

【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】

A 61K 35/19(2015.01)

A 61P 7/04(2006.01)

A 61P 17/02(2006.01)

A 61K 9/08(2006.01)

A 61K 47/22(2006.01)

A 61K 47/02(2006.01)

A 61K 47/26(2006.01)

10

【F I】

A 61K 35/19 Z

20

A 61P 7/04

A 61P 17/02

A 61K 9/08

A 61K 47/22

A 61K 47/02

A 61K 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%の量のポリスクリーク
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 1000×10^3 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

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CD42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CD41陽性パーセントを有する、

40

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 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 CD42 陽性である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

TFF が、0.45 μm ~ 0.65 μm 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 70×10^3 粒子 / μL 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 分未満の閉塞時間もたらすか、
(b) 約 4.8×10^3 粒子 / μL 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。

30

【請求項 9】

(a) 热処理された血小板組成物中の热処理された血小板の少なくとも 55 % が、CD41 陽性であるか、
(b) 热処理された血小板組成物中の热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) 热処理された血小板組成物中の热処理された血小板の少なくとも 8 % が、CD47 陽性であるか、
(d) 热処理された血小板組成物中の热処理された血小板の少なくとも 80 % が、CD62 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。

40

【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

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12】

TFF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 2000×10^3 細胞/ μL ～ 2500×10^3 細胞/ μL 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ダイアボリュームの調製剤で濃縮された血小板組成物のTFFを行い、それによってTFF処理された組成物を調製すること
を含む、請求項1に記載の方法。 10

【請求項13】

TFF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TFF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、TFF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14】

TFF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TFF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280nmで測定され、TFF処理された組成物の標的吸光度が、0.5cmの経路長を用いて、1.70AU以下である値に設定され、280nmの吸光度が、1.66AU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15】

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16】

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17】

(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、CD47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、CD62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18】

(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、CD62陽性である、 40

請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

フリーズドライされた血小板誘導体が、

(a)約 4.8×10^3 粒子/ μL 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 25nM のトロンビンピーク高さ(TPH)を生成するか、

(b)少なくとも約 70×10^3 粒子/ μL 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、

(c) 10^6 粒子当たり1.5トロンビン生成力価単位(TGPU)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 4.8×10^3 粒子/ μL 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25nMのトロンビンピーク高さ(TPH)を生成する、および/または

(b) 少なくとも約 70×10^3 粒子/ μL 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、

請求項3に記載の組成物。

10

【請求項21】

(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、

(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、および/または

(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抗体に対し陰性である、

請求項3に記載の組成物。

20

【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、ファ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、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】

30

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、アフェ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(TFF)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、ドナーアフェ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。

40

[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TFF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80mg/mLのタンパク質濃度を有する、本発明1001~1003のいずれかのプロセス。

[本発明1005]

TFF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

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、ドナーアフェ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 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、ドナーアフェ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 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、ドナーアフェレ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、ドナーアフェレ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 1021]

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 1001 ~ 1020 のいずれかのプロセス。

[本発明 1022]

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 1001 ~ 1021 のいずれかのプロセス。

[本発明 1023]

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 1001 ~ 1022 のいずれかのプロセス。

[本発明 1024]

前記血小板又は血小板誘導体が、約 $4 \cdot 8 \times 10^3$ 粒子 / μL 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 25 nM のトロンビンピーク高さ (TPH) を生成する、本発明 1001 ~ 1023 のいずれかのプロセス。

[本発明 1025]

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 (TGP) の力価を有する、本発明 1001 ~ 1024 のいずれかのプロセス。

[本発明 1026]

前記血小板又は血小板誘導体が、少なくとも約 70×10^3 粒子 / μL の濃度のときに、総血栓形成分析システム (T-TAS) アッセイで 14 分未満の閉塞時間をもたらす、本発明 1001 ~ 1025 のいずれかのプロセス。

[本発明 1027]

前記血小板誘導体がトロンボソームを含む、本発明 1001 ~ 1026 のいずれかのプロセス。

[本発明 1028]

前記出発材料が、

- (a) 規制機関が承認した検査に基づいて HLA クラス I 抗体に対し陽性であるか、
- (b) 規制機関が承認した検査に基づいて HLA クラス II 抗体に対し陽性であるか、
- (c) 規制機関が承認した検査に基づいて HNA 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 1001 ~ 1027 のいずれかのプロセス。

[本発明 1029]

前記組成物が、

- (a) 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) 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) 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 1001 ~ 1028 のいずれかのプロセス。

[本発明 1030]

本発明 1001 ~ 1029 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 1031]

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・アフェ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、組成物。

[本発明 1032]

前記水性媒体の前記タンパク質濃度が、ドナーアフェレーシス血漿のタンパク質濃度の 30 % 以下である、本発明 1031 の組成物。

[本発明 1033]

前記水性媒体の前記タンパク質濃度が、ドナーアフェレーシス血漿のタンパク質濃度の 10 % 以下である、本発明 1031 または 1032 の組成物。

[本発明 1034]

10

20

30

40

50

前記水性媒体の前記タンパク質濃度が、ドナーアフェレ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、ドナーアフェレ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1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、HEPES(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、DMSO、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]

(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。 20

[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CD41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CD42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CD47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CD62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。

[本発明1047]

前記血小板又は血小板誘導体が、約 4.8×10^3 粒子/ μL 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50nMのトロンビンピーク高さ(TPH)を生成する、本発明1031～1046のいずれかの組成物。 40

[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(TPGU)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 70×10^3 粒子/ μL の濃度のときに、総血栓形成分析システム(T-TAS)アッセイで14分未満の閉塞時間をもたらす、

本発明 1031～1048 のいずれかの組成物。

[本発明 1050]

前記血小板誘導体がトロンボソームを含む、本発明 1031～1049 のいずれかの組成物。

[本発明 1051]

- (a) 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) 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) 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 1031～1050 のいずれかの組成物。

10

[本発明 1052]

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 1030～1051 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 1053]

前記血液凝固関連の疾患又は状態が、ファ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 1052 の方法。

20

30

40

50