

【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 5 年 5 月 12 日(2023.5.12)

【国際公開番号】WO2020/227149

【公表番号】特表 2022-532262(P2022-532262A)

【公表日】令和 4 年 7 月 13 日(2022.7.13)

【年通号数】公開公報(特許)2022-127

【出願番号】特願 2022-512705(P2022-512705)

【国際特許分類】

10

A 6 1 K 35/19(2015.01)

A 6 1 P 7/04(2006.01)

A 6 1 P 17/02(2006.01)

A 6 1 K 9/08(2006.01)

A 6 1 K 47/22(2006.01)

A 6 1 K 47/02(2006.01)

A 6 1 K 47/26(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 35/19 Z

A 6 1 P 7/04

20

A 6 1 P 17/02

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/26

【手続補正書】

【提出日】令和 5 年 5 月 1 日(2023.5.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

30

【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】

フリーズドライされた血小板誘導体組成物を調製するための方法であって、

緩衝剤、10 mM ~ 500 mM の量のトレハロース、および 3 % ~ 7 % の量のポリスクロースを含む調製剤中に血小板を含む血小板組成物のタンジェンシャルフロー濾過(TFF)を行い、それによって、7.5 % 以下の血漿タンパク質を有し、かつ散乱強度による 5.0 % 未満の微粒子を有する水性媒体中に少なくとも 1000 × 10<sup>3</sup> 血小板 / μl を含む TFF 処理された組成物を調製すること、および

40

水性媒体中に血小板を含む TFF 処理された組成物をフリーズドライし、フリーズドライされた血小板誘導体を含むフリーズドライされた血小板誘導体組成物を形成することを含む、方法。

【請求項 2】

乾燥血小板誘導体組成物であって、組成物中の血小板誘導体の少なくとも 50 % が 0.5 μm ~ 5 μm の粒径を有し、組成物が 5 % 未満の微粒子を含み、かつ血小板誘導体が、  
(a) 少なくとも 80 % の CD 42 陽性パーセントを有し；  
(b) in vitro トロンビン形成アッセイでトロンビンを生成可能であり；かつ  
(c) 少なくとも 65 % の CD 41 陽性パーセントを有する、

50

乾燥血小板誘導体組成物。

【請求項 3】

フリーズドライされた血小板誘導体を含むフリーズドライされた血小板誘導体組成物である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

フリーズドライされた血小板誘導体組成物を 60 ~ 85 の温度で少なくとも 1 時間以上 36 時間以下加熱して、フリーズドライされた血小板誘導体組成物中のフリーズドライされた血小板誘導体を熱処理し、in vitro トロンビン形成アッセイでトロンビンを生成可能な熱処理された血小板を含む熱処理された血小板組成物を形成することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 5】

熱処理された血小板組成物中の熱処理された血小板の少なくとも 80 % が CD 42 陽性である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

TFF が、0.45  $\mu\text{m}$  ~ 0.65  $\mu\text{m}$  の孔径を有する膜を用いて行われ、TFF 処理された組成物が、散乱強度による 3.0 % 未満の微粒子を有する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

調製剤中のトレハロースが 50 mM ~ 500 mM の量で存在し、ポリスクロースが 3 % ~ 6 % の量で存在する、請求項 4 に記載の方法。

20

【請求項 8】

熱処理された血小板組成物中の熱処理された血小板が、  
(a) 少なくとも約  $70 \times 10^3$  粒子 /  $\mu\text{L}$  の濃度の場合に、総血栓形成分析システム (T-TAS) アッセイにおいて 14 分未満の閉塞時間をもたらすか、  
(b) 約  $4.8 \times 10^3$  粒子 /  $\mu\text{L}$  の濃度の場合に、組織因子およびリン脂質を含む試薬の存在下にあるときに、少なくとも 25 nM のトロンビンピーク高さ (TPH) を生成するか、または  
(c) (a) および (b) である、  
請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

(a) 熱処理された血小板組成物中の熱処理された血小板の少なくとも 55 % が、CD 41 陽性であるか、  
(b) 熱処理された血小板組成物中の熱処理された血小板の少なくとも 70 % が、アネキシン V 陽性であるか、  
(c) 熱処理された血小板組成物中の熱処理された血小板の少なくとも 8 % が、CD 47 陽性であるか、  
(d) 熱処理された血小板組成物中の熱処理された血小板の少なくとも 80 % が、CD 62 陽性であるか、または  
(e) (a)、(b)、(c) および (d) のうちの 2 つ以上である。  
請求項 4 に記載の方法。

30

【請求項 10】

熱処理された血小板組成物中の熱処理された血小板の少なくとも一部が、その細胞膜に会合したフィブリノーゲンを有する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 11】

フリーズドライされた血小板誘導体組成物が、  
(a) HLA クラス I 抗体について規制機関が承認した検査に基づいて HLA クラス I 抗体に対し陰性であるか、  
(b) HLA クラス II 抗体について規制機関が承認した検査に基づいて HLA クラス II 抗体に対し陰性であるか、  
(c) HNA 抗体について規制機関が承認した検査に基づいて HNA 抗体に対し陰性で

40

50

あるか、または

( d ) ( a )、( b )、および ( c ) のうちの 2 つ以上である、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

T F F を行うことが、

血小板組成物を調製剤で希釈して、希釈された血小板組成物を形成すること、

濃縮された血小板組成物中の血小板が  $2000 \times 10^3$  細胞 /  $\mu\text{L}$  ~  $2500 \times 10^3$  細胞 /  $\mu\text{L}$  の濃度を有するように希釈された血小板組成物を濃縮して、濃縮された血小板組成物を形成すること、および

少なくとも 2 ダイアボリウムの調製剤で濃縮された血小板組成物の T F F を行い、それによって T F F 処理された組成物を調製すること

10

を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

T F F をエンドポイントに到達するまで実施し、エンドポイントが T F F 処理された組成物のタンパク質濃度を測定する標的吸光度であり、T F F 処理された組成物の標的吸光度が 7 . 5 % 血漿以下である吸光度単位値に設定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

T F F をエンドポイントに到達するまで実施し、エンドポイントが T F F 処理された組成物のタンパク質濃度を測定する標的吸光度であり、標的吸光度が 280 nm で測定され、T F F 処理された組成物の標的吸光度が、0 . 5 cm の経路長を用いて、1 . 70 AU 以下である値に設定され、280 nm の吸光度が、1 . 66 AU に等しい 7 . 5 % 血漿を測定するシステムに対応する、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 1 5】

血小板を含む組成物の遠心分離を含まない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

フリーズドライされた血小板誘導体組成物中のフリーズドライされた血小板誘導体が、2 ~ 3 年の貯蔵寿命を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 7】

( a ) 組成物中のフリーズドライされた血小板誘導体の少なくとも 70 % が、アネキシン V 陽性であるか；

30

( b ) 組成物中のフリーズドライされた血小板誘導体の少なくとも 8 % が、C D 4 7 陽性であるか；

( c ) 組成物中のフリーズドライされた血小板誘導体の少なくとも 80 % が、C D 6 2 陽性であるか；または

( d ) ( a )、( b )、および ( c ) のうちの 2 つ以上である。

請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

( a ) 組成物中のフリーズドライされた血小板誘導体の少なくとも 70 % が、アネキシン V 陽性であり、かつ

( c ) 組成物中のフリーズドライされた血小板誘導体の少なくとも 80 % が、C D 6 2 陽性である、

40

請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

フリーズドライされた血小板誘導体が、

( a ) 約  $4.8 \times 10^3$  粒子 /  $\mu\text{L}$  の濃度の場合に、組織因子およびリン脂質を含む試薬の存在下にあるときに、少なくとも 25 nM のトロンビンピーク高さ ( T P H ) を生成するか、

( b ) 少なくとも約  $70 \times 10^3$  粒子 /  $\mu\text{L}$  の濃度の場合に、総血栓形成分析システム ( T - T A S ) アッセイにおいて 14 分未満の閉塞時間をもたらすか、

( c )  $10^6$  粒子当たり 1 . 5 トロンビン生成力価単位 ( T G P U ) の力価を有するか、

50

または

( d ) ( a )、( b )、および( c )のうちの2つ以上である、  
請求項3に記載の組成物。

【請求項20】

フリーズドライされた血小板誘導体が、

( a )約 $4.8 \times 10^3$ 粒子/ $\mu\text{L}$ の濃度の場合に、組織因子およびリン脂質を含む試薬  
の存在下にあるときに、少なくとも25 nMのトロンビンピーク高さ( T P H )を生成す  
る、および/または

( b )少なくとも約 $70 \times 10^3$ 粒子/ $\mu\text{L}$ の濃度の場合に、総血栓形成分析システム(  
T - T A S )アッセイにおいて14分未満の閉塞時間をもたらす、

請求項3に記載の組成物。

【請求項21】

( a ) H L AクラスI抗体について規制機関が承認した検査に基づいてH L AクラスI  
抗体に対し陰性である、

( b ) H L AクラスII抗体について規制機関が承認した検査に基づいてH L Aクラス  
II抗体に対し陰性である、および/または

( c ) H N A抗体について規制機関が承認した検査に基づいてH N A抗体に対し陰性で  
ある、

請求項3に記載の組成物。

【請求項22】

血液凝固関連の疾患または状態の治療を必要とする対象における血液凝固関連の疾患ま  
たは状態の治療に用いるための、請求項3に記載の組成物であって、血液凝固関連の疾患  
または状態が、フォンウィルブラント病、血友病、血小板無力症、血小板減少症、血小板  
減少性紫斑病、外傷、およびこれらの組合せからなる群より選択される、組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

本明細書に記載の材料及び方法は、いくつかの利点を提供することができる。第一に、  
他の場合には採取が見送られるドナーの採取を可能にし、アフエレーシス材料の競合を低  
減することができる。

[本発明1001]

血小板を含む出発材料、血小板を含む希釈された出発材料、濃縮された血小板組成物、  
又はこれらの組合せのタンジェンシャルフロー濾過( T F F )により、血小板又は血小板  
誘導体と水性媒体とを含む組成物を調製することを含む、血小板又は血小板誘導体と水性  
媒体とを含む組成物を調製するためのプロセスであって、

前記水性媒体が、ドナーアフエレーシス血漿のタンパク質濃度の50%以下のタンパク  
質濃度を有する、

プロセス。

[本発明1002]

病原体低減ステップをさらに含む、本発明1001のプロセス。

[本発明1003]

前記病原体低減ステップがT F Fに先行する、本発明1002のプロセス。

[本発明1004]

前記出発材料が、約60~約80 mg / mLのタンパク質濃度を有する、本発明100  
1~1003のいずれかのプロセス。

[本発明1005]

T F Fが、少なくとも2ダイアボリュームでのダイアフィルタリングを含む、本発明1

10

20

30

40

50

0 0 1 ~ 1 0 0 4 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 0 6]

T F F が、緩衝剤と、塩基と、装填剤と、任意選択で塩と、任意選択で少なくとも 1 つの有機溶媒とを含む調製剤を用いたダイアフィルタリングを含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 5 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 0 7]

T F F が、緩衝剤と、塩基と、装填剤と、任意選択で塩と、任意選択で少なくとも 1 つの有機溶媒とを含む調製剤への緩衝液交換を含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 6 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 0 8]

前記調製剤が、H E P E S ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 ) を含む緩衝剤と、重炭酸ナトリウムを含む塩基と、トレハロース、ポリスクロース、又はこれらの組合せを含む装填剤とを含む、本発明 1 0 0 6 ~ 1 0 0 7 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 0 9]

前記調製剤が、エタノール、D M S O、又はこれらの組合せを含む有機溶媒を含む、本発明 1 0 0 6 ~ 1 0 0 8 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 1 0]

前記水性媒体の前記タンパク質濃度が、ドナーアフゼーシス血漿のタンパク質濃度の 3 0 % 以下である、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 9 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 1 1]

前記水性媒体の前記タンパク質濃度が、ドナーアフゼーシス血漿のタンパク質濃度の 1 0 % 以下である、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 0 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 1 2]

前記水性媒体の前記タンパク質濃度が、ドナーアフゼーシス血漿のタンパク質濃度の約 5 % ~ 約 1 5 % である、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 0 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 1 3]

前記水性媒体の前記タンパク質濃度が、ドナーアフゼーシス血漿のタンパク質濃度の約 7 % ~ 約 1 0 % である、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 2 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 1 4]

前記組成物が、( 散乱強度による ) 5 . 0 % 未満の微粒子を含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 3 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 1 5]

前記組成物が、( 散乱強度による ) 4 . 0 % 未満の微粒子を含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 3 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 1 6]

血小板又は血小板誘導体を含む前記組成物を凍結乾燥及び / 又は凍結保存することをさらに含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 5 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 1 7]

血小板又は血小板誘導体を含む前記組成物を熱的に処理することをさらに含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 6 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 1 8]

前記血小板又は血小板誘導体が、少なくとも 5 5 % の C D 4 1 陽性パーセントを有する、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 7 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 1 9]

前記血小板又は血小板誘導体が、少なくとも 8 0 % の C D 4 2 陽性パーセントを有する、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 8 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 2 0]

前記血小板又は血小板誘導体が、少なくとも 7 0 % のアネキシン V 陽性パーセントを有する、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 9 のいずれかのプロセス。

10

20

30

40

50

[本発明 1 0 2 1]

前記血小板又は血小板誘導体が、少なくとも 8 % の C D 4 7 陽性パーセントを有する、  
本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 2 0 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 2 2]

前記血小板又は血小板誘導体が、少なくとも 8 0 % の C D 6 2 陽性パーセントを有する、  
本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 2 1 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 2 3]

前記血小板又は血小板誘導体が、細胞膜に会合したフィブリノーゲンを有する、本発明  
1 0 0 1 ~ 1 0 2 2 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 2 4]

前記血小板又は血小板誘導体が、約  $4.8 \times 10^{-3}$  粒子 /  $\mu\text{L}$  の濃度のときに、組織因子及びリン脂質を含む試薬の存在下で少なくとも 2 5 n M のトロンビンピーク高さ ( T P H ) を生成する、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 2 3 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 2 5]

前記血小板又は血小板誘導体が、 $10^{-6}$  粒子当たり少なくとも 1 . 5 トロンビン生成力価単位 ( T G P U ) の力価を有する、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 2 4 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 2 6]

前記血小板又は血小板誘導体が、少なくとも約  $70 \times 10^{-3}$  粒子 /  $\mu\text{L}$  の濃度のときに、総血栓形成分析システム ( T - T A S ) アッセイで 1 4 分未満の閉塞時間をもたらす、  
本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 2 5 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 2 7]

前記血小板誘導体がトロンボソームを含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 2 6 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 2 8]

前記出発材料が、

( a ) 規制機関が承認した検査に基づいて H L A クラス I 抗体に対し陽性であるか、  
( b ) 規制機関が承認した検査に基づいて H L A クラス I I 抗体に対し陽性であるか、  
( c ) 規制機関が承認した検査に基づいて H N A 抗体に対し陽性であるか、又は  
( d ) ( a ) 、 ( b ) 、及び ( c ) のうちの 1 つ以上である、

本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 2 7 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 2 9]

前記組成物が、

( a ) 規制機関が承認した検査に基づいて H L A クラス I 抗体に対し陰性であるか、  
( b ) 規制機関が承認した検査に基づいて H L A クラス I I 抗体に対し陰性であるか、  
( c ) 規制機関が承認した検査に基づいて H N A 抗体に対し陰性であるか、又は  
( d ) ( a ) 、 ( b ) 、及び ( c ) のうちの 1 つ以上である、

本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 2 8 のいずれかのプロセス。

[本発明 1 0 3 0]

本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 2 9 のいずれかのプロセスで調製された、血小板又は血小板誘導体と水性媒体とを含む組成物。

[本発明 1 0 3 1]

血小板又は血小板誘導体と水性媒体とを含む組成物であって、前記水性媒体が、ドナーアフエレーシス血漿のタンパク質濃度の 5 0 % 以下のタンパク質濃度を有する、組成物。

[本発明 1 0 3 2]

前記水性媒体の前記タンパク質濃度が、ドナーアフエレーシス血漿のタンパク質濃度の 3 0 % 以下である、本発明 1 0 3 1 の組成物。

[本発明 1 0 3 3]

前記水性媒体の前記タンパク質濃度が、ドナーアフエレーシス血漿のタンパク質濃度の 1 0 % 以下である、本発明 1 0 3 1 または 1 0 3 2 の組成物。

[本発明 1 0 3 4]

前記水性媒体の前記タンパク質濃度が、ドナーアフエーシス血漿のタンパク質濃度の約 5 % ~ 約 15 % である、本発明 1031 または 1032 の組成物。

[本発明 1035]

前記水性媒体の前記タンパク質濃度が、ドナーアフエーシス血漿のタンパク質濃度の約 8 % ~ 約 10 % である、本発明 1031 ~ 1034 のいずれかの組成物。

[本発明 1036]

前記水性媒体が、緩衝剤と、塩基と、装填剤と、任意選択で塩と、任意選択で少なくとも一つの有機溶媒とをさらに含む、本発明 1031 ~ 1035 のいずれかの組成物。

[本発明 1037]

前記水性媒体が、H E P E S ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 ) を含む緩衝剤と、重炭酸ナトリウムを含む塩基と、トレハロース、ポリスクロース、又はこれらの組合せを含む装填剤とを含む、本発明 1031 ~ 1036 のいずれかのプロセス。

10

[本発明 1038]

前記水性媒体が、エタノール、D M S O、又はこれらの組合せを含む有機溶媒を含む、本発明 1031 ~ 1037 のいずれかのプロセス。

[本発明 1039]

( 散乱強度による ) 5 . 0 % 未満の微粒子を含む、本発明 1031 ~ 1038 のいずれかの組成物。

[本発明 1040]

20

( 散乱強度による ) 4 . 0 % 未満の微粒子を含む、本発明 1031 ~ 1038 のいずれかの組成物。

[本発明 1041]

前記血小板又は血小板誘導体が、少なくとも 55 % の C D 4 1 陽性パーセントを有する、本発明 1031 ~ 1040 のいずれかの組成物。

[本発明 1042]

前記血小板又は血小板誘導体が、少なくとも 80 % の C D 4 2 陽性パーセントを有する、本発明 1031 ~ 1041 のいずれかの組成物。

[本発明 1043]

前記血小板又は血小板誘導体が、少なくとも 70 % のアネキシン V 陽性パーセントを有する、本発明 1031 ~ 1042 のいずれかの組成物。

30

[本発明 1044]

前記血小板又は血小板誘導体が、少なくとも 8 % の C D 4 7 陽性パーセントを有する、本発明 1031 ~ 1043 のいずれかの組成物。

[本発明 1045]

前記血小板又は血小板誘導体が、少なくとも 80 % の C D 6 2 陽性パーセントを有する、本発明 1031 ~ 1044 のいずれかの組成物。

[本発明 1046]

前記血小板又は血小板誘導体が、細胞膜に会合したフィブリノーゲンを有する、本発明 1031 ~ 1045 のいずれかの組成物。

40

[本発明 1047]

前記血小板又は血小板誘導体が、約  $4.8 \times 10^{-3}$  粒子 /  $\mu$  L の濃度のときに、組織因子及びリン脂質を含む試薬の存在下にあるときに少なくとも 50 n M のトロンビンピーク高さ ( T P H ) を生成する、本発明 1031 ~ 1046 のいずれかの組成物。

[本発明 1048]

前記血小板又は血小板誘導体が、 $10^{-6}$  粒子当たり少なくとも 1 . 5 トロンビン生成力価単位 ( T P G U ) の力価を有する、本発明 1031 ~ 1047 のいずれかの組成物。

[本発明 1049]

前記血小板又は血小板誘導体が、少なくとも約  $70 \times 10^{-3}$  粒子 /  $\mu$  L の濃度のときに、総血栓形成分析システム ( T - T A S ) アッセイで 14 分未満の閉塞時間をもたらす、

50

本発明 1 0 3 1 ~ 1 0 4 8 のいずれかの組成物。

[本発明 1 0 5 0]

前記血小板誘導体がトロンボソームを含む、本発明 1 0 3 1 ~ 1 0 4 9 のいずれかの組成物。

[本発明 1 0 5 1]

( a ) 規制機関が承認した検査に基づいて H L A クラス I 抗体に対し陰性であるか、

( b ) 規制機関が承認した検査に基づいて H L A クラス I I 抗体に対し陰性であるか、

( c ) 規制機関が承認した検査に基づいて H N A 抗体に対し陰性であるか、又は

( d ) ( a )、( b )、及び ( c ) のうちの 1 つ以上である、

本発明 1 0 3 1 ~ 1 0 5 0 のいずれかの組成物。

10

[本発明 1 0 5 2]

血液凝固関連の疾患又は状態の治療を必要とする対象における前記血液凝固関連の疾患又は状態を治療する方法であって、本発明 1 0 3 0 ~ 1 0 5 1 のいずれかの組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

[本発明 1 0 5 3]

前記血液凝固関連の疾患又は状態が、フォンウィルブランド病、血友病、血小板無力症、血小板減少症、血小板減少性紫斑病、外傷、又はこれらの組合せからなる群より選択される、本発明 1 0 5 2 の方法。

20

30

40

50