

【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25年7月11日(2013.7.11)

【公表番号】特表2012-528190(P2012-528190A)

【公表日】平成24年11月12日(2012.11.12)

【年通号数】公開・登録公報2012-047

【出願番号】特願2012-513260(P2012-513260)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
C 0 7 K	1/14	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	Y
A 6 1 K	47/18	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 K	9/08	
C 0 7 K	1/14	

【手続補正書】

【提出日】平成25年5月27日(2013.5.27)

【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】

濃縮免疫グロブリンG(IgG)組成物を調製する方法であって、

(A) 第1の限外濾過薄膜を備える第1の限外/透析濾過システムを使用する限外濾過により、IgGを含む第1の溶液を2%~10%(重量/体積)の蛋白質濃度に濃縮し、それにより、第1のIgG濃縮物を作る工程、

(B) 該第1の限外濾過薄膜を備える該第1の限外/透析濾過システムを使用して、透析濾過緩衝体で該第1のIgG濃縮物を透析濾過し、それにより、第1のIgG透析濾液を作る工程、

(C) 該第1の限外濾過薄膜を備える該第1の限外/透析濾過システムを使用する限外濾過により、該第1のIgG透析濾液を20%(重量/体積)より高い蛋白質濃度に濃縮し、それにより、第2のIgG濃縮物を作る工程、

(D) 該第1の限外/透析濾過システムから該第2のIgG濃縮物を収集する工程、

(E) 該第1の限外/透析濾過システムを通して後洗浄緩衝体を再循環させることにより該第1の限外濾過薄膜を洗浄し、それにより、第1のIgG後洗浄液を作る工程であって、ここで、該第1の限外/透析濾過システムは、該第1の限外/透析濾過システムの死容積の少なくとも2倍に等しい体積の後洗浄緩衝体で洗浄される、工程、

(F) 該第1の限外/透析濾過システムから、第2の限外濾過薄膜を備える第2の限外/透析濾過システムへ、該第1のIgG後洗浄液を移送する工程であって、該第2の限外濾過薄膜の表面積は、該第1の限外濾過薄膜の表面積よりも小さい、工程、

(G) 該第2の限外/透析濾過薄膜を備える該第2の限外/透析濾過システムを使用する限外濾過により、該第1のIgG後洗浄液を20%（重量/体積）より高い蛋白質濃度に濃縮し、それにより、第3のIgG濃縮物を作る工程、および

(H) 該第2の限外/透析濾過システムからの該第3のIgG濃縮物を、該第2のIgG濃縮物と組み合わせて、それにより、濃縮IgG組成物を作る工程、を含む、方法。

【請求項2】

(A)において、該IgGを含む第1の溶液は、5±1%（重量/体積）の蛋白質濃度に濃縮される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記第1の限外濾過薄膜は、開孔篩薄膜である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記第1の限外濾過薄膜または前記第2の限外濾過薄膜は、100kDa以下の公称分画分子量(NMWCO)を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記第1の限外濾過薄膜および前記第2の限外濾過薄膜は、100kDa以下の公称分画分子量(NMWCO)を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記第1の限外濾過薄膜または前記第2の限外濾過薄膜は、90kDa以下の公称分画分子量(NMWCO)を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記第1の限外濾過薄膜および前記第2の限外濾過薄膜は、90kDa以下の公称分画分子量(NMWCO)を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

前記第1の限外濾過薄膜および前記第2の限外濾過薄膜は、同じ公称分画分子量(NMWCO)を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

前記透析濾過緩衝体は、0.2M~0.3Mのグリシンを含み、4.2±0.1のpHを有する、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

前記第2のIgG濃縮物は、少なくとも22%（重量/体積）の蛋白質濃度を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記第2の限外濾過薄膜の表面積は、前記第1の限外濾過薄膜の表面積の10分の1以下である、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

(H)において作られた前記濃縮IgG組成物の蛋白質濃度は、20%（重量/体積）より高く、そして前記方法は、(H)において作られた前記濃縮IgG組成物の濃度を約20%（重量/体積）に調節する工程をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

(H)において作られた前記濃縮IgG組成物のpHは、4.0~6.0である、請求項1に記載の方法。

【請求項14】

(I)該第2の限外/透析濾過システムを通して後洗浄緩衝体を再循環させることにより該第2の限外濾過薄膜を洗浄し、それにより、第2のIgG後洗浄液を作る工程、および

(J)(H)において作られた前記濃縮IgG組成物に、前記第2のIgG後洗浄液の少なくとも一部を混合することにより、(H)において作られた前記濃縮IgG組成物の蛋白質濃度を調節する工程

をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 15】

前記 I g G がヒト I g G である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の方法であって、

(A) 第 1 の限外濾過薄膜を備える第 1 の限外 / 透析濾過システムを使用する限外濾過により、I g G を含む第 1 の溶液を 5 ± 1 % (重量 / 体積) の蛋白質濃度に濃縮し、それにより、第 1 の I g G 濃縮物を作る工程であって、該第 1 の限外濾過薄膜は、60 kDa 以下の公称分画分子量 (N M W C O) を有する、工程

(B) 該第 1 の限外濾過薄膜を備える該第 1 の限外 / 透析濾過システムを使用して、透析濾過緩衝体で該第 1 の I g G 濃縮物を透析濾過し、それにより、第 1 の I g G 透析濾液を作る工程であって、該透析濾過緩衝体は、グリシンを含み、4.2 ± 0.1 の pH を有する、工程、

(C) 該第 1 の限外濾過薄膜を備える該第 1 の限外 / 透析濾過システムを使用する限外濾過により、該第 1 の I g G 透析濾液を 20 % (重量 / 体積) より高い蛋白質濃度に濃縮し、それにより、第 2 の I g G 濃縮物を作る工程、

(D) 該第 1 の限外 / 透析濾過システムから該第 2 の I g G 濃縮物を収集する工程、

(E) 該第 1 の限外 / 透析濾過システムを通して後洗浄緩衝体を再循環させることにより該第 1 の限外濾過薄膜を洗浄し、それにより、第 1 の I g G 後洗浄液を作る工程であって、ここで、該後洗浄緩衝体は、該第 1 の限外 / 透析濾過システムの死容積の少なくとも 2 倍に等しい体積を有する、工程、

(F) 該第 1 の限外 / 透析濾過システムから、第 2 の限外濾過薄膜を備える第 2 の限外 / 透析濾過システムへ、該第 1 の I g G 後洗浄液を収集する工程であって、該第 2 の限外濾過薄膜は、60 kDa 以下の N M W C O を有する、工程、

(G) 第 2 の限外 / 透析濾過薄膜を備える該第 2 の限外 / 透析濾過システムを使用する限外濾過により、該第 1 の I g G 後洗浄液を 20 % (重量 / 体積) より高い蛋白質濃度に濃縮し、それにより、第 3 の I g G 濃縮物を作る工程であって、ここで、該第 2 の限外濾過薄膜の表面積は、該第 1 の限外濾過薄膜の表面積の 10 分の 1 以下である、工程、

(H) 該第 2 の限外 / 透析濾過システムからの該第 3 の I g G 濃縮物を、該第 2 の I g G 濃縮物と組み合わせて、それにより、濃縮 I g G 組成物を作る工程、

(I) 該第 2 の限外 / 透析濾過システムを通して後洗浄緩衝体を再循環させることにより該第 2 の限外濾過薄膜を洗浄し、それにより、第 2 の I g G 後洗浄液を作る工程、および

(J) (H)において作られた前記濃縮 I g G 組成物に、前記第 2 の I g G 後洗浄液の少なくとも一部を混合することにより、(H)において作られた前記濃縮 I g G 組成物の蛋白質濃度を調節する工程を含む、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

別の態様では、本発明は、有効量の上記の組成物を患者に投与することを含む、免疫不全、自己免疫不全、又は急性感染症に罹患した患者を治療する方法を提供する。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目 1)

水性組成物 1 リットル当たり約 180 グラム超過の蛋白質を含み、前記蛋白質の少なくとも 95 % が I g G である、該組成物。

(項目 2)

皮下投与及び静脈内投与に適した製品をもたらすプロセスにより生成される組成物であり、10～22%の蛋白質濃度範囲でどの濃度に調節されるのかに關係なく、前記組成物が、ウイルスを不活性にするために最終容器内で高温で処理され得る、項目1の組成物。

(項目3)

前記IgGがヒトIgGである、項目1に記載の組成物。

(項目4)

前記蛋白質濃度が、約20%(重量/体積)である、項目1に記載の組成物。

(項目5)

約0.1～0.3Mグリシンを更に含む、項目1に記載の組成物。

(項目6)

pHが約3～6である、項目1に記載の組成物。

(項目7)

pHが約4～6である、項目6に記載の組成物。

(項目8)

血漿から濃縮IgGの組成物を調製する方法において、

(1)限外濾過により血漿製剤中の蛋白質を約5%(重量/体積)に濃縮する工程と、

(2)透析濾過により前記製剤中の前記蛋白質を約20%(重量/体積)に更に濃縮する工程

から成る改善を含み、前記蛋白質の少なくとも95%がIgGである、前記方法。

(項目9)

工程(1)が、限外濾過薄膜を利用して実行され、公称分画分子量(NMWCO)が、100kDa以下である、項目8に記載の方法。

(項目10)

工程(2)が、pHが4.2±0.1のグリシン透析濾過緩衝液で実行される、項目8に記載の方法。

(項目11)

前記透析濾過緩衝液が、0.25Mグリシンを有し、pHが4.0である、項目10に記載の方法。

(項目12)

工程(2)後の前記蛋白質濃度が、20%(重量/体積)よりも高く、透析濾過緩衝液で約20%(重量/体積)に実質的に調節される、項目8に記載の方法。

(項目13)

前記IgGがヒトIgGである、項目8に記載の方法。

(項目14)

血漿から濃縮IgGの組成物を調製する方法であって、

(1)遠心分離により、血漿から液体と沈殿物とを分離する工程と、

(2)冷却済みのエタノールを(1)からの前記液体と混合して、エタノール濃度が約8%(体積/体積)の混合物を作る工程と、

(3)遠心分離により、(2)の前記混合物から液体と沈殿物とを分離する工程と、

(4)(3)からの前記液体のpH及びエタノール濃度を、それぞれ、7.0及び20～25%(体積/体積)に調節することにより、混合物を作る工程と、

(5)遠心分離により、(4)の前記混合物から液体と沈殿物とを分離する工程と、

(6)(5)の前記沈殿物を緩衝液で約1～15の重量比で再び懸濁して、懸濁液を作る工程と、

(7)二酸化シリコン(SiO₂)を(6)からの前記懸濁液と混合し、濾過により濾液を得る工程と、

(8)洗浄剤と冷却アルコールを、(7)の前記濾液と混合し、遠心分離により沈殿物を得る工程と、

(9)溶媒又は洗浄剤を含む水溶液中に前記沈殿物を溶解し、前記溶液を少なくとも60分にわたり維持する工程と、

(10)(9)の後の前記溶液を陽イオン交換クロマトグラフィーカラムに通し、前記カラムに吸収された蛋白質を溶出液中に溶出させる工程と、

(11)(10)からの前記溶出液を陰イオン交換クロマトグラフィーカラムに通して、流出液を生成する工程と、

(12)前記流出液をナノ濾過器に通して、ナノ濾液を生成する工程と、

(13)前記ナノ濾液を限外濾過薄膜に通して、限外濾液を生成する工程と、

(14)前記限外濾液を透析濾過緩衝液で透析濾過して、蛋白質濃度が約20%（重量／体積）の溶液を生成する工程と、

(15)前記溶液を0.2μm以下のフィルタに通して濾過することで(14)からの前記溶液を滅菌することにより、濃縮されたIgGの組成物を得る工程とを含む、前記方法。

(項目15)

前記密封された容器を約21～22日にわたり約30～32で保存する工程を更に含む、項目14に記載の方法。

(項目16)

前記20%IgG製品を10%の従来技術の静注製剤と同程度に安定させる調合工程を更に含む、項目14に記載の方法。

(項目17)

項目14～15のいずれか一項の方法により生成され、少なくとも18%（重量／体積）の免疫グロブリンを含む、水性組成物。

(項目18)

少なくとも20%（重量／体積）の免疫グロブリンを含む、項目17に記載の水性組成物。

(項目19)

項目1～16及び項目17～18のいずれか一項の有効量の前記組成物を患者に投与することを含む、免疫不全、自己免疫不全、又は急性感染症に罹患した患者を治療する方法。