

【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28年1月28日 (2016.1.28)

【公表番号】特表2015-500810(P2015-500810A)

【公表日】平成27年1月8日 (2015.1.8)

【年通号数】公開・登録公報2015-002

【出願番号】特願2014-544956(P2014-544956)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/12 (2015.01)

C 1 2 N 5/077 (2010.01)

A 6 1 K 35/36 (2015.01)

A 6 1 K 35/44 (2015.01)

A 6 1 K 35/39 (2015.01)

A 6 1 K 35/407 (2015.01)

A 6 1 K 35/34 (2015.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/16 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 35/12

C 1 2 N 5/00 2 0 2 G

A 6 1 K 35/36

A 6 1 K 35/44

A 6 1 K 35/39

A 6 1 K 35/407

A 6 1 K 35/34

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	17/06	

【手続補正書】**【提出日】**平成27年11月30日(2015.11.30)**【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】**

哺乳動物患者における使用に好適な医薬調製物であって、少なくとも 10^6 個の間葉系間質細胞と薬学的に許容し得る担体とを含む医薬調製物であり、前記間葉系間質細胞が、10 回目の倍加までに前記細胞の 25 % 未満が細胞死、老化又は非 MSC 細胞への分化を受けている状態で、細胞培養中で少なくとも 10 回の集団倍加を受けるための複製能力を有する、医薬調製物。

【請求項 2】

少なくとも 10^6 個の間葉系間質細胞と薬学的に許容し得る担体とを含む医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞が、血管芽細胞から分化する、医薬調製物。

【請求項 3】

少なくとも 10^9 個の間葉系間質細胞を含む低温細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、10 回目の倍加までに前記細胞の 25 % 未満が細胞死、老化又は線維芽細胞への分化を受けている状態で、細胞培養中で少なくとも 10 回の集団倍加を受けるための複製能力を有する、低温細胞バンク。

【請求項 4】

少なくとも 10^6 個の間葉系間質細胞と 1 % 未満の任意の他の細胞型とを含む精製細胞調製物であって、前記間葉系間質細胞が、10 回目の倍加までに前記細胞の 25 % 未満が細胞死、老化又は非 MSC 細胞への分化を受けている状態で、細胞培養中で少なくとも 10 回の前記集団倍加を受けるための複製能力を有する、精製細胞調製物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の調製物又は細胞バンクであって、前記調製物又はバンクの前記間葉系間質細胞の全てが、共通の多能性幹細胞ソースから生体外で分化し、したがって、HLA 遺伝子型的に同一である、調製物又は細胞バンク。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞の少なくとも 60 % が、マーカー CD 73、CD 90、CD 105、CD 13、CD 29、CD 44、CD 166 及び HLA - ABC が陽性である、調製物又は細胞バンク。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、8 kb よりも長い平均末端制限酵素断片長さ (TRF) を有する、調製物又は細胞バンク。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の調製物又は細胞バンクであって、(i) 細胞周期調節及び細胞老化、(ii) 細胞エネルギー及び / 又は脂質代謝、及び (iii) アポトーシスの 1 つ以上に関与するタンパク質の 5 回の集団倍加を受けている、前記間葉系間質細胞が、骨髄から誘導された間葉系間質細胞に対して、統計的に有意な減少した含量及び / 又は酵素活性を有する、調製物又は細胞バンク。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、培養中において 10 回の集団倍加にわたって 5,000,000 を超える、フローサイトメトリーによって測定される前方散乱光値を有する細胞において、75 % 超の増加を受けない、調製物又は細胞バンク。

【請求項 10】

請求項 1、2 および 4 ~ 9 のいずれか一項に記載の調製物であって、前記間葉系間質細胞がヒト細胞であり、前記調製物は、ヒト患者への投与に好適であるように本質的にパイロジェンフリーかつ病原体フリーである、調製物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、約 27 日以内、より好ましくは、約 26 日未満、好ましくは 25 日未満、より好ましくは約 24 日未満、更により好ましくは約 23 日未満、更により好ましくは約 22 日未満、又はそれ未満で、少なくとも 10 回の集団倍加を受けることが可能である、調製物又は細胞バンク。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、ヒト細胞である、調製物又は細胞バンク。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の調製物又は細胞バンクであって、(i) 前記間葉系間質細胞の少なくとも 50 % が、CD 105、CD 73 及び CD 90 の全てが陽性であり；(ii) 前記間葉系間質細胞の少なくとも 50 % が、CD 10、CD 24、IL - 11、AIRE - 1、ANG - 1、CXCL 1、CD 105、CD 73、CD 90、CD 13、CD 29、CD 44、CD 166、CD 274、及び HLA - ABC の全てが陽性であり、及び / 又は (iii) 前記間葉系間質細胞の 5 % 以下又は 10 % 以下が、CD 31、CD 34、CD 45、CD 133、FGFR 2、CD 271、Stro - 1、CXCR 4、又は TLR 3 が陽性である、調製物又は細胞バンク。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、同じ数の骨髄由来間葉系間質細胞の前記効力よりも大きい、免疫調節アッセイにおける免疫調節効力を有する、調製物又は細胞バンク。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれかに記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、1 0 回の集団倍加後に、出芽増殖能の約 5 0 % ~ 1 0 0 % を保持する、調製物又は細胞バンク。

【請求項 1 6】

間葉系間質細胞を生成するための方法であって、血管芽細胞の分化が間葉系間質細胞を生成する条件下で血管芽細胞を培養する工程を含む、方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の方法であって、前記血管芽細胞が、マトリックス上でフィーダーフリー条件下で培養され、前記マトリックスが、ラミニン、フィブロネクチン、ビトロネクチン、プロテオグリカン、エンタクチン、コラーゲン、コラーゲン I、コラーゲン IV、硫酸ヘパラン、マトリゲル（エンゲルプレス・ホルム・スウォーム（EHS）マウスの肉腫細胞から得た可溶性調製物）、ヒト基底膜抽出物、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、前記マトリックスが、形質転換増殖因子（TGF-）、上皮細胞増殖因子（EGF）、インスリン様増殖因子 1、ウシ線維芽細胞増殖因子（bFGF）、及び血小板由来増殖因子（PDGF）の 1 つ以上をさらに含む、方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 6 または 1 7 に記載の方法であって、前記間葉系間質細胞が、ヒト細胞である、方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法によって得られる間葉系間質細胞の調製物。

【請求項 2 0】

ヒト患者の治療において使用するための医薬調製物であって、請求項 1、2 および 4 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の間葉系間質細胞の調製物を含む、医薬調製物。

【請求項 2 1】

ヒト患者の治療において使用するための医薬調製物であって、請求項 1 9 に記載の間葉系間質細胞の調製物を含む、医薬調製物。

【請求項 2 2】

免疫または炎症の疾患または障害の治療において使用するための、請求項 2 0 または 2 1 に記載の医薬調製物。

【請求項 2 3】

請求項 2 0 または 2 1 に記載の医薬調製物であって、多発性硬化症、全身性硬化症、血液癌、心筋梗塞、器官移植拒絶、慢性同種移植片腎炎、肝硬変、肝不全、心不全、GvHD、脛骨骨折、左室機能不全、白血病、骨髄異形成症候群、クローン病、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、骨形成不全、ホモ接合性家族性低コレステロール血症、半月板切除後の処置、成人性歯周炎、重篤な心筋虚血症を有する患者における脈管形成、脊髄損傷、骨異形成症、重度の虚血下肢、糖尿病性足部疾患、原発性シェーグレン症候群、骨関節炎、軟骨欠損、蹄葉炎、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、心臓手術、全身性エリテマトーデス、生体腎同種移植、非悪性赤血球障害、熱傷、放射線熱傷、パーキンソン病、微小骨折、水疱性表皮剥離症、重度の冠動脈虚血、突発性拡張心筋症、大腿骨骨頭壊死、ループス腎炎、骨空隙欠損、虚血性脳卒中、卒中後、急性放射線症候群、肺疾患、関節炎、骨再生、ブドウ膜炎又はこれらの組み合わせを治療することでの使用のためのものである、医薬調製物。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 1 5 および 1 9 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、有糸分裂不活性化間葉系間質細胞である、調製物又は細胞バンク。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

本発明は、細胞分裂回数が増加しているにもかかわらず、効力を維持するMSCの調節物を産生する血管芽細胞を培養する方法を含む。本発明の間葉系間質細胞の医薬調製物は、このような投与を必要とする哺乳動物宿主に投与する場合、改善された治療特性を示す。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

哺乳動物患者における使用に好適な医薬調製物であって、少なくとも 10^6 個の間葉系間質細胞と薬学的に許容し得る担体とを含む医薬調製物であり、前記間葉系間質細胞が、10回目の倍加までに前記細胞の25%未満が細胞死、老化又は非MSC細胞への分化を受けている状態で、細胞培養中で少なくとも10回の集団倍加を受けるための複製能力を有する、医薬調製物。

(項目2)

哺乳動物患者における使用に好適な医薬調製物であって、少なくとも 10^6 個の間葉系間質細胞と薬学的に許容し得る担体とを含む医薬調製物であり、前記間葉系間質細胞が、5回目の継代までに前記細胞の25%未満が細胞死、老化又は線維芽細胞への分化を受けている状態で、細胞培養中で少なくとも5回の前記継代を受けるための複製能力を有する、医薬調製物。

(項目3)

少なくとも 10^6 個の間葉系間質細胞と薬学的に許容し得る担体とを含む医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞が、血管芽細胞から分化する、医薬調製物。

(項目4)

少なくとも 10^8 個の間葉系間質細胞を含む低温細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、10回目の倍加までに前記細胞の25%未満が細胞死、老化又は線維芽細胞への分化を受けている状態で、細胞培養中で少なくとも10回の集団倍加を受けるための複製能力を有する、低温細胞バンク。

(項目5)

少なくとも 10^6 個の間葉系間質細胞と1%未満の任意の他の細胞型とを含む精製細胞集団であって、前記間葉系間質細胞が、10回目の倍加までに前記細胞の25%未満が細胞死、老化又は非MSC細胞への分化を受けている状態で、細胞培養中で少なくとも10回の前記集団倍加を受けるための複製能力を有する、精製細胞集団。

(項目6)

項目1～5のいずれか一項に記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、胚性幹細胞系又は誘導多能性幹細胞系などの多能性幹細胞ソースから分化する、調製物又は細胞バンク。

(項目7)

項目6に記載の調製物又は細胞バンクであって、前記調製物又はバンクの前記間葉系間質細胞の全てが、共通の多能性幹細胞ソースから分化する、調製物又は細胞バンク。

(項目8)

項目6に記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、前記間葉系間質細胞の数に増殖するために培養中で継代され、20回未満の集団倍加後に培養から単離された多能性幹細胞ソースから分化する、調製物又は細胞バンク。

(項目9)

項目1～5のいずれか一項に記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、HLAに遺伝子型で同一である、調製物又は細胞バンク。

(項目10)

項目1～5のいずれか一項に記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、ゲノム的に同一である、調製物又は細胞バンク。

(項目 1 1)

項目 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞の少なくとも 3 0 % が、C D 1 0 が陽性である、調製物又は細胞バンク。

(項目 1 2)

項目 1 1 に記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞の少なくとも 6 0 % が、マーカー C D 7 3、C D 9 0、C D 1 0 5、C D 1 3、C D 2 9、C D 4 4、C D 1 6 6 及び H L A - A B C が陽性である、調製物又は細胞バンク。

(項目 1 3)

項目 1 ～ 5 又は 1 1 のいずれか一項に記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞の 3 0 % 未満が、マーカー C D 3 1、C D 3 4、C D 4 5、C D 1 3 3、F G F R 2、C D 2 7 1、S t r o - 1、C X C R 4 及び T L R 3 が陽性である、調製物又は細胞バンク。

(項目 1 4)

項目 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、2 5 日未満の細胞培養中で少なくとも 1 0 回の集団倍加を受けるための複製速度を有する、調製物又は細胞バンク。

(項目 1 5)

項目 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、8 k b よりも長い平均末端制限酵素断片長さ (T R F) を有する、調製物又は細胞バンク。

(項目 1 6)

項目 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の調製物又は細胞バンクであって、(i) 細胞周期調節及び細胞老化、(i i) 細胞エネルギー及び / 又は脂質代謝、及び (i i i) アポトーシスの 1 つ以上に関するタンパク質の 5 回の集団倍加を受けている、前記間葉系間質細胞が、骨髄から誘導された間葉系間質細胞に対して、統計的に有意な減少した含量及び / 又は酵素活性を有する、調製物又は細胞バンク。

(項目 1 7)

項目 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、骨髄から誘導された間葉系間質細胞調製物に対して、細胞骨格及びそれに関連する細胞動態に関するタンパク質の統計的に有意な増加した含量及び / 又は酵素活性を有する、調製物又は細胞バンク。

(項目 1 8)

項目 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、培養中において 1 0 回の集団倍加にわたって 5 , 0 0 0 , 0 0 0 を超える、フローサイトメトリーによって測定される前方散乱光値を有する細胞において、7 5 % 超の増加を受けない、調製物又は細胞バンク。

(項目 1 9)

項目 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の調製物又は細胞バンクであって、前記間葉系間質細胞が、休止状態において、骨髄又は脂肪組織から誘導される間葉系間質細胞によって、休止状態で発現される I L - 6 m R N A レベルの 1 0 % 未満である、インターロイキン - 6 をコード化する m R N A を発現する、調製物又は細胞バンク。

(項目 2 0)

項目 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の調製物であって、ヒト患者への投与に好適である、調製物。

(項目 2 1)

項目 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の調製物であって、非ヒト獣医動物への投与に好適である、調製物。

(項目 2 2)

間葉系間質細胞を含む医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞が、少なくとも 1 0 回の集団倍加を受けることが可能であり、前記 1 0 回の集団倍加が、約 2 7 日以内、より好

ましくは、約 2 6 日未満、好ましくは 2 5 日未満、より好ましくは約 2 4 日未満、更により好ましくは約 2 3 日未満、更により好ましくは約 2 2 日未満、又はそれ未満で生じる、医薬調製物。

(項目 2 3)

間葉系間質細胞を含む医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞が、少なくとも 1 5 回の集団倍加を受けることが可能である、医薬調製物。

(項目 2 4)

項目 2 3 に記載の医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞が、少なくとも 2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、4 5、5 0 回又はそれを超える回数の集団倍加を受けることが可能である、医薬調製物。

(項目 2 5)

間葉系間質細胞を含む医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞が、培養中で、少なくとも 1 5 回の集団倍加、少なくとも 2 0 回の集団倍加、又は少なくとも 2 5 回の集団倍加を受けることが可能である、医薬調製物。

(項目 2 6)

項目 2 2 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞が、血管芽細胞の生体外分化によって産生される、医薬調製物。

(項目 2 7)

項目 2 2 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞が、霊長類細胞又はその他の哺乳動物細胞である、医薬調製物。

(項目 2 8)

項目 2 2 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞が、ヒト細胞である、医薬調製物。

(項目 2 9)

項目 2 3 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、前記 1 5 回の集団倍加が、約 3 5 日以内、より好ましくは、約 3 4 日以内、好ましくは 3 3 日以内、より好ましくは 3 2 日以内、更により好ましくは 3 1 日以内、又は更により好ましくは約 3 0 以内で生じる、医薬調製物。

(項目 3 0)

項目 2 2 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、前記調製物が、約 1 0 % 未満、9 % 未満、8 % 未満、7 % 未満、6 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、1 % 未満、0 . 9 % 未満、0 . 8 % 未満、0 . 7 % 未満、0 . 6 % 未満、0 . 5 % 未満、0 . 4 % 未満、0 . 3 % 未満、0 . 2 % 未満、0 . 1 % 未満、0 . 0 9 % 未満、0 . 0 8 % 未満、0 . 0 7 % 未満、0 . 0 6 % 未満、0 . 0 5 % 未満、0 . 0 4 % 未満、0 . 0 3 % 未満、0 . 0 2 % 未満、0 . 0 1 % 未満、0 . 0 0 9 % 未満、0 . 0 0 8 % 未満、0 . 0 0 7 % 未満、0 . 0 0 6 % 未満、0 . 0 0 5 % 未満、0 . 0 0 4 % 未満、0 . 0 0 3 % 未満、0 . 0 0 2 % 未満、0 . 0 0 1 % 未満、0 . 0 0 0 9 % 未満、0 . 0 0 0 8 % 未満、0 . 0 0 0 7 % 未満、0 . 0 0 0 6 % 未満、0 . 0 0 0 5 % 未満、0 . 0 0 0 4 % 未満、0 . 0 0 0 3 % 未満、0 . 0 0 0 2 % 未満、又は 0 . 0 0 0 1 % 未満の多能性細胞を含む、医薬調製物。

(項目 3 1)

項目 2 2 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、前記調製物が、多能性細胞を含まない、医薬調製物。

(項目 3 2)

項目 2 2 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、前記調製物が、少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、又は 1 0 0 % の間葉系間質細胞を含む、医薬調製物。

(項目 3 3)

項目 2 2 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞の少なくとも 5 0 % が、(i) C D 1 0、C D 2 4、I L - 1 1、A I R E - 1、A N G - 1

、C X C L 1、C D 1 0 5、C D 7 3 及び C D 9 0 の少なくとも1つ；(i i) C D 1 0
、C D 2 4、I L - 1 1、A I R E - 1、A N G - 1、C X C L 1、C D 1 0 5、C D 7
3、C D 9 0、C D 1 0 5、C D 1 3、C D 2 9、C D 4 4、C D 1 6 6、C D 2 7 4、
及び H L A - A B C の少なくとも1つ；(i i i) C D 1 0 5、C D 7 3 及び / 又は C D
9 0 若しくは(i v) これらの任意の組み合わせが陽性である、医薬調製物。

(項目 3 4)

項目 2 2 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞の少
なくとも50%が、(i) C D 1 0 5、C D 7 3 及び / 又は C D 9 0 の少なくとも2つ、
(i i) C D 1 0、C D 2 4、I L - 1 1；A I R E - 1、A N G - 1、C X C L 1、C
D 1 0 5、C D 7 3 及び C D 9 0 の少なくとも2つ；若しくは(i i i) C D 1 0、C D
2 4、I L - 1 1、A I R E - 1、A N G - 1、C X C L 1、C D 1 0 5、C D 7 3、C
D 9 0、C D 1 0 5、C D 1 3、C D 2 9、C D 4 4、C D 1 6 6、C D 2 7 4、及び H
L A - A B C の全てが陽性である、医薬調製物。

(項目 3 5)

項目 2 2 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、(i) 前記間葉系間質細胞
の少なくとも50%が、C D 1 0 5、C D 7 3 及び C D 9 0 の全てが陽性であり；(i
i) 前記間葉系間質細胞の少なくとも50%が、C D 1 0、C D 2 4、I L - 1 1、A I
R E - 1、A N G - 1、C X C L 1、C D 1 0 5、C D 7 3、C D 9 0、C D 1 0 5、C
D 1 3、C D 2 9、C D 4 4、C D 1 6 6、C D 2 7 4、及び H L A - A B C の全てが陽
性であり、及び / 又は(i i i) 前記間葉系間質細胞の5%以下又は10%以下が、C D
3 1、C D 3 4、C D 4 5、C D 1 3 3、F G F R 2、C D 2 7 1、S t r o - 1、C X
C R 4、又は T L R 3 が陽性である、医薬調製物。

(項目 3 6)

項目 3 2、3 3 又は 3 4 に記載の医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞の少なくと
も60%、70%、80%又は90%が、(i) C D 1 0 5、C D 7 3 及び C D 9 0 の1
つ以上；(i i) C D 1 0、C D 2 4、I L - 1 1；A I R E - 1、A N G - 1、C X C
L 1、C D 1 0 5、C D 7 3 及び C D 9 0 の1つ以上；若しくは(i i) C D 1 0、C D
2 4、I L - 1 1、A I R E - 1、A N G - 1、C X C L 1、C D 1 0 5、C D 7 3、C
D 9 0、C D 1 0 5、C D 1 3、C D 2 9、C D 4 4、C D 1 6 6、C D 2 7 4、及び H
L A - A B C の1つ以上が陽性である、医薬調製物。

(項目 3 7)

項目 2 2 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、これを必要とする対象に
おいて不必要な免疫応答を治療するために有効な間葉系間質細胞の量を含む、医薬調製物
。

(項目 3 8)

項目 2 2 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、これを必要とする受容者
への移植のための他の細胞、組織又は器官を更に含む、医薬調製物。

(項目 3 9)

項目 3 8 に記載の医薬調製物であって、前記他の細胞又は組織が、R P E 細胞、皮膚細胞
、角膜細胞、膵細胞、肝細胞、心細胞又は前記細胞のいずれかを含む組織である、医薬
調製物。

(項目 4 0)

項目 2 2 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞が、
骨髓から誘導されず、免疫調節アッセイにおける前記調製物の前記効力が、骨髓由来間葉
系間質細胞の調製物の前記効力よりも大きい、医薬調製物。

(項目 4 1)

項目 4 0 に記載の医薬調製物であって、前記効力が、E C 5 0 用量を決定する免疫調節
アッセイによってアッセイされる、医薬調製物。

(項目 4 2)

項目 2 2 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、前記調製物が、10回の

集団倍加後に、その増殖能の約 50 % ~ 100 % を保持する、医薬調製物。

(項目 43)

項目 22 ~ 42 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞が、多能性細胞から直接的に誘導されず、前記間葉系間質細胞が、(a)凝集しないか、又は多能性細胞から直接的に誘導された間葉系間質細胞よりも少ない量で実質的に凝集し；(b)多能性細胞から直接的に誘導された間葉系間質細胞と比較して、分裂する場合、より容易に分散し；(c)等しい数の多能性細胞から出発する場合、多能性細胞から直接的に誘導された間葉系間質細胞よりも数が多く；及び/又は(d)多能性細胞から直接的に誘導された間葉系間質細胞よりも早期に特徴的な間葉系細胞表面マーカーを獲得する、医薬調製物。

(項目 44)

項目 1 ~ 43 のいずれか一項に記載の調製物であって、前記間葉系間質細胞が哺乳動物細胞である、調製物。

(項目 45)

項目 1 ~ 43 のいずれか一項に記載の調製物であって、前記間葉系間質細胞が、ヒト、イヌ、ウシ、非ヒト霊長類、ネズミ、ネコ又はウマ細胞である、調製物。

(項目 46)

間葉系間質細胞を生成するための方法であって、間葉系間質細胞を生じる条件下で血管芽細胞を培養する工程を含む、方法。

(項目 47)

項目 46 に記載の方法であって、前記血管芽細胞が、フィーダーフリー条件下で培養される、方法。

(項目 48)

項目 46 又は 47 に記載の方法であって、前記血管芽細胞が、マトリックス上で平板培養される、方法。

(項目 49)

項目 48 に記載の方法であって、前記マトリックスが、形質転換増殖因子 (T G F -)、上皮細胞増殖因子 (E G F)、インスリン様増殖因子 1、ウシ線維芽細胞増殖因子 (b F G F)、及び/又は血小板由来増殖因子 (P D G F) の 1 つ以上を含む、方法。

(項目 50)

項目 48 又は 49 に記載の方法であって、前記マトリックスが、ラミニン、フィブロネクチン、ビトイロネクチン、プロテオグリカン、エンタクチン、コラーゲン、コラーゲン I、コラーゲン IV、硫酸ヘパラン、マトリゲル (エンゲルプレス - ホルム - スウォーム (E H S) マウスの肉腫細胞から得た可溶性調製物)、ヒト基底膜抽出物、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、方法。

(項目 51)

項目 48 ~ 50 のいずれか一項に記載の方法であって、前記マトリックスが、エンゲルプレス - ホルム - スウォームマウスの肉腫細胞から得た可溶性調製物を含む、方法。

(項目 52)

項目 46 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法であって、前記間葉系間質細胞が、哺乳動物細胞である、方法。

(項目 53)

項目 46 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法であって、前記間葉系間質細胞が、ヒト、イヌ、ウシ、非ヒト霊長類、ネズミ、ネコ又はウマ細胞である、方法。

(項目 54)

項目 46 ~ 53 のいずれか一項に記載の方法であって、前記血管芽細胞が、 M E M を含む培地中で培養される、方法。

(項目 55)

項目 46 ~ 54 のいずれか一項に記載の方法であって、前記血管芽細胞が、血清又は血清代替品を含む培地中で培養される、方法。

(項目 5 6)

項目 4 6 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の方法であって、前記血管芽細胞が、0 %、0 . 1 ~ 0 . 9 %、1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、1 1 %、1 2 %、1 3 %、1 4 %、1 5 %、1 6 %、1 7 %、1 8 %、1 9 %、又は 2 0 % のウシ胎児血清で補充された M E M を含む培地中で培養される、方法。

(項目 5 7)

項目 4 6 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の方法であって、前記血管芽細胞が、少なくとも約 1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9 又は 3 0 日間、前記マトリックス上で培養される、方法。

(項目 5 8)

項目 4 6 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の方法であって、前記血管芽細胞が、多能性細胞から分化する、方法。

(項目 5 9)

項目 5 8 に記載の方法であって、前記多能性細胞が、i P S 細胞又は割球から産生された多能性細胞である、方法。

(項目 6 0)

項目 5 8 に記載の方法であって、前記多能性細胞が、ヒト胚を破壊することなく、1 つ以上の割球から誘導される、方法。

(項目 6 1)

項目 5 8 に記載の方法であって、前記血管芽細胞が、(a) 多能性細胞を培養し、細胞のクラスタを形成する工程を含む方法によって、前記多能性細胞から分化する、方法。

(項目 6 2)

項目 4 6 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法であって、前記多能性細胞が、血管内皮細胞増殖因子 (V E G F) 及び / 又は骨形態形成タンパク質 4 (B M P - 4) の存在下で培養される、方法。

(項目 6 3)

項目 6 1 に記載の方法であって、工程 (a) における前記多能性細胞が、血管内皮細胞増殖因子 (V E G F) 及び / 又は骨形態形成タンパク質 4 (B M P - 4) の存在下で培養される、方法。

(項目 6 4)

項目 6 2 に記載の方法であって、前記 V E G F 及び B M P - 4 が、細胞培養の開始の 0 ~ 4 8 時間以内に前記多能性細胞培養に添加され、前記 V E G F が任意選択で 2 0 ~ 1 0 0 n m / m L の濃度で添加され、前記 B M P - 4 が、任意選択で 1 5 ~ 1 0 0 n g / m L の濃度で添加される、方法。

(項目 6 5)

項目 6 3 に記載の方法であって、前記 V E G F 及び B M P - 4 が、前記細胞培養の開始の 0 ~ 4 8 時間以内に前記工程 (a) の細胞培養に添加され、前記 V E G F が任意選択で 2 0 ~ 1 0 0 n m / m L の濃度で添加され、前記 B M P - 4 が、任意選択で 1 5 ~ 1 0 0 n g / m L の濃度で添加される、方法。

(項目 6 6)

項目 6 1 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法であって、前記血管芽細胞が、(b) 前記細胞のクラスタの血管芽細胞への前記分化を誘導するのに十分な量の少なくとも 1 つの増殖因子の存在下で、前記細胞のクラスタを培養する工程を更に含む方法によって、多能性細胞から分化する、方法。

(項目 6 7)

項目 6 6 に記載の方法であって、工程 (b) において添加される前記少なくとも 1 つの増殖因子が、1 つ以上の塩基性線維芽細胞増殖因子 (b F G F)、血管内皮細胞増殖因子 (V E G F)、骨形態形成タンパク質 4 (B M P - 4)、幹細胞因子 (S C F)、F l t 3 L (F L)、トロンプロポイエチン (T P O)、及び / 又は t P T D - H O X B 4 の 1 つ以上を含む、方法。

(項目 6 8)

項目 6 6 に記載の方法であって、工程 (b) において添加される前記少なくとも 1 つの増殖因子が、約 2 0 ~ 2 5 n g / m l の塩基性線維芽細胞増殖因子 (b F G F)、約 2 0 ~ 1 0 0 n g / m l の血管内皮細胞増殖因子 (V E G F)、約 1 5 ~ 1 0 0 n g / m l の骨形態形成タンパク質 4 (B M P - 4)、約 2 0 ~ 5 0 n g / m l の幹細胞因子 (S C F)、約 1 0 ~ 5 0 n g / m l の F l t 3 L (F L)、約 2 0 ~ 5 0 n g / m l のトロノポロイエチン (T P O)、及び / 又は 1 . 5 ~ 5 U / m l の t P T D - H O X B 4 の 1 つ以上を含む、方法。

(項目 6 9)

項目 6 6 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の方法であって、工程 (b) において任意選択で添加される前記少なくとも 1 つの増殖因子の 1 つ以上が、工程 (a) の前記開始から 3 6 ~ 6 0 時間以内又は 4 0 ~ 4 8 時間以内に前記培養に添加される、方法。

(項目 7 0)

項目 6 9 に記載の方法であって、工程 (b) において添加される前記少なくとも 1 つの増殖因子の 1 つ以上が、工程 (a) の前記開始から 4 8 ~ 7 2 時間以内に前記培養に添加される、方法。

(項目 7 1)

項目 6 6 に記載の方法であって、工程 (b) において添加される前記少なくとも 1 つの因子が、b F G F、V E G F、B M P - 4、S C F 及び / 又は F L の 1 つ以上を含む、方法。

(項目 7 2)

項目 6 6 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法であって、(c) 前記細胞のクラスタを、任意選択で単一細胞に解離する工程を更に含む、方法。

(項目 7 3)

項目 6 6 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法であって、(d) 前記血管芽細胞を少なくとも 1 つの追加の増殖因子を含む培地中で培養する工程を更に含み、前記少なくとも 1 つの追加の増殖因子が、前記血管芽細胞を活発に増殖させるのに十分な量で存在する、方法。

(項目 7 4)

項目 7 3 に記載の方法であって、工程 (d) における前記少なくとも 1 つの追加の増殖因子が、インスリン、トランスフェリン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F)、インターロイキン - 3 (I L - 3)、インターロイキン - 6 (I L - 6)、顆粒球コロニー刺激因子 (G - C S F)、エリスロポイエチン (E P O)、幹細胞因子 (S C F)、血管内皮細胞増殖因子 (V E G F)、骨形態形成タンパク質 4 (B M P - 4)、及び / 又は t P T D - H O X B 4 の 1 つ以上を含む、方法。

(項目 7 5)

項目 7 3 に記載の方法であって、工程 (d) における前記少なくとも 1 つの追加の増殖因子が、約 1 0 ~ 1 0 0 μ g / m l のインスリン、約 2 0 0 ~ 2 , 0 0 0 μ g / m l のトランスフェリン、約 1 0 ~ 5 0 n g / m l の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F)、約 1 0 ~ 2 0 n g / m l のインターロイキン - 3 (I L - 3)、約 1 0 ~ 1 0 0 0 n g / m l のインターロイキン - 6 (I L - 6)、約 1 0 ~ 5 0 n g / m l の顆粒球コロニー刺激因子 (G - C S F)、3 ~ 5 0 U / m l のエリスロポイエチン (E P O)、約 2 0 ~ 2 0 0 n g / m l の幹細胞因子 (S C F)、約 2 0 ~ 2 0 0 n g / m l の血管内皮細胞増殖因子 (V E G F)、約 1 5 ~ 1 5 0 n g / m l の骨形態形成タンパク質 4 (B M P - 4)、及び / 又は約 1 . 5 ~ 1 5 U / m l の t P T D - H O X B 4 の 1 つ以上を含む、方法。

(項目 7 6)

項目 6 1 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の方法であって、工程 (a)、(b)、(c) 及び / 又は (d) における前記培地が、無血清培地である、方法。

(項目 7 7)

項目 4 6 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の方法であって、少なくとも 8 , 0 0 0 万個、8 , 5 0 0 万個、9 , 0 0 0 万個、9 , 5 0 0 万個、1 億個、1 億 2 , 5 0 0 万個、又は 1 億 5 , 0 0 0 万個の間葉系間質細胞が生成される、方法。

(項目 7 8)

項目 4 6 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の方法であって、前記血管芽細胞が、前記多能性細胞の分化を誘導し始めて少なくとも 1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7 又は 1 8 日後に採取される、方法。

(項目 7 9)

項目 4 6 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の方法であって、前記間葉系間質細胞が、前記多能性細胞の分化を誘導し始めて少なくとも 2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、4 8、4 9 又は 5 0 日で生成される、方法。

(項目 8 0)

項目 4 6 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の方法であって、前記方法が、培養の約 1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、又は 3 5 日以内に、約 2 0 0 , 0 0 0 個の血管芽細胞から生成される少なくとも 8 , 0 0 0 万個、8 , 5 0 0 万個、9 , 0 0 0 万個、9 , 5 0 0 万個、1 億個、1 億 2 , 5 0 0 万個、又は 1 億 5 , 0 0 0 万個の間葉系間質細胞が生成されることをもたらす、方法。

(項目 8 1)

項目 4 6 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法であって、前記間葉系間質細胞が、血管芽細胞としての培養の約 2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、又は 3 5 日以内に、少なくとも 1 : 2 0 0、1 : 2 5 0、1 : 3 0 0、1 : 3 5 0、1 : 4 0 0、1 : 4 1 5、1 : 4 2 5、1 : 4 4 0、1 : 4 5 0、1 : 3 6 5、1 : 4 7 5、1 : 4 9 0 及び 1 : 5 0 0 の間葉系間質細胞に対する血管芽細胞の比で、血管芽細胞から生成される、方法。

(項目 8 2)

項目 8 1 に記載の方法であって、前記細胞がヒト細胞である、方法。

(項目 8 3)

項目 4 6 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の方法によって得られる血管芽細胞から誘導される、間葉系間質細胞。

(項目 8 4)

血管芽細胞の生体外分化によって誘導される間葉系間質細胞。

(項目 8 5)

項目 8 3 又は 8 4 に記載の間葉系間質細胞であって、(i) 前記間葉系間質細胞の少なくとも 5 0 % が、C D 1 0、C D 2 4、I L - 1 1、A I R E - 1、A N G - 1、C X C L 1、C D 1 0 5、C D 7 3、C D 9 0、C D 1 0 5、C D 1 3、C D 2 9、C D 4 4、C D 1 6 6、C D 2 7 4、及び H L A - A B C の全てが陽性であり、並びに (i i) 前記間葉系間質細胞の 1 0 % 以下又は 5 % 以下が、C D 3 1、C D 3 4、C D 4 5、C D 1 3 3、F G F R 2、C D 2 7 1、S t r o - 1、C X C R 4 又は T L R 3 が陽性である、間葉系間質細胞。

(項目 8 6)

項目 8 3 又は 8 4 に記載の間葉系間質細胞であって、前記間葉系間質細胞の少なくとも 5 0 % が、(i) C D 1 0、C D 2 4、I L - 1 1、A I R E - 1、A N G - 1、C X C L 1、C D 1 0 5、C D 7 3 及び C D 9 0 の全て；若しくは (i i) C D 7 3、C D 9 0、C D 1 0 5、C D 1 3、C D 2 9、C D 4 4、C D 1 6 6、C D 2 7 4、及び H L A - A B C の全てが陽性であり、間葉系間質細胞。

(項目 8 7)

項目 8 3 又は 8 4 に記載の間葉系間質細胞であって、前記間葉系間質細胞の少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 % 又は 9 0 % が、(i) C D 1 0、C D 2 4、I L - 1 1、A I R

E - 1、ANG - 1、CXCL 1、CD 1 0 5、CD 7 3 及び CD 9 0 の少なくとも 1 つ ; 若しくは (i i) CD 7 3、CD 9 0、CD 1 0 5、CD 1 3、CD 2 9、CD 4 4、CD 1 6 6、CD 2 7 4 及び HLA - ABC の少なくとも 1 つが陽性である、間葉系間質細胞。

(項目 8 8)

項目 8 7 に記載の間葉系間質細胞であって、前記間葉系間質細胞の 1 0 % 以下又は 5 % 以下が、CD 3 1、CD 3 4、CD 4 5、CD 1 3 3、FGFR 2、CD 2 7 1、Stro - 1、CXCR 4、又は TLR 3 が陽性である、方法。

(項目 8 9)

項目 8 3 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の間葉系間質細胞の調製物。

(項目 9 0)

項目 8 9 に記載の調製物であって、前記調製物が、1 0 % 未満、9 % 未満、8 % 未満、7 % 未満、6 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、1 % 未満、0 . 9 % 未満、0 . 8 % 未満、0 . 7 % 未満、0 . 6 % 未満、0 . 5 % 未満、0 . 4 % 未満、0 . 3 % 未満、0 . 2 % 未満、0 . 1 % 未満、0 . 0 9 % 未満、0 . 0 8 % 未満、0 . 0 7 % 未満、0 . 0 6 % 未満、0 . 0 5 % 未満、0 . 0 4 % 未満、0 . 0 3 % 未満、0 . 0 2 % 未満、0 . 0 1 % 未満、0 . 0 0 9 % 未満、0 . 0 0 8 % 未満、0 . 0 0 7 % 未満、0 . 0 0 6 % 未満、0 . 0 0 5 % 未満、0 . 0 0 4 % 未満、0 . 0 0 3 % 未満、0 . 0 0 2 % 未満、0 . 0 0 1 % 未満、0 . 0 0 0 9 % 未満、0 . 0 0 0 8 % 未満、0 . 0 0 0 7 % 未満、0 . 0 0 0 6 % 未満、0 . 0 0 0 5 % 未満、0 . 0 0 0 4 % 未満、0 . 0 0 0 3 % 未満、0 . 0 0 0 2 % 未満、又は 0 . 0 0 0 1 % 未満の多能性細胞を含む、調製物。

(項目 9 1)

項目 8 9 に記載の調製物であって、多能性細胞を含まない、調製物。

(項目 9 2)

項目 8 9 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の調製物であって、前記調製物が、実質的に精製され、任意選択で少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、又は 1 0 0 % のヒト間葉系間質細胞を含む、調製物。

(項目 9 3)

項目 8 6 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の調製物であって、前記調製物が、実質的に類似したレベルの p 5 3 及び p 2 1 タンパク質を含むか、又は p 2 1 タンパク質と比較して p 5 3 タンパク質の前記レベルが、1 . 5、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 1 0 倍大きい、調製物。

(項目 9 4)

項目 8 3 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の間葉系間質細胞又は調製物であって、前記間葉系間質細胞が、培養中で少なくとも 5 回の集団倍加を受けることが可能である、間葉系間質細胞又は調製物。

(項目 9 5)

項目 8 3 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の間葉系間質細胞又は調製物であって、前記間葉系間質細胞が、培養中で少なくとも 1 0、1 5、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、4 5、5 0、5 5、6 0 回又はそれを超える回数の集団倍加を受けることが可能である、間葉系間質細胞又は調製物。

(項目 9 6)

項目 8 3 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の間葉系間質細胞又は調製物であって、前記間葉系間質細胞が、(a) 凝集しないか、又は多能性細胞から直接的に誘導された間葉系間質細胞よりも少ない量で凝集し ; (b) 多能性細胞から直接的に誘導された間葉系間質細胞と比較して、分裂する場合、より容易に分散し ; (c) 等しい数の多能性細胞で出発する場合、多能性細胞から直接的に誘導された間葉系間質細胞よりも多い数であり ; 及び / 又は (d) 多能性細胞から直接的に誘導された間葉系間質細胞よりも早期に特徴的な間葉系細胞表面マーカーを獲得する、間葉系間質細胞又は調製物。

(項目 9 7)

項目 8 3 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の前記間葉系間質細胞又は間葉系間質細胞の調製物を含む医薬調製物。

(項目 9 8)

項目 9 7 に記載の医薬調製物であって、不必要な免疫応答を治療するために有効な間葉系間質細胞の量を含む、医薬調製物。

(項目 9 9)

項目 9 7 に記載の医薬調製物であって、不必要な免疫応答を治療するために有効な間葉系間質細胞の量を含み、これを必要とする受容者への移植のための他の細胞又は組織を更に含む、医薬調製物。

(項目 1 0 0)

項目 9 9 に記載の医薬調製物であって、前記他の細胞又は組織が、同種異系又は同系の脾臓、神経、肝臓、R P E、角膜細胞又は前述のいずれかを含有する組織である、医薬調製物。

(項目 1 0 1)

項目 9 7 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、自己免疫障害又は同種異系細胞に対する免疫反応を治療することでの使用のためのものである、医薬調製物。

(項目 1 0 2)

項目 1 0 1 に記載の医薬調製物であって、多発性硬化症、全身性硬化症、血液癌、心筋梗塞、器官移植拒絶、慢性同種移植片腎炎、肝硬変、肝不全、心不全、G v H D、脛骨骨折、左室機能不全、白血病、骨髄異形成症候群、クローン病、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、骨形成不全、ホモ接合性家族性低コレステロール血症、半月板切除後の処置、成人性歯周炎、重篤な心筋虚血症を有する患者における脈管形成、脊髄損傷、骨異形性症、重度の虚血下肢、糖尿病性足部疾患、原発性シェーグレン症候群、骨関節炎、軟骨欠損、蹄葉炎、多系統委縮症、筋萎縮性側索硬化症、心臓手術、全身性エリテマトーデス、生体腎同種移植、非悪性赤血球障害、熱傷、放射線熱傷、パーキンソン病、微小骨折、水疱性表皮剥離症、重度の冠動脈虚血、突発性拡張心筋症、大腿骨骨頭壊死、ループス腎炎、骨空隙欠損、虚血性脳卒中、卒中後、急性放射線症候群、肺疾患、関節炎、骨再生、ブドウ膜炎又はこれらの組み合わせを治療することでの使用のためのものである、医薬調製物。

(項目 1 0 3)

項目 1 ~ 3、2 2 ~ 4 5 又は 8 3 ~ 1 0 2 のいずれか一項に記載の間葉系間質細胞又は間葉系間質細胞の調製物を含む、キット。

(項目 1 0 4)

項目 1 ~ 3、2 2 ~ 4 5 又は 8 3 ~ 1 0 2 のいずれか一項に記載の間葉系間質細胞又は間葉系間質細胞の調製物を含むキットであって、前記細胞又は細胞の調製物が、凍結又は低温保存される、キット。

(項目 1 0 5)

項目 1 ~ 3、2 2 ~ 4 5 又は 8 3 ~ 1 0 2 のいずれか一項に記載の間葉系間質細胞又は間葉系間質細胞の調製物を含むキットであって、前記細胞又は細胞の調製物が、細胞送達用ビヒクル内に封入される、キット。

(項目 1 0 6)

疾患又は障害を治療するための方法であって、項目 1 ~ 3、2 2 ~ 4 5 又は 8 3 ~ 1 0 2 のいずれか一項に記載の間葉系間質細胞又は間葉系間質細胞の調製物の有効量を、これを必要とする対象に投与する工程を含む、方法。

(項目 1 0 7)

項目 1 0 6 に記載の方法であって、他の細胞又は組織の前記移植を更に含む、方法。

(項目 1 0 8)

項目 1 0 7 に記載の方法であって、前記細胞又は組織が、網膜、R P E、角膜、神経、免疫、骨髄、肝臓又は脾臓の細胞を含む、方法。

(項目 1 0 9)

項目 1 0 6 ~ 1 0 8 のいずれか一項に記載の方法であって、前記疾患又は障害が、

多発性硬化症、全身性硬化症、血液癌、心筋梗塞、器官移植拒絶、慢性同種移植片腎炎、肝硬変、肝不全、心不全、G v H D、脛骨骨折、左室機能不全、白血病、骨髓異形成症候群、クローン病、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、骨形成不全、ホモ接合性家族性低コレステロール血症、半月板切除後の処置、成人性歯周炎、重篤な心筋虚血症を有する患者における脈管形成、脊髄損傷、骨異形性症、重度の虚血下肢、糖尿病性足部疾患、原発性シェーグレン症候群、骨関節炎、軟骨欠損、蹄葉炎、多系統委縮症、筋萎縮性側索硬化症、心臓手術、全身性エリテマトーデス、生体腎同種移植、非悪性赤血球障害、熱傷、パーキンソン病、微小骨折、水疱性表皮剥離症、重度の冠動脈虚血、突発性拡張心筋症、大腿骨骨頭壊死、ループス腎炎、骨空隙欠損、虚血性脳卒中、卒中後、急性放射線症候群、肺疾患、関節炎、骨再生、又はこれらの組み合わせから選択される、方法。

(項目 1 1 0)

項目 1 0 6 又は 1 0 7 に記載の方法であって、前記疾患又は障害がブドウ膜炎である、方法。

(項目 1 1 1)

項目 1 0 6 又は 1 0 7 に記載の方法であって、前記疾患又は障害が、自己免疫障害又は同種異系細胞に対する免疫反応である、方法。

(項目 1 1 2)

項目 1 1 1 に記載の方法であって、前記自己免疫性障害が、多発性硬化症である、方法。

(項目 1 1 3)

骨損失又は軟骨損傷を治療する方法であって、項目 1 ~ 3、2 2 ~ 4 5 又は 8 3 ~ 9 7 のいずれか一項に記載の間葉系間質細胞又は間葉系間質細胞の調製物の有効量を、これを必要とする対象に投与する工程を含む、方法。

(項目 1 1 4)

項目 1 0 6 ~ 1 1 3 のいずれか一項に記載の方法であって、前記間葉系間質細胞が、同種移植又は同系移植細胞又は組織と組み合わせて投与される、方法。

(項目 1 1 5)

項目 1 1 4 に記載の方法であって、前記同種移植細胞が、網膜色素上皮細胞、網膜細胞、角膜細胞、又は筋細胞を含む、方法

(項目 1 1 6)

有糸分裂不活性化間葉系間質細胞を含む、医薬調製物。

(項目 1 1 7)

項目 1 1 6 に記載の医薬調製物であって、前記間葉系間質細胞が、血管芽細胞から分化する、医薬調製物。

(項目 1 1 8)

項目 1 1 6 に記載の医薬調製物であって、少なくとも 10^6 個の間葉系間質細胞及び薬学的に許容し得る担体を含む、医薬調製物。

(項目 1 1 9)

項目 7 3 に記載の方法であって、e) 前記間葉系間質細胞を有糸分裂的に不活性化する工程を更に含む、方法。

(項目 1 2 0)

項目 1 1 9 に記載の方法によって生成された有糸分裂不活性化間葉系間質細胞を含む、医薬調製物。

(項目 1 2 1)

項目 1 1 6 ~ 1 1 8 又は 1 2 0 のいずれか一項に記載の調製物であって、ヒト患者への投与に好適である、調製物。

(項目 1 2 2)

項目 1 1 6 ~ 1 1 8 又は 1 2 0 のいずれか一項に記載の調製物であって、非ヒト獣医哺乳動物への投与に好適である、調製物。

(項目 1 2 3)

項目 1 1 6 ~ 1 1 8 又は 1 2 0 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、前記調製物が、多能性細胞を含まない、医薬調製物。

(項目 1 2 4)

項目 1 1 6 ~ 1 1 8 又は 1 2 0 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、これを必要とする対象において不必要な免疫応答を治療するために有効な間葉系間質細胞の量を含む、医薬調製物。

(項目 1 2 5)

項目 1 1 6 ~ 1 1 8 又は 1 2 0 のいずれか一項に記載の医薬調製物であって、炎症呼吸状態、急性損傷に起因する呼吸状態、成人性呼吸困難症候群、外傷後成人性呼吸困難症候群、移植肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、気腫、慢性閉塞性気管支炎、気管支炎、アレルギー反応、細菌性肺炎に起因する損傷、ウイルス性肺炎に起因する損傷、喘息、刺激物質への曝露、喫煙、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、難聴、自己免疫性難聴、騒音性難聴、乾癬及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される疾患又は状態を治療するために有効な間葉系間質細胞の量を含む、医薬調製物。