

【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1部門第1区分

【発行日】平成29年2月9日(2017.2.9)

【公表番号】特表2016-504039(P2016-504039A)

【公表日】平成28年2月12日(2016.2.12)

【年通号数】公開・登録公報2016-010

【出願番号】特願2015-551759(P2015-551759)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 Q 1/02

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 25/00

【手続補正書】

【提出日】平成28年12月26日(2016.12.26)

【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】

グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を特性決定する方法であって、

a) グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品のバッチを得る工程と；

b) 所定量のグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品で哺乳動物を免疫する工程と；

c) 免疫後、所定時間に、工程b)の前記哺乳動物由来の細胞培養物を調製する工程と；

d) 工程c)の前記培養物からの細胞を、所定量の工程a)の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品とインキュベートする工程と；

e) Gene Expression Omnibusのアクセッション番号GSE40566におけるグラチラマーアセテート医薬物質または医薬品によって制御される遺伝子からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程；Ecm1、Pres1、Pdl1m4、Gpr83、Ifng、Il24、LOC100046608、Gm590、Gpr114、Tmie、Rasgrp1、Myo6、Pfkp、Usp18、Arl4c、Als2cl、2810410P22Rik、Arl5a、Gbp2、Rasgrp1、Ankrd37、Tpil、4930583H14Rik、Ifit3、LOC667370、Klhdcl、Cd247、Igfbp4、Oas2、Bcl11b、Fscn1、Ctsg、Mpo、Prtn3、Lyzs、Emr1、Chi3l1、Anxa3、Hp、Lyz2、Lyz、Fer1l3、Sirpa、Cd63、Clec4n、Clec4d、EG433016、Stfa1、Chi3l3 Ngp、S100a8、S100a9、Clec sf9、Saa3、5033414K04Rik、Slc7a11、Slpi、Cd14、Fpr2、Fcgr3、Fl0、Gpnb、Tgfb i、Mmp14、Slc11a1、C3、Gpr84、Acta2、Lcn

2、Hmox1、Tpsab1、Ccl4、Il2、Inhba、Cxc11、Serp
 inb2、Upp1、Gpr109a、Gp38、Il1b、Cxc12、Il1a、C
 cl3、6720418B01Rik、5830496L11Rik、Cd8b1、Fc
 grt、LOC385615およびScml4からなる群から選択される少なくとも1つ
 の遺伝子の発現レベルを判定する工程；CD40、CD86、GATA3、HLA-DM
 A、HLA-DMB、ICOS、IFNG、IFNGR2、IL2、IL13、IL4、
 IL18、IL12RB1、IL17A、IL17F、IL18R1、IL2RA、IL
 2RG、IL4R、IL6R、TBX21、TGFB2、TNF、FOXP3、IL1
 0RB、KLRD1、CD69、LTB、CD83、PRF1、CAMK2D、LTA、
 FSCN1、TLR7、CSF2、CCR7、FASLG、IL1A、CCL5、CD8
 B、CXCL10、TLR2、CCL4、TLR7、IGHA1、IL24、SOCS1
 、OAS1、JAK1、PTPN2、IFITM1、IFI35、STAT2、BCL2
 、MVD、FDPS、SQLE、NSDHL、DHCR24、Acat2/Acat3、
 MSMO1、LSS、CYP51A1、NFKBIE、PIK3R1、PPP3CC、C
 D3D、IL2RB、PTEN、CD3G、ICOS、CAMK2D、NFAT5、LA
 T、ITK、H2-M2、FASLG、LIF、IGHA1、PRKACB、SGK1、
 MAPK11、TSC22D3、JUN、FKBP5、ADRB2、MAP3K1、MA
 PK12、POU2F1、SMARCA2、CDKN1A、TGFB3、HSP90AA
 1、DHCR24、CCR5、およびCXCL9からなる群から選択される少なくとも1
 つの遺伝子の発現レベルを判定する工程；Foxp3、Il2、Il1a、Il1b、C
 3、S100a8、S100a9、Cxc12、Cxc13、Ccl4、Ccl3および
 Cd14からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程
 ；表8に示した遺伝子からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを
 判定する工程；表10に示した遺伝子からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子
 の発現レベルを判定する工程；FoxP3、GPR83、CD14、TLR2、IFNG
 、CD40およびIL1Bからなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベ
 ルを判定する工程；表12に示した遺伝子からなる群から選択される少なくとも1つの遺
 伝子の発現レベルを判定する工程；または、FoxP3+CD4+T細胞、CD4+T細
 胞CD8+T細胞、ガンマデルタT細胞、ナチュラルキラーT細胞、CD4+CD8+T
 細胞、マクロファージ細胞、単球細胞、間質細胞、多重系列前駆体細胞、樹状細胞、繊維
 芽細胞網状赤血球、繊維芽細胞および顆粒球からなる群から選択される少なくとも1つの
 細胞型に関連した遺伝子について遺伝子セットエンリッチメント解析を判定する工程、ま
 たは、

抗原提示細胞への免疫反応、エフェクターリンパ球の分化、Tリンパ球の抑制、Fox
 p3ポジティブ制御性T細胞の活性化、単核白血球の広がり、Tリンパ球の増殖、リンパ
 球の広がり、ナイーブリンパ球の分化、炎症反応、免疫細胞の接着、細胞運動、細胞の遊
 走性、細胞の走化性、食細胞の細胞移動、単球の走化性、単球の細胞移動および発熱から
 なる群から選択される工程c)の細胞の生物学的活性レベルを判定する工程とを含み、

それにより、工程a)の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を特性
 決定する、方法。

【請求項2】

グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を識別する方法であって、

i) 請求項1の方法に従って2つ以上のグラチラマーアセテート関連医薬物質または医
 薬品を特性決定し、それぞれの前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品の
 特性を得る工程と；

ii) 工程i)で得られた前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品の特
 性を比較する工程とを含み、

それにより、前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を識別する、方法
 。

【請求項3】

前記哺乳動物がげっ歯動物であるか、または、工程 c) の前記培養物が初代培養物である、請求項 1 または請求項 2 の方法。

【請求項 4】

a) 前記げっ歯動物がマウスである；

b) 前記げっ歯動物がマウスであり、前記マウスがメス (S J L × B A L B / C) F 1 マウスである；

c) 前記げっ歯動物がマウスであり、前記マウスが約 8 週齢から約 12 週齢である；

d) 前記初代培養物が脾臓細胞の培養物であるか、もしくは前記初代培養物がリンパ節細胞の培養物である；または、

e) 前記初代培養物が脾臓細胞の培養物であり、前記脾臓細胞の初代培養物が免疫の約 3 日後に調製される、請求項 3 の方法。

【請求項 5】

工程 a) の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品がグラチラマーアセテート医薬物質または医薬品であるか、または、グラチラマーアセテート医薬物質または医薬品以外のグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品である、請求項 1 ～ 4 の何れか 1 項の方法。

【請求項 6】

工程 b) の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品がグラチラマーアセテート医薬物質または医薬品であるか、または、グラチラマーアセテート医薬物質または医薬品以外のグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品である、請求項 1 ～ 5 の何れか 1 項の方法。

【請求項 7】

工程 b) の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品が工程 a) と同一のグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品であるか、または、工程 b) の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品が工程 a) のグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品とは異なるグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品である、請求項 1 ～ 6 の何れか 1 項の方法。

【請求項 8】

グラチラマーアセテート関連医薬物質を含む医薬品を生産する方法、または、グラチラマーアセテート関連医薬物質を含む医薬品をリリースする方法において、改良が、

i) 請求項 1 の方法に従って前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を特性決定する工程であり、

ここで、工程 e) は、Ecm1、Pres1、Pdl1m4、Gpr83、Ifng、Il24、LOC100046608、Gm590、Gpr114、Tmie、Rasgrp1、Myo6、Pfkp、Usp18、Arl4c、Als2c1、2810410P22Rik、Arl5a、Gbp2、Rasgrp1、Ankrd37、Tpi1、4930583H14Rik、Ifit3、LOC667370、Klhdcl、Cd247、Igfbp4、Oas2、Bcl11b、Fscn1、Ctsg、Mpo、Prtn3、Lyzs、Emr1、Chi3l1、Anxa3、Hp、Lyz2、Lyz、Fer1l3、Sirpa、Cd63、Clec4n、Clec4d、EG433016、Stfa1、Chi3l3 Ngp、S100a8、S100a9、Clec sf9、Saa3、5033414K04Rik、Slc7a11、Slpi、Cd14、Fpr2、Fcgr3、Fl0、Gpnmb、Tgfb i、Mmp14、Slc11a1、C3、Gpr84、Acta2、Lcn2、Hmox1、Tpsab1、Ccl4、Il2、Inhba、Cxc11、Serpinb2、Upp1、Gpr109a、Gp38、Il1b、Cxc12、Il1a、Ccl3、6720418B01Rik、5830496L11Rik、Cd8b1、Fcgrt、LOC385615およびScml4からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；表8に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；表10に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；FoxP3

、GPR83、CD14、TLR2、IFNG、CD40およびIL1Bからなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；表12に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；または、FoxP3+CD4+T細胞、CD4+T細胞CD8+T細胞、ガンマデルタT細胞、ナチュラルキラーT細胞、CD4+CD8+T細胞、マクロファージ細胞、単球細胞、間質細胞、多重系列前駆体細胞、樹状細胞、繊維芽細胞網状赤血球、繊維芽細胞および顆粒球からなる群から選択される少なくとも1つの細胞型に関連した遺伝子について遺伝子セットエンリッチメント解析を判定することを含む、工程と；

ii) Ecm1、Pres1、Pdlim4、Gpr83、Ifng、Il24、LOC100046608、Gm590、Gpr114、Tmie、Rasgrp1、Myo6、Pfkp、Usp18、Arl4c、Als2cl、2810410P22Rik、Arl5a、Gbp2、Rasgrp1、Ankrd37、Tpil、4930583H14Rik、Ifit3、LOC667370、Klhdcl、Cd247、Igfbp4、Oas2 Bcl11b、6720418B01Rik、5830496L11Rik、Cd8b1、Fcgrt、LOC385615およびScml4からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準と比較して低い場合、または、Fscn1、Ctsg、Mpo、Prtn3、Lyzs、Emr1、Chi3l1、Anxa3、Hp、Lyz2、Lyz、Fer1l3、Sirpa、Cd63、Clec4n、Clec4d、EG433016、Stfa1、Chi3l3 Ngp、S100a8、S100a9、Clec9sf9、Saa3、5033414K04Rik、Slc7a11、Slpi、Cd14、Fpr2、Fcgr3、Flt3、Gpnmb、Tgfb1、Mmp14、Slc11a1、C3、Gpr84、Acta2、Lcn2、Hmox1、Tpsab1、Ccl4、Il2、Inhba、Cxc11、Serpinb2、Upp1、Gpr109a、Gp38、Il1b、Cxc12、Il1a、およびCcl3からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準と比較して高い場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程；表8に示した遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準の発現レベルと実質的に同一でない場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程；表10に示した遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準の発現レベルと実質的に同一でない場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程；GPR83、IFNGおよびFoxp3からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが低い場合、または、CD14、CD40、TLR2およびIL1Bからなる群から選択される遺伝子の発現レベルが高い場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程；FoxP3+T細胞遺伝子として表12で同定された遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが低い場合、または、マクロファージ遺伝子として表12で同定された遺伝子および単球遺伝子として表12で同定された遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが高い場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程；あるいは、遺伝子セットエンリッチメント解析が、FoxP3+CD4+T細胞、CD4+T細胞CD8+T細胞、ガンマデルタT細胞、ナチュラルキラーT細胞およびCD4+CD8+T細胞からなる群から選択される少なくとも1つの細胞型に関連した遺伝子についてダウンレギュレーションを示すか、もしくはアップレギュレーションの欠如を示す場合、または、遺伝子セットエンリッチメント解析が、マクロファージ細胞、単球細胞、間質細胞、多重系列前駆体細胞、樹状細胞、繊維芽細胞網状赤血球、繊維芽細胞および顆粒球からなる群から選択される少なくとも1つの細胞型に関連した遺伝子についてアップレギュレーションを示すか、ダウンレギュレーションの欠如を示す場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程、または、リリースについて許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬品のバッチを処分する工程とを含む、方法。

【請求項 9】

グラチラマーアセテート関連医薬物質を含む医薬品を生産する方法、または、グラチラマーアセテート関連医薬物質を含む医薬品をリリースする方法において、改良が、

i) 請求項 1 の方法に従って前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を特性決定する工程であり、

ここで、工程 e) は、F o x p 3、I l 2、I l 1 a、I l 1 b、C 3、S 1 0 0 a 8、S 1 0 0 a 9、C x c l 2、C x c l 3、C c l 4、C c l 3 および C d 1 4 からなる群から選択される少なくとも 1 つの遺伝子の発現レベルを判定することを含む、工程と；

i i) F o x P 3 の発現レベルが参考基準と比較して低い場合、または、I l 2、I l 1 a、I l 1 b、C 3、S 1 0 0 a 8、S 1 0 0 a 9、C x c l 2、C x c l 3、C c l 4、C c l 3 および C d 1 4 からなる群から選択される少なくとも 1 つの遺伝子の発現レベルが参考基準と比較して高い場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程、または、リリースについて許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬品のバッチを処分する工程とを含む、方法。

【請求項 10】

グラチラマーアセテート関連医薬物質を含む医薬品を生産する方法、または、グラチラマーアセテート関連医薬物質を含む医薬品をリリースする方法において、改良が、

i) 請求項 1 の方法に従ってグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を特性決定する工程であり、

ここで、工程 e) は、抗原提示細胞への免疫反応、エフェクターリンパ球の分化、T リンパ球の抑制、F o x p 3 ポジティブ制御性 T 細胞の活性化、単核白血球の広がり、T リンパ球の増殖、リンパ球の広がり、ナイーブリンパ球の分化、炎症反応、免疫細胞の接着、細胞運動、細胞の遊走性、細胞の走化性、食細胞の細胞移動、単球の走化性、単球の細胞移動および発熱からなる群から選択される工程 c) の細胞の生物学的活性レベルを判定することを含む、工程と；

i i) 抗原提示細胞への免疫反応、エフェクターリンパ球の分化、T リンパ球の抑制、および F o x p 3 ポジティブ制御性 T 細胞の活性化からなる群から選択される生物学的活性レベルが参考基準と比較して低い場合、または、単核白血球の広がり、T リンパ球の増殖、リンパ球の広がり、ナイーブリンパ球の分化、炎症反応、免疫細胞の接着、細胞運動、細胞の遊走性、細胞の走化性、食細胞の細胞移動、単球の走化性、単球の細胞移動および発熱からなる群から選択される生物学的活性レベルが参考基準と比較して高い場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程、または、リリースについて許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬品のバッチを処分する工程とを含む、方法。

【請求項 11】

工程 d) の前記インキュベーションが約 24 時間である、請求項 1 ～ 10 の何れか 1 項の方法。

【請求項 12】

グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品の準最適活性を同定する方法であって、

a) グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品をげっ歯動物に投与する工程と；

b) 抗原提示細胞への免疫反応、エフェクターリンパ球の分化、T リンパ球の抑制、F o x p 3 ポジティブ制御性 T 細胞の活性化、単核白血球の広がり、T リンパ球の増殖、リンパ球の広がり、ナイーブリンパ球の分化、炎症反応、免疫細胞の接着、細胞運動、細胞の遊走性、細胞の走化性、食細胞の細胞移動、単球の走化性、単球の細胞移動および発熱からなる群から選択されるげっ歯動物の生物学的活性レベルを判定する工程、または、E c m 1、P r e s 1、P d l i m 4、G p r 8 3、I f n g、I l 2 4、L O C 1 0 0 0 4 6 6 0 8、G m 5 9 0、G p r 1 1 4、T m i e、R a s g r p 1、M y o 6、P f k

p、Usp18、Arl4c、Als2cl、2810410P22Rik、Arl5a、Gbp2、Rasgrp1、Ankrd37、Tpi1、4930583H14Rik、Ifit3、LOC667370、Klhdc1、Cd247、Igfbp4、Oas2、Bcl11b、Fscn1、Cts g、Mpo、Prtn3、Lyzs、Emr1、Chi3l1、Anxa3、Hp、Lyz2、Lyz、Fer1l3、Sirpa、Cd63、Clec4n、Clec4d、EG433016、Stfa1、Chi3l3 Ngp、S100a8、S100a9、Clec sf9、Saa3、5033414K04Rik、Slc7a11、Slpi、Cd14、Fpr2、Fcgr3、F10、Gpnm b、Tgfbi、Mmp14、Slc11a1、C3、Gpr84、Acta2、Lcn2、Hmox1、Tpsab1、Ccl4、Il2、Inhba、Cxc11、Serpinb2、Upp1、Gpr109a、Gp38、Il1b、Cxc12、Il1a、Ccl3、6720418B01Rik、5830496L11Rik、Cd8b1、Fcgrt、LOC385615およびScml4からなる群から選択される1つ以上の遺伝子のげっ歯動物における発現レベルを判定する工程；表8に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定する工程；表10に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定する工程；FoxP3、GPR83、CD14、TLR2、IFNG、CD40およびIL1Bからなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定する工程；表12に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定する工程；または、FoxP3+CD4+T細胞、CD4+T細胞CD8+T細胞、ガンマデルタT細胞、ナチュラルキラーT細胞、CD4+CD8+T細胞、マクロファージ細胞、単球細胞、間質細胞、多重系列前駆体細胞、樹状細胞、繊維芽細胞網状赤血球、繊維芽細胞および顆粒球からなる群から選択される少なくとも1つの細胞型に関連した遺伝子について遺伝子セットエンリッチメント解析を判定する工程と；

c) 抗原提示細胞への免疫反応、エフェクターリンパ球の分化、Tリンパ球の抑制およびFoxp3ポジティブ制御性T細胞の活性化からなる群から選択される生物学的活性レベルが参考基準と比較して低い場合、または、単核白血球の広がり、Tリンパ球の増殖、リンパ球の広がり、ナイーブリンパ球の分化、炎症反応、免疫細胞の接着、細胞運動、細胞の遊走性、細胞の走化性、食細胞の細胞移動、単球の走化性、単球の細胞移動および発熱からなる群から選択される生物学的活性レベルが参考基準と比較して高い場合、準最適活性を生じるものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を同定する工程、または、Ecm1、Pres1、Pdlim4、Gpr83、Ifng、Il24、LOC100046608、Gm590、Gpr114、Tmie、Rasgrp1、Myo6、Pfkp、Usp18、Arl4c、Als2cl、2810410P22Rik、Arl5a、Gbp2、Rasgrp1、Ankrd37、Tpi1、4930583H14Rik、Ifit3、LOC667370、Klhdc1、Cd247、Igfbp4、Oas2 Bcl11b、6720418B01Rik、5830496L11Rik、Cd8b1、Fcgrt、LOC385615およびScml4の群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準と比較して低い場合、または、Fscn1、Cts g、Mpo、Prtn3、Lyzs、Emr1、Chi3l1、Anxa3、Hp、Lyz2、Lyz、Fer1l3、Sirpa、Cd63、Clec4n、Clec4d、EG433016、Stfa1、Chi3l3 Ngp、S100a8、S100a9、Clec sf9、Saa3、5033414K04Rik、Slc7a11、Slpi、Cd14、Fpr2、Fcgr3、F10、Gpnm b、Tgfbi、Mmp14、Slc11a1、C3、Gpr84、Acta2、Lcn2、Hmox1、Tpsab1、Ccl4、Il2、Inhba、Cxc11、Serpinb2、Upp1、Gpr109a、Gp38、Il1b、Cxc12、Il1a、およびCcl3の群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準と比較して高い場合、準最適活性を生じるものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を同定する工程；表8に示した遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準の発現レベルと実質的に同一でない場合、

準最適活性を生じるものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を同定する工程；表 10 に示した遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準の発現レベルと実質的に同一でない場合、準最適活性を生じるものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を同定する工程；GPR83、IFNG および Foxp3 からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが低い場合、または、CD14、CD40、TLR2 および IL1B からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが高い場合、準最適活性を生じるものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を同定する工程；FoxP3 + T 細胞遺伝子として表 12 で同定された遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが低い場合、または、マクロファージ遺伝子として表 12 で同定された遺伝子および単球遺伝子として表 12 で同定された遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが高い場合、準最適活性を生じるものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を同定する工程；あるいは、遺伝子セットエンリッチメント解析が、FoxP3 + CD4 + T 細胞、CD4 + T 細胞 CD8 + T 細胞、ガンマデルタ T 細胞、ナチュラルキラー T 細胞および CD4 + CD8 + T 細胞からなる群から選択される少なくとも 1 つの細胞型に関連した遺伝子についてダウンレギュレーションを示すか、もしくはアップレギュレーションの欠如を示す場合、または、遺伝子セットエンリッチメント解析が、マクロファージ細胞、単球細胞、間質細胞、多重系列前駆体細胞、樹状細胞、繊維芽細胞網状赤血球、繊維芽細胞および顆粒球からなる群から選択される少なくとも 1 つの細胞型に関連した遺伝子についてアップレギュレーションを示すか、もしくはダウンレギュレーションの欠如を示す場合、準最適活性を生じるものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を同定する工程とを含み、

それにより、グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品の準最適活性を同定する、方法。

【請求項 13】

前記発現レベルが血液でまたは P B M C で判定される、請求項 12 の方法。

【請求項 14】

前記参考基準がグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品の投与前の発現レベルであるか、前記参考基準がグラチラマーアセテート医薬物質または医薬品の投与後の発現レベルであるか、または、前記参考基準が培養基である、請求項 12 または請求項 13 の方法。

【請求項 15】

前記グラチラマーアセテート関連医薬物質がグラチラモイドであり、または、前記グラチラマーアセテート関連医薬品がグラチラモイドを含む、または、前記グラチラマーアセテート関連医薬物質がグラチラマーアセテート医薬物質以外のグラチラモイドであり、または、前記グラチラマーアセテート関連医薬品がグラチラマーアセテート医薬物質以外のグラチラモイドを含む、請求項 1 ～ 14 の何れか 1 項の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0162

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0162】

これらの試験において、本発明者らは、画期的新薬を PG と比較する計算方法の広範囲で適用可能なセットを開発しようと試みた（図 15 A）。本発明者らは、GA と比較して PG による活性化後に遺伝子発現で高い変動があること、また Tre g および単球をはじめとする重要な生物学的プロセスへの影響における有意差を見出した（図 15 B）。これらの差は、MS 患者への安全で有効な治療法を探索する医師および規制当局に対して問題を提起し、PG と GA との比較に適切な安全性と最終時点での効果を使用し、臨床研究が支持されることを示唆するものである。より一般には、ここに記載されているデータ解析

法は、2つの類似治療法の免疫学的影響を比較する様々な状況で利用し、患者にとって最良と考えられる医薬品を確実に投与させることができる。

以下に、本願の出願当初の請求項を実施の態様として付記する。

[1]

グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を特性決定する方法であって、

a) グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品のバッチを得る工程と；

b) 所定量のグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品で哺乳動物を免疫する工程と；

c) 免疫後、所定時間に、工程b)の前記哺乳動物由来の細胞培養物を調製する工程と；

d) 工程c)の前記培養物からの細胞を、所定量の工程a)の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品とインキュベートする工程と；

e) Gene Expression Omnibusのアクセッション番号GSE40566におけるグラチラマーアセテート医薬物質または医薬品によって制御される遺伝子からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程；Ecm1、Pres1、Pdl1m4、Gpr83、Ifng、Il24、LOC100046608、Gm590、Gpr114、Tmie、Rasgrp1、Myo6、Pfkfb3、Usp18、Arl4c、Als2cl、2810410P22Rik、Arl5a、Gbp2、Rasgrp1、Ankrd37、Tpil、4930583H14Rik、Ifit3、LOC667370、Klhdcl、Cd247、Igfbp4、Oas2、Bcl11b、Fscn1、Ctsg、Mpo、Prtn3、Lyzs、Emr1、Chil3l1、Anxa3、Hp、Lyz2、Lyz、Fer1l3、Sirpa、Cd63、Clec4n、Clec4d、EG433016、Stfa1、Chil3l3 Ngp、S100a8、S100a9、Clecsef9、Saa3、5033414K04Rik、Slc7a11、Slpi、Cd14、Fpr2、Fcgr3、F10、Gpnb、Tgfbi、Mmp14、Slc11a1、C3、Gpr84、Acta2、Lcn2、Hmox1、Tpsab1、Ccl4、Il2、Inhba、Cxccl1、Serpinb2、Upp1、Gpr109a、Gp38、Il1b、Cxccl2、Il1a、Ccl3、6720418B01Rik、5830496L11Rik、Cd8b1、Fcgrt、LOC385615およびScml4からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程；CD40、CD86、GATA3、HLA-DM A、HLA-DMB、ICOS、IFNG、IFNGR2、IL2、IL13、IL4、IL18、IL12RB1、IL17A、IL17F、IL18R1、IL2RA、IL2RG、IL4R、IL6R、TBX21、TGFB2、TNF、FOXP3、IL10RB、KLRD1、CD69、LTB、CD83、PRF1、CAMK2D、LTA、FSCN1、TLR7、CSF2、CCR7、FASLG、IL1A、CCL5、CD8B、CXCL10、TLR2、CCL4、TLR7、IGHA1、IL24、SOCS1、OAS1、JAK1、PTPN2、IFITM1、IFI35、STAT2、BCL2、MVD、FDPS、SQLE、NSDHL、DHCR24、Acacat2/Acacat3、MSMO1、LSS、CYP51A1、NFKBIE、PIK3R1、PPP3CC、CD3D、IL2RB、PTEN、CD3G、ICOS、CAMK2D、NFAT5、LAT、ITK、H2-M2、FASLG、LIF、IGHA1、PRKACB、SGK1、MAPK11、TSC22D3、JUN、FKBP5、ADRB2、MAP3K1、MAPK12、POU2F1、SMARCA2、CDKN1A、TGFB3、HSP90AA1、DHCR24、CCR5、およびCXCL9からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程；Foxp3、Il2、Il1a、Il1b、C3、S100a8、S100a9、Cxccl2、Cxccl3、Ccl4、Ccl3およびCd14からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程；表8に示した遺伝子からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程；表10に示した遺伝子からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子

の発現レベルを判定する工程；F o x P 3、G P R 8 3、C D 1 4、T L R 2、I F N G、C D 4 0 および I L 1 B からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程；表 1 2 に示した遺伝子からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程；または、F o x P 3 + C D 4 + T 細胞、C D 4 + T 細胞 C D 8 + T 細胞、ガンマデルタ T 細胞、ナチュラルキラー T 細胞、C D 4 + C D 8 + T 細胞、マクロファージ細胞、単球細胞、間質細胞、多重系列前駆体細胞、樹状細胞、繊維芽細胞網状赤血球、繊維芽細胞および顆粒球からなる群から選択される少なくとも1つの細胞型に関連した遺伝子について遺伝子セットエンリッチメント解析を判定する工程とを含み、

それにより、工程 a) の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を特性決定する、方法。

[2]

グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を特性決定する方法であって、

a) グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品のバッチを得る工程と；

b) 所定量のグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品で哺乳動物を免疫する工程と；

c) 免疫後、所定時間に、工程 b) の前記哺乳動物由来の細胞培養物を調製する工程と；

d) 工程 c) の前記培養物からの細胞を、所定量の工程 a) の前記グラチラマーアセテート薬剤関連物質または医薬品とインキュベートする工程と；

e) 抗原提示細胞への免疫反応、エフェクターリンパ球の分化、T リンパ球の抑制、F o x p 3 ポジティブ制御性 T 細胞の活性化、単核白血球の広がり、T リンパ球の増殖、リンパ球の広がり、ナイーブリンパ球の分化、炎症反応、免疫細胞の接着、細胞運動、細胞の遊走性、細胞の走化性、食細胞の細胞移動、単球の走化性、単球の細胞移動および発熱からなる群から選択される工程 c) の細胞の生物学的活性レベルを判定する工程とを含み、

それにより、工程 a) の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を特性決定する、方法。

[3]

グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を識別する方法であって、

i) [1] または [2] の方法に従って2つ以上のグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を特性決定し、それぞれの前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品の特性を得る工程と；

i i) 工程 i) で得られた前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品の特性を比較する工程とを含み、

それにより、前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を識別する、方法。

[4]

前記哺乳動物がげっ歯動物である、[1] ～ [3] の何れか1の方法。

[5]

工程 c) の前記培養物が初代培養物である、[1] ～ [4] の何れか1の方法。

[6]

工程 a) の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品がグラチラマーアセテート医薬物質または医薬品である、[1] ～ [5] の何れか1の方法。

[7]

工程 a) の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品がグラチラマーアセテート医薬物質または医薬品以外のグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品である、[1] ～ [5] の何れか1の方法。

[8]

工程 b) の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品がグラチラマーアセ

テート医薬物質または医薬品である、[1]～[7]の何れか1の方法。

[9]

工程b)の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品がグラチラマーアセテート医薬物質または医薬品以外のグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品である、[1]～[7]の何れか1の方法。

[10]

工程b)の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品が工程a)と同一のグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品である、[1]～[7]の何れか1の方法。

[11]

工程b)の前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品が工程a)のグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品とは異なるグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品である、[1]～[7]の何れか1の方法。

[12]

グラチラマーアセテート関連医薬物質を含む医薬品を生産する方法において、改良が、
i) [1]の方法に従って前記グラチラマーアセテート関連医薬物質を特性決定する工程であり、

ここで、工程e)は、Ecm1、Pres1、Pdlim4、Gpr83、Ifng、Il24、LOC100046608、Gm590、Gpr114、Tmie、Rasgrp1、Myo6、Pfkp、Usp18、Arl4c、Als2c1、2810410P22Rik、Arl5a、Gbp2、Rasgrp1、Ankrd37、Tpil、4930583H14Rik、Ifit3、LOC667370、Klhdc1、Cd247、Igfbp4、Oas2、Bcl11b、Fscn1、Ctsg、Mpo、Prtn3、Lyzs、Emr1、Chi3l1、Anxa3、Hp、Lyz2、Lyz、Fer1l3、Sirpa、Cd63、Clec4n、Clec4d、EG433016、Stfa1、Chi3l3 Ngp、S100a8、S100a9、Clecsef9、Saa3、5033414K04Rik、Slc7a11、Slpi、Cd14、Fpr2、Fcgr3、Fl0、GpnmB、Tgfb1、Mmp14、Slc11a1、C3、Gpr84、Acta2、Lcn2、Hmox1、Tpsab1、Ccl4、Il2、Inhba、Cxc11、Serp1nb2、Upp1、Gpr109a、Gp38、Il1b、Cxc12、Il1a、Ccl3、6720418B01Rik、5830496L11Rik、Cd8b1、Fcgrt、LOC385615およびScml4からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；表8に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；表10に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；FoxP3、GPR83、CD14、TLR2、IFNG、CD40およびIL1Bからなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；表12に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；または、FoxP3+CD4+T細胞、CD4+T細胞CD8+T細胞、ガンマデルタT細胞、ナチュラルキラーT細胞、CD4+CD8+T細胞、マクロファージ細胞、単球細胞、間質細胞、多重系列前駆体細胞、樹状細胞、繊維芽細胞網状赤血球、繊維芽細胞および顆粒球からなる群から選択される少なくとも1つの細胞型に関連した遺伝子について遺伝子セットエンリッチメント解析を判定することを含む、工程と；

ii) Ecm1、Pres1、Pdlim4、Gpr83、Ifng、Il24、LOC100046608、Gm590、Gpr114、Tmie、Rasgrp1、Myo6、Pfkp、Usp18、Arl4c、Als2c1、2810410P22Rik、Arl5a、Gbp2、Rasgrp1、Ankrd37、Tpil、4930583H14Rik、Ifit3、LOC667370、Klhdc1、Cd247、Igfbp4、Oas2 Bcl11b、6720418B01Rik、5830496L11Rik、Cd8b1、Fcgrt、LOC385615およびScml4からなる群から選択

される遺伝子の発現レベルが参考基準と比較して低い場合、または、F s c n 1、C t s g、M p o、P r t n 3、L y z s、E m r 1、C h i 3 l 1、A n x a 3、H p、L y z 2、L y z、F e r 1 l 3、S i r p a、C d 6 3、C l e c 4 n、C l e c 4 d、E G 4 3 3 0 1 6、S t f a 1、C h i 3 l 3 N g p、S 1 0 0 a 8、S 1 0 0 a 9、C l e c s f 9、S a a 3、5 0 3 3 4 1 4 K 0 4 R i k、S l c 7 a 1 1、S l p i、C d 1 4、F p r 2、F c g r 3、F 1 0、G p n m b、T g f b i、M m p 1 4、S l c 1 1 a 1、C 3、G p r 8 4、A c t a 2、L c n 2、H m o x 1、T p s a b 1、C c l 4、I l 2、I n h b a、C x c l 1、S e r p i n b 2、U p p 1、G p r 1 0 9 a、G p 3 8、I l 1 b、C x c l 2、I l 1 a、およびC c l 3からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準と比較して高い場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程；表8に示した遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準の発現レベルと実質的に同一でない場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程；表10に示した遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準の発現レベルと実質的に同一でない場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程；G P R 8 3、I F N GおよびF o x p 3からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが低い場合、または、C D 1 4、C D 4 0、T L R 2およびI L 1 Bからなる群から選択される遺伝子の発現レベルが高い場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程；あるいは、遺伝子セットエンリッチメント解析が、F o x P 3 + C D 4 + T細胞、C D 4 + T細胞C D 8 + T細胞、ガンマデルタT細胞、ナチュラルキラーT細胞およびC D 4 + C D 8 + T細胞からなる群から選択される少なくとも1つの細胞型に関連した遺伝子についてダウンレギュレーションを示すか、もしくはアップレギュレーションの欠如を示す場合、または、遺伝子セットエンリッチメント解析が、マクロファージ細胞、単球細胞、間質細胞、多重系列前駆体細胞、樹状細胞、繊維芽細胞網状赤血球、繊維芽細胞および顆粒球からなる群から選択される少なくとも1つの細胞型に関連した遺伝子についてアップレギュレーションを示すか、ダウンレギュレーションの欠如を示す場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程とを含む、方法。

[1 3]

グラチラマーアセテート関連医薬物質を含む医薬品を生産する方法において、改良が、
i) [1]の方法に従って前記グラチラマーアセテート関連医薬物質を特性決定する工程であり、

ここで、工程e)は、F o x p 3、I l 2、I l 1 a、I l 1 b、C 3、S 1 0 0 a 8、S 1 0 0 a 9、C x c l 2、C x c l 3、C c l 4、C c l 3およびC d 1 4からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定することを含む、工程と；

i i) F o x P 3の発現レベルが参考基準と比較して低い場合、または、I l 2、I l 1 a、I l 1 b、C 3、S 1 0 0 a 8、S 1 0 0 a 9、C x c l 2、C x c l 3、C c l 4、C c l 3およびC d 1 4からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルが参考基準と比較して高い場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程とを含む、方法。

[1 4]

グラチラマーアセテート関連医薬物質を含む医薬品を生産する方法において、改良が、
i) [2]の方法に従ってグラチラマーアセテート関連医薬物質を特性決定する工程であり、

ここで、工程 e) は、抗原提示細胞への免疫反応、エフェクターリンパ球の分化、Tリンパ球の抑制、Foxp3 ポジティブ制御性T細胞の活性化、単核白血球の広がり、Tリンパ球の増殖、リンパ球の広がり、ナイーブリンパ球の分化、炎症反応、免疫細胞の接着、細胞運動、細胞の遊走性、細胞の走化性、食細胞の細胞移動、単球の走化性、単球の細胞移動および発熱からなる群から選択される工程 c) の細胞の生物学的活性レベルを判定することを含む、工程と；

ii) 抗原提示細胞への免疫反応、エフェクターリンパ球の分化、Tリンパ球の抑制、およびFoxp3 ポジティブ制御性T細胞の活性化からなる群から選択される生物学的活性レベルが参考基準と比較して低い場合、または、単核白血球の広がり、Tリンパ球の増殖、リンパ球の広がり、ナイーブリンパ球の分化、炎症反応、免疫細胞の接着、細胞運動、細胞の遊走性、細胞の走化性、食細胞の細胞移動、単球の走化性、単球の細胞移動および発熱からなる群から選択される生物学的活性レベルが参考基準と比較して高い場合、医薬品中の含有物として許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質のバッチを処分する工程とを含む、方法。

[15]

グラチラマーアセテート関連医薬物質を含む医薬品をリリースする方法において、改良が、

i) [1] の方法に従ってグラチラマーアセテート関連医薬品を特性決定する工程であり、

ここで、工程 e) は、Ecm1、Pres1、Pdl1m4、Gpr83、Ifng、Il24、LOC100046608、Gm590、Gpr114、Tmie、Rasgrp1、Myo6、Pfkp、Usp18、Arl4c、Als2cl、2810410P22Rik、Arl15a、Gbp2、Rasgrp1、Ankrd37、Tpil、4930583H14Rik、Ifit3、LOC667370、Klhdc1、Cd247、Igfbp4、Oas2、Bcl11b、Fscn1、Ctsg、Mpo、Prtn3、Lyzs、Emr1、Chi3l1、Anxa3、Hp、Lyz2、Lyz、Fer1l3、Sirpa、Cd63、Clec4n、Clec4d、EG433016、Stfa1、Chi3l3 Ngp、S100a8、S100a9、Clecsef9、Saa3、5033414K04Rik、Slc7a11、Slpi、Cd14、Fpr2、Fcgr3、Flt3、Gpnmb、Tgfbp1、Mmp14、Slc11a1、C3、Gpr84、Acta2、Lcn2、Hmox1、Tpsab1、Ccl4、Il2、Inhba、Cxc11、Serpinb2、Upp1、Gpr109a、Gp38、Il1b、Cxc12、Il1a、Ccl3、6720418B01Rik、5830496L11Rik、Cd8b1、Fcgrt、LOC385615およびScml4からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；表8に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；表10に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；FoxP3、GPR83、CD14、TLR2、IFNG、CD40およびIL1Bからなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；表12に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定すること；または、FoxP3 + CD4 + T細胞、CD4 + T細胞CD8 + T細胞、ガンマデルタT細胞、ナチュラルキラーT細胞、CD4 + CD8 + T細胞、マクロファージ細胞、単球細胞、間質細胞、多重系列前駆体細胞、樹状細胞、繊維芽細胞網状赤血球、繊維芽細胞および顆粒球からなる群から選択される少なくとも1つの細胞型に関連した遺伝子について遺伝子セットエンリッチメント解析を判定することを含む、工程と；

ii) Ecm1、Pres1、Pdl1m4、Gpr83、Ifng、Il24、LOC100046608、Gm590、Gpr114、Tmie、Rasgrp1、Myo6、Pfkp、Usp18、Arl4c、Als2cl、2810410P22Rik、Arl15a、Gbp2、Rasgrp1、Ankrd37、Tpil、4930583H14Rik、Ifit3、LOC667370、Klhdc1、Cd247、Igfbp

4、Oas2 Bcl11b、6720418B01Rik、5830496L11Rik、Cd8b1、Fcgrt、LOC385615およびScml4からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準と比較して低い場合、または、Fscn1、Ctsg、Mpo、Prtn3、Lyzs、Emr1、Chi3l1、Anxa3、Hp、Lyz2、Lyz、Fer1l3、Sirpa、Cd63、Clec4n、Clec4d、EG433016、Stfa1、Chi3l3 Ngp、S100a8、S100a9、Clecsf9、Saa3、5033414K04Rik、Slc7a11、Slpi、Cd14、Fpr2、Fcgr3、Flt3、Gpnbmb、Tgfb1、Mmp14、Slc11a1、C3、Gpr84、Acta2、Lcn2、Hmox1、Tpsab1、Ccl4、Il2、Inhba、Cxc11、Serp1nb2、Upp1、Gpr109a、Gp38、Il1b、Cxc12、Il1a、およびCcl3からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準と比較して高い場合、リリースについて許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬品のバッチを処分する工程；表8に示した遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準の発現レベルと実質的に同一でない場合、リリースについて許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬品のバッチを処分する工程；表10に示した遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準の発現レベルと実質的に同一でない場合、リリースについて許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬品のバッチを処分する工程；GPR83、IFNGおよびFoxp3からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが低い場合、または、CD14、CD40、TLR2およびIL1Bからなる群から選択される遺伝子の発現レベルが高い場合、リリースについて許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬品のバッチを処分する工程；FoxP3+T細胞遺伝子として表12で同定された遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが低い場合、または、マクロファージ遺伝子として表12で同定された遺伝子および単球遺伝子として表12で同定された遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが高い場合、リリースについて許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬品のバッチを処分する工程；あるいは、遺伝子セットエンリッチメント解析が、FoxP3+CD4+T細胞、CD4+T細胞CD8+T細胞、ガンマデルタT細胞、ナチュラルキラーT細胞およびCD4+CD8+T細胞からなる群から選択される少なくとも1つの細胞型に関連した遺伝子についてダウンレギュレーションを示すか、もしくはアップレギュレーションの欠如を示す場合、または、遺伝子セットエンリッチメント解析が、マクロファージ細胞、単球細胞、間質細胞、多重系列前駆体細胞、樹状細胞、繊維芽細胞網状赤血球、繊維芽細胞および顆粒球からなる群から選択される少なくとも1つの細胞型に関連した遺伝子についてアップレギュレーションを示すか、もしくはダウンレギュレーションの欠如を示す場合、リリースについて許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬品のバッチを処分する工程とを含む、方法。

[16]

グラチラマーアセテート関連医薬物質を含む医薬品をリリースする方法において、改良が、

i) [1]の方法に従ってグラチラマーアセテート関連医薬品を特性決定する工程であり、

ここで、工程e)は、Foxp3、Il2、Il1a、Il1b、C3、S100a8、S100a9、Cxc12、Cxc13、Ccl4、Ccl3およびCd14からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定することを含む、工程と；

ii) FoxP3の発現レベルが参考基準と比較して低い場合、または、Il2、Il1a、Il1b、C3、S100a8、S100a9、Cxc12、Cxc13、Ccl4、Ccl3およびCd14からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルが参考基準と比較して高い場合、リリースについて許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬品のバッチを処分する工程とを含む、方法。

[17]

グラチラマーアセテート関連医薬物質を含む医薬品をリリースする方法において、改良が、

i) [2]の方法に従ってグラチラマーアセテート関連医薬品を特性決定する工程であり、

ここで、工程e)は、抗原提示細胞への免疫反応、エフェクターリンパ球の分化、Tリンパ球の抑制、Foxp3ポジティブ制御性T細胞の活性化、単核白血球の広がり、Tリンパ球の増殖、リンパ球の広がり、ナイーブリンパ球の分化、炎症反応、免疫細胞の接着、細胞運動、細胞の遊走性、細胞の走化性、食細胞の細胞移動、単球の走化性、単球の細胞移動および発熱からなる群から選択される工程c)の細胞の生物学的活性レベルを判定することを含む、工程と；

ii) 抗原提示細胞への免疫反応、エフェクターリンパ球の分化、Tリンパ球の抑制、およびFoxp3ポジティブ制御性T細胞の活性化からなる群から選択される生物学的活性レベルが参考基準と比較して低い場合、または、単核白血球の広がり、Tリンパ球の増殖、リンパ球の広がり、ナイーブリンパ球の分化、炎症反応、免疫細胞の接着、細胞運動、細胞の遊走性、細胞の走化性、食細胞の細胞移動、単球の走化性、単球の細胞移動および発熱からなる群から選択される生物学的活性レベルが参考基準と比較して高い場合、リリースについて許容できないものとしてグラチラマーアセテート関連医薬品のバッチを処分する工程とを含む、方法。

[18]

グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品の準最適活性を同定する方法であって、

a) グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品をげっ歯動物に投与する工程と；

b) 抗原提示細胞への免疫反応、エフェクターリンパ球の分化、Tリンパ球の抑制、Foxp3ポジティブ制御性T細胞の活性化、単核白血球の広がり、Tリンパ球の増殖、リンパ球の広がり、ナイーブリンパ球の分化、炎症反応、免疫細胞の接着、細胞運動、細胞の遊走性、細胞の走化性、食細胞の細胞移動、単球の走化性、単球の細胞移動および発熱からなる群から選択されるげっ歯動物の生物学的活性レベルを判定する工程と；

c) 抗原提示細胞への免疫反応、エフェクターリンパ球の分化、Tリンパ球の抑制およびFoxp3ポジティブ制御性T細胞の活性化からなる群から選択される生物学的活性レベルが参考基準と比較して低い場合、または、単核白血球の広がり、Tリンパ球の増殖、リンパ球の広がり、ナイーブリンパ球の分化、炎症反応、免疫細胞の接着、細胞運動、細胞の遊走性、細胞の走化性、食細胞の細胞移動、単球の走化性、単球の細胞移動および発熱からなる群から選択される生物学的活性レベルが参考基準と比較して高い場合、準最適活性を生じるものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を同定する工程とを含む、

それにより、グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品の準最適活性を同定する、方法。

[19]

グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品の準最適活性を同定する方法であって、

a) グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品をげっ歯動物に投与する工程と、

b) Ecm1、Pres1、Pdl1m4、Gpr83、Ifng、Il24、LOC100046608、Gm590、Gpr114、Tmie、Rasgrp1、Myo6、Pfkfb3、Usp18、Ar14c、Als2c1、2810410P22Rik、Ar15a、Gbp2、Rasgrp1、Ankrd37、Tpi1、4930583H14Rik、Ifit3、LOC667370、Klhdcl1、Cd247、Igfbp4、Oas2、Bcl11b、Fscn1、Ctsg、Mpo、Prtn3、Lyzs、Emr1、Chi3l1、Anxa3、Hp、Lyz2、Lyz、Fer1l3、Sirp

a、Cd63、Clec4n、Clec4d、EG433016、Stfa1、Chi3l3 Ngp、S100a8、S100a9、Clec9f、Saa3、5033414K04Rik、Slc7a11、Slpi、Cd14、Fpr2、Fcgr3、F10、Gpnmb、Tgfb1、Mmp14、Slc11a1、C3、Gpr84、Acta2、Lcn2、Hmox1、Tpsab1、Ccl4、Il2、Inhba、Cxc11、Serp1nb2、Upp1、Gpr109a、Gp38、Il1b、Cxc12、Il1a、Ccl3、6720418B01Rik、5830496L11Rik、Cd8b1、Fcgrt、LOC385615およびScml4からなる群から選択される1つ以上の遺伝子のげっ歯動物における発現レベルを判定する工程；表8に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定する工程；表10に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定する工程；FoxP3、GPR83、CD14、TLR2、IFNG、CD40およびIL1Bからなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定する工程；表12に示した遺伝子からなる群から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを判定する工程；または、FoxP3+CD4+T細胞、CD4+T細胞CD8+T細胞、ガンマデルタT細胞、ナチュラルキラーT細胞、CD4+CD8+T細胞、マクロファージ細胞、単球細胞、間質細胞、多重系列前駆体細胞、樹状細胞、繊維芽細胞網状赤血球、繊維芽細胞および顆粒球からなる群から選択される少なくとも1つの細胞型に関連した遺伝子について遺伝子セットエンリッチメント解析を判定する工程と；

c) Ecm1、Pres1、Pdlim4、Gpr83、Ifng、Il24、LOC100046608、Gm590、Gpr114、Tmie、Rasgrp1、Myo6、Pfkfb3、Usp18、Arl4c、Als2c1、2810410P22Rik、Arl5a、Gbp2、Rasgrp1、Ankrd37、Tpi1、4930583H14Rik、Ifit3、LOC667370、Klhdcl、Cd247、Igfbp4、Oas2 Bcl11b、6720418B01Rik、5830496L11Rik、Cd8b1、Fcgrt、LOC385615およびScml4の群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準と比較して低い場合、または、Fscn1、Ctsng、Mpo、Prtn3、Lyzs、Emr1、Chi3l1、Anxa3、Hp、Lyz2、Lyz、Fer1l3、Sirpa、Cd63、Clec4n、Clec4d、EG433016、Stfa1、Chi3l3 Ngp、S100a8、S100a9、Clec9f、Saa3、5033414K04Rik、Slc7a11、Slpi、Cd14、Fpr2、Fcgr3、F10、Gpnmb、Tgfb1、Mmp14、Slc11a1、C3、Gpr84、Acta2、Lcn2、Hmox1、Tpsab1、Ccl4、Il2、Inhba、Cxc11、Serp1nb2、Upp1、Gpr109a、Gp38、Il1b、Cxc12、Il1a、およびCcl3の群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準と比較して高い場合、準最適活性を生じるものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を同定する工程；表8に示した遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準の発現レベルと実質的に同一でない場合、準最適活性を生じるものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を同定する工程；表10に示した遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが参考基準の発現レベルと実質的に同一でない場合、準最適活性を生じるものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を同定する工程；GPR83、IFNGおよびFoxp3からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが低い場合、または、CD14、CD40、TLR2およびIL1Bからなる群から選択される遺伝子の発現レベルが高い場合、準最適活性を生じるものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を同定する工程；FoxP3+T細胞遺伝子として表12で同定された遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが低い場合、または、マクロファージ遺伝子として表12で同定された遺伝子および単球遺伝子として表12で同定された遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現レベルが高い場合、準最適活性を生じるものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を同定する工程；あるいは、遺伝子セットエンリッチメン

ト解析が、F o x P 3 + C D 4 + T 細胞、C D 4 + T 細胞 C D 8 + T 細胞、ガンマデルタ T 細胞、ナチュラルキラー T 細胞および C D 4 + C D 8 + T 細胞からなる群から選択される少なくとも 1 つの細胞型に関連した遺伝子についてダウンレギュレーションを示すか、もしくはアップレギュレーションの欠如を示す場合、または、遺伝子セットエンリッチメント解析が、マクロファージ細胞、単球細胞、間質細胞、多重系列前駆体細胞、樹状細胞、繊維芽細胞網状赤血球、繊維芽細胞および顆粒球からなる群から選択される少なくとも 1 つの細胞型に関連した遺伝子についてアップレギュレーションを示すか、もしくはダウンレギュレーションの欠如を示す場合、準最適活性を生じるものとしてグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品を同定する工程とを含み、

それにより、前記グラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品の準最適活性を同定する、方法。

[2 0]

前記発現レベルが血液で判定される、[1 8] ~ [1 9] の何れか 1 の方法。

[2 1]

前記発現レベルが P B M C で判定される、[2 0] の方法。

[2 2]

前記参考基準がグラチラマーアセテート関連医薬物質または医薬品の投与前の発現レベルである、[1 8] ~ [1 9] の何れか 1 の方法。

[2 3]

前記参考基準がグラチラマーアセテート医薬物質または医薬品の投与後の発現レベルである、[1 8] ~ [1 9] の何れか 1 の方法。

[2 4]

前記げっ歯動物がマウスである、[4]、[1 8] または [1 9] の方法。

[2 5]

前記マウスがメス (S J L × B A L B / C) F 1 マウスである、[2 4] の方法。

[2 6]

前記マウスが約 8 週齢から約 1 2 週齢である、[2 4] または [2 5] の方法。

[2 7]

前記初代培養物が脾臓細胞の培養物である、[1] または [2] の方法。

[2 8]

前記初代培養物がリンパ節細胞の培養物である、[1] または [2] の方法。

[2 9]

前記脾臓細胞の初代培養物が免疫の約 3 日後に調製される、[2 8] の方法。

[3 0]

工程 d) の前記インキュベーションが約 2 4 時間である、[1] ~ [1 4] の何れか 1 の方法。

[3 1]

前記グラチラマーアセテート関連医薬物質がグラチラモイドであり、または、前記グラチラマーアセテート関連医薬品がグラチラモイドを含む、[1] ~ [3 0] の何れか 1 の方法。

[3 2]

前記グラチラマーアセテート関連医薬物質がグラチラマーアセテート医薬物質以外のグラチラモイドであり、または、前記グラチラマーアセテート関連医薬品がグラチラマーアセテート医薬物質以外のグラチラモイドを含む、[1] ~ [3 0] の何れか 1 の方法。

[3 3]

E c m 1、P r e s 1、P d l i m 4、G p r 8 3、I f n g、I l 2 4、L O C 1 0 0 0 4 6 6 0 8、G m 5 9 0、G p r 1 1 4、T m i e、R a s g r p 1、M y o 6、P f k p、U s p 1 8、A r l 4 c、A l s 2 c 1、2 8 1 0 4 1 0 P 2 2 R i k、A r l 5 a、G b p 2、R a s g r p 1、A n k r d 3 7、T p i 1、4 9 3 0 5 8 3 H 1 4 R i k、I f i t 3、L O C 6 6 7 3 7 0、K l h d c 1、C d 2 4 7、I g f b p 4、O

as2、Bcl11b、Fscn1、Ctsg、Mpo、Prtn3、Lyzs、Emr1、Chi3l1、Anxa3、Hp、Lyz2、Lyz、Fer1l3、Sirpa、Cd63、Clec4n、Clec4d、EG433016、Stfa1、Chi3l3、Ngp、S100a8、S100a9、Clecsef9、Saa3、5033414K04Rik、Slc7a11、Slpi、Cd14、Fpr2、Fcgr3、Fl0、Gpnmb、Tgfb1、Mmp14、Slc11a1、C3、Gpr84、Acta2、Lcn2、Hmox1、Tpsab1、Ccl4、Il2、Inhba、Cxc11、Serpinb2、Upp1、Gpr109a、Gp38、Il1b、Cxc12、Il1a、Ccl3、6720418B01Rik、5830496L11Rik、Cd8b1、Fcgrt、LOC385615およびScml4からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程を含む、[1]、[12]、[15]または[19]の何れか1の方法。

[34]

Foxp3、Il2、Il1a、Il1b、C3、S100a8、S100a9、Cxc12、Cxc13、Ccl4、Ccl3およびCd14からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程を含む、[1]の方法。

[35]

Gene Expression Omnibusアクセッション番号GSE40566におけるグラチラマーアセテート医薬物質または医薬品によって制御される遺伝子からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程を含む、[1]の方法。

[36]

CD40、CD86、GATA3、HLA-DMA、HLA-DMB、ICOS、IFNG、IFNGR2、IL2、IL13、IL4、IL18、IL12RB1、IL17A、IL17F、IL18R1、IL2RA、IL2RG、IL4R、IL6R、TBX21、TGFB2、TNF、FOXP3、IL10RB、KLRD1、CD69、LTB、CD83、PRF1、CAMK2D、LTA、FSCN1、TLR7、CSF2、CCR7、FASLG、IL1A、CCL5、CD8B、CXCL10、TLR2、CCL4、TLR7、IGHA1、IL24、SOC1、OAS1、JAK1、PTPN2、IFITM1、IFI35、STAT2、BCL2、MVD、FDPS、SQLE、NSDHL、DHCR24、Acat2/Acat3、MSMO1、LSS、CYP51A1、NFKBIE、PIK3R1、PPP3CC、CD3D、IL2RB、PTEN、CD3G、ICOS、CAMK2D、NFAT5、LAT、ITK、H2-M2、FASLG、LIF、IGHA1、PRKACB、SGK1、MAPK11、TSC22D3、JUN、FKBP5、ADRB2、MAP3K1、MAPK12、POU2F1、SMARCA2、CDKN1A、TGFB3、HSP90AA1、DHCR24、CCR5、およびCXCL9からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程を含む、[1]の方法。

[37]

表8に示した遺伝子からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程を含む、[1]、[12]、[15]または[19]の何れか1の方法。

[38]

表10に示した遺伝子からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程を含む、[1]、[12]、[15]または[19]の何れか1の方法。

[39]

FoxP3、GPR83、CD14、TLR2、IFNG、CD40およびIL1Bからなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを判定する工程を含む、[1]、[12]、[15]または[19]の何れか1の方法。

[40]

表12に示した遺伝子からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベル

を判定する工程を含む、[1]、[12]、[15]または[19]の何れか1の方法。
[41]

FoxP3+CD4+T細胞、CD4+T細胞CD8+T細胞、ガンマデルタT細胞、
ナチュラルキラーT細胞、CD4+CD8+T細胞、マクロファージ細胞、単球細胞、間
質細胞、多重系列前駆体細胞、樹状細胞、繊維芽細胞網状赤血球、繊維芽細胞および顆粒
球からなる群から選択される少なくとも1つの細胞型に関連した遺伝子についての遺伝子
セットエンリッチメント解析を判定する工程を含む、[1]、[12]、[15]または
[19]の何れか1の方法。

[42]

遺伝子セットエンリッチメント解析を判定する工程が、表11に示したランクリストフ
ァイルの1つ以上に存在する遺伝子からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子の
発現レベルを評価する工程を含む、[41]の方法。

[43]

前記参考基準が培養基である、[12]～[17]の何れか1の方法。