sup>+</sup>/T<sub>reg</sub>)、及び

iv) T細胞増殖能力

から成る群より選択される少なくとも1つのパラメータを決定することを含み、

- 参照値に対する前記試料中の単球レベルの増加が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示し、

- 参照値に対するT<sub>reg</sub>細胞レベルの減少が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示し、

- 参照値に対する、T<sub>reg</sub>細胞に対するCD4<sup>+</sup>T細胞の比(CD4<sup>+</sup>/T<sub>reg</sub>)の増大が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示し、

- 参照値に対するT細胞増殖能力の増大が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示す、

前記方法。

【請求項2】

MSCの投与に基づく療法を受けるべき免疫媒介性炎症疾患に罹患する患者を選択するための方法であって、

患者由来試料中で、

i) 単球レベル、

ii)  $T_{reg}$  細胞レベル、

iii)  $T_{reg}$  細胞に対する  $CD4^+T$  細胞の比 ( $CD4^+/T_{reg}$ )、及び

iv)  $T$  細胞増殖能力

から成る群より選択される少なくとも1つのパラメータを決定することを含み、

- 参照値に対する前記試料中の単球レベルの増加が、前記患者がMSCの投与に基づく前記療法を受ける候補者であることを示し、

- 参照値に対する  $T_{reg}$  細胞レベルの減少が、前記患者がMSCの投与に基づく前記療法を受ける候補者であることを示し、

- 参照値に対する、 $T_{reg}$  細胞に対する  $CD4^+T$  細胞の比 ( $CD4^+/T_{reg}$ ) の増大が、前記患者がMSCの投与に基づく前記療法を受ける候補者であることを示し、

- 参照値に対する  $T$  細胞増殖能力の増大が、前記患者がMSCの投与に基づく前記療法を受ける候補者であることを示す、

前記方法。

#### 【請求項3】

免疫媒介性炎症疾患に罹患する患者を処置するための療法を選択する方法であって、

患者由来試料中で、

i) 単球レベル、

ii)  $T_{reg}$  細胞レベル、

iii)  $T_{reg}$  細胞に対する  $CD4^+T$  細胞の比 ( $CD4^+/T_{reg}$ )、及び

iv)  $T$  細胞増殖能力

から成る群より選択される少なくとも1つのパラメータを決定することを含み、

- 参照値に対する前記試料中の単球レベルの増加が、MSCの投与に基づく前記療法が前記患者の処置のために選択されることを示し、

- 参照値に対する  $T_{reg}$  細胞レベルの減少が、MSCの投与に基づく前記療法が前記患者の処置のために選択されることを示し、

- 参照値に対する、 $T_{reg}$  細胞に対する  $CD4^+T$  細胞の比 ( $CD4^+/T_{reg}$ ) の増大が、MSCの投与に基づく前記療法が前記患者の処置のために選択されることを示し、

- 参照値に対する  $T$  細胞増殖能力の増大が、MSCの投与に基づく前記療法が前記患者の処置のために選択されることを示す、

前記方法。

#### 【請求項4】

免疫媒介性炎症疾患に罹患する患者におけるMSCの投与に基づく療法に対する臨床応答を予測するため、及び/又はMSCの投与に基づく療法を受けるべき免疫媒介性炎症疾患に罹患する患者を選択するため、及び/又は免疫媒介性炎症疾患に罹患する患者を処置するための療法を選択するための、

i) 単球レベル、

ii)  $T_{reg}$  細胞レベル、

iii)  $T_{reg}$  細胞に対する  $CD4^+T$  細胞の比 ( $CD4^+/T_{reg}$ )、及び

iv)  $T$  細胞増殖能力

から成る群より選択される少なくとも1つのパラメータを決定するのに好適な試薬を含むキットの使用。

#### 【請求項5】

前記免疫媒介性炎症疾患が関節リウマチである、請求項1～3のいずれか1項記載の方法又は請求項4記載の使用。

#### 【請求項6】

前記関節リウマチが不応性である、請求項5記載の方法又は使用。

**【請求項 7】**

MSCが同種異系幹細胞である、請求項1～3のいずれか1項記載の方法又は請求項4記載の使用。

**【請求項 8】**

幹細胞が脂肪組織由来間質幹細胞(ASC)である、請求項7記載の方法又は使用。

**【請求項 9】**

ASCが増殖したASCである、請求項8記載の方法又は使用。

**【請求項 10】**

試料が生物流体又はT細胞を含有する試料である、請求項1～9のいずれか1項記載の方法又は使用。

**【請求項 11】**

MSCを含む、それを必要とする患者における免疫媒介性炎症疾患の処置用医薬組成物であって、

前記患者が、

- 参照値に対する単球レベルの増加、
- 参照値に対する $T_{reg}$ 細胞レベルの減少、
- 参照値に対する $CD4^+/T_{reg}$ 比の増大、
- 参照値に対するT細胞増殖能力の増大

を有する、前記処置用医薬組成物。

**【請求項 12】**

患者が請求項2又は5～10のいずれか1項記載の方法を用いて選択された、請求項1記載の処置用医薬組成物。

**【請求項 13】**

使用が請求項2又は5～10のいずれか1項記載の方法を用いて患者を選択することを含む、請求項11記載の処置用医薬組成物。

**【請求項 14】**

MSCが同種異系幹細胞である、請求項13記載の処置用医薬組成物。

**【請求項 15】**

幹細胞が脂肪組織由来間質幹細胞(ASC)である、請求項11～14のいずれか1項記載の処置用医薬組成物。

**【請求項 16】**

ASCが増殖したASCである、請求項15記載の処置用医薬組成物。

**【請求項 17】**

MSC又は幹細胞に基づく療法が全身的又は局所的に投与される、請求項11～16のいずれか1項記載の処置用医薬組成物。

**【請求項 18】**

前記免疫媒介性炎症疾患が関節リウマチである、請求項11～17のいずれか1項記載の処置用医薬組成物。

**【請求項 19】**

前記関節リウマチが不応性である、請求項18記載の処置用医薬組成物。

**【請求項 20】**

患者が少なくとも1つの生物学的処置に対して不応性である、請求項19記載の処置用医薬組成物。

**【請求項 21】**

前記少なくとも1つの生物学的処置が、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6又はT細胞共刺激阻害剤、又は抗CD20抗体である、請求項20記載の処置用医薬組成物。

**【請求項 22】**

前記TNF- $\alpha$ 阻害剤がアダリムマブ(Humira)、セルトリズマブ(Cimzia)、エタネルセプト(Enbrel)、ゴリムマブ(Simponi)、リツキシマブ(Rituxan)及びインフリキシマブ(Remicade)から成る群より選択されるか、又は前記IL-1阻害剤がアナキンラであるか、又は前記IL

-6阻害剤がトシリズマブであるか、又は前記T細胞共刺激阻害剤がアバタセプト(orencia)であるか、又は前記抗CD20抗体がリツキシマブ(Rituxan)である、請求項21記載の処置用医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0096

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0096】

以下、本発明の実施形態を示す。

(1) 免疫媒介性炎症疾患に罹患する患者における間葉系幹細胞(MSC)の投与に基づく療法に対する臨床応答を予測するための方法であって、

患者由来試料中で、

i) 单球レベル、

ii) T<sub>reg</sub>細胞レベル、

iii) T<sub>reg</sub>細胞に対するCD4<sup>+</sup>T細胞の比(CD4<sup>+</sup>/T<sub>reg</sub>)、及び

iv) T細胞増殖能力

から成る群より選択される少なくとも1つのパラメータを決定することを含み、

- 参照値に対する前記試料中の单球レベルの増加が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示し、

- 参照値に対するT<sub>reg</sub>細胞レベルの減少が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示し、

- 参照値に対する、T<sub>reg</sub>細胞に対するCD4<sup>+</sup>T細胞の比(CD4<sup>+</sup>/T<sub>reg</sub>)の増大が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示し、

- 参照値に対するT細胞増殖能力の増大が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示す、

前記方法。

(2) MSCの投与に基づく療法を受けるべき免疫媒介性炎症疾患に罹患する患者を選択するための方法であって、

患者由来試料中で、

i) 单球レベル、

ii) T<sub>reg</sub>細胞レベル、

iii) T<sub>reg</sub>細胞に対するCD4<sup>+</sup>T細胞の比(CD4<sup>+</sup>/T<sub>reg</sub>)、及び

iv) T細胞増殖能力

から成る群より選択される少なくとも1つのパラメータを決定することを含み、

- 参照値に対する前記試料中の单球レベルの増加が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示し、

- 参照値に対するT<sub>reg</sub>細胞レベルの減少が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示し、

- 参照値に対する、T<sub>reg</sub>細胞に対するCD4<sup>+</sup>T細胞の比(CD4<sup>+</sup>/T<sub>reg</sub>)の増大が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示し、

- 参照値に対するT細胞増殖能力の増大が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示す、

前記方法。

(3) 免疫媒介性炎症疾患に罹患する患者を処置するための療法を選択する方法であって

患者由来試料中で、

i) 单球レベル、

ii) T<sub>reg</sub>細胞レベル、

iii) T<sub>reg</sub>細胞に対するCD4<sup>+</sup>T細胞の比(CD4<sup>+</sup>/T<sub>reg</sub>)、及び

iv) T細胞増殖能力

から成る群より選択される少なくとも1つのパラメータを決定することを含み、

- 参照値に対する前記試料中の単球レベルの増加が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示し、

- 参照値に対する $T_{reg}$ 細胞レベルの減少が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示し、

- 参照値に対する、 $T_{reg}$ 細胞に対するCD4<sup>+</sup>T細胞の比(CD4<sup>+</sup>/ $T_{reg}$ )の増大が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示し、

- 参照値に対するT細胞増殖能力の増大が、MSCの投与に基づく前記療法に対する臨床応答を示す、

前記方法。

(4) 免疫媒介性炎症疾患に罹患する患者におけるMSCの投与に基づく療法に対する臨床応答を予測するため、及び/又はMSCの投与に基づく療法を受けるべき免疫媒介性炎症疾患に罹患する患者を選択するため、及び/又は免疫媒介性炎症疾患に罹患する患者を処置するための療法を選択するための、

i) 単球レベル、

ii)  $T_{reg}$ 細胞レベル、

iii)  $T_{reg}$ 細胞に対するCD4<sup>+</sup>T細胞の比(CD4<sup>+</sup>/ $T_{reg}$ )、及び

iv) T細胞増殖能力

から成る群より選択される少なくとも1つのパラメータを決定するのに好適な試薬を含むキットの使用。

(5) 前記免疫媒介性炎症疾患が関節リウマチである、(1)～(3)のいずれか1記載の方法又は(4)記載の使用。

(6) 前記関節リウマチが不応性である、(5)記載の方法又は使用。

(7) MSCが同種異系幹細胞である、(1)～(3)のいずれか1記載の方法又は(4)記載の使用。

(8) 幹細胞が脂肪組織由来間質幹細胞(ASC)である、(7)記載の方法又は使用。

(9) ASCが増殖したASCである、(8)記載の方法又は使用。

(10) 試料が生物流体又はT細胞を含有する試料である、(1)～(9)のいずれか1記載の方法又は使用。

(11) それを必要とする患者における免疫媒介性炎症疾患の処置における使用ためのMSCであって、

前記患者が、

- 参照値に対する単球レベルの増加、

- 参照値に対する $T_{reg}$ 細胞レベルの減少、

- 参照値に対するCD4<sup>+</sup>/ $T_{reg}$ 比の増大、

- 参照値に対するT細胞増殖能力の増大

を有する、前記MSC。

(12) 患者が(2)又は(5)～(10)のいずれか1記載の方法を用いて選択された、(11)記載の使用のためのMSC。

(13) 使用が(2)又は(5)～(10)のいずれか1記載の方法を用いて患者を選択することを含む、(11)記載の使用のためのMSC。

(14) MSCが同種異系幹細胞である、(13)記載の使用のためのMSC。

(15) 幹細胞が脂肪組織由来間質幹細胞(ASC)である、(11)～(14)のいずれか1記載の使用のためのMSC。

(16) ASCが増殖したASCである、(15)記載の使用のためのMSC。

(17) MSC又は幹細胞に基づく療法が全身的又は局所的に投与される、(11)～(16)のいずれか1記載の使用のためのMSC。

(18) 前記免疫媒介性炎症疾患が関節リウマチである、(11)～(17)のいずれか1記載の使用のためのMSC。

(19) 前記関節リウマチが不応性である、(18)記載の使用のためのMSC。

(20) 患者が少なくとも1つの生物学的処置に対して不応性である、(19)記載の使用のためのMSC。

(21) 前記少なくとも1つの生物学的処置が、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6又はT細胞共刺激阻害剤、又は抗CD20抗体である、(20)記載の使用のためのMSC。

(22) 前記TNF- $\alpha$ 阻害剤がアダリムマブ(Humira)、セルトリズマブ(Cimzia)、エタネルセプト(Enbrel)、ゴリムマブ(Simponi)、リツキシマブ(Rituxan)及びインフリキシマブ(Remicade)から成る群より選択されるか、又は前記IL-1阻害剤がアナキンラであるか、又は前記IL-6阻害剤がトシリズマブであるか、又は前記T細胞共刺激阻害剤がアバセプト(avantica)であるか、又は前記抗CD20抗体がリツキシマブ(Rituxan)である、(21)記載の使用のためのMSC。

本発明の様々な実施形態は、本明細書に記載の発明を限定するものではなく、例示すると取られるべき以下の実施例によって例示される。