

【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 ( I g G ) 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、I g G を含む第 1 の溶液を 2 % ~ 1 0 % ( 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、

( 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、

( 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 2 0 % ( 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 I g G 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 I g G 後洗浄液を 2 0 % ( 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、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 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、を含む、方法。

【請求項 2】

( A ) において、該 I g G を含む第 1 の溶液は、 $5 \pm 1$  % ( 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、1 0 0 k D a 以下の公称分画分子量 ( N M W C O ) 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、1 0 0 k D a 以下の公称分画分子量 ( N M W C O ) 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、9 0 k D a 以下の公称分画分子量 ( N M W C O ) 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、9 0 k D a 以下の公称分画分子量 ( N M W C O ) 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 ( N M W C O ) 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 . 2 M ~ 0 . 3 M のグリシンを含み、 $4 . 2 \pm 0 . 1$  の p H を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 0】

前記第 2 の I g G 濃縮物は、少なくとも 2 2 % ( 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 1 1】

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 1 0 分の 1 以下である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

( 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は、2 0 % ( 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 I g G 組成物の濃度を約 2 0 % ( 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 1 3】

( H ) において作られた前記濃縮 I g G 組成物の p H は、4 . 0 ~ 6 . 0 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

( 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  $5 \pm 1\%$  (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 (NMWCO) 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、 $4.2 \pm 0.1$  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 NMWCO 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関係なく、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(NMWC0)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(SiO<sub>2</sub>)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、

( 1 0 ) ( 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、

( 1 1 ) ( 1 0 ) 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、

( 1 2 ) 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、

( 1 3 ) 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、

( 1 4 ) 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 2 0 % ( 重量 / 体積 ) の溶液を生成する工程と、

( 1 5 ) 前記溶液を 0 . 2  $\mu$  m 以下のフィルタに通して濾過することで ( 1 4 ) からの前記溶液を滅菌することにより、濃縮された I g G の組成物を得る工程とを含む、前記方法。

( 項目 1 5 )

前記密封された容器を約 2 1 ~ 2 2 日にわたり約 3 0 ~ 3 2 で保存する工程を更に含む、項目 1 4 に記載の方法。

( 項目 1 6 )

前記 2 0 % I g G 製品を 1 0 % 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 1 4 に記載の方法。

( 項目 1 7 )

項目 1 4 ~ 1 5 のいずれか一項の方法により生成され、少なくとも 1 8 % ( 重量 / 体積 ) の免疫グロブリンを含む、水性組成物。

( 項目 1 8 )

少なくとも 2 0 % ( 重量 / 体積 ) の免疫グロブリンを含む、項目 1 7 に記載の水性組成物。

( 項目 1 9 )

項目 1 ~ 1 6 及び項目 1 7 ~ 1 8 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

。