

【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6月21日(2012.6.21)

【公表番号】特表2008-543881(P2008-543881A)

【公表日】平成20年12月4日(2008.12.4)

【年通号数】公開・登録公報2008-048

【出願番号】特願2008-517226(P2008-517226)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 1/20 (2006.01)

C 0 7 K 1/22 (2006.01)

C 0 7 K 1/18 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/18 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 1/20

C 0 7 K 1/22

C 0 7 K 1/18

【誤訳訂正書】

【提出日】平成24年5月1日(2012.5.1)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

F c 領域を有する抗 A 抗体を、前記タンパク質および 1 種もしくは複数種の不純物を含有するソース液体から精製するための方法であって、

前記抗 A 抗体を、プロテイン A およびプロテイン G のうちの 1 種または複数種を含む F c 結合剤に吸着させるステップと、

前記抗 A 抗体と結合した前記 F c 結合剤を濃度 0 . 5 M ~ 3 M の C a C l ₂ を含有する緩衝溶液で洗浄し、1 種もしくは複数種の不純物を低下させるステップと、

前記 A 結合タンパク質を溶出溶液中の前記 F c 結合剤から回収するステップと、を含む、方法。

【請求項 2】

前記 1 種もしくは複数種の不純物が、イントロンリードスルー変種 (I R T)、アンダーシユフト結合種 (U D B)、高分子量種 (H M W) および低分子量種 (L M W) からなる群から選択される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 1 種もしくは複数種の不純物が I R T である請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗体が、抗体融合体、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、およびヒト抗体からなる群から選択される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 A 結合タンパク質がヒト化抗 - A 抗体である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記ヒト化抗 A 抗体が 3 D 6、1 0 D 5、1 2 A 1 1、2 6 6、1 5 C 1 1 および 1 2 B 4 からなる群から選択される抗体のヒト化バージョンである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

F c 領域を有する前記 A 結合タンパク質が組換え生成される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

F c 領域を有する前記抗 A 抗体がチャイニーズハムスター卵巣 (C H O) 細胞内で組換え生成される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 F c 結合剤が プロテイン A を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 F c 結合剤が固相上に固定化される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記固相がビーズビーズ、ゲル、樹脂、および粒子のうちの 1 つもしくは複数を含む請求項 11 に記載の方法。

【請求項 12】

前記 C a C l₂ を含有する前記緩衝溶液が 4 ~ 8 の範囲内の p H 値を有する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 C a C l₂ を含有する前記緩衝溶液が 7 . 3 ~ 7 . 7 の範囲内の p H 値を有する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記緩衝溶液が 0 . 5 ~ 2 M の範囲内の C a C l₂ 濃度を有する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記緩衝溶液が 0 . 5 M ~ 2 M の C a C l₂ を含有する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記緩衝溶液が 1 . 5 M ~ 2 M の C a C l₂ を含有する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記抗 A 抗体を F c 結合剤に吸着させるステップと前記 F c 結合剤を洗浄するステップとが 2 ~ 2 4 の範囲内の温度で行われる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 1 種もしくは複数種の不純物が宿主細胞タンパク質、宿主細胞 D N A、細胞培養タンパク質、およびこれらの混合物のうちの 1 種もしくは複数種を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 1 種もしくは複数種の不純物が F c 領域を有する抗 A 抗体の望ましくない種を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

前記抗 A 抗体の前記望ましくない種が、イントロンリードスルー配列を有する 1 種もしくは複数種の抗体鎖またはその断片、不適切なジスルフィド結合を有する 1 種もしくは複数種の抗体鎖またはその断片、半抗体またはその断片、軽鎖二量体またはその断片、および重鎖二量体またはその断片を含む請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記抗 A 抗体を前記 F c 結合剤から回収するステップが、2 . 0 ~ 6 . 5 の範囲内の p H を有する溶出緩衝液を用いて前記抗 A 抗体を溶出させるステップを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 22】

前記方法が、アニオン交換クロマトグラフィー、カチオン交換クロマトグラフィー、固定化金属親和性クロマトグラフィーおよび疎水性相互作用クロマトグラフィー (H I C)

からなる群から選択されるクロマトグラフィーステップをさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 23】

前記方法が、ハイドロキシアパタイトクロマトグラフィー、透析、親和性クロマトグラフィー、硫酸アンモニウム沈殿、エタノール沈殿、逆相 HPLC (RP-HPLC)、およびクロマトフォーカシングからなる群から選択されるさらなる精製ステップをさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

前記 1 種もしくは複数種の不純物が前記抗 A 抗体の 1 種もしくは複数種のイントロンリードスルー変異体を含み、かつ前記抗体を含有する前記溶出溶液のイントロンリードスルー変異体のレベルが前記ソース液体中のイントロンリードスルー変異体のレベルの少なくとも 1/5 未満である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 25】

前記溶出溶液中で回収される前記抗体を含有する溶液のイントロンリードスルー変異体のレベルが前記ソース液体中のイントロンリードスルー変異体のレベルの少なくとも 1/10 未満である請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記 1 種もしくは複数種の不純物が前記抗 A 抗体の 1 種もしくは複数種のイントロンリードスルー変異体を含み、かつ前記イントロンリードスルー変異体が前記溶出溶液中で前記抗体の種の 1% 未満を構成する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 27】

前記イントロンリードスルー変異体が前記溶出溶液中で前記タンパク質の種の 0.8% 未満、0.5% 未満または 0.2% 未満を構成する請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記 1 種もしくは複数種の不純物が前記抗 A 抗体の 1 種もしくは複数種の低分子量種を含み、かつ前記低分子量種が前記溶出溶液中で前記抗体の種の 1% 未満を構成する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 29】

前記低分子量種が前記溶出溶液中で前記抗体の種の 0.8% 未満、0.5% 未満または 0.2% 未満を構成する請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記 1 種もしくは複数種の不純物が前記抗 A 抗体の 1 種もしくは複数種のアンダージスルフィド結合変異体を含み、かつ前記アンダージスルフィド結合変異体が前記溶出溶液中で前記抗体の種の 15% 未満を構成する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 31】

前記アンダージスルフィド結合変異体が前記溶出溶液中で前記抗体タンパク質の種の 10% 未満、5% 未満または 2% 未満を構成する請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

CaCl₂ による洗浄後、少なくとも濃度 10 mM の NaCl を含む緩衝溶液により、前記抗 A 抗体に結合した Fc 結合剤を洗浄するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 33】

前記 1 種以上の不純物がイントロンリードスルー変種、アンダージスルフィド結合種、低分子量種、宿主細胞タンパク質または宿主細胞 DNA のうちの 1 種以上を含み、かつ前記 1 種以上の不純物がソース液体中のレベルよりも半分以下のレベルに低下される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 34】

前記抗 A 抗体が、配列番号 1 の残基 24 ~ 39 のアミノ酸配列を有する CDR 1、配列番号 1 の残基 55 ~ 61 のアミノ酸配列を有する CDR 2、及び配列番号 1 の残基 94 ~ 102 のアミノ酸配列を有する CDR 3 の軽鎖相補性決定領域を含み、かつ配列番号 2

の残基 31 ~ 35 のアミノ酸配列を有する CDR 1、配列番号 2 の残基 50 ~ 65 のアミノ酸配列を有する CDR 2、及び配列番号 2 の残基 99 ~ 108 のアミノ酸配列を有する CDR 3 の重鎖相補性決定領域を含むヒト化 3D6 抗体である、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 35】

前記ヒト化 3D6 抗体が、配列番号 1 の残基 1 ~ 112 のアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域、及び配列番号 2 の残基 1 ~ 119 のアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域を含む、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記ヒト化 3D6 抗体が配列番号：1 のアミノ酸配列を含む L 鎖および配列番号：2 の残基 1 ~ 448 のアミノ酸配列を含む H 鎖を含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記抗体がアイソタイプ IgM、IgG1、IgG2、IgG3 または IgG4 のものである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 38】

前記抗体がアイソタイプ IgG1 のものである、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記抗 A 抗体が pH 2 ~ 4 の範囲を有する溶出液中に溶出されることにより回収される、請求項 1 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0015

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0015】

様々な実施形態では、Fc 領域結合剤はプロテイン A およびプロテイン G のうちの 1 種もしくは複数種を含有する。好ましい実施形態では、Fc 結合剤は固相上に固定化される。この固相は、例えばビーズ、アガロースマトリックス、シリカ、およびそれらの混合物の 1 種もしくは複数種を含有する。