

【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】平成 27 年 10 月 15 日 (2015.10.15)

【公表番号】特表 2014-525417 (P2014-525417A)

【公表日】平成 26 年 9 月 29 日 (2014.9.29)

【年通号数】公開・登録公報 2014-053

【出願番号】特願 2014-527355 (P2014-527355)

【国際特許分類】

C 07 K 16/06 (2006.01)

C 07 K 1/18 (2006.01)

【F I】

C 07 K 16/06

C 07 K 1/18

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 8 月 25 日 (2015.8.25)

【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】

血漿由来の免疫グロブリン組成物にて第 X I 因子 (F X I) 及び / 又は第 X I a 因子 (F X I a) の含量を低減する方法であって

(a) I g G 免疫グロブリンと F X I 及び / 又は F X I a とを含む血漿由来の免疫グロブリン組成物を提供するステップと、

(b) 6 . 0 を超えない pH と 11 m S / c m を超えない導電率を含む第 1 の溶液条件下でクロマトグラフィカラム中に配置されたカチオン交換樹脂に血漿由来の免疫グロブリン組成物を接触させて、I g G 免疫グロブリンと F X I 及び / 又は F X I a の少なくとも一部とをカチオン交換樹脂に結合させるステップと、

(c) 少なくとも 7 . 5 の pH と少なくとも 15 m S / c m の導電率を含む溶出緩衝液にカチオン交換樹脂を接触させることによってカチオン交換樹脂から I g G 免疫グロブリンを溶出して、先行部分と遅行部分を含む溶出液を形成するステップと、

(d) 溶出液の遅行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップとを含み、溶出液の先行部分が溶出液の 80 % 以下を含む、方法。

【請求項 2】

溶出緩衝液が少なくとも 20 m S / c m の導電率を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

溶出緩衝液が少なくとも 25 m S / c m の導電率を含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ステップ (c) にてカチオン交換樹脂から免疫グロブリンを溶出する前に、6 . 0 を超えない pH と 11 m S / c m 未満の導電率を含む洗浄緩衝液によって、免疫グロブリンと F X I 及び / 又は F X I a とが結合したカチオン交換樹脂を洗浄するステップをさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

カチオン交換樹脂が弱いカチオン交換樹脂である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

弱いカチオン交換樹脂がカルボキシメチルカチオン交換樹脂である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

溶出緩衝液が 7.5 ~ 8.5 の間の pH を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

溶出緩衝液が 8.0 ± 0.2 の pH を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

溶出緩衝液が 200 ~ 300 mM の間の塩化ナトリウムを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

溶出緩衝液が 240 ~ 260 mM の間の塩化ナトリウムを含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

溶出緩衝液が 100 mM ~ 300 mM の間のグリシンを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

溶出緩衝液が 175 mM ~ 225 mM の間のグリシンを含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

溶出液の先行部分が溶出液の 70 % 以下から成る、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、7.0 を上回る pH を有する溶出液とは別に 7.0 を超えない pH を有する溶出液を回収することを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、6.5 を上回る pH を有する溶出液とは別に 6.5 を超えない pH を有する溶出液を回収することを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、6.0 を上回る pH を有する溶出液とは別に 6.0 を超えない pH を有する溶出液を回収することを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、5.5 を上回る pH を有する溶出液とは別に 5.5 を超えない pH を有する溶出液を回収することを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、5.0 を上回る pH を有する溶出液とは別に 5.0 を超えない pH を有する溶出液を回収することを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、溶出液の pH をモニターすることを含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

溶出液の先行部分を回収するステップが、

(i) 280 nm (OD_{280}) にて溶出液の光学密度をモニターする副ステップと、

(ii) 溶出液の OD_{280} が少なくとも 50 mAU の第 1 の閾値 OD_{280} よりも上昇

したら回収を開始する副ステップと、

(i i i) 溶出液の OD_{280} が 500 mAU を下回らない第 2 の閾値 OD_{280} よりも低下したら回収を停止する副ステップと

を含む、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

第 2 の閾値 OD_{280} が 1 AU を下回らない、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

第 2 の閾値 OD_{280} が 2 AU を下回らない、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

洗浄緩衝液が $5.0 \sim 6.0$ の間の pH を含む、請求項 4 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

洗浄緩衝液が 5.5 ± 0.2 の pH を含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

ステップ (b) でカチオン交換樹脂に結合した FXI 及び / 又は $FXIa$ の 50% 未満が、ステップ (d) で回収される溶出液の先行部分に存在する、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

ステップ (b) でカチオン交換樹脂に結合した FXI 及び / 又は $FXIa$ の 25% 未満が、ステップ (d) で回収される溶出液の先行部分に存在する、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

ステップ (b) でカチオン交換樹脂に結合した FXI 及び / 又は $FXIa$ の 10% 未満が、ステップ (d) で回収される溶出液の先行部分に存在する、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

FXI 及び / 又は $FXIa$ の量が、 $FXIa$ 特異的な基質を用いたアミド分解活性アッセイを行うことによって決定される、請求項 25 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

ステップ (a) で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物が、画分 I の沈殿物、画分 I + II + III の沈殿物、画分 II + III の沈殿物、画分 IV - 1、キストラー / ニッチェマンの沈殿物 A、キストラー / ニッチェマンの沈殿物 B 及びそれらの改変された沈殿物から成る群から選択される、懸濁された血漿画分沈殿物である、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

ステップ (a) で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物が、懸濁された画分 II の沈殿物である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

血漿由来の免疫グロブリン組成物にて抗補体活性 (ACA) を低減させる方法であって、

(a) IgG 免疫グロブリンと第 1 の量の ACA とを含む血漿由来の免疫グロブリン組成物を提供するステップと、

(b) 6.0 を超えない pH と 11 mS/cm を超えない導電率を含む第 1 の溶液条件下でクロマトグラフィカラム中に配置されたカチオン交換樹脂に血漿由来の免疫グロブリン組成物を接触させて、カチオン交換樹脂に IgG 免疫グロブリンと第 1 の量の ACA の少なくとも一部とを結合させるステップと、

(c) 少なくとも 7.5 の pH と少なくとも 15 mS/cm の導電率を含む溶出緩衝液にカチオン交換樹脂を接触させることによってカチオン交換樹脂から IgG 免疫グロブリンを溶出して、先行部分と遅行部分を含む溶出液を形成するステップと、

(d) 溶出液の遅行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップと

を含み、溶出液の先行部分が溶出液の 80 % 以下を含む、方法。

【請求項 32】

溶出緩衝液が少なくとも 20 mS / cm の導電率を含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

溶出緩衝液が少なくとも 25 mS / cm の導電率を含む、請求項 31 又は 32 に記載の方法。

【請求項 34】

ステップ (c) にてカチオン交換樹脂から免疫グロブリンを溶出する前に、6.0 を超えない pH と 11 mS / cm 未満の導電率を含む洗浄緩衝液によって、免疫グロブリンと A C A とが結合したカチオン交換樹脂を洗浄するステップをさらに含む、請求項 31 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 35】

カチオン交換樹脂が弱いカチオン交換樹脂である、請求項 31 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 36】

弱いカチオン交換樹脂がカルボキシメチルカチオン交換樹脂である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

溶出緩衝液が 7.5 ~ 8.5 の間の pH を含む、請求項 31 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 38】

溶出緩衝液が 8.0 ± 0.2 の pH を含む、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

溶出緩衝液が 200 ~ 300 mM の間の塩化ナトリウムを含む、請求項 31 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 40】

溶出緩衝液が 240 ~ 260 mM の間の塩化ナトリウムを含む、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

溶出緩衝液が 100 mM ~ 300 mM の間のグリシンを含む、請求項 31 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 42】

溶出緩衝液が 175 mM ~ 225 mM の間のグリシンを含む、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

溶出液の先行部分が溶出液の 70 % 以下から成る、請求項 31 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 44】

溶出液の遅行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、7.0 を上回る pH を有する溶出液とは別に 7.0 を超えない pH を有する溶出液を回収することを含む、請求項 31 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 45】

溶出液の遅行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、6.5 を上回る pH を有する溶出液とは別に 6.5 を超えない pH を有する溶出液を回収することを含む、請求項 31 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 46】

溶出液の遅行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、6.0 を上回る pH を有する溶出液とは別に 6.0 を超えない pH を有する溶出液を回収することを含む、請求項 31 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 47】

溶出液の遅行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、5.5を上回るpHを有する溶出液とは別に5.5を超えないpHを有する溶出液を回収することを含む、請求項31～43のいずれか1項に記載の方法。

【請求項48】

溶出液の遅行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、5.0を上回るpHを有する溶出液とは別に5.0を超えないpHを有する溶出液を回収することを含む、請求項31～43のいずれか1項に記載の方法。

【請求項49】

溶出液の遅行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、溶出液のpHをモニターすることを含む、請求項31～48のいずれか1項に記載の方法。

【請求項50】

溶出液の先行部分を回収するステップが、

- (i) 280nm (OD₂₈₀) にて溶出液の光学密度をモニターする副ステップと、
- (ii) 溶出液のOD₂₈₀ が少なくとも50mAUの第1の閾値OD₂₈₀ よりも上昇したら回収を開始する副ステップと、
- (iii) 溶出液のOD₂₈₀ が500mAUを下回らない第2の閾値OD₂₈₀ よりも低下したら回収を停止する副ステップと

を含む、請求項31～49のいずれか1項に記載の方法。

【請求項51】

第2の閾値OD₂₈₀ が1AUを下回らない、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

第2の閾値OD₂₈₀ が2AUを下回らない、請求項50に記載の方法。

【請求項53】

洗浄緩衝液が5.0～6.0の間のpHを含む、請求項34～52のいずれか1項に記載の方法。

【請求項54】

洗浄緩衝液が5.5±0.2のpHを含む、請求項53に記載の方法。

【請求項55】

ステップ(d)で回収される溶出液の先行部分に存在するIgG免疫グロブリンの濃度に対するACAの濃度が、ステップ(a)で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物におけるIgG免疫グロブリンの濃度に対するACAの濃度よりも低い、請求項31～54のいずれか1項に記載の方法。

【請求項56】

ステップ(d)で回収される溶出液の先行部分に存在するIgG免疫グロブリンの濃度に対するACAの濃度が、ステップ(a)で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物におけるIgG免疫グロブリンの濃度に対するACAの濃度よりも少なくとも25%低い、請求項55に記載の方法。

【請求項57】

ステップ(d)で回収される溶出液の先行部分に存在するIgG免疫グロブリンの濃度に対するACAの濃度が、ステップ(a)で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物におけるIgG免疫グロブリンの濃度に対するACAの濃度よりも少なくとも50%低い、請求項55に記載の方法。

【請求項58】

ステップ(d)で回収される溶出液の先行部分に存在するIgG免疫グロブリンの濃度に対するACAの濃度が、ステップ(d)で回収される溶出液の遅行部分におけるIgG免疫グロブリンの濃度に対するACAの濃度よりも低い、請求項31～57のいずれか1項に記載の方法。

【請求項59】

ステップ(d)で回収される溶出液の先行部分に存在するIgG免疫グロブリンの濃度に対するACAの濃度が、ステップ(d)で回収される溶出液の遅行部分におけるIgG

免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度の 5 0 % 未満である、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

ステップ (d) で回収される溶出液の先行部分に存在する I g G 免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度が、ステップ (d) で回収される溶出液の遅行部分における I g G 免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度の 2 5 % 未満である、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 1】

ステップ (a) で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物が、画分 I の沈殿物、画分 I + I I + I I I の沈殿物、画分 I I + I I I の沈殿物、画分 I V - 1、キストラー / ニッチェマンの沈殿物 A、キストラー / ニッチェマンの沈殿物 B 及びそれらの改変された沈殿物から成る群から選択される、懸濁された血漿画分沈殿物である、請求項 3 1 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 2】

ステップ (a) で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物が、懸濁された画分 I I の沈殿物である、請求項 6 1 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 8】

上で提供される方法の一実施形態では、ステップ (a) で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物は懸濁された画分 I I 沈殿物である。

[本発明1001]

血漿由来の免疫グロブリン組成物にて第 X I 因子 (F X I) 及び / 又は第 X I a 因子 (F X I a) の含量を低減する方法であって

(a) I g G 免疫グロブリンと F X I 及び / 又は F X I a とを含む血漿由来の免疫グロブリン組成物を提供するステップと、

(b) 6 . 0 を超えない p H と 11 m S / c m を超えない導電率を含む第 1 の溶液条件下でクロマトグラフィカラム中に配置されたカチオン交換樹脂に血漿由来の免疫グロブリン組成物を接触させて、I g G 免疫グロブリンと F X I 及び / 又は F X I a の少なくとも一部とをカチオン交換樹脂に結合させるステップと、

(c) 少なくとも 7 . 5 の p H と 少なくとも 15 m S / c m の導電率を含む溶出緩衝液にカチオン交換樹脂を接触させることによってカチオン交換樹脂から I g G 免疫グロブリンを溶出して、先行部分と遅行部分を含む溶出液を形成するステップと、

(d) 溶出液の遅行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップと
を含み、溶出液の先行部分が溶出液の 80 % 以下を含む、方法。

[本発明1002]

溶出緩衝液が少なくとも 20 m S / c m の導電率を含む、本発明 1001 の方法。

[本発明1003]

溶出緩衝液が少なくとも 25 m S / c m の導電率を含む、本発明 1001 又は 1002 の方法。

[本発明1004]

ステップ (c) にてカチオン交換樹脂から免疫グロブリンを溶出する前に、6 . 0 を超えない p H と 11 m S / c m 未満の導電率を含む洗浄緩衝液によって、免疫グロブリンと F X I 及び / 又は F X I a とが結合したカチオン交換樹脂を洗浄するステップをさらに含む、本発明 1001 ~ 1003 のいずれかの方法。

[本発明1005]

カチオン交換樹脂が弱いカチオン交換樹脂である、本発明 1001 ~ 1004 のいずれかの方法

[本発明1006]

弱いカチオン交換樹脂がカルボキシメチルカチオン交換樹脂である、本発明1005の方法。

[本発明1007]

溶出緩衝液が7.5~8.5の間のpHを含む、本発明1001~1006のいずれかの方法。

[本発明1008]

溶出緩衝液が 8.0 ± 0.2 のpHを含む、本発明1007の方法。

[本発明1009]

溶出緩衝液が200~300mMの間の塩化ナトリウムを含む、本発明1001~1008のいずれかの方法。

[本発明1010]

溶出緩衝液が240~260mMの間の塩化ナトリウムを含む、本発明1009の方法。

[本発明1011]

溶出緩衝液が100mM~300mMの間のグリシンを含む、本発明1001~1010のいずれかの方法。

[本発明1012]

溶出緩衝液が175mM~225mMの間のグリシンを含む、本発明1011の方法。

[本発明1013]

溶出液の先行部分が溶出液の70%以下から成る、本発明1001~1012のいずれかの方法。

[本発明1014]

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、7.0を上回るpHを有する溶出液とは別に7.0を超えないpHを有する溶出液を回収することを含む、本発明1001~1013のいずれかの方法。

[本発明1015]

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、6.5を上回るpHを有する溶出液とは別に6.5を超えないpHを有する溶出液を回収することを含む、本発明1001~1013のいずれかの方法。

[本発明1016]

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、6.0を上回るpHを有する溶出液とは別に6.0を超えないpHを有する溶出液を回収することを含む、本発明1001~1013のいずれかの方法。

[本発明1017]

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、5.5を上回るpHを有する溶出液とは別に5.5を超えないpHを有する溶出液を回収することを含む、本発明1001~1013のいずれかの方法。

[本発明1018]

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、5.0を上回るpHを有する溶出液とは別に5.0を超えないpHを有する溶出液を回収することを含む、本発明1001~1013のいずれかの方法。

[本発明1019]

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、溶出液のpHをモニターすることを含む、本発明1001~1018のいずれかの方法。

[本発明1020]

溶出液の先行部分を回収するステップが、
(i) 280nm (OD_{280}) にて溶出液の光学密度をモニターする副ステップと、
(ii) 溶出液の OD_{280} が少なくとも50mAUの第1の閾値 OD_{280} よりも上昇したら回収を開始する副ステップと、
(iii) 溶出液の OD_{280} が500mAUを下回らない第2の閾値 OD_{280} よりも低下したら回収を停止する副ステップと
を含む、本発明1001~1019のいずれかの方法。

[本発明1021]

第2の閾値 OD_{280} が1AUを下回らない、本発明1020の方法。

[本発明1022]

第2の閾値 OD_{280} が2AUを下回らない、本発明1020の方法。

[本発明1023]

洗浄緩衝液が5.0~6.0の間のpHを含む、本発明1004~1022のいずれかの方法。

[本発明1024]

洗浄緩衝液が 5.5 ± 0.2 のpHを含む、本発明1023の方法。

[本発明1025]

ステップ(b)でカチオン交換樹脂に結合したFXI及び/又はFXIaの50%未満が、ステップ(d)で回収される溶出液の先行部分に存在する、本発明1001~1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

ステップ(b)でカチオン交換樹脂に結合したFXI及び/又はFXIaの25%未満が、ステップ(d)で回収される溶出液の先行部分に存在する、本発明1025の方法。

[本発明1027]

ステップ(b)でカチオン交換樹脂に結合したFXI及び/又はFXIaの10%未満が、ステップ(d)で回収される溶出液の先行部分に存在する、本発明1025の方法。

[本発明1028]

FXI及び/又はFXIaの量が、FXIa特異的な基質を用いたアミド分解活性アッセイを行うことによって決定される、本発明1025又は1027の方法。

[本発明1029]

ステップ(a)で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物が、画分Iの沈殿物、画分I+II+IIIの沈殿物、画分II+IIIの沈殿物、画分IV-1、キストラー/ニッチェマンの沈殿物A、キストラー/ニッチェマンの沈殿物B及びそれらの改変された沈殿物から成る群から選択される、懸濁された血漿画分沈殿物である、本発明1001~1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

ステップ(a)で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物が、懸濁された画分IIの沈殿物である、本発明1029の方法。

[本発明1031]

血漿由来の免疫グロブリン組成物にて抗補体活性(ACA)を低減させる方法であって、

(a) IgG免疫グロブリンと第1の量のACAとを含む血漿由来の免疫グロブリン組成物を提供するステップと、

(b) 6.0を超えないpHと11mS/cmを超えない導電率を含む第1の溶液条件下でクロマトグラフィカラム中に配置されたカチオン交換樹脂に血漿由来の免疫グロブリン組成物を接触させて、カチオン交換樹脂にIgG免疫グロブリンと第1の量のACAの少なくとも一部とを結合させるステップと、

(c) 少なくとも7.5のpHと少なくとも15mS/cmの導電率を含む溶出緩衝液にカチオン交換樹脂を接触させることによってカチオン交換樹脂からIgG免疫グロブリンを溶出して、先行部分と遅行部分を含む溶出液を形成するステップと、

(d) 溶出液の遅行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップとを含み、溶出液の先行部分が溶出液の80%以下を含む、方法。

[本発明1032]

溶出緩衝液が少なくとも20mS/cmの導電率を含む、本発明1031の方法。

[本発明1033]

溶出緩衝液が少なくとも25mS/cmの導電率を含む、本発明1031又は1032の方法。

[本発明1034]

ステップ(c)にてカチオン交換樹脂から免疫グロブリンを溶出する前に、6.0を超え

ない pH と 11 m S / c m 未満の導電率を含む洗浄緩衝液によって、免疫グロブリンと A C A とが結合したカチオン交換樹脂を洗浄するステップをさらに含む、本発明 1031 ~ 1033 のいずれかの方法。

[本発明 1035]

カチオン交換樹脂が弱いカチオン交換樹脂である、本発明 1031 ~ 1034 のいずれかの方法。

[本発明 1036]

弱いカチオン交換樹脂がカルボキシメチルカチオン交換樹脂である、本発明 1035 の方法。

[本発明 1037]

溶出緩衝液が 7.5 ~ 8.5 の間の pH を含む、本発明 1031 ~ 1036 のいずれかの方法。

[本発明 1038]

溶出緩衝液が 8.0 ± 0.2 の pH を含む、本発明 1037 の方法。

[本発明 1039]

溶出緩衝液が 200 ~ 300 m M の間の塩化ナトリウムを含む、本発明 1031 ~ 1038 のいずれかの方法。

[本発明 1040]

溶出緩衝液が 240 ~ 260 m M の間の塩化ナトリウムを含む、本発明 1039 の方法。

[本発明 1041]

溶出緩衝液が 100 m M ~ 300 m M の間のグリシンを含む、本発明 1031 ~ 1040 のいずれかの方法。

[本発明 1042]

溶出緩衝液が 175 m M ~ 225 m M の間のグリシンを含む、本発明 1041 の方法。

[本発明 1043]

溶出液の先行部分が溶出液の 70 % 以下から成る、本発明 1031 ~ 1042 のいずれかの方法。

[本発明 1044]

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、7.0 を上回る pH を有する溶出液とは別に 7.0 を超えない pH を有する溶出液を回収することを含む、本発明 1031 ~ 1043 のいずれかの方法。

[本発明 1045]

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、6.5 を上回る pH を有する溶出液とは別に 6.5 を超えない pH を有する溶出液を回収することを含む、本発明 1031 ~ 1043 のいずれかの方法。

[本発明 1046]

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、6.0 を上回る pH を有する溶出液とは別に 6.0 を超えない pH を有する溶出液を回収することを含む、本発明 1031 ~ 1043 のいずれかの方法。

[本発明 1047]

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、5.5 を上回る pH を有する溶出液とは別に 5.5 を超えない pH を有する溶出液を回収することを含む、本発明 1031 ~ 1043 のいずれかの方法。

[本発明 1048]

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、5.0 を上回る pH を有する溶出液とは別に 5.0 を超えない pH を有する溶出液を回収することを含む、本発明 1031 ~ 1043 のいずれかの方法。

[本発明 1049]

溶出液の運行部分とは別に溶出液の先行部分を回収するステップが、溶出液の pH をモニターすることを含む、本発明 1031 ~ 1048 のいずれかの方法。

[本発明 1050]

溶出液の先行部分を回収するステップが、

(i) 280 n m (O D ₂₈₀) にて溶出液の光学密度をモニターする副ステップと、
(i i) 溶出液の O D ₂₈₀ が少なくとも 50 m A U の第 1 の閾値 O D ₂₈₀ よりも上昇したら回収を開始する副ステップと、
(i i i) 溶出液の O D ₂₈₀ が 500 m A U を下回らない第 2 の閾値 O D ₂₈₀ よりも低下したら回収を停止する副ステップと
を含む、本発明 1031 ~ 1049 のいずれかの方法。

[本発明 1051]

第 2 の閾値 O D ₂₈₀ が 1 A U を下回らない、本発明 1050 の方法。

[本発明 1052]

第 2 の閾値 O D ₂₈₀ が 2 A U を下回らない、本発明 1050 の方法。

[本発明 1053]

洗浄緩衝液が 5 . 0 ~ 6 . 0 の間の p H を含む、本発明 1034 ~ 1052 のいずれかの方法。

[本発明 1054]

洗浄緩衝液が 5 . 5 ± 0 . 2 の p H を含む、本発明 1053 の方法。

[本発明 1055]

ステップ (d) で回収される溶出液の先行部分に存在する I g G 免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度が、ステップ (a) で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物における I g G 免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度よりも低い、本発明 1031 ~ 1054 のいずれかの方法。

[本発明 1056]

ステップ (d) で回収される溶出液の先行部分に存在する I g G 免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度が、ステップ (a) で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物における I g G 免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度よりも少なくとも 25 % 低い、本発明 1055 の方法。

[本発明 1057]

ステップ (d) で回収される溶出液の先行部分に存在する I g G 免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度が、ステップ (a) で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物における I g G 免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度よりも少なくとも 50 % 低い、本発明 1055 の方法。

[本発明 1058]

ステップ (d) で回収される溶出液の先行部分に存在する I g G 免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度が、ステップ (d) で回収される溶出液の遅行部分における I g G 免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度よりも低い、本発明 1031 ~ 1057 のいずれかの方法。

[本発明 1059]

ステップ (d) で回収される溶出液の先行部分に存在する I g G 免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度が、ステップ (d) で回収される溶出液の遅行部分における I g G 免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度の 50 % 未満である、本発明 1058 の方法。

[本発明 1060]

ステップ (d) で回収される溶出液の先行部分に存在する I g G 免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度が、ステップ (d) で回収される溶出液の遅行部分における I g G 免疫グロブリンの濃度に対する A C A の濃度の 25 % 未満である、本発明 1058 の方法。

[本発明 1061]

ステップ (a) で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物が、画分 I の沈殿物、画分 I + I I + I I I の沈殿物、画分 I I + I I I の沈殿物、画分 I V - 1、キストラー / ニッチェマンの沈殿物 A、キストラー / ニッチェマンの沈殿物 B 及びそれらの改変された沈殿物から成る群から選択される、懸濁された血漿画分沈殿物である、本発明 1031 ~ 1060 のいずれかの方法。

[本発明 1062]

ステップ (a) で提供される血漿由来の免疫グロブリン組成物が、懸濁された画分 I I

の沈殿物である、本発明1061の方法。