

【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26年6月5日 (2014.6.5)

【公表番号】特表2013-531630(P2013-531630A)

【公表日】平成25年8月8日 (2013.8.8)

【年通号数】公開・登録公報2013-042

【出願番号】特願2013-511592(P2013-511592)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 39/395 V

A 6 1 K 39/395 D

【手続補正書】

【提出日】平成26年4月17日 (2014.4.17)

【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】

ヒトにおける静脈内投与に適した抗体調製物であって、I g G と、I g A と、抗体の総量の少なくとも 5 重量 % の I g M とを含み、ヒト血漿から調製され、特異的な補体活性化活性を有すると共に、非特異的な補体活性化能の測定に適したヒト血清を用いるインビトロアッセイにおいて、C 5 a 及び C 3 a の少なくともいずれかを実質的に産生しない抗体調製物。

【請求項 2】

抗体の総量の 5 重量 % 超の I g A 、及び抗体の総量の 4 0 重量 % 超の I g G を更に含む請求項 1 に記載の抗体調製物。

【請求項 3】

抗体の総量の少なくとも 1 0 重量 % の I g M を含む請求項 1 から 2 のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 4】

抗体の総量の少なくとも 1 5 重量 % の I g M を含む請求項 3 に記載の抗体調製物。

【請求項 5】

1 . 7 2 m g / m L の I g M 濃度に調整された抗体調製物が、アッセイの 6 0 分間後に産生する C 5 a が 2 0 0 n g / m L 未満である請求項 1 から 4 のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 6】

1 . 7 2 m g / m L の I g M 濃度に調整された抗体調製物が、アッセイの 6 0 分間後に産生する C 3 a が 6 , 0 0 0 n g / m L 未満である請求項 1 から 5 のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 7】

インビトロ血清アッセイにおいて、ヒト血清を含む抗体調製物が、ヒト血清単独の場合の $\pm 70\%$ と同量のC5a及びC3aの少なくともいずれかを産生する請求項1から6のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 8】

抗体調製物がC5aを実質的に産生しないことを判定するインビトロ血清アッセイが、次の工程：

(a) 抗体調製物を100 μ Lのヒト血清に添加して1.72 mg/mLのIgMを含有する反応混合物を調製し、該反応混合物を37 で60分間、定速攪拌下にてインキュベートする工程；

(b) ELISAに適した前記反応混合物の希釈系列を調製する工程；

(c) C5aに対する一次抗体及び二次抗体並びに発色性物質を用いて、前記反応混合物の希釈系列に対してサンドイッチELISAを行う工程であって、前記二次抗体は、酵素とコンジュゲートされており、前記発色性物質は、前記酵素の基質である工程；

(d) 前記発色性物質を、前記二次抗体を介してC5aと結合した前記酵素に接触させた結果生じる色の変化に基づいて前記反応混合物中のC5aの量を測定する工程；

を含む請求項1から7のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 9】

抗体調製物がC3aを実質的に産生しないことを判定するインビトロ血清アッセイが、次の工程：

(a) 抗体調製物を100 μ Lのヒト血清に添加して1.72 mg/mLのIgMを含有する反応混合物を調製し、該反応混合物を37 で60分間、定速攪拌下にてインキュベートする工程；

(b) ELISAに適した前記反応混合物の希釈系列を調製する工程；

(c) C3aに対する一次抗体及び二次抗体並びに発色性物質を用いて、前記反応混合物の希釈系列に対してサンドイッチELISAを行う工程であって、前記二次抗体は、酵素とコンジュゲートされており、前記発色性物質は、前記酵素の基質である工程；

(d) 前記発色性物質を、前記二次抗体を介してC3aと結合した前記酵素に接触させた結果生じる色の変化に基づいて前記反応混合物中のC3aの量を測定する工程；

を含む請求項1から8のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 10】

1,200 kDa以上の凝集体の含有量が2%未満である請求項1から9のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 11】

1,200 kDa以上の凝集体の含有量が1.5%未満である請求項10に記載の抗体調製物。

【請求項 12】

抗補体活性が1.0 CH50/mgタンパク質未満である請求項1から11のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 13】

抗補体活性が0.75 CH50/mgタンパク質未満である請求項12に記載の抗体調製物。

【請求項 14】

免疫グロブリン含量が、総タンパク質含量の95%超である請求項1から13のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 15】

10分間超の40 以上での熱処理工程を行うことなしに、ヒト血清から調製される請求項1から14のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 16】

抗体の化学的又は酵素的修飾を伴う工程を行うことなしに、ヒト血清から調製される請

求項 1 から 15 のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 17】

化学的修飾の工程が、抗体を - プロピオラクトンに接触させる工程である請求項 16 に記載の抗体調製物。

【請求項 18】

非エンベロープウィルスを $3 \log_{10}$ 超除去可能なプロセスで調製される請求項 1 から 17 のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 19】

(a) ヒト血漿から血漿画分を免疫グロブリン含有溶液として調製する工程；
 (b) $C_7 \sim C_9$ カルボン酸を前記溶液と混合し、該混合溶液を振動式攪拌機で処理して混入タンパク質を沈殿させる工程；
 (c) 沈殿した前記タンパク質を前記溶液から分離して IgM 含有免疫グロブリン組成物を得る工程；
 (d) 前記 IgM 含有免疫グロブリン組成物を、pH 3.5 ~ pH 4.5 の範囲でインキュベートしてインキュベート溶液を得る工程；
 (e) 前記インキュベート溶液に UV C を照射して UV C 照射溶液を得る工程；及び
 (f) 前記 UV C 照射溶液を滅菌条件下で濾過してヒトにおける静脈内投与に適した抗体調製物を得る工程；
 を含むプロセスによってヒト血漿から調製される請求項 1 から 18 のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 20】

プロセスが、工程 (d) で得られたインキュベート溶液を、工程 (e) における照射の前にナノ濾過に付すことを更に含む請求項 19 に記載の抗体調製物。

【請求項 21】

投与前のレベルから 10 % 超の動脈圧の低下を伴うことなしに、カニクイザルに $115 \text{ mg IgM} / \text{kg BW} / \text{hr}$ で投与することが可能である請求項 1 から 20 のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 22】

調製物中の抗体の少なくとも 90 % が生物学的に活性である請求項 1 から 21 のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 23】

Fc 機能の測定に適した風疹抗原を用いるインビトロアッセイにおいて、抗体調製物の抗体の Fc 部分の活性が生物学的レファレンス調製物の活性の $\pm 10 \%$ と同等である請求項 1 から 22 のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 24】

抗体の総量に対し、少なくとも 15 % の IgM と、5 % 超の IgA と、40 % 超の IgG とを含み、

高速サイズ排除クロマトグラフィーにより測定される免疫グロブリン量における 1, 200 kDa 以上の凝集体の含有量が 1.5 % 未満である抗体調製物。

【請求項 25】

非エンベロープウィルスを実質的に含有せず、
抗補体活性が $0.75 \text{ CH}_{50} / \text{mg}$ タンパク質未満であり、
抗体調製物中の抗体の少なくとも 90 % が生物学的に活性であり、前記生物学的活性が Eur. Ph. 2.7.9 免疫グロブリンの Fc 機能のための試験により測定される請求項 24 に記載の抗体調製物。

【請求項 26】

請求項 1 から 25 のいずれかに記載の抗体調製物をヒト血漿から調製する方法であって

(a) ヒト血漿から血漿画分を免疫グロブリン含有溶液として調製する工程；
(b) $C_7 \sim C_9$ カルボン酸を前記溶液と混合し、該混合溶液を振動式攪拌機で処理して

混入タンパク質を沈殿させる工程；

(c) 沈殿した前記タンパク質を前記溶液から分離して I g M 含有免疫グロブリン組成物を得る工程；

(d) 前記 I g M 含有免疫グロブリン組成物を、p H 3 . 5 ~ p H 4 . 5 の範囲でインキュベートしてインキュベート溶液を得る工程；

(e) 前記インキュベート溶液に U V C を照射して U V C 照射溶液を得る工程；及び

(f) 前記 U V C 照射溶液を滅菌条件下で濾過してヒトにおける静脈内投与に適した抗体調製物を得る工程；
を含む方法。

【請求項 2 7】

医薬において使用するための請求項 1 から 2 5 のいずれかに記載の抗体調製物。

【請求項 2 8】

免疫障害又は細菌感染症の治療において使用するための請求項 2 7 に記載の抗体調製物

。

【請求項 2 9】

免疫障害が I g M 欠乏症である請求項 2 8 に記載の抗体調製物。