

【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】令和4年7月29日(2022.7.29)

【国際公開番号】WO2020/021538

【公表番号】特表2021-532093(P2021-532093A)

【公表日】令和3年11月25日(2021.11.25)

【出願番号】特願2021-502783(P2021-502783)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/28(2015.01)

A 6 1 K 35/51(2015.01)

A 6 1 K 35/545(2015.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 35/18(2015.01)

A 6 1 K 35/19(2015.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

C 1 2 N 5/071(2010.01)

10

【F I】

A 6 1 K 35/28

A 6 1 K 35/51

A 6 1 K 35/545

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 35/18

A 6 1 K 35/19

A 6 1 K 35/17 A

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 25/00

C 1 2 N 5/071

20

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年7月21日(2022.7.21)

【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】

40

脳疾患、障害、またはそれらの症状の治療を必要とするヒト患者において、かかる治療に使用するための医薬組成物であって、前記組成物が、細胞の生存能力を支援することができる薬学的に許容可能な液体培地中、前記患者の体重1キログラムあたり少なくとも $10^5 \sim 2 \times 10^7$ 個のヒト幹細胞を含み、前記ヒト幹細胞は、ヒト外因性ミトコンドリアで富化され、前記脳疾患または障害は、ミトコンドリアDNAの病原性突然変異によってまたはミトコンドリアタンパク質をコードする核DNAの病原性突然変異によって引き起こされるミトコンドリア病または障害ではない、医薬組成物。

【請求項2】

前記富化が、百万個の細胞あたり少なくとも0.088~最大176ミリユニットのCS活性のミトコンドリアの用量と前記幹細胞を接触させることを含むか、または

50

前記富化が、百万個の細胞あたり $0.44 \sim$ 最大 17.6 ミリユニットの CS 活性のミトコンドリアの用量と前記幹細胞を接触させることを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記健康なヒト外因性ミトコンドリアが、同系または同種異系である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記疾患または障害が、後天性ミトコンドリア機能障害に関連しているか、

前記疾患または障害が、後天性ミトコンドリア機能障害に関連していないか、

前記疾患または障害が、パーキンソン病 (PD)、アルツハイマー病 (AD)、脳卒中、てんかん、多発性硬化症 (MS)、認知症、副腎白質ジストロフィー (ALD)、ハンチントン病 (HD)、ギランバレー症候群 (GBS)、自閉症、およびフリードライヒ運動失調症からなる群から選択されるか、または

前記症状が、指示を実行する能力の低下、話す能力の低下、応答時間障害、運動技能の低下、学習障害、歩行能力の低下、階段を上る能力の低下、EEG 障害、発作、描画能力の低下、言語技能の低下、および記憶障害からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記医薬組成物が、中枢神経系 (CNS) に直接投与されるか、または

前記医薬組成物が、全身投与によって投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記患者の体重 1 キログラムあたり約 10^6 個のミトコンドリア富化ヒト幹細胞を含むか、または

ヒトミトコンドリアで富化された合計約 $5 \times 10^5 \sim 5 \times 10^9$ 個のヒト幹細胞を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記ミトコンドリア富化ヒト幹細胞が、ミトコンドリア富化前の前記幹細胞における対応するレベルと比較して、

(i) 増加したミトコンドリア DNA 含有量、

(ii) 増加した CS 活性レベル、

(iii) $SDHA$ および $COX1$ から選択された少なくとも 1 つのミトコンドリアタンパク質の増加した含有量、

(iv) 増加した O_2 消費率、

(v) 増加した ATP 産生率、または

(vi) それらの任意の組み合わせ

のうちの少なくとも 1 つを有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記ヒト幹細胞が、前記外因性ミトコンドリアで富化される前の前記患者から得られるかまたは由来する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記ヒト幹細胞が、前記外因性ミトコンドリアで富化される前の前記患者とは異なるドナーから得られるかまたは由来する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記ドナーが、少なくとも部分的に前記患者と HLA 適合するか、または

前記治療が、移植片対宿主病 (GVHD) のような、前記患者とミトコンドリア富化ヒト幹細胞との間の有害な免疫原性反応を防止、遅延、最小化、または無効化する薬剤を前記患者に投与するステップをさらに含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記ヒト幹細胞が、造血幹細胞であるか、

前記ヒト幹細胞が、間葉系幹細胞であるか、

10

20

30

40

50

前記ヒト幹細胞が、多能性幹細胞（PSC）または人工多能性幹細胞（iPSC）であるか、または

前記ヒト幹細胞が、CD34+である、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記ヒト幹細胞が、ヒト外因性ミトコンドリアを前記ヒト幹細胞に導入する前に、少なくとも1回の凍結-解凍サイクルを受けているか、または

前記ヒト幹細胞が、前記ヒト外因性ミトコンドリアで富化された後に、少なくとも1回の凍結-解凍サイクルを受けている、請求項2～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記ヒト幹細胞が、骨髄、脂肪組織、口腔粘膜、皮膚線維芽細胞、血液、または臍帯血の細胞から単離されるか、由来するか、または得られるか、または

前記ヒト外因性ミトコンドリアが、胎盤、培養で成長させた胎盤細胞、または血液細胞から単離されるかまたは得られる、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記ヒト外因性ミトコンドリアが、前記ミトコンドリア富化ヒト幹細胞中の全ミトコンドリアの少なくとも1%を構成するか、

前記ヒト外因性ミトコンドリアが、前記ミトコンドリア富化ヒト幹細胞中の全ミトコンドリアの少なくとも3%を構成するか、または

前記ヒト外因性ミトコンドリアが、前記ミトコンドリア富化ヒト幹細胞中の全ミトコンドリアの少なくとも10%を構成する、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

非富化幹細胞、巨核球、赤血球、肥満細胞、骨髄芽球、好塩基球、好中球、好酸球、単球、マクロファージ、ナチュラルキラー（NK）細胞、小リンパ球、Tリンパ球、Bリンパ球、形質細胞、細網細胞、またはそれらの任意の組み合わせから選択される細胞をさらに含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

増加したミトコンドリアDNA含有量が、内因性および/または外因性ミトコンドリア由来である、請求項7に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50