

【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 28 年 4 月 7 日 (2016.4.7)

【公表番号】特表 2015-509506 (P2015-509506A)

【公表日】平成 27 年 3 月 30 日 (2015.3.30)

【年通号数】公開・登録公報 2015-021

【出願番号】特願 2014-558931 (P2014-558931)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/36 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

C 0 7 K 1/30 (2006.01)

C 0 7 K 1/18 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 1 2 N 9/76 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 X

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 37/46

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 29/00

C 0 7 K 1/30

C 0 7 K 1/18

C 0 7 K 16/00

C 1 2 N 9/76

【手続補正書】

【提出日】平成 28 年 2 月 17 日 (2016.2.17)

【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】

(a) 第 1 の沈殿ステップにおいて、C o h n プールにエタノールを 20% ~ 30% (v/v) の最終濃度で 5.0 ~ 6.0 の pH で添加することによって前記 C o h n プールから免疫グロブリンおよび α - 1 - アンチトリプシン (A 1 P I) を共沈殿させて、第 1 の沈殿物および第 1 の上清を形成するステップと、

(b) 第 1 の沈殿物中の免疫グロブリンを可溶化して、免疫グロブリンを含む可溶性部分および A 1 P I を含む不溶性部分を有する第 1 の懸濁液を形成するステップと、

(c) 第 1 の懸濁液の可溶性部分を第 1 の懸濁液の不溶性部分から分離するステップと、

(d) 第 1 の懸濁液の可溶性画分を回収し、それにより濃縮免疫グロブリン組成物を形成するステップと

を含む、C o h n プールから濃縮免疫グロブリン組成物を製造するための方法。

【請求項 2】

- (a) エタノールの前記最終濃度が、 $25 \pm 4\%$ であるか、
- (b) エタノールの前記最終濃度が、 $25 \pm 3\%$ であるか、
- (c) エタノールの前記最終濃度が、 $25 \pm 2\%$ であるか、または
- (d) エタノールの前記最終濃度が、 $25 \pm 1\%$ である、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

エタノールの前記最終濃度が、 25% である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

- (a) 前記 pH が、 5.5 ± 0.4 であるか、
- (b) 前記 pH が、 5.5 ± 0.3 であるか、
- (c) 前記 pH が、 5.5 ± 0.2 であるか、または
- (d) 前記 pH が、 5.5 ± 0.1 である、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記 pH が、 5.5 である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 pH が、第 1 の沈殿ステップの持続時間にわたって維持される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

第 1 の沈殿ステップが、 $-5 \sim -9$ の温度で実施される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

第 1 の懸濁液が、 $4.7 \sim 5.1$ の pH を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

第 1 の懸濁液が、 $0.5 \text{ mS / cm} \sim 2 \text{ mS / cm}$ の伝導率を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

第 1 の沈殿物が、酢酸塩および / またはリン酸塩を含む緩衝液中に懸濁される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

第 1 の懸濁液の可溶性部分を第 1 の懸濁液の不溶性部分から分離する前記ステップが、

- (i) 微粉化二酸化ケイ素 (SiO_2) を第 1 の懸濁液と混合することと、
- (i i) 前記 SiO_2 を前記懸濁液から分離することと

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】

前記微粉化二酸化ケイ素 (SiO_2) が、 $350 \text{ m}^2 / \text{g} \sim 410 \text{ m}^2 / \text{g}$ の平均表面積を有する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記微粉化二酸化ケイ素 (SiO_2) が、 15 g / kg 第 1 沈殿物 $\sim 80 \text{ g / kg}$ 第 1 沈殿物の最終濃度で第 1 の懸濁液に添加される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

(a) 第 1 の沈殿ステップにおいて、 $5.3 \sim 5.7$ の pH および $-6 \sim -8$ の温度で $24\% \sim 26\%$ のアルコールを用いて C o h n プールから免疫グロブリンを沈殿させて、第 1 の沈殿物および第 1 の上清を形成するステップと、

- (b) 第 1 の沈殿物を懸濁して、第 1 の懸濁液を形成するステップと、
- (c) 第 1 の懸濁液を微粉化二酸化ケイ素 (SiO_2) で処理するステップと、

(d) 第1の懸濁液の可溶性画分を第1の懸濁液の不溶性画分から分離するステップと

、
(e) 第1の懸濁液の可溶性画分を回収し、それにより濃縮免疫グロブリン組成物を形成するステップと

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】

前記濃縮免疫グロブリン組成物が、ステップ(a)で使用された前記Cohnプール中に存在する少なくとも1つの免疫グロブリンクラスの免疫グロブリン含有量の少なくとも95%を含有する、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

前記免疫グロブリンクラスがIgGである、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

(f) 第2の沈殿ステップにおいて、第1の懸濁液の可溶性画分から免疫グロブリンを沈殿させて、第2の沈殿物および第2の上清を得るステップと、

(g) 第2の沈殿物を懸濁して、第2の懸濁液を形成するステップと、

(h) 第2の懸濁液の可溶性画分を回収し、それにより、さらに濃縮された免疫グロブリン組成物を形成するステップと

をさらに含む、請求項1～15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項18】

第2の沈殿ステップが、pH6.5～7.5で、最終濃度22%～28%のエタノールを実現するように、エタノールを第1の懸濁液の可溶性画分に添加することを含む、アルコール沈殿ステップである、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

第2の沈殿ステップが、-3～-10の温度で実施される、請求項17または18に記載の方法。

【請求項20】

前記濃縮免疫グロブリン組成物が、ステップ(a)で使用された前記Cohnプール中の免疫グロブリンG含有量の少なくとも95%を含有する、請求項17～19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】

陽イオン交換クロマトグラフィー濃縮ステップをさらに含む、請求項1～20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

陰イオン交換クロマトグラフィー濃縮ステップをさらに含む、請求項1～21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

ウイルス不活性化および/またはウイルス除去ステップをさらに含む、請求項1～22のいずれか1項に記載の方法。

【請求項24】

(i) ステップ(a)で使用されたCohnプール1L当たり少なくとも4gのIgGを生じるか、

(ii) ステップ(a)で使用されたCohnプール1L当たり少なくとも4.25gのIgGを生じるか、または

(iii) ステップ(a)で使用されたCohnプール1L当たり少なくとも4.5gのIgGを生じる、

請求項1～23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項25】

α -1-アンチトリプシン(A1PI)が、第1の懸濁液の不溶性画分からさらに精製される、請求項1～23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項26】

フィブリノゲンが、第1の懸濁液の不溶性画分からさらに精製される、請求項1～23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項27】

H因子が、第1の懸濁液の不溶性画分からさらに精製される、請求項1～23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項28】

インター α トリプシンインヒビタータンパク質(I α I ρ)が、第1の懸濁液の不溶性画分からさらに精製される、請求項1～23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項29】

アルブミンが、第1の上清からさらに精製される、請求項1～23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項30】

前記Cohnプールが、脱クリオ血漿である、請求項1～28のいずれか1項に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0068

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0068】

1つの態様において、本発明は、免疫不全、炎症性疾患、自己免疫疾患、または急性感染症の治療を必要とする個人における免疫不全、炎症性疾患、自己免疫疾患、または急性感染症を治療するための方法を提供し、本方法は、請求項64に記載の濃縮免疫グロブリン組成物を対象に投与することを含む。

[本発明1001]

(a) 第1の沈殿ステップにおいて、Cohnプールにエタノールを20%～30%(v/v)の最終濃度で5.0～6.0のpHで添加することによって前記Cohnプールから免疫グロブリンおよび α -1-アンチトリプシン(A1PI)を共沈殿させて、第1の沈殿物および第1の上清を形成するステップと、

(b) 第1の沈殿物中の免疫グロブリンを可溶化して、免疫グロブリンを含む可溶性部分およびA1PIを含む不溶性部分を有する第1の懸濁液を形成するステップと、

(c) 第1の懸濁液の可溶性部分を第1の懸濁液の不溶性部分から分離するステップと、

(d) 第1の懸濁液の可溶性画分を回収し、それにより濃縮免疫グロブリン組成物を形成するステップと

を含む、Cohnプールから濃縮免疫グロブリン組成物を製造するための方法。

[本発明1002]

エタノールの前記最終濃度が、 $25 \pm 4\%$ である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

エタノールの前記最終濃度が、 $25 \pm 3\%$ である、本発明1001の方法。

[本発明1004]

エタノールの前記最終濃度が、 $25 \pm 2\%$ である、本発明1001の方法。

[本発明1005]

エタノールの前記最終濃度が、 $25 \pm 1\%$ である、本発明1001の方法。

[本発明1006]

エタノールの前記最終濃度が、25%である、本発明1005の方法。

[本発明1007]

前記pHが、 5.5 ± 0.4 である、本発明1001～1006のいずれかの方法。

[本発明1008]

前記pHが、 5.5 ± 0.3 である、本発明1007の方法。

[本発明1009]

前記 pH が、 5.5 ± 0.2 である、本発明1007の方法。

[本発明1010]

前記 pH が、 5.5 ± 0.1 である、本発明1007の方法。

[本発明1011]

前記 pH が、 5.5 である、本発明1007の方法。

[本発明1012]

前記 pH が、第1の沈殿ステップの持続時間にわたって維持される、本発明1001～1011のいずれかの方法。

[本発明1013]

アルコール沈殿ステップが、拡散添加によるアルコールの添加を含む、本発明1001～1012のいずれかの方法。

[本発明1014]

前記拡散添加が、噴霧を含む、本発明1013の方法。

[本発明1015]

アルコール沈殿ステップが、インペラーに隣接した場所でのアルコールの添加を含む、本発明1001～1013のいずれかの方法。

[本発明1016]

第1の沈殿ステップが、 $-3 \sim -10$ の温度で実施される、本発明1001～1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

第1の沈殿ステップが、 $-5 \sim -9$ の温度で実施される、本発明1016の方法。

[本発明1018]

第1の沈殿物が、沈殿物1 kg 当たり4 L～60 Lの緩衝液で懸濁される、本発明1001～1017のいずれかの方法。

[本発明1019]

第1の沈殿物が、沈殿物1 kg 当たり8 L～15 Lの緩衝液で懸濁される、本発明1018の方法。

[本発明1020]

第1の懸濁液が、 $4.0 \sim 5.4$ の pH を有する、本発明1001～1019のいずれかの方法。

[本発明1021]

第1の懸濁液が、 $4.7 \sim 5.1$ の pH を有する、本発明1001～1020のいずれかの方法。

[本発明1022]

第1の懸濁液が、 $0 \text{ mS/cm} \sim 4 \text{ mS/cm}$ の伝導率を有する、本発明1001～1021のいずれかの方法。

[本発明1023]

第1の懸濁液が、 $0.5 \text{ mS/cm} \sim 2 \text{ mS/cm}$ の伝導率を有する、本発明1001～1022のいずれかの方法。

[本発明1024]

第1の沈殿物が、酢酸塩および/またはリン酸塩を含む緩衝液中に懸濁される、本発明1001～1023のいずれかの方法。

[本発明1025]

第1の懸濁液の可溶性部分が、遠心分離または濾過によって第1の懸濁液の不溶性部分から分離される、本発明1001～1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

第1の懸濁液の可溶性部分を第1の懸濁液の不溶性部分から分離する前記ステップが、

(i) 微粉化二酸化ケイ素 (SiO_2) を第1の懸濁液と混合することと、

(i i) 前記 SiO_2 を前記懸濁液から分離することと

を含む、本発明1001～1025のいずれかの方法。

[本発明1027]

前記微粉化二酸化ケイ素 (SiO_2) が、 $350 \text{ m}^2/\text{g} \sim 410 \text{ m}^2/\text{g}$ の平均表面積を有す

る、本発明1026の方法。

[本発明1028]

前記微粉化二酸化ケイ素 (SiO_2) が、15 g / kg 第1沈殿物 ~ 80 g / kg 第1沈殿物の最終濃度で第1の懸濁液に添加される、本発明1001 ~ 1027のいずれかの方法。

[本発明1029]

(a) 第1の沈殿ステップにおいて、5.3 ~ 5.7 の pH および - 6 ~ - 8 の温度で24 % ~ 26 % のアルコールを用いて C o h n プールから免疫グロブリンを沈殿させて、第1の沈殿物および第1の上清を形成するステップと、

(b) 第1の沈殿物を懸濁して、第1の懸濁液を形成するステップと、

(c) 第1の懸濁液を微粉化二酸化ケイ素 (SiO_2) で処理するステップと、

(d) 第1の懸濁液の可溶性画分を第1の懸濁液の不溶性画分から分離するステップと、

(e) 第1の懸濁液の可溶性画分を回収し、それにより濃縮免疫グロブリン組成物を形成するステップと

を含む、本発明1001 ~ 1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

前記濃縮免疫グロブリン組成物が、ステップ (a) で使用された前記 C o h n プール中に存在する少なくとも1つの免疫グロブリンクラスの免疫グロブリン含有量の少なくとも90 % を含有する、本発明1001 ~ 1029のいずれかの方法。

[本発明1031]

前記濃縮免疫グロブリン組成物が、ステップ (a) で使用された前記 C o h n プール中に存在する少なくとも1つの免疫グロブリンクラスの免疫グロブリン含有量の少なくとも95 % を含有する、本発明1030の方法。

[本発明1032]

前記免疫グロブリンクラスが I g G である、本発明1030または1031の方法。

[本発明1033]

(f) 第2の沈殿ステップにおいて、第1の懸濁液の可溶性画分から免疫グロブリンを沈殿させて、第2の沈殿物および第2の上清を得るステップと、

(g) 第2の沈殿物を懸濁して、第2の懸濁液を形成するステップと、

(h) 第2の懸濁液の可溶性画分を回収し、それにより、さらに濃縮された免疫グロブリン組成物を形成するステップと

をさらに含む、本発明1001 ~ 1031のいずれかの方法。

[本発明1034]

第2の沈殿ステップが、アルコール沈殿ステップである、本発明1033の方法。

[本発明1035]

アルコール沈殿ステップが、pH 6.5 ~ 7.5 で、最終濃度22 % ~ 28 % のエタノールを実現するように、エタノールを第1の懸濁液の可溶性画分に添加することを含む、本発明1034の方法。

[本発明1036]

アルコール沈殿ステップが、拡散添加によるアルコールの添加を含む、本発明1034または1035の方法。

[本発明1037]

前記拡散添加が、噴霧を含む、本発明1036の方法。

[本発明1038]

アルコール沈殿ステップが、インペラーに隣接した場所でのアルコールの添加を含む、本発明1034 ~ 1036のいずれかの方法。

[本発明1039]

第2の沈殿ステップが、- 3 ~ - 10 の温度で実施される、本発明1033 ~ 1038のいずれかの方法。

[本発明1040]

前記濃縮免疫グロブリン組成物が、ステップ (a) で使用された前記 C o h n プール中

の免疫グロブリン G 含有量の少なくとも 90% を含有する、本発明 1033 ~ 1039 のいずれかの方法。

[本発明 1041]

前記濃縮免疫グロブリン組成物が、ステップ (a) で使用された前記 C o h n プール中の免疫グロブリン G 含有量の少なくとも 95% を含有する、本発明 1040 の方法。

[本発明 1042]

陽イオン交換クロマトグラフィー濃縮ステップをさらに含む、本発明 1001 ~ 1041 のいずれかの方法。

[本発明 1043]

陰イオン交換クロマトグラフィー濃縮ステップをさらに含む、本発明 1001 ~ 1042 のいずれかの方法。

[本発明 1044]

ウイルス不活性化および / またはウイルス除去ステップをさらに含む、本発明 1001 ~ 1043 のいずれかの方法。

[本発明 1045]

溶媒 / 洗浄剤 (S / D) ウイルス不活性化ステップを含む、本発明 1044 の方法。

[本発明 1046]

ナノ濾過ステップを含む、本発明 1044 または 1045 の方法。

[本発明 1047]

4 . 0 ~ 5 . 0 の p H および 20 ~ 40 の温度で少なくとも 1 週間、前記組成物をインキュベートするステップを含む、本発明 1044 ~ 1046 のいずれかの方法。

[本発明 1048]

最終濃縮 I g G 組成物が、少なくとも 98% の I g G を含む、本発明 1001 ~ 1047 のいずれかの方法。

[本発明 1049]

前記最終濃縮 I g G 組成物が、少なくとも 99% の I g G を含む、本発明 1048 の方法。

[本発明 1050]

ステップ (a) で使用された C o h n プール 1 L 当たり少なくとも 4 g の I g G を生じる、本発明 1001 ~ 1049 のいずれかの方法。

[本発明 1051]

ステップ (a) で使用された C o h n プール 1 L 当たり少なくとも 4 . 25 g の I g G を生じる、本発明 1050 の方法。

[本発明 1052]

ステップ (a) で使用された C o h n プール 1 L 当たり少なくとも 4 . 5 g の I g G を生じる、本発明 1050 の方法。

[本発明 1053]

α - 1 - アンチトリプシン (A 1 P I) が、第 1 の懸濁液の不溶性画分からさらに精製される、本発明 1001 ~ 1047 のいずれかの方法。

[本発明 1054]

フィブリノゲンが、第 1 の懸濁液の不溶性画分からさらに精製される、本発明 1001 ~ 1047 のいずれかの方法。

[本発明 1055]

H 因子が、第 1 の懸濁液の不溶性画分からさらに精製される、本発明 1001 ~ 1047 のいずれかの方法。

[本発明 1056]

インター α トリプシンインヒビタータンパク質 (I α I p) が、第 1 の懸濁液の不溶性画分からさらに精製される、本発明 1001 ~ 1047 のいずれかの方法。

[本発明 1057]

第 1 の懸濁液の不溶性画分が、微粉化二酸化ケイ素 (S i O ₂) で処理される、本発明 1053 ~ 1056 のいずれかの方法。

[本発明1058]

アルブミンが、第1の上清からさらに精製される、本発明1001～1047のいずれかの方法

。

[本発明1059]

前記C o h n プールが、脱クリオ血漿である、本発明1001～1057のいずれかの方法。

[本発明1060]

本発明1001～1059のいずれかの方法によって調製される、濃縮免疫グロブリン組成物。

[本発明1061]

免疫不全、炎症性疾患、自己免疫疾患、または急性感染症の治療を必要とする個体における、免疫不全、炎症性疾患、自己免疫疾患、または急性感染症を治療するための方法であって、本発明1060の濃縮免疫グロブリン組成物を対象に投与することを含む、方法。