

【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 27 年 6 月 25 日 (2015.6.25)

【公表番号】特表 2014-506234 (P2014-506234A)

【公表日】平成 26 年 3 月 13 日 (2014.3.13)

【年通号数】公開・登録公報 2014-013

【出願番号】特願 2013-538989 (P2013-538989)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/77 (2006.01)

A 6 1 P 7/08 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

C 0 8 G 65/30 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/77

A 6 1 P 7/08

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 29/00

C 0 8 G 65/30

【誤訳訂正書】

【提出日】平成 27 年 4 月 28 日 (2015.4.28)

【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】

ポリオキシエチレン / ポリオキシプロピレン共重合体及び貯蔵損傷により傷ついた血液又は赤血球濃厚液を含む組成物であって、前記ポリオキシエチレン / ポリオキシプロピレン共重合体が、以下の化学式：

【化 1】



〔式中、b は、(C₃H₆O) で表される疎水性部の分子量が 950 ~ 4000 となる整数であり、各々の a は、(C₂H₄O) で表される親水性部分が当該共重合体の 50 重量% ~ 90 重量% を構成する、同じであることができるか又は異なることができる整数である〕

で表され、そして前記ポリオキシエチレン / ポリオキシプロピレン共重合体の量が、貯蔵損傷により傷ついた、輸液用の血液又は赤血球濃厚液の安全性及び有効性を増加させるために効果的であるものとする、前記組成物。

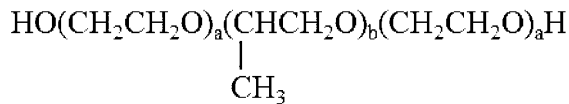
【請求項 2】

b は、(C₃H₆O) で表される疎水性部の分子量が 1200 ~ 3500 となる整数である請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

ポリオキシエチレン / ポリオキシプロピレン共重合体が、以下の化学式：

【化 2】



〔式中、疎水性部（ $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ ）の分子量は 1750 ダルトンであり、当該共重合体の合計分子量は 8400 ダルトンである〕

で表される Poloxamer 188 である、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

ポリオキシエチレン / ポリオキシプロピレン共重合体が精製され、低分子量及び高分子量の汚染物質が減少し、多分散性値が 1.07 以下である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

ポリオキシエチレン / ポリオキシプロピレン共重合体が精製され、低分子量物質が減少している、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

ポリオキシエチレン / ポリオキシプロピレン共重合体を 0.5 重量% ~ 15 重量% の量で含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

静脈内注入用に製剤化される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

単回連続注入、複数回連続注入、単回ボラス投与、又は複数回ボラス投与としての投与用に製剤化される、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

疾患又は状態の治療用に使用するものであり、前記治療が血液又は赤血球濃厚液の輸液を含むものとする、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

治療が輸液を含む前記の疾患又は状態が、鎌状赤血球病、急性胸部症候群、末梢動脈疾患、心筋梗塞、脳卒中、末梢血管疾患、黄斑変性、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、多臓器不全、虚血（重症虚血肢を含む）、出血性ショック、敗血性ショック、アシドーシス、低体温症、貧血性分解、手術、外傷、急性血液損失、及び血液疾患から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

貯蔵損傷により傷ついた血液又は赤血球濃厚液とポリオキシエチレン / ポリオキシプロピレン共重合体とを混合して輸液用組成物を生成する工程を含む、貯蔵損傷により傷ついた、輸液用の血液又は赤血球濃厚液の安全性及び有効性を改善する方法であって、前記血液又は赤血球濃厚液は、貯蔵損傷により傷ついているものとし、そしてポリオキシエチレン / ポリオキシプロピレン共重合体は、以下の化学式：

【化 3】



〔式中、b は、（ $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ ）で表される疎水性部の分子量が 950 ~ 4000 となる整数であり、a は、（ $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ ）で表される親水性部分が当該共重合体の 50 重量% ~ 90 重量%を構成する整数である〕

で表されるものとする、前記方法。

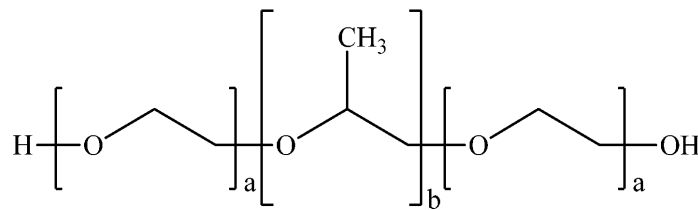
【請求項 12】

b は、（ $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ ）で表される疎水性部の分子量が 1200 ~ 3500 となる整数である請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

ポリオキシエチレン / ポリオキシプロピレン共重合体が、以下の化学式：

【化 4】



〔式中、疎水性部（ $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ ）の分子量は 1750 ダルトンであり、当該共重合体の合計分子量は 8400 ダルトンである〕

で表される Poloxamer 188 である、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 14】

ポリオキシエチレン / ポリオキシプロピレン共重合体の、低分子量及び高分子量の汚染物質が減少し、多分散性値が 1.07 以下である、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 15】

組成物が、共重合体を 0.5 重量%～約 15 重量%の量で含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 16】

組成物を貯蔵する工程を含む、請求項 11 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】0030

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0030】

オキシジェネーションの減少が酸素 積載量の理論的な増加を考慮して直観に反したようであることができるにもかかわらず、1つの研究はNIRSを使用し、3週間以上保存した、赤血球濃厚液を受けている患者における組織オキシジェネーションの大きな減少を証明した。(Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, and M. A. Schreiber. 2009. Transfusion of aged packed red blood cells results in decreased tissue oxygenation in critically injured trauma patients. J Trauma 67:29-32)さらに、より新しい血液の輸液は、組織オキシジェネーションを増加させることができなかった。いくつかの潜在的メカニズムは、これらの発見を説明することができる。最近の研究は、保管の後赤血球濃厚液における大きな変化を証明した。具体的には、赤血球保管の後、S ニトロソ・ヘモグロビン濃度が急速に下降することに注目された。減少した濃度は、局部的に血管拡張を制御する能力を制限する。減少した飽和の状況で、保存された細胞は、増加する流量によって補償することが可能でないだろう。赤血球の分析は、遊離ヘモグロビンをもたらす。遊離ヘモグロビンは、局所血管拡張を妨げている一酸化窒素を取り出す。これは、輸液および縮小した臓器機能および死亡率の間の関連を証明する、多くの研究のうちの1つである。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0032

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0032】

現在のプラクティスにおいて、RBCを収集の後最大42日間輸液することができる。最近の文献は、RBCの年齢が合併症の一因となると報告した。系統的文献レビューは、成人の患者における輸血の後、転帰上のRBC世代の効果を評価した24の研究を確認した。この結果は矛盾している。いくつかの研究は、輸液されたRBCの年齢が、輸液を受

ける成人患者の死亡及び罹患率の一因となることができ、その他はそうでないことを示唆する。(Lelubre, C., M. Piagnerelli, and J. L. Vincent. 2009. Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion* 49:1384-1394)。報告の多くは、小さく、観察的なコホート、単一中心研究であり、これは、RBC世代を報告する方法における異質の数および変化であった。それにもかかわらず、RBCの長期にわたる保管は、輸血の後、臨床転帰に不利に影響を与えることができるという無視できない兆候がある。ネズミの研究は、長期にわたる保管の後のRBCの輸血が、鉄分および炎症によってもたらされる有害な影響をもたらすと報告した(Hod, E. A., N. Zhang, S. A. Sokol, B. S. Wojczyk, R. O. Francis, D. Ansaldi, K. P. Francis, P. Della-Latta, S. Whittier, S. Sheth, J. E. Hendrickson, J. C. Zimring, G. M. Brittenham, and S. L. Spitalnik. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood*. 2010 May 27; 115(21):4284-92)。また、人々における強制的なデータもある。大きな感染症 ($n = 32$ 、 51%) が発達した患者は14日経過 (11.7 の ± 1 ユニット対 8.7 の ± 0.7 ユニット、 $p = 0.02$) より優れているか、又は21日経過 (9.9 の ± 1.0 ユニット対 6.7 の ± 0.8 ユニット、 $p = 0.02$) より優れたより多くのRBCのユニットを受けたが、それらの総初期の輸血の必要性は感染 (12.8 の ± 0.9 対 10.4 の ± 0.8 、 $p = 0.04$) のない患者より高かった。潜在的交絡因子用に制御する多変量解析において、14および21日より古いユニットの数は、大きな感染症に対する独立危険要因のままだった((Lelubre, C., M. Piagnerelli, and J. L. Vincent. 2009. Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion* 49:1384-1394)。長期にわたる期間 (しかし、やはり現在認められている最大の許容された蓄積時間の42日以内) で保存される血液の輸血は、合併症のリスクの増加ならびに心臓手術を受けている患者及びその他の患者人口における生存者の減少と結びついている。最近の研究では、外傷患者が輸血されたときに、彼らの StO_2 を測定した。輸液は、組織オキシジェネーションを決して増加させなくて、実際に、3週間以上経つRBCを受けている患者のそれを減少させた。保存された血液における要因が末梢血管系および酸素運搬に影響することができるということを非常に示唆している(Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, and M. A. Schreiber. 2009. Transfusion of aged packed red blood cells results in decreased tissue oxygenation in critically injured trauma patients. *J Trauma* 67:29-32)。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0033

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0033】

身体からの除去の後に、保管の付加的な効果を用いて、RBCは、患者の生存能力および機能に不利に影響を与える、生化学的および生体力学的変化(多数不可逆的)を被る。これらの逆変化は、脂質の転移及び、酸化、タンパク質の損失、ならびにATP及び2, 3 ジホスホグリセレートの喪失を含む。保管において、RBCは、増加した剛性の一因となっている、他のプロセスおよび小囊を流すことを通してそれらの膜の欠陥を連続的に得る。さらに、保管中に、生物活性副作用およびイオン(ヘモグロビン、脂質およびカリウム)(炎症誘発性効果を有するいくつか)、親炎症効果でのいくつかは、RBCから放出され、臓器提供者において拒絶反応が起こることができる保存された血液ユニットにたまる。赤血球変形能および凝集は、保管の後有意に影響を受けることも示した。これらのパラメータは、赤血球の能力を妨げ、減少したローカル酸素送出をもたらす微小循環系を横断する(Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, and M. A. Schreiber. 2009. Transfusion of aged packed red blood cells results in decreased tissue oxygen

ation in critically injured trauma patients. J Trauma 67:29-32)。これらの変化は集団で「貯蔵損傷」と呼ばれている。長期にわたる期間（しかし、やはり現在認められている最大の許容された蓄積時間の42日以内）で保存される血液の輸血は、合併症のリスクの増加ならびに心臓手術を受けている患者及びその他の患者人口における生存者の減少と結びついている(O'Keefe, S. D., D. L. Davenport, D. J. Minion, E. E. Sorial, E. D. Endean, and E. S. Xenos. Blood transfusion is associated with increased morbidity and mortality after lower extremity revascularization. J Vasc Surg 51:616-621)。RBC輸液は、おそらく固定されたRBCをより機能的又は、より機能不全で、外因性RBCと置き換えることによって、セブシス患者におけるRBC変形能を改善した。それ故に、保管がRBC変形能を損なっている患者において実行されるときに、輸液は有害であることができる。これは、なぜ、RBC輸液がベースラインで基本的に正常であるときに舌下微小循環を減少させることができ、RBC輸液がベースラインで減少するときに舌下微小循環を改善することができるかについて説明することができる(Sakr, Y., M. Chierago, M. Piagnerelli, C. Verdant, M. J. Dubois, M. Koch, J. Creteur, A. Guillo, J. L. Vincent, and D. De Backer. 2007. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. Crit Care Med 35:1639-1644)。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0039

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0039】

危険にさらされた組織のオキシジェネーションを改善する方法は、本明細書に記載される。この方法は、輸血におけるニーズを減少し、輸血の安全性及び有効性の改善し、臓器移植あるいは血液や組織のオキシジェネーションに作用する状態又は疾患を罹患する患者の治療を改善するために有効である。本明細書に記載の方法を用いて治療する、例となる状態又は疾患は、それだけに限定されないが：貧血症、外傷、血液量減少、炎症、セブシス、微小血管損傷、鎌状赤血球病、急性胸部症候群、末梢動脈疾患、心筋梗塞、脳卒中、末梢血管疾患、黄斑変性、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、多臓器不全、虚血（重症虚血肢を含む）、出血性ショック、敗血性ショック、アシドーシス、低体温症、及び貧血性分解を含む。また本明細書に記載される方法は、輸血、手術を受ける患者（整形外科を含む）、及び血液疾患の患者のニーズにおける患者の治療に有効である。さらに言えば、ある実施態様において、本明細書に記載の方法は、貯蔵損傷によって傷つけられた血液で患者を輸血する際の副作用を防ぐのに有効である。また本明細書に記載の方法及び組成物は、ドナー臓器の機能を保存に有効である。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0048

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0048】

例えば、本明細書に記載される方法には、これだけには限らないが、貧血、外傷、血液量の減少、炎症、セブシス、微小血管損傷、鎌状赤血球病、急性胸部症候群、末梢動脈疾患、心筋梗塞、脳卒中、末梢血管疾患、黄斑変性、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、多臓器不全、虚血（重症虚血肢を含む）、出血性ショック、敗血性ショック、アシドーシス、低体温症、及び貧血性分解：を含めた様々な条件又は障害にとって有効である。本明細書に記載される方法は、輸血の必要性のある患者の治療、手術を受ける（整形外科を含む）患者、及び血液疾患の患者にとって有効である。さらに、ある実施態様において、本明細書に記載の方法は、貯蔵損傷によって傷つけられた血液又は血液製剤を用いた、患者への輸血の副作用を防ぐのに有効である。また、本明細書に記載の組成物及び方法は、ドナー臓器

の機能を保つために有効である。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0073

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0073】

実施例 1 . 輸血を必要としている外傷患者

42歳の男性は、自動車事故の後、外傷 ICU に入院する。その翌日、彼は、血圧 130 / 65 で比較的安定であり、セブシスの兆候がなかった。しかしながら、彼のヘマトクリット値が 22 % に落ちたときに、赤血球濃厚液のユニットの輸液を発注する。近赤外線組織分光計を使用し、組織酸素飽和度値 (StO_2) を記録する。この分光計を、母指球に設置する。組織オキシジェネーション測定を連続的にし、3 分ごとを記録した。データ収集は、輸液の開始前に一時間開始し、輸液が完了した後 6 時間後に終了した。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0074

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0074】

輸液の前のベースライン StO_2 値は、86 % と 87 % の間を変動する。輸液は、39 日経つ 赤血球濃厚液 で達成される。患者の血圧および心拍数は、有意に変化しない。しかしながら、 StO_2 は、輸液を開始した後に、2 時間 81 % の値まで低下する。その地点で、患者に、10 分間にわたって P188 の 200 mg / kg を注入する。それから、 StO_2 値は、91 % まで上昇して、研究終了時のレベルで持続する。血圧または心拍数の著しい変化はない。

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0083

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0083】

実施例 9 . StO_2 低下 セブシス発達の患者

72 歳女性は、標準の基準によってセブシス症候群と診断されている。組織オキシジェネーションは、60 % まで低下する StO_2 により測定された。血清乳酸レベルを用いた血液動態分析結果は、赤血球濃厚液 が与えられる前後に観察される。酸素摂取量は、上昇した動脈及び混合した静脈酸素含有量に応じつつ、輸液では増加しない。それから彼女に P188 (200 mg / kg) を注入する。彼女の酸素摂取量及び StO_2 が増加する。