(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-511922
(P2025-511922A)
(43)公表日　令和7年4月16日(2025.4.16)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*35/50 (2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/50		４Ｂ０６５
Ａ６１Ｐ	*17/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*9/19 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/19		４Ｃ０８１
Ａ６１Ｌ	*27/36 (2006.01)*	Ａ６１Ｌ	27/36	４００	４Ｃ０８７
Ｃ１２Ｎ	*5/071(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/071		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全16頁）

(21)出願番号　特願2024-559542(P2024-559542)
(86)(22)出願日　令和5年4月5日(2023.4.5)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月29日(2024.10.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/017620
(87)国際公開番号　WO2023/196422
(87)国際公開日　令和5年10月12日(2023.10.12)
(31)優先権主張番号　63/362,540
(32)優先日　令和4年4月6日(2022.4.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　514156585
ミメディクス グループ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，ジョージア州 ３００６２，マリエッタ，１７７５ ウェスト オーク コモンズ コート ノースイースト
(71)出願人　524370052
クーブ，トーマス ジェー．
アメリカ合衆国，ジョージア州 ３００６２，マリエッタ，１７７５ ウェスト オーク コモンズ コート ノースイースト，ミメディクス グループ インコーポレイテッド内
(71)出願人　524370063
マッセー，ミシェル
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　凍結乾燥した穿孔胎盤膜組織移植片

(57)【要約】
創傷の治療に使用することができる、脱水された、部分的に穿孔された胎盤組織同種移植片。具体的には、脱水され、部分的に穿孔された胎盤同種移植片は、移植片の構造的完全性を破壊することなく、又は完成した移植片内に見られる成長因子の濃度を低下させることなく、処理中に洗浄することができる特性を有する。脱水され、部分的に穿孔された胎盤組織同種移植片は、それを対象に適用する前に再構成され、望ましくない母体血液汚染物質を実質的に含まない。

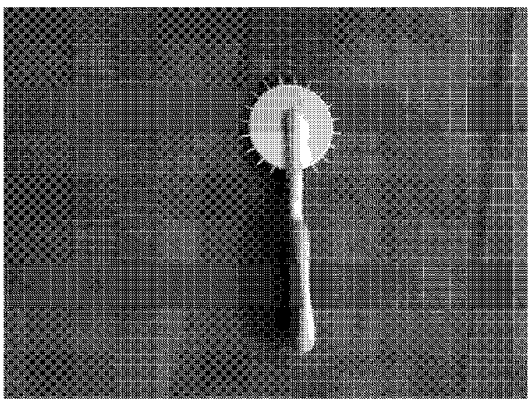


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
羊膜の層、中間層、及び絨毛膜の層を含む胎盤組織移植片であって、
前記中間層は、完全に又は部分的に穿孔されており、
前記羊膜は穿孔されていない、胎盤組織移植片。
【請求項２】
前記中間層が完全に穿孔されている、請求項１に記載の胎盤組織移植片。
【請求項３】
前記中間層が部分的に穿孔されている、請求項１に記載の胎盤組織移植片。
【請求項４】
羊膜の層、中間層、及び絨毛膜の層を含む胎盤組織移植片であって、
前記中間層は第１の領域及び第２の領域を含み、前記第１の領域は前記羊膜に隣接し、前記第２の領域は前記絨毛膜に隣接し、
前記第２の領域は完全に穿孔されており、
前記第１の領域は穿孔されておらず、
前記羊膜は穿孔されていない、胎盤組織移植片。
【請求項５】
前記絨毛膜が部分的に穿孔されている、請求項１～４のいずれか一項に記載の胎盤組織移植片。
【請求項６】
前記絨毛膜が部分的に穿孔されていない、請求項１～４のいずれか一項に記載の胎盤組織移植片。
【請求項７】
前記中間層が、前記移植片全体にわたって実質的に均一である、請求項１～６のいずれか一項に記載の胎盤組織移植片。
【請求項８】
前記胎盤組織移植片が脱水される、請求項１～７のいずれか一項に記載の胎盤組織移植片。
【請求項９】
前記胎盤組織移植片が再水和される、請求項１～７のいずれか一項に記載の胎盤組織移植片。
【請求項１０】
前記移植片が、密封パウチ内に含まれている、請求項１～９のいずれか一項に記載の胎盤組織移植片。
【請求項１１】
前記密封パウチが脱酸素化される、請求項１０に記載の胎盤組織移植片。
【請求項１２】
羊膜、中間層、及び絨毛膜を含む胎盤組織移植片を調製する方法であって、前記方法は、
ａ．羊膜層を絨毛膜層から分離して、いくらかの中間層が付着した羊膜層及びいくらかの中間層が付着した絨毛膜層を得る工程と、
ｂ．前記絨毛膜層に付着した前記中間層を穿孔する工程と、
ｃ．前記羊膜層及び前記絨毛膜層を洗浄する工程と、
ｄ．前記羊膜層に付着した前記中間層を、前記絨毛膜層に付着した前記中間層と接触させる工程と、を含み、
それによって、羊膜、中間層、及び絨毛膜を含む胎盤組織移植片を製造する、方法。
【請求項１３】
工程ｄの後に前記胎盤組織移植片を脱水することを更に含む、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】

前記脱水は凍結乾燥を含む、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記羊膜は前記方法の間、穿孔されない、請求項１２～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記羊膜及び／又は絨毛膜に付着した前記中間層を操作して、前記中間層をより均一に分配させる工程を更に含む、請求項１２～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
工程ｂ及びｃがそれぞれ２回以上行われる、請求項１２～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記羊膜の上皮層を破壊することを更に含む、請求項１２～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記羊膜の上皮層を実質的に除去することを更に含む、請求項１２～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
請求項１２～１９のいずれか一項に記載の方法によって調製された移植片。
【請求項２１】
創傷を治療する方法であって、前記方法は、前記創傷を請求項１～１１及び２０のいずれか一項に記載の移植片と接触させることを含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本出願は、２０２２年４月６日に出願された米国特許仮出願第６３／３６２，５４０号の利益を主張し、全ての教示についてその全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
（発明の分野）
本発明は、様々な慢性創傷の治療に使用するための凍結乾燥された穿孔胎盤膜組織移植片に関する。
【背景技術】
【０００３】
ヒト胎盤膜（例えば羊膜又は組織）は、１９００年代初期から様々な種類の再建外科手術に使用されてきた。この膜は、基質材料として、より一般的には、生物学的包帯又はパッチ移植片と呼ばれるものとして機能する。かかる膜はまた、米国及び南半球の国々において眼科処置に広く使用されてきた。典型的には、このような膜は、手術に必要になるまで保存及び保管するために、凍結されるか、又は乾燥される。
【０００４】
このような胎盤組織は、典型的には、待機的帝王切開手術又は自然分娩後に採取される。胎盤は、羊膜、中間層（又はスポンジ層）、及び絨毛膜を含む３つの主要な組織層を有する。羊膜は、胎盤の最内層である非血管組織であり、基底膜に付着した単一層からなる。組織学的評価は、羊膜の膜層が、上皮細胞、薄い細網線維（基底膜）、厚い緻密層、及び線維芽細胞層からなることを示す。羊膜の線維層（すなわち基底膜）は、細胞固定コラーゲンＩＶ型、Ｖ型、及びＶＩＩ型を含有する。絨毛膜は、胎膜の一部とも考えられる。しかしながら、羊膜層及び絨毛膜層は、別個の分離可能な実体である。絨毛膜は、網状層、基底膜、及び栄養膜層を含む。中間層は、羊膜と絨毛膜との間に見出され、羊膜の線維芽細胞層及び絨毛膜の網状層に隣接して、これら２つを緩く接続する。
【０００５】
羊膜は、細胞移動／増殖のためのマトリックスを提供すること、天然の生物学的障壁を

提供することを含む外科的処置に使用される場合に固有の移植特性を提供し、非免疫原性であり、自己治癒の増加を促進し、フィブリン糊又は縫合を含む異なる技術を使用して適所に固定されやすい。そして、かかる移植片は、適切に調製された場合、外科的処置に必要とされるまで、冷蔵又は凍結の必要なく、長期間室温で保管され得る。

【０００６】

かかる胎盤膜移植片のための既知の臨床処置又は用途としては、シュナイダー膜修復（すなわちサイナスリフト）、誘導組織再生（guided tissue regeneration、ＧＴＲ）、一般的な創傷ケア、及び一次閉鎖膜が挙げられる。かかる胎盤膜移植片のための既知の臨床処置又は用途としては、生物学的創傷包帯が挙げられる。

【０００７】

「生きた」羊膜組織を採取して、外科的処置に使用するための歴史及び処置、並びに眼科的処置のために羊膜組織移植片を採取して凍結するための方法についての詳細な見解は、Ｔｓｅｎｇに発行された米国特許第６，１５２，１４２号に記載されており、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００８】

しかしながら、胎盤膜は、胎盤膜の中間層からの残留母体血液の除去などの処理中に課題を提示する場合があり、これは、患者において免疫反応をもたらす可能性がある。加えて、血液斑及び血餅の存在は、患者又は医療従事者などのエンドユーザにとって審美的に心地よいものではない最終製品をもたらし得る。したがって、製造業者は、組織を洗浄して免疫反応の機会を減少させ、胎盤組織移植片を受ける患者並びにその分野でそれらを適用する医療従事者に訴える、より審美的に心地よい製品を作成するための様々な技術を開発してきた。

【発明の概要】

【０００９】

本発明の実施形態は、羊膜の層、中間層、及び絨毛膜の層を含む胎盤組織移植片であって、

中間層は、完全に又は部分的に穿孔されており、

羊膜は穿孔されていない、胎盤組織移植片である。

【００１０】

本発明の実施形態は、羊膜の層、中間層、及び絨毛膜の層を含む胎盤組織移植片であって、

中間層は第１の領域及び第２の領域を含み、第１の領域は羊膜に隣接し、第２の領域は絨毛膜に隣接し、

第２の領域は完全に穿孔されており、

第１の領域は穿孔されていない、胎盤組織移植片である。

【００１１】

本発明の実施形態は、羊膜、中間層、及び絨毛膜を含む胎盤組織移植片を調製する方法であって、方法は、

ａ．羊膜層を絨毛膜層から分離して、いくらかの中間層が付着した羊膜層及びいくらかの中間層が付着した絨毛膜層を得る工程と、

ｂ．絨毛膜層に付着した中間層を穿孔する工程と、

ｃ．羊膜層及び絨毛膜層を洗浄する工程と、

ｄ．羊膜層に付着した中間層を、絨毛膜層に付着した中間層と接触させる工程と、含み、

それによって、羊膜、中間層、及び絨毛膜を含む胎盤組織移植片を製造する、方法である。

【００１２】

特定の実施形態では、本明細書に記載の主題は、脱水され、選択的に穿孔された胎盤膜組織移植片、特にヒト同種移植片を対象とし、これは、スポンジ状中間層を保存するように処理される一方で、望ましくない血液残留物及び血餅も除去する。加えて、穿孔胎盤膜

組織移植片は、その貯蔵寿命及び耐久性を高めるために脱水される。

【００１３】

採取後、胎盤膜組織をいくつかの工程で処理して、本明細書に記載の製品を得る。例えば、羊膜層及び絨毛膜層は、臍帯及び盤状胎盤組織などの他の胎盤組織から分離される（他の組織は、他の目的のために保持されてもよい）。全成分が、単一のドナーから供給される。羊膜及び絨毛膜を他の組織成分から分離したら、羊膜層を絨毛膜層から物理的に引き離して、単離された羊膜層及び絨毛膜層を得る。次に、分離した層を滅菌水で洗浄する。

【００１４】

羊膜及び絨毛膜の層を滅菌水ですすいだ後、それらを平坦な表面上に置く。絨毛膜層は、スポンジ状中間層を上に向けて配置される。血液、血餅及び他の破片は、ガーゼ、鉗子、及び／又は手袋をはめた手を使用することによって羊膜層及び絨毛膜層から除去されるべきである。組織層が適切に配置されると、絨毛膜層に付着した中間層は、特殊な回転ピンホイールツールを使用して、全厚又は部分厚、穿孔される。

【００１５】

羊膜組織は優しく洗浄され、組織内の固有の成長因子及びタンパク質を保存するために最小限の操作が行われる。羊膜組織中の注目すべき成長因子としては、形質転換成長因子ベータ（transforming growth factor beta、ＴＧＦ－β）、塩基性線維芽細胞成長因子（basic fibroblast growth factor、ｂＦＧＦ）、血小板由来成長因子（platelet derived growth factor、ＰＤＧＦ　ＡＡ及びＢＢ）及び血管内皮成長因子（vascular endothelial growth factor、ＶＥＧＦ）１４、１５が挙げられ、これらは創傷治癒を制御することが知られている。

【００１６】

洗浄及び穿孔工程が完了したら、羊膜及び絨毛膜層は、中間層が付着した状態で、滅菌水中で更にすすがなければならない。滅菌水すすぎが完了した後、羊膜層及び絨毛膜層は、除染工程に供され、ここで、それらは、硫酸ストレプトマイシン、硫酸ゲンタマイシン、ポリミキシンＢ硫酸塩及び／又はバシトラシンなどの１つ以上の広域抗生物質を含有する溶液中ですすがれる。

【００１７】

すすぎ及び除染工程が実施された後、胎盤組織の選択された層は再び組み立てられ、次いで、乾燥プロセスに供される。この乾燥プロセスは、当技術分野で既知の任意の種類の商業的に許容可能なプロセス（羊膜層及び絨毛膜層の空気乾燥、化学的乾燥、又は凍結乾燥が挙げられるが、これらに限定されない）を伴い得る。

【００１８】

一実施形態では、選択された組織層は固定具上で乾燥される。乾燥固定具の表面は、複数の胎盤膜組織移植片の各々の外側輪郭を画定する複数の溝を有し、切断する工程は、選択された層を溝に沿って切断することを含む。

【００１９】

完成品は、無菌容器に包装され、移植片が対象の創傷部位に適用される前に、エンドユーザに許容される賦形剤で再構成される。あるいは、移植片は、創傷部位に直接適用され得、賦形剤及び創傷部位に存在し得る患者自身の体液の組み合わせを用いて再構成され得る。

【図面の簡単な説明】

【００２０】

本発明の更なる特徴及び利点は、同様の要素が同様の参照番号で参照される以下の図面と併せて、その好ましい実施形態の詳細な説明から明らかになるであろう。

【図１】例示的な特殊な回転ピンホイールマイクロニードリングツールの写真である。

【図２】本発明による移植片の概略図である。

【発明を実施するための形態】

【００２１】

当該分野で遭遇した１つの課題は、胎盤組織移植片が、血液、血餅、及び完成品の外観に悪影響を与え得る他の望ましくない汚染物質を保持する可能性があり、移植片が適用された患者において望ましくない免疫応答を引き起こす場合もあることである。製造業者は、処理中にこれらの血液汚染物質を除去するのに役立ついくつかの方法を開発してきた。

【００２２】

したがって、組織自体の構造的完全性を損なうことなく、又は組織が製造プロセスに供された後に組織移植片中に残存する成長因子の濃度を損なうことなく、特に中間層から、可能な限り多くの血液、血餅、及び他の望ましくない汚染物質を除去する効率的な方法が、市場において必要とされている。

【００２３】

本発明は、記載される特定の実施形態に限定されるものではなく、当然変わり得ることを理解されたい。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのものでしかなく、本発明の範囲が添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、限定することを意図するものではないことも理解されたい。

【００２４】

本発明の詳細な説明は、読者の便宜のためにのみ、様々なセクションに分けられ、いずれかのセクションに見られる開示は、別のセクションのものと組み合わされてもよい。別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載される方法及び材料と類似する又は等価な任意の方法及び材料も本発明の製造、実施又は検査において使用することができるが、好ましい方法及び材料についてここで説明する。本明細書で言及される全ての特許及び刊行物は、引用されている刊行物に関する方法及び／又は材料を開示し、説明するために、参照により組み込まれる。

【００２５】

本明細書に開示された各実施形態は、他の開示された実施形態の各々に適用可能であることが想定される。本明細書に記載の様々な要素の全ての組み合わせ及び部分的な組み合わせは、実施形態の範囲内にある。

【００２６】

パラメータ範囲が提供される場合、その範囲内の全ての整数及び範囲、並びにその１０分の１及び１００分の１も、実施形態によって提供されることが理解される。例えば、「５～１０％」は、５％、６％、７％、８％、９％、及び１０％、５．０％、５．１％、５．２％．．．９．８％、９．９％、及び１０．０％、及び５．００％、５．０１％、５．０２％．．．９．９８％、９．９９％、及び１０．００％、並びに例えば６～９％、５．１％～９．９％、及び５．０１％～９．９９％を含む。これは比率についても当てはまる。例えば、「１：１００～２００：１」という列挙された比率範囲は、１：１００～１：１、１：５０～５０：１、及び１：１～２００：１などの範囲とともに、１：５０、１：１、及び１００：１などの比率を含む。

【００２７】

本明細書で使用される場合、数値又は範囲の文脈における「約」は、列挙されるか、又は請求される数値又は範囲の±１％、±５％又は１０％以内を意味する。

【００２８】

本明細書に例示的に開示されている本発明は、適切には、本明細書に具体的に開示されていない任意の要素が存在しない状態で実施されてもよい。

【００２９】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「１つの（a）」、「１つの（an）」及び「その（the）」は、文脈上別途明確に指示されない限り、複数の指示対象を含むことに留意する必要がある。

【００３０】

定義

本明細書で使用される場合、以下の用語は以下の意味を有する。

【００３１】
「胎盤組織」又は「胎盤」は、胎盤羊膜、胎盤中間層、及び胎盤絨毛膜を指す。
【００３２】
「含む（comprising）」又は「含む（comprises）」は、組成物（例えば、媒体）及び方法が、列挙された要素を含むが、他の要素を排除しないことを意味することが意図される。「～から本質的になる」は、方法を定義するために使用される場合、記載された目的のための組み合わせに対してあらゆる本質的な意義を有する他の要素を排除することを意味するものとする。「からなる」は、追加の実質的な方法工程を除外することを意味するものとする。これらの移行語の各々によって定義される実施形態は、本発明の範囲内にある。
【００３３】
「脱水された」とは、組織が実質的にその水の全てを除去された（すなわち、その水の８５％超、９０％超、９５％超、９９％超又は１００％が除去された）ことを意味する。
【００３４】
中間層の厚さに関して「実質的に均一」とは、厚さが移植片の全体にわたって±２０％、±１５％、±１０％、±５％、又は±１％であることを意味する。
【００３５】
「任意選択の」又は「任意選択で」は、後で、記載される事象又は状況が生じ得るか生じ得ないかを意味し、その記載は、事象又は状況が生じる場合及び生じない場合を含む。
【００３６】
本明細書で使用される「対象」という用語は、ヒト、家畜、愛玩動物などのような哺乳動物対象を含むがこれらに限定されない、任意の脊椎動物生物である。「患者」という用語は、「対象」と互換的に使用され得る。
【００３７】
創傷に関して「治療する」という用語は、いずれの種類の医学的介入も不在である場合に創傷が治癒するのにかかる時間を短縮することを意味する。
【００３８】
「完全に穿孔された」組織層は、少なくとも１つのマイクロニードルが層の全厚を貫通している。「部分的に穿孔された」組織層は、少なくとも１つのマイクロニードルが層の全厚の一部を貫通している。完全に又は部分的に穿孔された組織層は、組織層の更なる処理の後に穿孔を保持してもしなくてもよい。
【００３９】
本明細書で使用される「マイクロニードル」という用語は、組織の任意の表面領域を除去することなく、組織を完全に又は部分的に貫通することができる任意のデバイスを指す。マイクロニードルの非限定的な例としては、針及びピンが挙げられる。
【００４０】
本発明の実施形態は、羊膜の層、中間層、及び絨毛膜の層を含む胎盤組織移植片であって、
中間層は、完全に又は部分的に穿孔されており、
羊膜は穿孔されていない、胎盤組織移植片である。
【００４１】
実施形態では、中間層は完全に穿孔されている。実施形態では、中間層は部分的に穿孔されている。
【００４２】
本発明の実施形態は、羊膜の層、中間層、及び絨毛膜の層を含む胎盤組織移植片であって、
中間層は第１の領域及び第２の領域を含み、第１の領域は羊膜に隣接し、第２の領域は絨毛膜に隣接し、
第２の領域は完全に穿孔されており、
第１の領域は穿孔されていない、胎盤組織移植片である。

【００４３】
実施形態では、絨毛膜は部分的に穿孔されている。実施形態では、絨毛膜は部分的に穿孔されていない。実施形態では、絨毛膜は穿孔されていない。
【００４４】
実施形態では、中間層は、移植片全体にわたって実質的に均一である。
【００４５】
実施形態では、胎盤組織同種移植片は脱水されている。実施形態では、胎盤組織同種移植片は凍結乾燥されている。
【００４６】
実施形態では、胎盤組織同種移植片は密封パウチに収容されている。実施形態では、密封パウチは脱酸素化されている。
【００４７】
本発明の実施形態は、羊膜、中間層、及び絨毛膜を含む胎盤組織移植片を調製する方法であって、方法は
ａ．羊膜層を絨毛膜層から分離して、いくらかの中間層が付着した羊膜層及びいくらかの中間層が付着した絨毛膜層を得る工程と、
ｂ．絨毛膜層に付着した中間層を穿孔する工程と、
ｃ．羊膜層及び絨毛膜層を洗浄する工程と、
ｄ．羊膜層に付着した中間層を、絨毛膜層に付着した中間層と接触させる工程と、を含み、
それによって、羊膜、中間層、及び絨毛膜を含む胎盤組織移植片を製造する、方法である。
【００４８】
実施形態では、方法は、工程ｄの後に胎盤組織移植片を脱水することを更に含む。実施形態では、脱水は凍結乾燥を含む。
【００４９】
実施形態において、羊膜は、本方法の間に穿孔されない。
【００５０】
実施形態では、本方法は、中間層をより均一に分配させるように、羊膜及び／又は絨毛膜に付着した中間層を操作する工程を更に含む。実施形態では、中間層をより均一に分配させることにより、移植片の全体にわたって実質的に均一に分配された中間層が得られる。
【００５１】
実施形態では、工程ｂ及びｃはそれぞれ２回以上行われる。
【００５２】
実施形態において、本方法は、羊膜の上皮層を破壊することを更に含む。実施形態において、本方法は、羊膜の上皮層を実質的に除去することを更に含む。
【００５３】
実施形態は、これらの方法のいずれかによって調製される移植片である。
【００５４】
本発明の実施形態はまた、創傷を治療又は被覆する方法であって、創傷を本明細書に記載の移植片と接触させることを含む、方法である。
【００５５】
製造方法
最初の組織採取
胎盤組織の回収は、病院で始まり、帝王切開分娩又は自然分娩の際に採取される。ドナーは、出産しようとしている母親を指しており、移植のために可能な限り最も安全な組織を提供するように設計された包括的なスクリーニングプロセスに自発的に従う。このスクリーニングプロセスは、好ましくは、従来の血清学的検査を使用して、ヒト免疫不全ウイルス１型及び２型に対する抗体（human immunodeficiency virus、抗ＨＩＶ－１及

び抗ＨＩＶ－２）、Ｂ型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen、ＨＢｓＡｇ）、Ｃ型肝炎ウイルスに対する抗体（hepatitis C virus、抗ＨＣＶ）、ヒトＴリンパ球向性ウイルスＩ型及びＩＩ型に対する抗体（human T-lymphotropic virus、抗ＨＴＬＶ－Ｉ及び抗ＨＴＬＶ－ＩＩ）、ＣＭＶ、並びに梅毒について検査する。上述の検査の列挙は単なる例示であり、当業者によって理解されるように、時間の経過とともに、又は移植片の意図された使用に基づいて、より多くの検査、より少ない検査、又は異なる検査が望まれるか、又は必要になる場合がある。

【００５６】

ドナーの情報とスクリーニング検査結果の検討に基づいて、ドナーは、受け入れ可能とみなされるか、又はみなされない。更に、分娩時に、培養物を採取して、例えば、クロストリジウム又はレンサ球菌の有無を判定する。ドナーの情報、スクリーニング検査及び分娩培養が全て陰性である（すなわち、何らリスクを示さないか、又は許容可能なリスクレベルを示す）場合、ドナーは承認され、組織標本は、最初に更なる処理及び評価に適格であるとして指定される。

【００５７】

上述の選択基準を満たすヒト胎盤は、好ましくは、滅菌出荷袋内に生理食塩水で個別に袋詰めされ、更なる処理のために処理場所又は実験室に運搬するために氷水の容器内で保管される。

【００５８】

材料のチェックイン及び評価

処理センター又は実験室に到着すると、運搬物が開かれ、滅菌出荷袋／容器が密封されたままであり、無傷であること、氷又は他の冷却剤が存在すること、内容物が冷やされていること、適切なドナー書類が存在すること、その書類のドナー番号が、組織の入った滅菌出荷袋の番号と一致していることが確認される。次いで、組織の入った滅菌出荷袋は、更なる処理の準備ができるまで、冷蔵庫に保管される。適切なフォームが全て記入され、書類受け渡し記録の管理及び処理ログも記入される。

【００５９】

全組織の処理工程

組織を更に処理する準備ができたら、胎盤組織を更に処理するために必要な滅菌用品が、制御された環境内のステージングエリアで組み立てられ、重要な環境に導入するために準備される。重要な環境が製造フードである場合、滅菌用品が開かれ、従来の滅菌技術を使用してフード内に配置される。重要な環境がクリーンルームである場合、滅菌用品が開かれ、滅菌ドレープで覆われたカート上に置かれる。全ての作業面は、従来の滅菌技術を使用して一枚の滅菌ドレープで覆われ、滅菌用品及び処理装置は、再び従来の滅菌技術を使用して、この滅菌ドレープ上に配置される。

【００６０】

胎盤組織が、スクリーニング検査及び分娩培養の完了又は結果の取得の前に採取された場合、そのような組織はラベル付けされ、検疫に保管される。この組織は、取り扱い及び使用に安全な組織であると言明するのに必要なスクリーニング評価及び分娩培養が満たされた後にのみ、更なる処理に承認される。

【００６１】

処理装置は、従来の業界で承認された除染手順に従って除染され、次いで、重要な環境に導入される。この装置は、組織標本に近接したり、組織標本によって不注意に汚染されたりする可能性を最小限に抑えるために、重要な環境内に戦略的に配置される。

【００６２】

次に、胎盤を滅菌出荷袋から除去し、重要な環境内の滅菌処理槽に無菌状態で移す。滅菌槽には、好ましくは室温又は室温に近い温度の滅菌水が入っている。胎盤を優しく揉むことで、血餅を分離しやすくし、胎盤組織の温度を室温にさせ、このことにより、以下で論じるように、羊膜層と絨毛膜層を互いに分離しやすくする。周囲温度まで温めた後（約１０～３０分後）、胎盤を滅菌処理槽から除去し、羊膜層を下に向けて検査のために処理

トレイの上に平らに置く。

【００６３】

胎盤組織を検査し、検査の結果を「生組織評価フォーム」に記録する。胎盤組織を、変色、破片又は他の汚染、臭気、及び損傷の徴候について検査する。組織のサイズについても書き留める。この時点で、組織が更なる処理のために受け入れ可能であるかどうかについて決定される。

【００６４】

次に、胎盤組織が更なる処理に受け入れ可能とみなされた場合、胎盤組織の羊膜層及び絨毛膜層を注意深く分離する。この手順で使用される材料及び装置には、処理トレイ、滅菌水、滅菌４×４インチのスポンジ及び２つの滅菌ナルゲン瓶が含まれる。次に、胎盤組織を綿密に調べ、羊膜層を絨毛膜層から分離することができる領域（通常は角）を見つける。羊膜は、絨毛膜上に薄く不透明な層として現れる。

【００６５】

羊膜層が下を向いた状態で処理トレイ内の胎盤組織を使用して、羊膜の断裂を防ぐように注意しながら、絨毛膜層をゆっくりとした連続的な動作で、羊膜層からそっと持ち上げる。断裂し始めた場合には、組織のいずれかの層の断裂を最小限に抑えるために、別の場所から分離プロセスを再開することを推奨する。分離プロセスは、羊膜層又は絨毛膜層のいずれかを断裂させないように注意しながら、スポンジを使用せずに手作業で続けられる。分離後、中間層の大部分は絨毛膜上にあり、中間層の残りの部分は羊膜上にある。

【００６６】

次に、羊膜組織と絨毛膜がきれいになり、更なる処理の準備ができるまで、組織の各層から血餅やその他の外来組織を除去するように注意が払われる。より具体的には、羊膜組織及び絨毛膜組織を処理トレイに置き、先の尖っていない器具、指、又は無菌の非粒子化ガーゼを使用して、血餅が羊膜の間質組織及び絨毛膜の栄養膜組織から遊離するまで血液を穏やかにこすることによって、血餅を注意深く除去する。羊膜の間質層は、羊膜のうち、母体に面する側にある。対照的に、基底膜層は、羊膜のうち、胎児に面する側にある。

【００６７】

鉗子などの先の尖っていない器具、又は滅菌ガーゼを使用して、残っている破片や汚染物質も除去する。この工程は、やはり、羊膜組織又は絨毛膜組織を断裂させないように、かつ羊膜又は絨毛膜から中間層を破壊又は除去しないように、十分な注意を払って行わなければならない。羊膜組織の外観が滑らかで不透明な白色になり、中間層がきれいになったら、羊膜の洗浄は完了する。絨毛膜組織の洗浄を行い過ぎると、不透明な層が除去される場合がある。絨毛膜の領域があまりにも乱暴に洗浄され、透明に見える場合は、受け入れ不可能であり、最終的には廃棄される。

【００６８】

絨毛膜層のマイクロニードリング工程

羊膜層及び絨毛膜層が分離され、洗浄されたら、マイクロニードリングツールを使用して、絨毛膜層に付着している中間層を穿孔する。実施形態では、マイクロニードリングツールは、絨毛膜の表面から４５度の角度で約１０～１５回、約２ｃｍ離して適用される。実施形態では、次に、絨毛膜層をその元の向きから９０度回転させ、ツールを再び約２ｃｍ離して１０～１５回適用する。マイクロニードリングツールは、中間層を貫通するのに十分な圧力で適用されるが、絨毛膜の層全体を完全に貫通すべきでないことが重要である。いくつかの実施形態では、マイクロニードリングツールは、絨毛膜の基底膜を貫通しない。

【００６９】

任意選択の上皮細胞除去工程

いくつかの実施形態では、羊膜上に存在する上皮層は、羊膜の基底膜を露出させるために実質的に除去される。除去される上皮の量に関する「実質的に除去される」という用語は、本明細書において、羊膜から上皮細胞の９０％超、９５％超、又は９９％超を除去することと定義される。いくつかの実施形態では、上皮細胞の大部分（５０％超）が除去さ

れる。いくつかの実施形態では、上皮細胞の５５％超、６０％超、６５％超、７０％超、７５％超、８０％超、又は８５％超が除去される。羊膜層上に残っている上皮細胞の有無は、当技術分野で公知の技術を用いて評価することができる。例えば、上皮細胞層の除去後、処理ロットからの代表的な組織サンプルが、標準的な顕微鏡検査スライド上に配置される。次いで、組織サンプルをエオシンＹ染色を用いて染色し、以下に記載するように評価する。次いで、サンプルを覆い、放置する。十分な時間が経過して染色されたら、拡大して目視観察を行う。

【００７０】

上皮層は、いくつかの実施形態では、当技術分野で公知の技術によって除去することができる。例えば、上皮層は、細胞スクレーパーを使用して羊膜から掻き取ることができる。他の技術としては、膜の凍結、細胞スクレーパーを使用する物理的除去、又は上皮細胞を非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、及びヌクレアーゼに曝露することが挙げられるが、これらに限定されない。次いで、脱上皮化された組織を評価して、基底膜が損なわれておらず無傷のままであることを判定する。この工程は、処理工程の完了後であって組織が脱水される前に行われる。例えば、代表的なサンプル移植片が顕微鏡分析のために除去される。組織サンプルを標準スライド上に置き、エオシンＹで染色し、顕微鏡下で観察する。上皮が存在する場合、それは敷石状の細胞として現れる。上皮層が除去される実施形態において、中間層の除去をもたらさない方法で上皮層が除去されることが理解される。

【００７１】

化学除染工程

次いで、各膜組織を、化学除染の次の工程のために無菌ナルゲン瓶に入れる。

【００７２】

次に、各ナルゲン瓶に滅菌水を無菌状態で充填し、密封する（又は蓋で閉じる）。次いで、この瓶をロッカープラットフォーム上に置き、３０～９０分間撹拌することで、組織の汚染物質が更に洗浄される。

【００７３】

ロッカープラットフォームが重要な環境（例えば、製造フード）内にない場合、ナルゲン瓶は、重要な／滅菌環境に戻され、開封される。無菌鉗子を使用して、滅菌水の入ったナルゲン瓶から組織を穏やかに除去し、空のナルゲン瓶に入れる。次いで、組織が入ったこの空のナルゲン瓶に、あらかじめ混合しておいた抗生物質溶液を無菌状態で充填する。好ましくは、あらかじめ混合しておいた抗生物質溶液は、硫酸ストレプトマイシン及び硫酸ゲンタマイシンなどの抗生物質のカクテルで構成される。硫酸ポリミキシンＢ及びバシトラシンなどの他の抗生物質、又は現在入手可能であるか、若しくは将来的に入手可能な同様の抗生物質も適している。更に、抗生物質溶液は、組織の温度を変化させたり、組織を損傷したりしないように、添加するときは室温であることが好ましい。次いで、組織及び抗生物質が入ったこの瓶又は容器を密封するか、又は閉じ、ロッカープラットフォーム上に置き、好ましくは、６０～９０分間撹拌する。抗生物質溶液内での組織のかかる揺動又は撹拌により、汚染物質及び細菌が組織から更に洗浄される。

【００７４】

この場合も、ロッカープラットフォームが重要な環境（例えば、製造フード）内にない場合、組織及び抗生物質が入った瓶又は容器は、重要な／滅菌環境に戻され、開封される。無菌鉗子を使用して、組織を瓶又は容器から穏やかに除去し、滅菌水又は通常の生理食塩水（０．９％生理食塩水）を含む無菌ボウルに入れる。組織を滅菌水／通常の生理食塩水に少なくとも１０～１５分間浸漬させる。組織は、抗生物質溶液及び任意の他の汚染物質の組織からの除去を容易にするために、わずかに撹拌してもよい。少なくとも１０～１５分後、組織は、脱水され、更に処理される準備が整う。あるいは、マイクロニードリング工程及び／又は化学除染工程をこの時点で繰り返して、更なる汚染物質を除去してもよい。

【００７５】

上皮層の任意選択の破壊工程

上皮層が存在する実施形態では、羊膜の上皮層を破壊してもよい。実施形態では、これは、定規などの滅菌デバイスで上皮層を軽く削ることを含む。

【００７６】

再結合工程

実施形態では、羊膜及び絨毛膜は、脱水前に再結合される。羊膜の間質側（いくらかの中間層が付着している）を、絨毛膜の網状層側（いくらかの中間層が付着している）に対して配置する。実施形態では、羊膜及び絨毛膜の一方又は両方の上の中間層は、より均一になるように、及び／又は中間層をほとんど若しくは全く有さない移植片の部分に中間層を移動させるように操作される。この操作は、定規を含むがこれに限定されない任意の適切な滅菌ツールを用いて実施され得る。実施形態では、この操作は、羊膜及び絨毛膜の再結合の前に行われる。実施形態では、この操作は、羊膜及び絨毛膜の再結合の後に行われる。

【００７７】

再結合後の移植片を図２に概略形態で示す（正確な縮尺ではない）。中間層は、羊膜と絨毛膜との間に見出される。中間層には２つの領域があり、羊膜に隣接する第１の領域（「羊膜領域」）、及び絨毛膜に隣接する第２の領域（「絨毛膜領域」）である。第１の領域は、移植片の処理及び形成中に穿孔されていない。第２の領域は、移植片の処理及び形成中に完全に穿孔されている。

【００７８】

脱水工程

好ましくは、胎盤組織を個々の密封されたＴｙｖｅｋパウチ（又は他の市販のパウチ）に入れ、市販の凍結乾燥チャンバに入れる。凍結乾燥プロセスの完了時に胎盤組織が実質的に脱水されている限り、当業者に既知の任意の凍結乾燥プロセスを使用することができる。

【００７９】

胎盤組織を十分に脱水するために他の方法を使用してもよい。かかる技術としては、化学的脱水、又は胎盤組織の最適な脱水が達成されるまで、十分な期間にわたって低湿度／高温環境に胎盤組織を置くことが挙げられ得るが、これらに限定されない。このような脱水技術は、一般に、当業者によく知られている。

【００８０】

滅菌

得られた、脱水された胎盤組織移植片とともに、内側及び外側パウチを最終殺菌工程に供する。最終滅菌は、製品がその最終包装ユニット内にある間に、脱水された胎盤組織移植片を電子ビーム又はガンマ線照射など高エネルギーの透過性電離放射線に曝露することによって達成される。

【００８１】

脱水、穿孔胎盤組織移植片の再構成

胎盤組織移植片を対象に投与するためには、エンドユーザが、まず、移植片を再水和することによって移植片を再構成できる。最適には、再水和剤は、０．９％生理食塩水であるが、任意の適切な賦形剤を使用してもよい。

【００８２】

穿孔胎盤組織移植片の投与

胎盤組織移植片を所望の再水和剤で再構成したら、次にそれを創傷部位に適用する。また、移植片は、創傷床調製物から存在する再水和剤又は血液を用いて創傷部位において水和され得る。再構成された胎盤組織移植片は、羊膜又は絨毛膜層が創傷部位に面しているかどうかを示すパターンをそれに適用することもできる。

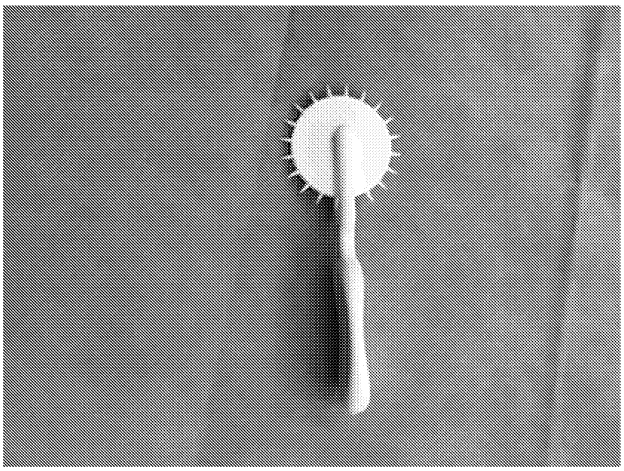
【００８３】

使用された数字（例えば、量、温度など）に関して正確さを確実にするための努力がなされたが、いくらかの実験誤差及び偏差は考慮されるべきである。

【００８４】
別途定義されない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語は、本主題が属する分野における当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有し、Ｓｉｎｇｌｅｔｏｎ ｅｔ ａｌ（１９９４）Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｊ．Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ、及びＪａｎｅｗａｙ，Ｃ．，Ｔｒａｖｅｒｓ，Ｐ．，Ｗａｌｐｏｒｔ，Ｍ．，Ｓｈｌｏｍｃｈｉｋ（２００１）Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ，５ｔｈ Ｅｄ．，Ｇａｒｌａｎｄ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋと一貫する。

【００８５】
本明細書に記載されている多くの変形例及び他の実施形態は、前述の説明及び関連する図面に提示されている教示の恩恵を受けて、この主題が関係する当業者には思い浮かぶであろう。したがって、主題は開示された特定の実施形態に限定されるべきではなく、変形例及び他の実施形態は添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されることを理解されたい。本明細書では特定の用語が用いられるが、それらは、一般的かつ説明的な意味でのみ使用され、限定を目的としていない。当業者であれば、本明細書に記載の主題を実施する際に使用することができる、本明細書に記載のものと類似又は同等の多くの方法及び材料を認識するであろう。本開示は、決して記載される方法及び材料のみに限定されない。

【図面】
【図１】



【図２】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/017620

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61L 27/38; A01N 1/02; A61K 35/50; A61L 15/40; A61L 27/56 (2023.01)
ADD.

CPC - INV. - A61L 27/3604; A61L 27/3641; A01N 1/0278; A61L 15/40; A61P 17/02; A61K 35/50; A61L 27/56 (2023.05)
ADD. - A61L 2300/64; A61K 2121/00; A61L 2430/40 (2023.05)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2018/0250440 A1 (STIMLABS LLC) 06 September 2018 (06.09.2018) entire document	1-6, 12-15
A	US 2014/0067058 A1 (KOOB et al.) 06 March 2014 (06.03.2014) entire document	1-6, 12-15
A	US 2013/0156863 A1 (TSENG et al.) 20 June 2013 (20.06.2013) entire document	1-6, 12-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 May 2023	JUL 11 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/017620

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7-11, 16-21
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国，ジョージア州 ３００６２，マリエッタ，１７７５ ウェスト オーク コモンズ コート ノースイースト，ミメディクス グループ インコーポレイテッド内

(71)出願人 524370074
サクマー，ディブヤ
アメリカ合衆国，ジョージア州 ３００６２，マリエッタ，１７７５ ウェスト オーク コモンズ コート ノースイースト，ミメディクス グループ インコーポレイテッド内

(74)代理人 100114775
弁理士 高岡 亮一

(74)代理人 100121511
弁理士 小田 直

(74)代理人 100202751
弁理士 岩堀 明代

(74)代理人 100208580
弁理士 三好 玲奈

(74)代理人 100227329
弁理士 延原 愛

(72)発明者 クーブ，トーマス ジェー．
アメリカ合衆国，ジョージア州 ３００６２，マリエッタ，１７７５ ウェスト オーク コモンズ コート ノースイースト，ミメディクス グループ インコーポレイテッド内

(72)発明者 マッセー，ミシェル
アメリカ合衆国，ジョージア州 ３００６２，マリエッタ，１７７５ ウェスト オーク コモンズ コート ノースイースト，ミメディクス グループ インコーポレイテッド内

(72)発明者 サクマー，ディブヤ
アメリカ合衆国，ジョージア州 ３００６２，マリエッタ，１７７５ ウェスト オーク コモンズ コート ノースイースト，ミメディクス グループ インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考） 4B065 AA93X AC20 BA22 BD12 BD14 CA44
4C076 AA30 BB31 CC18 FF70
4C081 AA02 AA12 CD34 DC15 EA02
4C087 AA01 AA02 BB58 MA44 MA63 NA14 ZA89