

【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24年12月27日 (2012.12.27)

【公表番号】特表2012-509269(P2012-509269A)

【公表日】平成24年4月19日 (2012.4.19)

【年通号数】公開・登録公報2012-016

【出願番号】特願2011-536560(P2011-536560)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/40 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 M

A 6 1 K 47/40 Z N A

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/34

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 21/04  
A 6 1 P 9/14  
A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 9/08  
A 6 1 P 21/00  
A 6 1 K 9/08  
G 0 1 N 33/68  
C 0 7 K 16/46

【手続補正書】

【提出日】平成24年11月9日(2012.11.9)

【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】

10 mg / ml ~ 200 mg / ml の濃度の抗体と、2 % ~ 30 % のシクロデキストリンとを含有してなる、抗体の皮下投与のための薬学的製剤。

【請求項 2】

シクロデキストリンが、HP - シクロデキストリン、HP - シクロデキストリン及びSBEシクロデキストリンからなる群から選択される、請求項1に記載の製剤。

【請求項 3】

製剤が5 % ~ 30 % のHP - 又はHP - シクロデキストリンを含む、請求項2に記載の製剤。

【請求項 4】

製剤が5 % ~ 30 % のHP - シクロデキストリンを含む、請求項3に記載の製剤。

【請求項 5】

製剤が5 % ~ 20 % のHP - シクロデキストリンを含む、請求項3に記載の製剤。

【請求項 6】

製剤が50 mM ~ 200 mM のコハク酸アルギニンを含さらに含む、請求項5に記載の製剤。

【請求項 7】

製剤が2 % ~ 9 % のSBEシクロデキストリンを含む、請求項2に記載の製剤。

【請求項 8】

抗体が30 mg / ml ~ 150 mg / ml の濃度で存在する、請求項1に記載の製剤。

【請求項 9】

抗体が100 mg / ml ~ 150 mg / ml の濃度で存在する、請求項1に記載の製剤。

【請求項 10】

100 mg / ml のヒト化2H7抗体と、15 % ~ 30 % のHP - シクロデキストリンとを含有してなる、請求項3に記載の製剤。

【請求項 11】

150 mg / ml のヒト化2H7抗体と、30 % のHP - シクロデキストリンとを含有してなる、請求項3に記載の製剤。

【請求項 12】

150 mg / ml のヒト化2H7抗体と、10 % のHP - シクロデキストリンとを含有してなる、請求項3に記載の製剤。

【請求項 13】

製剤が 50 mM ~ 200 mM のコハク酸アルギニンをさらに含む、請求項 1 2 に記載の製剤。

【請求項 1 4】

ヒト化 2 H 7 抗体が、表 1 に示す抗体変異体 A、B、C、D、F、G、H 又は I を含む、請求項 1 3 に記載の製剤。

【請求項 1 5】

30 mM 酢酸ナトリウム；5 % トレハロース二水和物；及び 0.03 % ポリソルベート 20、pH 5.3 を更に含有してなる、請求項 1 3 に記載の製剤。

【請求項 1 6】

ヒト化 2 H 7 抗体が、表 1 に示す抗体変異体 A、B、C、D、F、G、H 又は I を含む、請求項 1 5 に記載の製剤。

【請求項 1 7】

製剤が、100 mg / ml ~ 150 mg / ml の濃度の表 1 に示すヒト化 2 H 7 抗体変異体 A と、15 % ~ 30 % の HP - シクロデキストリンと、50 mM ~ 100 mM のコハク酸アルギニンとを含む、請求項 3 に記載の製剤。

【請求項 1 8】

高分子の皮下投与の間の注入部位での炎症を最小化する方法であって、高分子を含有する製剤に、2 % ~ 30 % のシクロデキストリンを添加することを含む方法。

【請求項 1 9】

シクロデキストリンが、HP - シクロデキストリン、HP - シクロデキストリン及び SBE シクロデキストリンからなる群から選択される、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

製剤が 5 % ~ 30 % の HP - 又は HP - シクロデキストリンを含む、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

製剤が 5 % ~ 30 % の HP - シクロデキストリンを含む、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

製剤が 5 % ~ 20 % の HP - シクロデキストリンを含む、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 3】

製剤が 50 mM ~ 200 mM のコハク酸アルギニンをさらに含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

製剤が 2 % ~ 9 % の SBE シクロデキストリンを含む、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 5】

高分子がタンパク質である、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 6】

タンパク質が抗体である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

抗体が治療用抗体である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

抗体が診断用抗体である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

抗体が抗 CD 20 抗体である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 0】

抗体が、表 1 に示す抗体変異体 A、B、C、D、F、G、H 又は I を含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

抗体が、配列番号：1 - 15 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

抗体が、配列番号：１の軽鎖可変ドメインと配列番号：２の重鎖可変ドメインとを含む、請求項２９に記載の方法。

【請求項 ３３】

抗体が、配列番号：３の軽鎖可変ドメインと配列番号：４の重鎖可変ドメインとを含む、請求項２９に記載の方法。

【請求項 ３４】

抗体が、配列番号：３の軽鎖可変ドメインと配列番号：５の重鎖可変ドメインとを含む、請求項２９に記載の方法。

【請求項 ３５】

抗体が、配列番号：６の完全長軽鎖と配列番号：７の完全長重鎖とを含む、請求項２９に記載の方法。

【請求項 ３６】

抗体が、配列番号：６の完全長軽鎖と配列番号：１５の完全長重鎖とを含む、請求項２９に記載の方法。

【請求項 ３７】

抗体が、配列番号：９の完全長軽鎖と配列番号：１０の完全長重鎖とを含む、請求項２９に記載の方法。

【請求項 ３８】

抗体が、配列番号：９の完全長軽鎖と配列番号：１１の完全長重鎖とを含む、請求項２９に記載の方法。

【請求項 ３９】

抗体が、配列番号：９の完全長軽鎖と配列番号：１２の完全長重鎖とを含む、請求項２９に記載の方法。

【請求項 ４０】

抗体が、配列番号：９の完全長軽鎖と配列番号：１３の完全長重鎖とを含む、請求項２９に記載の方法。

【請求項 ４１】

抗体が、配列番号：９の完全長軽鎖と配列番号：１４の完全長重鎖とを含む、請求項２９に記載の方法。

【請求項 ４２】

ＣＤ２０陽性Ｂ細胞癌を治療するための医薬であって、２％～３０％のシクロデキストリンを含有してなる薬学的製剤中に、表１のヒト化２Ｈ７抗体の治療上有効な量を含有してなり、このときシクロデキストリンが、ＨＰ－シクロデキストリン、ＨＰ－シクロデキストリン及びＳＢＥシクロデキストリンからなる群から選択されるものである、医薬。

【請求項 ４３】

ＣＤ２０陽性Ｂ細胞癌がＢ細胞リンパ腫又は白血病である、請求項４２に記載の医薬。

【請求項 ４４】

ＣＤ２０陽性Ｂ細胞癌が、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、再発性低悪性度ＮＨＬ及びリツキシマブ抵抗性低悪性度ＮＨＬ、リンパ球優位型ホジキン病（ＬＰＨＤ）、小リンパ球リンパ腫（ＳＬＬ）、及び慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）からなる群から選択される、請求項４３に記載の医薬。

【請求項 ４５】

ヒト化２Ｈ７抗体が、表１の変異体Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ又はＨである、請求項４２に記載の医薬。

【請求項 ４６】

自己免疫性疾患を治療するための医薬であって、２％～３０％のシクロデキストリンを含有してなる薬学的製剤中に、表１のヒト化２Ｈ７抗体の治療上有効な量を含有してなり、このときシクロデキストリンが、ＨＰ－シクロデキストリン、ＨＰ－シクロデキストリン及びＳＢＥシクロデキストリンからなる群から選択されるものである、医薬。

## 【請求項 47】

自己免疫性疾患が、メトトレキセート(Mtx)への応答が不十分である者及びTNFアンタゴニストへの応答が不十分な者を含む関節リウマチ(RA)及び若年性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス(SLE)、例としてループス腎炎、多発性硬化症(MS)、例として再発性寛解多発性硬化症(RRMS)、ヴェゲナー病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、自己免疫性血小板減少症、多発性硬化症、乾癬、IgAネフロパシ、IgM多発性神経炎、重症筋無力症、ANCA関連血管炎、真正糖尿病、レイノー症候群、シェーグレン症候群、視神経脊髄炎(NMO)及び糸球体腎炎からなる群から選択される、請求項46に記載の医薬。

## 【請求項 48】

ヒト化2H7抗体が、表1の変異体A、B、C、D又はHである、請求項46に記載の医薬。

## 【請求項 49】

患者の注射部位での注入による水溶性皮下製剤中の抗体の可溶化を向上又は維持するか又は沈殿を最小化する方法であって、水溶性の皮下製剤に、2%～30%のシクロデキストリンを添加することを含み、このときシクロデキストリンが、HP-シクロデキストリン、HP-シクロデキストリン及びSBEシクロデキストリンからなる群から選択されるものである、方法。

## 【請求項 50】

抗体が、表1に示すヒト化抗CD20抗体変異体A、B、C、D、F、G、H又はIである、請求項49に記載の方法。

## 【請求項 51】

皮下に投与される抗体の生物学的利用能を増やす方法であって、抗体を含む水溶性皮下製剤に、2%～30%のシクロデキストリンを添加することを含み、このときシクロデキストリンが、HP-シクロデキストリン、HP-シクロデキストリン及びSBEシクロデキストリンからなる群から選択されるものである、方法。

## 【請求項 52】

抗体が、表1に示すヒト化抗CD20抗体変異体A、B、C、D、F、G、H又はIである、請求項51に記載の方法。

## 【請求項 53】

生理的条件下での抗体又は他の高分子の凝集を低減する賦形剤の能力を評価するためのインビトロ透析方法であって、

(a) 一定に攪拌しながら、37℃で、変更PBS溶液(167mM ナトリウム、140mM 塩化物、17mM リン酸塩、4mM カリウム)に対して試験賦形剤を含む場合と含まない場合の高分子の製剤を透析し、

(b) 変更PBS溶液の試験試料を取り除き、そして、

(c) 濁度及び試験試料中に存在するタンパク質の量を測定することを含み、このとき賦形剤を欠いているコントロールと比較して、試験賦形剤を含むアッセイにおける試料中のタンパク質濃度が増加し濁度が低減している場合に、高分子の凝集を低減する試験賦形剤の能力が示される、方法。

## 【請求項 54】

製剤が、1000000ダルトン分子量カットオフを有する透析管において透析される、請求項53に記載の方法。

## 【請求項 55】

試験試料中のタンパク質濃度及び濁度が、UV吸光度測定法を使用して測定される、請求項53に記載の方法。

## 【請求項 56】

変更PBS溶液と沈殿のための透析管内の溶液とを視覚的に調査することをさらに含み、このとき賦形剤を欠いているコントロールと比較して、試験賦形剤を含む透析管において沈殿が減少した場合に、高分子の凝集を低減する試験賦形剤の能力が示される、請求項

5 3 に記載の方法。