

【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8月8日(2013.8.8)

【公表番号】特表2013-527201(P2013-527201A)
 【公表日】平成25年6月27日(2013.6.27)
 【年通号数】公開・登録公報2013-034
 【出願番号】特願2013-512585(P2013-512585)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 A 6 1 K 9/08 (2006.01)
 A 6 1 K 47/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 X
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 47/18

【手続補正書】

【提出日】平成25年5月24日(2013.5.24)

【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】

(a) 第1の沈殿工程として、pH約7.0から約7.5にて約6%から約10%のアルコールを用いて脱クリオ血漿画分を沈殿させ、第1の沈殿物と第1の上清を得る工程と、

(b) 第2の沈殿工程として、pH約6.7から約7.3にて約20%から約25%のアルコールを用いて前記第1の上清からIgGを沈殿させ、第2の沈殿物を形成する工程と、

(c) 前記第2の沈殿物を再懸濁して懸濁液を形成する工程と、

(d) 第3の沈殿工程として、pH約6.7から約7.3にて約22%から約28%のアルコールを用いて工程(c)にて形成された前記懸濁液からIgGを沈殿させ、第3の沈殿物を形成する工程と、

(e) 前記第3の沈殿物を再懸濁して懸濁液を形成する工程と、

(f) 工程(e)にて形成された前記懸濁液から可溶性画分を分離することにより富化IgG組成物を形成する工程と
 を含み、

前記第1の沈殿工程、前記第2の沈殿工程、または前記第3の沈殿工程の少なくとも1つが、アルコールのスプレー添加を含む、血漿由来の富化IgG組成物を調製する方法。

【請求項2】

前記第1の沈殿工程、前記第2の沈殿工程、および前記第3の沈殿工程の全てがアルコ

ールのスプレー添加を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記第 1 の沈殿工程、前記第 2 の沈殿工程、または前記第 3 の沈殿工程の少なくとも 1 つの前記 pH は前記アルコール添加後、pH 調整溶液の添加により達成される、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 1 の沈殿工程、前記第 2 の沈殿工程、および前記第 3 の沈殿工程の全ての前記 pH は前記アルコール添加後、pH 調整溶液の添加により達成される、請求項 1 ~ 請求項 3 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記 pH 調整溶液の添加が前記 pH 調整溶液のスプレー添加を含む、請求項 3 または請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記沈殿工程の pH は、前記アルコール添加前および添加後、前記アルコール添加中および添加後、または前記アルコール添加前、添加中および添加後に調整される、請求項 3 ~ 請求項 5 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

少なくとも 1 つの沈殿工程の pH は、前記 pH の連続的な調整により前記全沈殿工程で維持される、請求項 1 ~ 請求項 6 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

イオン交換クロマトグラフィー精製工程をさらに含む、請求項 1 ~ 請求項 7 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

陰イオン交換クロマトグラフィー精製工程と陽イオン交換クロマトグラフィー工程の両方を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

ナノ濾過工程および / または限外濾過 / 透析濾過工程をさらに含む、請求項 1 ~ 請求項 9 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

工程 (f) にて得られた前記富化 IgG 組成物が、工程 (a) にて用いられた脱クリオ血漿画分で見られる IgG 含有量の少なくとも 85% を含む、請求項 1 ~ 請求項 10 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

工程 (f) にて得られた前記富化 IgG 組成物が、工程 (a) にて用いられた脱クリオ血漿画分で見られる IgG 含有量の少なくとも 90% を含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

最終 IgG 組成物における - グロブリン純度が少なくとも約 95% である、請求項 1 ~ 請求項 12 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

最終 IgG 組成物における - グロブリン純度が少なくとも約 98% である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

最終 IgG 組成物における - グロブリン純度が少なくとも約 99% である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

(a) プール血漿供与物の混合物を約 2 から約 10 の温度に冷却する工程と、
(b) 遠心分離により工程 (a) の前記混合物を液体と沈殿物に分離する工程と、
(c) 工程 (b) で形成された前記液体上清に終濃度が約 5% (体積 / 体積) から約 10 % (体積 / 体積) になるようにエタノールを混ぜることにより混合物を形成する工程と、
(d) 工程 (c) で形成された前記混合物を約 - 4 から約 0 に冷却する工程と、

(e) 遠心分離により工程 (d) の前記混合物を液体と沈殿物に分離し、上清を単離することにより、第 1 の血漿画分を形成する工程と、

(f) 前記第 1 の血漿画分の pH を約 7.0 に調整する工程と、

(g) 約 -7 から約 -9 の温度で、工程 (f) の前記第 1 の血漿画分のエタノール濃度を約 25% (体積 / 体積) に調整することにより、混合物を形成する工程と、

(h) 工程 (g) の前記混合物を液体と沈殿物に分離する工程と、

(i) 工程 (h) の前記沈殿物を、1000 L あたり 300 mL から 700 mL の氷酢酸で pH を調整したリン酸塩および酢酸塩を含む緩衝液で再懸濁させることにより、懸濁液を形成する工程と、

(j) 微粉化した二酸化ケイ素 (SiO_2) と工程 (i) の前記懸濁液を少なくとも約 30 分間混ぜる工程と、

(k) 加圧濾過器で前記懸濁液を濾過することにより濾過液を形成する工程と、

(l) 少なくとも加圧濾過器のデッドボリュームの 3 容量の、1000 L あたり 50 mL から 200 mL の氷酢酸で pH を調整した、リン酸塩および酢酸塩を含む緩衝液を用いて、前記加圧濾過器を洗浄することにより、洗浄液を形成する工程と、

(m) 工程 (k) の前記濾過液と工程 (l) の前記洗浄液を混合することにより溶液を形成し、前記溶液を界面活性剤 (detergent) で処理する工程と、

(n) 工程 (m) の前記溶液の前記 pH を約 7.0 に調整し、終濃度が約 25% になるようにエタノールを加えることにより、沈殿物を形成する工程と、

(o) 工程 (n) の混合物を液体と沈殿物に分離する工程と、

(p) 前記沈殿物を溶媒または界面活性剤を含む水溶液に溶解し、前記溶液を少なくとも 60 分間保持する工程と、

(q) 工程 (p) 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、前記カラムに吸着したタンパク質を溶出液に溶出する工程と、

(r) 工程 (q) 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流出液を生成する工程と、

(s) 工程 (r) からの前記流出液をナノフィルターに通しナノ濾過液を生成する工程と、

(t) 工程 (s) からの前記ナノ濾過液を限外濾過膜に通し限外濾過液を生成する工程と、

(u) 工程 (t) からの前記限外濾過液を透析濾過緩衝液に対して透析濾過し、約 8% (重量 / 体積) から約 12% (重量 / 体積) のタンパク質濃度を有する透析濾過液を生成することにより濃縮 IgG 組成物を得る工程と、
を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

工程 (g) および (n) の少なくとも 1 つにおいて、エタノール濃度はエタノールを前記画分にスプレー法で導入することにより調製される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

工程 (g) および (n) の少なくとも 1 つにおいて、エタノール添加後に pH を適切な pH に調整する、請求項 16 または請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

工程 (g) および (n) の少なくとも 1 つにおいて、pH は pH の連続的な調整により全沈殿反応で維持される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

pH の調整をすることができる溶液をスプレーすることにより、pH が少なくとも 1 つの工程において調整される、請求項 16 ~ 請求項 19 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

氷酢酸をスプレーすることにより pH が調整される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

0.22 μm 以下のフィルターを通して前記透析濾過液を濾過する工程をさらに含む、

請求項 1 6 ~ 請求項 2 1 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記血漿がヒト血漿である、請求項 1 6 ~ 請求項 2 2 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4】

工程 (g) の前記混合物の温度が約 - 7 である、請求項 1 6 ~ 請求項 2 3 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5】

工程 (h) で形成された前記沈殿物は沈殿物 1 k g あたり約 1 2 L から約 1 8 L の緩衝液で再懸濁される、請求項 1 6 ~ 請求項 2 4 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記沈殿物は沈殿物 1 k g あたり約 1 5 L の緩衝液で再懸濁される、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

工程 (j) において前記懸濁液に加えられた二酸化ケイ素の量が、工程 (h) で形成された沈殿物 1 g あたり約 0 . 0 2 g から約 0 . 0 6 g である、請求項 1 6 ~ 請求項 2 6 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 8】

工程 (j) において前記懸濁液に加えられた二酸化ケイ素の量が、工程 (h) で形成された沈殿物 1 g あたり約 0 . 0 4 g である、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

工程 (k) における濾過の前に濾過助剤を前記混合物に加える、請求項 1 6 ~ 請求項 2 8 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記濾過助剤が珪藻土である、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

工程 (k) で形成された前記濾過液における α -グロブリン純度が少なくとも約 8 5 % である、請求項 1 6 ~ 請求項 3 0 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 2】

工程 (k) で形成された前記濾過液が全タンパク質 1 g あたり約 1 0 m g 未満のフィブリノーゲンを含む、請求項 1 6 ~ 請求項 3 1 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 3】

工程 (k) で形成された前記濾過液が全タンパク質 1 g あたり約 5 0 0 I U 未満の P K A 活性を含む、請求項 1 6 ~ 請求項 3 2 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 4】

工程 (m) で使用された前記界面活性剤が約 0 . 1 % (重量 / 体積) から約 0 . 3 % (重量 / 体積) のポリソルベート - 8 0 を含む、請求項 1 6 ~ 請求項 3 3 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 5】

工程 (p) で用いた前記水溶液がトリトン - X 1 0 0、ポリソルベート - 8 0、および T N B P を含む、請求項 1 6 ~ 請求項 3 4 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 6】

工程 (p) において前記溶液が約 1 8 から約 2 5 の温度で保持される、請求項 1 6 ~ 請求項 3 5 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 7】

工程 (s) の前記ナノフィルターが約 1 5 n m から約 7 2 n m の平均ポアサイズを有する、請求項 1 6 ~ 請求項 3 6 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記ナノフィルターが約 1 9 n m から約 3 5 n m の平均ポアサイズを有する、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記ナノフィルターが約35nmの平均ポアサイズを有する、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

工程(t)の前記限外濾過膜が約100kDa以下の公称分画分子量(NMWC0)を有する、請求項16~請求項39の何れか1項に記載の方法。

【請求項41】

前記組成物の前記タンパク質濃度が約10%(重量/体積)である、請求項16~請求項40の何れか1項に記載の方法。

【請求項42】

工程(m)で形成された前記溶液が、工程(f)の前記第1の血漿画分に存在するIgGを少なくとも約85%含む、請求項16~請求項41の何れか1項に記載の方法。

【請求項43】

工程(m)で形成された前記溶液が、工程(f)の前記第1の血漿画分に存在するIgGを少なくとも約90%含む、請求項42に記載の方法。

【請求項44】

先行する請求項のいずれか1項に記載の方法により調製される水性IgG組成物。

【請求項45】

組成物1Lあたり少なくとも約80gのタンパク質を含む、請求項44に記載の水性IgG組成物。

【請求項46】

タンパク質の少なくとも95%がIgGである、請求項44または請求項45に記載の水性IgG組成物。

【請求項47】

前記タンパク質の少なくとも98%がIgGである、請求項46に記載の水性IgG組成物。

【請求項48】

約35µg/mL未満のIgAを含む、請求項44~請求項47の何れか1項に記載の水性IgG組成物。

【請求項49】

請求項1~請求項43のいずれか1項に記載の方法により調製される水性IgG組成物を含む、医薬組成物。

【請求項50】

組成物1Lあたり約100gのタンパク質を含む、請求項49に記載の医薬組成物。

【請求項51】

約200mMから約300mMの濃度でグリシンをさらに含む、請求項49または請求項50に記載の医薬組成物。

【請求項52】

前記組成物のpHが約4.6から約5.1である、請求項49~請求項51の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項53】

前記組成物の容量オスモル濃度が約240mosmol/kgから約300mosmol/kgである、請求項49~請求項52の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項54】

室温で少なくとも約9か月間安定である、請求項49~請求項53の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項55】

約2から約8で少なくとも約36か月間安定である、請求項49~請求項54の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項56】

静脈内投与用に製剤化される、請求項49~請求項55の何れか1項に記載の医薬組成

物。

【請求項57】

請求項49～請求項56のいずれか1項に記載の医薬組成物を投与することを含む、それを必要とするヒトの免疫不全、自己免疫疾患または急性感染症を治療する方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

別の態様では、本発明はそれを必要とするヒトの免疫不全または自己免疫疾患、急性感染症を治療する方法を提供し、その方法というのはここに記述した医薬組成物の投与から成る。ここに提供される方法にて治療または処置され得る病気や容態は同種骨髄移植および慢性リンパ性白血病、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、小児HIV、原発性免疫不全、川崎病、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）、高抗体レシピエントまたはABO不適合ドナーの腎臓移植、慢性疲労症候群、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、皮膚筋炎や多発性筋炎、グレーブス病眼症、ギラン・バレー症候群、筋ジストロフィー、封入体筋炎、イトン・ランバート症候群、エリテマトーデス、多巣性運動ニューロパシー、多発性硬化症（MS）、重症筋無力症、新生児アロ免疫血小板減少症、パルボウイルスB19感染、天疱瘡、輸血後紫斑病、腎移植拒絶反応、自然流産、スティッフパーソン症候群、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、重症敗血症や重症成人の敗血症性ショック、中毒性表皮剥離症、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、X連鎖無ガンマグロブリン血症、低ガンマグロブリン血症、原発性免疫不全、RRMS、アルツハイマー病、パーキンソン病に限定されない。

[本発明1001]

(a) 第1の沈殿工程として、pH約7.0から約7.5にて約6%から約10%のアルコールを用いて脱クリオプラスミド画分を沈殿させ、第1の沈殿物と第1の上清を得る工程と、

(b) 第2の沈殿工程として、pH約6.7から約7.3にて約20%から約25%のアルコールを用いて前記第1の上清からIgGを沈殿させ、第2の沈殿物を形成する工程と、

(c) 前記第2の沈殿物を再懸濁して懸濁液を形成する工程と、

(d) 第3の沈殿工程として、pH約6.7から約7.3にて約22%から約28%のアルコールを用いて工程(c)にて形成された前記懸濁液からIgGを沈殿させ、第3の沈殿物を形成する工程と、

(e) 前記第3の沈殿物を再懸濁して懸濁液を形成する工程と、

(f) 工程(e)にて形成された前記懸濁液から可溶性画分を分離することにより富化IgG組成物を形成する工程と
を含み、

前記第1の沈殿工程、前記第2の沈殿工程、または前記第3の沈殿工程の少なくとも1つが、アルコールのスプレー添加を含む、血漿由来の富化IgG組成物を調製する方法。

[本発明1002]

前記第1の沈殿工程、前記第2の沈殿工程、および前記第3の沈殿工程の全てがアルコールのスプレー添加を含む、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記第1の沈殿工程、前記第2の沈殿工程、または前記第3の沈殿工程の少なくとも1つの前記pHは前記アルコール添加後、pH調整溶液の添加により達成される、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1004]

前記第1の沈殿工程、前記第2の沈殿工程、および前記第3の沈殿工程の全ての前記pHは前記アルコール添加後、pH調整溶液の添加により達成される、本発明1001～本発明1003の何れかの方法。

[本発明1005]

前記 pH 調整溶液の添加が前記 pH 調整溶液のスプレー添加を含む、本発明1003または本発明1004の方法。

[本発明1006]

前記沈殿工程の pH は、前記アルコール添加前および添加後、前記アルコール添加中および添加後、または前記アルコール添加前、添加中および添加後に調整される、本発明1003～本発明1005の何れかの方法。

[本発明1007]

少なくとも1つの沈殿工程の pH は、前記 pH の連続的な調整により前記全沈殿工程で維持される、本発明1001～本発明1006の何れかの方法。

[本発明1008]

イオン交換クロマトグラフィー精製工程をさらに含む、本発明1001～本発明1007の何れかの方法。

[本発明1009]

陰イオン交換クロマトグラフィー精製工程と陽イオン交換クロマトグラフィー工程の両方を含む、本発明1008の方法。

[本発明1010]

ナノ濾過工程および/または限外濾過/透析濾過工程をさらに含む、本発明1001～本発明1009の何れかの方法。

[本発明1011]

工程 (f) にて得られた前記富化 I g G 組成物が、工程 (a) にて用いられた脱クリオ血漿画分で見られる I g G 含有量の少なくとも85%を含む、本発明1001～本発明1010の何れかの方法。

[本発明1012]

工程 (f) にて得られた前記富化 I g G 組成物が、工程 (a) にて用いられた脱クリオ血漿画分で見られる I g G 含有量の少なくとも90%を含む、本発明1011の方法。

[本発明1013]

最終 I g G 組成物における - グロブリン純度が少なくとも約95%である、本発明1001～本発明1012の何れかの方法。

[本発明1014]

最終 I g G 組成物における - グロブリン純度が少なくとも約98%である、本発明1013の方法。

[本発明1015]

最終 I g G 組成物における - グロブリン純度が少なくとも約99%である、本発明1013の方法。

[本発明1016]

- (a) 脱クリオ血漿画分の前記 pH を約7.0に調整する工程と、
- (b) 約 -7 から約 -9 の温度で、工程 (a) の前記脱クリオ血漿画分のエタノール濃度を約25% (体積/体積) に調整することにより、混合物を形成する工程と、
- (c) 工程 (b) の前記混合物を液体と沈殿物に分離する工程と、
- (d) 工程 (c) の前記沈殿物を、1000 L あたり300m L から700m L の氷酢酸で pH を調整したリン酸塩および酢酸塩を含む緩衝液で再懸濁させることにより、懸濁液を形成する工程と、
- (e) 微粉化した二酸化ケイ素 (S i O ₂) と工程 (d) の前記懸濁液を少なくとも約30分間混ぜる工程と、
- (f) 加圧濾過器で前記懸濁液を濾過することにより濾過液を形成する工程と、
- (g) 少なくとも加圧濾過器のデッドボリュームの3容量の、1000 L あたり50m L から200m L の氷酢酸で pH を調整した、リン酸塩および酢酸塩を含む緩衝液を用いて、前記加圧濾過器を洗浄することにより、洗浄液を形成する工程と、
- (h) 工程 (f) の前記濾過液と工程 (g) の前記洗浄液を混合することにより溶液を

形成し、前記溶液を界面活性剤 (d e t e r g e n t) で処理する工程と、

(i) 工程 (h) の前記溶液の前記 p H を約 7 . 0 に調整し、終濃度が約 25 % になるようにエタノールを加えることにより、沈殿物を形成する工程と、

(j) 工程 (i) の混合物を液体と沈殿物に分離する工程と、

(k) 前記沈殿物を溶媒または界面活性剤を含む水溶液に溶解し、前記溶液を少なくとも 60 分間保持する工程と、

(l) 工程 (k) 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、前記カラムに吸着したタンパク質を溶出液に溶出する工程と、

(m) 工程 (l) 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流出液を生成する工程と、

(n) 工程 (m) からの前記流出液をナノフィルターに通しナノ濾過液を生成する工程と、

(o) 工程 (n) からの前記ナノ濾過液を限外濾過膜に通し限外濾過液を生成する工程と、

(p) 工程 (o) からの前記限外濾過液を透析濾過緩衝液に対して透析濾過し、約 8 % (重量 / 体積) から約 12 % (重量 / 体積) のタンパク質濃度を有する透析濾過液を生成することにより濃縮 I g G 組成物を得る工程と、

を含む、本発明 1001 の方法。

[本発明 1017]

工程 (b) および (i) の少なくとも 1 つにおいて、エタノール濃度はエタノールを前記画分にスプレー法で導入することにより調製される、本発明 1016 の方法。

[本発明 1018]

工程 (b) および (i) の少なくとも 1 つにおいて、エタノール添加後に p H を適切な p H に調整する、本発明 1016 または本発明 1017 の方法。

[本発明 1019]

工程 (b) および (i) の少なくとも 1 つにおいて、p H は p H の連続的な調整により全沈殿反応で維持される、本発明 1018 の方法。

[本発明 1020]

p H の調整をすることができる溶液をスプレーすることにより、p H が少なくとも 1 つの工程において調整される、本発明 1016 ~ 本発明 1019 の何れかの方法。

[本発明 1021]

氷酢酸をスプレーすることにより p H が調整される、本発明 1020 の方法。

[本発明 1022]

0 . 22 μ m 以下のフィルターを通して前記透析濾過液を濾過する工程をさらに含む、本発明 1016 ~ 本発明 1021 の何れかの方法。

[本発明 1023]

前記血漿がヒト血漿である、本発明 1016 ~ 本発明 1022 の何れかの方法。

[本発明 1024]

前記脱クリオ血漿画分が、

(i) プール血漿供与物の混合物を約 2 から約 10 の温度に冷却する工程と、

(i i) 遠心分離により工程 (i) の前記混合物を液体と沈殿物に分離する工程と、

(i i i) 工程 (i i) で形成された前記液体上清に終濃度が約 5 % (体積 / 体積) から約 10 % (体積 / 体積) になるようにエタノールを混ぜることにより混合物を形成する工程と、

(i v) 工程 (i i i) で形成された前記混合物を約 - 4 から約 0 に冷却する工程と、

(v) 遠心分離により工程 (i v) の前記混合物を液体と沈殿物に分離し、上清を単離することにより、脱クリオ血漿画分を形成する工程と、

を含む方法により形成される、本発明 1016 ~ 本発明 1023 の何れかの方法。

[本発明 1025]

工程 (b) の前記混合物の温度が約 - 7 である、本発明1016 ~ 本発明1024の何れかの方法。

[本発明1026]

工程 (c) で形成された前記沈殿物は沈殿物1 k gあたり約12 Lから約18 Lの緩衝液で再懸濁される、本発明1016 ~ 本発明1025の何れかの方法。

[本発明1027]

前記沈殿物は沈殿物1 k gあたり約15 Lの緩衝液で再懸濁される、本発明1026の方法。

[本発明1028]

工程 (e) において前記懸濁液に加えられた二酸化ケイ素の量が、工程 (c) で形成された沈殿物1 gあたり約0 . 02 gから約0 . 06 gである、本発明1016 ~ 本発明1027の何れかの方法。

[本発明1029]

工程 (e) において前記懸濁液に加えられた二酸化ケイ素の量が、工程 (c) で形成された沈殿物1 gあたり約0 . 04 gである、本発明1028の方法。

[本発明1030]

工程 (f) における濾過の前に濾過助剤を前記混合物に加える、本発明1016 ~ 本発明1029の何れかの方法。

[本発明1031]

前記濾過助剤が珪藻土である、本発明1030の方法。

[本発明1032]

工程 (f) で形成された前記濾過液における - グロブリン純度が少なくとも約85%である、本発明1016 ~ 本発明1031の何れかの方法。

[本発明1033]

工程 (f) で形成された前記濾過液が全タンパク質1 gあたり約10 m g未満のフィブリノーゲンを含む、本発明1016 ~ 本発明1032の何れかの方法。

[本発明1034]

工程 (f) で形成された前記濾過液が全タンパク質1 gあたり約500 I U未満のP K A活性を含む、本発明1016 ~ 本発明1033の何れかの方法。

[本発明1035]

工程 (h) で使用された前記界面活性剤が約0 . 1% (重量 / 体積) から約0 . 3% (重量 / 体積) のポリソルベート - 80を含む、本発明1016 ~ 本発明1034の何れかの方法。

[本発明1036]

工程 (k) で用いた前記水溶液がトリトン - X 100、ポリソルベート - 80、およびT N B Pを含む、本発明1016 ~ 本発明1035の何れかの方法。

[本発明1037]

工程 (k) において前記溶液が約18 から約25 の温度で保持される、本発明1016 ~ 本発明1036の何れかの方法。

[本発明1038]

工程 (n) の前記ナノフィルターが約15 n mから約72 n mの平均ポアサイズを有する、本発明1016 ~ 本発明1037の何れかの方法。

[本発明1039]

前記ナノフィルターが約19 n mから約35 n mの平均ポアサイズを有する、本発明1038の方法。

[本発明1040]

前記ナノフィルターが約35 n mの平均ポアサイズを有する、本発明1039の方法。

[本発明1041]

工程 (o) の前記限外濾過膜が約100 k D a以下の公称分画分子量 (N M W C O) を有する、本発明1016 ~ 本発明1040の何れかの方法。

[本発明1042]

前記組成物の前記タンパク質濃度が約10% (重量 / 体積) である、本発明1016 ~ 本発明

1041の何れかの方法。

[本発明1043]

工程(h)で形成された前記溶液が、工程(a)の前記脱クリオ血漿画分に存在するIgGを少なくとも約85%含む、本発明1016～本発明1042の何れかの方法。

[本発明1044]

工程(h)で形成された前記溶液が、工程(a)の前記脱クリオ血漿画分に存在するIgGを少なくとも約90%含む、本発明1043の方法。

[本発明1045]

先行する本発明のいずれかの方法により調製される水性IgG組成物。

[本発明1046]

組成物1Lあたり少なくとも約80gのタンパク質を含む、本発明1045の水性IgG組成物。

[本発明1047]

タンパク質の少なくとも95%がIgGである、本発明1045または本発明1046の水性IgG組成物。

[本発明1048]

前記タンパク質の少なくとも98%がIgGである、本発明1047の水性IgG組成物。

[本発明1049]

約35μg/mL未満のIgAを含む、本発明1045～本発明1048の何れかの水性IgG組成物。

[本発明1050]

本発明1001～本発明1044のいずれかの方法により調製される水性IgG組成物を含む、医薬組成物。

[本発明1051]

組成物1Lあたり約100gのタンパク質を含む、本発明1050の医薬組成物。

[本発明1052]

約200mMから約300mMの濃度でグリシンをさらに含む、本発明1050または本発明1051の医薬組成物。

[本発明1053]

前記組成物のpHが約4.6から約5.1である、本発明1050～本発明1052の何れかの医薬組成物。

[本発明1054]

前記組成物の容量オスモル濃度が約240mOsmol/kgから約300mOsmol/kgである、本発明1050～本発明1053の何れかの医薬組成物。

[本発明1055]

室温で少なくとも約9か月間安定である、本発明1050～本発明1054の何れかの医薬組成物。

[本発明1056]

約2から約8で少なくとも約36か月間安定である、本発明1050～本発明1055の何れかの医薬組成物。

[本発明1057]

静脈内投与用に製剤化される、本発明1050～本発明1056の何れかの医薬組成物。

[本発明1058]

本発明1050～本発明1057のいずれかの医薬組成物を投与することを含む、それを必要とするヒトの免疫不全、自己免疫疾患または急性感染症を治療する方法。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 4 8 】

ある実施形態では、前記方法は、(a)第1沈殿工程において、約6.7と約7.3の間のpHで約6%と約10%の間の濃度のアルコールを用いて脱クリオ血漿画分を沈殿させてIgGが濃縮された上清を得る工程、(b)約6.7と約7.3の間のpHで約20%と約30%の間の濃度のアルコールを低温で用いて上清からIgGを沈殿させて第1の沈殿物を形成する工程、(c)工程(b)で形成された第1の沈殿物を再懸濁して懸濁液を形成する工程、(d)工程(c)で形成された懸濁液を界面活性剤で処理する工程、(e)約6.7と約7.3の間のpHで約20%と約30%の間の濃度のアルコールを用いて懸濁液からIgGを沈殿させて第2の沈殿物を形成する工程、(f)工程(e)で形成された第2の沈殿物を再懸濁して懸濁液を形成する工程、(g)工程(f)で形成された懸濁液を溶媒および/または界面活性剤で処理する工程、ならびに(h)少なくとも1回のイオン交換クロマトグラフィー分画を実行し、それによって濃縮されたIgGの組成物を調製する工程を含む。1つの実施形態では、前記方法は、工程(c)で形成された懸濁液を微粉化した二酸化ケイ素(SiO₂)で処理し、工程(d)の前に溶液を濾過することをさらに含む。

【 手 続 補 正 4 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 1 0 4

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 1 0 4 】

1つの実施形態では、処理方法の改良は、改変フラクシオンII+III懸濁液の濾過または遠心清澄化の前にヒュームドシリカ処理を挿入することにより実現される。ある実施形態では、ヒュームドシリカ処理は、II+IIIペーストに対して約0.01kg/kgから約0.07kg/kgまで、または、約0.02kg/kgから約0.06kg/kgまで、または、約0.03kg/kgから約0.05kg/kgまでの添加、または、約0.02、0.03、0.04、0.05、0.06または0.07kg/kgの添加を含むであろう。そして、その混合物は、約2と約8の間の温度で約50分と約70分の間の時間、または、約30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80分またはそれ以上の間保温されるであろう。別の実施形態では、処理方法の改良は、残存するフィブリノーゲン、アミド分解活性および/またはプレカリクレインアクチベーター活性のレベルを低減したフュームドシリカ処理の挿入によって実現される。

【 手 続 補 正 5 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 1 4 0

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 1 4 0 】

1つの実施形態では、本発明は、以下の各工程を含む方法によって調製された水性IgG組成物を含む：(a)第1の沈殿工程において、約6.7と約7.3との間のpHで、約6%と約10%との間のアルコールを用いて脱クリオ血漿分画を沈殿させて、IgGが富化された上清を得る工程、(b)約6.7と約7.3との間のpHで、約20%と約30%との間のアルコールを用いて上清からIgGを沈殿させて、第1の沈殿物を形成する工程、(c)工程(b)で形成された第1の沈殿物を再懸濁し懸濁液を形成する工程、(d)工程(c)で形成された懸濁液を界面活性剤で処理する工程、(e)約6.7と約7.3との間のpHで、約20%と約30%との間のアルコールを用いて懸濁液からIgGを沈殿させて、第2の沈殿物を形成する工程、(f)工程(e)で形成された第2の沈殿物を再懸濁し、懸濁液を形成する工程、(g)工程(f)で形成された懸濁液を溶媒および/または界面活性剤で処理する工程、および(h)少なくとも1つのイオン交換クロマトグラフィー分画法を実施し、それによって濃縮されたIgG組成物を調製する工程。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0155

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0155】

1つの特定の実施形態では、IgGの医薬組成物が提供され、ここで、IgG組成物は、以下の各工程を含む方法を使用して血漿から精製される：(a)第1の沈殿工程において、約6.7と約7.3との間のpHで、約6%と約10%との間のアルコールを用いて脱クリオ血漿分画を沈殿させて、IgGが富化された上清を得る工程、(b)約6.7と約7.3との間のpHで、約20%と約30%との間のアルコールを用いて上清からIgGを沈殿させて、第1の沈殿を形成する工程、(c)工程(b)で形成された第1の沈殿を再懸濁して、懸濁液を形成する工程、(d)工程(c)で形成された懸濁液を界面活性剤で処理する工程、(e)約6.7と約7.3との間のpHで、約20%と約30%との間のアルコールを用いて懸濁液からIgGを沈殿させて、第2の沈殿を形成する工程、(f)工程(e)で形成された第2の沈殿を再懸濁して、懸濁液を形成する工程、(g)工程(f)で形成された懸濁液を溶媒および/または界面活性剤で処理する工程、(h)少なくとも1つのイオン交換クロマトグラフィー分画法を実施する工程；(i)溶媒界面活性剤処理を実施する工程；および(j)組成物をナノ濾過法にかけ、それによってIgG組成物を調製する工程。