

【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】平成28年7月28日(2016.7.28)

【公表番号】特表2013-541010(P2013-541010A)

【公表日】平成25年11月7日(2013.11.7)

【年通号数】公開・登録公報2013-061

【出願番号】特願2013-533913(P2013-533913)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/68

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 25/00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年5月6日(2016.5.6)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

多発性硬化症または多発性硬化症に合致する単独の臨床的発症(single clinical attack)に苦しむヒト患者の治療において用いるためのグラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物であって、

該ヒト患者が、該ヒト患者の血中におけるIL-17濃度、TNF-濃度、IL-2濃度およびIFN-濃度からなる群またはそれらの組み合わせから選択されるバイオマーに基づいて同定されたグラチラマーアセテートへの反応者であり、
前記同定は、

(i) 患者の血液に由来する末梢血単核細胞(PBMCs)を精製し、前記PBMCsを凍結保存すること；

(ii) 前記凍結保存されたPBMCsを解凍して、5%血清が補充された培養培地中で一晩培養すること；

(iii) 一晩培養された、最終量200マイクロリットル中40,000のPBMCsを1mg/mlのPMAおよび5mg/mlのイオノマイシンに6時間の間さらすこと；
および

(iv)

(a) 前記工程(iii)の後のPBMCsの上澄みのIL-17濃度が120pg/ml以上である場合、

(b) 前記工程(iii)の後のPBMCsの上澄みのTNF-濃度が20000pg/ml以上である場合、

(c) 前記工程(iii)の後のPBMCsの上澄みのIFN-濃度が6000pg/ml以上である場合、または、

(d) 前記工程(iii)の後のPBMCsの上澄みのIL-2濃度が30000pg/ml以上である場合に、
ヒト患者をグラチラマーアセテートへの反応者として同定すること、

を含む工程によりなされる、医薬組成物。

【請求項 2】

前記医薬組成物が、7日間にわたり各皮下注射の間を少なくとも1日空けて、グラチラマーアセテートを3回皮下注射するために処方されている、請求項1の医薬組成物。

【請求項 3】

前記医薬組成物は、20mgのグラチラマーアセテートを含む0.5ml水性溶液の単位用量である、請求項1または2の医薬組成物。

【請求項 4】

グラチラマーアセテートによる治療に対する、多発性硬化症または多発性硬化症に合致する単独の臨床的発症(single clinical attack)に苦しむヒト患者の臨床的反応を予測する方法であって、該方法は、該ヒト患者の血中ににおけるIL-17濃度、TNF-濃度、IL-2濃度およびIFN-濃度からなる群またはそれらの組み合わせから選択されるバイオマーカーを評価し、該バイオマーカーに基づいてヒト患者をグラチラマーアセテートへの反応者として同定し、患者は、

(i) 患者の血液に由来する末梢血单核細胞(PBMCs)を精製し、前記PBMCsを凍結保存すること；

(ii) 前記凍結保存されたPBMCsを解凍して、5%血清が補充された培養培地中で一晩培養すること；

(iii) 最終量200マイクロリットル中40,000の前記培養されたPBMCsを1mg/mlのPMAおよび5mg/mlのイオノマイシンで6時間の間刺激すること；
および

(iv)

(a) 前記工程(iii)の後のPBMCsの上澄みのIL-17濃度が120pg/ml以上である場合、

(b) 前記工程(iii)の後のPBMCsの上澄みのTNF-濃度が20000pg/ml以上である場合、

(c) 前記工程(iii)の後のPBMCsの上澄みのIFN-濃度が6000pg/ml以上である場合、または、

(d) 前記工程(iii)の後のPBMCsの上澄みのIL-2濃度が30000pg/ml以上である場合に、

ヒト患者をグラチラマーアセテートへの反応者として同定すること、

を含む工程によりグラチラマーアセテートへの反応者として同定される、方法。

【請求項 5】

グラチラマーアセテートによる治療が、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物の、7日間にわたり各皮下注射の間を少なくとも1日空けて、ヒト患者に該医薬組成物を3回皮下注射することによる投与を含む、請求項4の方法。

【請求項 6】

前記医薬組成物は、20mgのグラチラマーアセテートを含む0.5ml水性溶液の単位用量である、請求項5の方法。

【請求項 7】

前記IL-17濃度、TNF-濃度、IL-2濃度およびIFN-濃度、またはそれらの組み合わせが、PBMCの上澄み濃度である、請求項1-3のいずれかに記載の医薬組成物または請求項4-6のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

前記IL-17濃度、TNF-濃度、IL-2濃度およびIFN-濃度、またはそれらの組み合わせが、治療前の段階で観察される、請求項1-3もしくは7のいずれかに記載の医薬組成物または請求項4-7のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

前記IL-17濃度、TNF-濃度、IL-2濃度およびIFN-濃度、またはそれらの組み合わせが、前記ヒト患者が前記医薬組成物を最初に投与されてから2カ月後に

観察される、請求項 1 - 3 もしくは7のいずれかに記載の医薬組成物または請求項 4 - 7のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 0】

前記医薬組成物が、単剤療法として前記グラチラマーアセテートへの反応者に投与するために調剤される請求項 1 - 3 または7 - 9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記 IL - 17 濃度が IL - 17 (A) 濃度である、請求項 1 - 3 もしくは7のいずれかに記載の医薬組成物または請求項 4 - 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 2】

前記ヒト患者が未処置の患者である、請求項 1 - 3 もしくは7のいずれかに記載の医薬組成物または請求項 4 - 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 3】

前記ヒト患者が以前にグラチラマーアセテート以外の多発性硬化症薬で治療されていた患者である、請求項 1 - 3 もしくは7のいずれかに記載の医薬組成物または請求項 4 - 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 4】

前記バイオマーカーが IL - 17 濃度、 TNF - 濃度、 IL - 2 濃度および IFN - 濃度である、請求項 1 - 3 もしくは7 - 13 のいずれかに記載の医薬組成物または請求項 4 - 13 のいずれかに記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 8 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 8 9】

サイトカインの多重アッセイ

ベースライン、2ヶ月および6ヶ月の時点で、血液が患者から採取された。末梢血単核細胞 (PBMCs) は、血液からフィコール - ハイパック濃度勾配を用いて精製され凍結保存された。凍結保存された各時点の PBMCs は解凍され、5% 血清が補充された AIM V 培地の中で一晩置かれ、PMA (1mg/ml; SIGMA) およびイオノマイシン (5mg/ml; SIGMA) で 6 時間の間刺激された (最終量 200マイクロリットル中 40,000 の PBMCs)。上澄みは、刺激されたおよび刺激されなかった細胞から除かれ、ヒト27-plexキット (Bio-Rad Laboratories、 Hercules、CA) によるアッセイまで、-20°で保存された。データは、Bio-Plexアレイリーダーを用いることにより得られ、Bio-Plex Manager 4 ソフトウェア (Bio-Rad) を用いて分析された。グラフは、プリズム (Prism) ソフトウェア (GraphPad Software、Inc.) を用いて描かれた。われわれは、2-plex (IL - 17 および IFN) および27マルチプレックス (27のヒトサイトカインを含む) の双方を、この包括的なサイトカイン分析において用いた。これら二つのアッセイで得られたマルチプレックスデータは、各患者を基準に個別化され図 2 に示されている。