

【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11月29日(2012.11.29)

【公表番号】特表2012-507553(P2012-507553A)

【公表日】平成24年3月29日(2012.3.29)

【年通号数】公開・登録公報2012-013

【出願番号】特願2011-534779(P2011-534779)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	9/19	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 0 7 K	16/24	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	9/19	
A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 K	39/395	U
C 1 2 P	21/08	
C 0 7 K	16/24	Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月11日(2012.10.11)

【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) 約10mg/mL～約250mg/mLの濃度のTNF結合ナノボディ分子、
 (b) 約5%～約10%の濃度の、スクロース、ソルビトール、またはトレハロースから選択される凍結乾燥保護剤、
 (c) 約0.01%～0.6%の濃度の、ポリソルベート80またはポロキサマー188から選択される界面活性剤、および

(d) 製剤のpHが約5.0～7.5となるような、約10～約20mMの濃度のヒスチジン緩衝液または約20mMの濃度のトリス緩衝液から選択される緩衝液、を含み、製剤中のTNF結合ナノボディ分子が、4で少なくとも3ヶ月間貯蔵した後にその結合活性の少なくとも約70%を保持している製剤。

【請求項2】

(i) 4で少なくとも12ヶ月間貯蔵した後に5%未満の高分子量(HMW)種、(ii) 4で少なくとも12ヶ月間貯蔵した後に5%未満の低分子量(LMW)種、(iii) 4で少なくとも12ヶ月間貯蔵した後に10%未満の酸性種、および/または

(iv) 4で少なくとも12ヶ月間貯蔵した後に5%未満の塩基性種を有する、請求項1に記載の製剤。

【請求項3】

液体形態、凍結乾燥形態、再構成した凍結乾燥形態、または凍結した大量貯蔵形態である、請求項1または2に記載の製剤。

【請求項4】

(a) 約10mg/mL～約130mg/mLの濃度のTNF結合ナノボディ分子、(b) 約5%～約10%の濃度のスクロース、(c) 約0.01%～0.02%の濃度のポリソルベート80、および(d) 製剤のpHが約5.0～7.5となるような、約10～約20mMの濃度のヒスチジン緩衝液からなる群から選択される緩衝液、を含む液体製剤または凍結乾燥製剤である、請求項1から3のいずれかに記載の製剤。

【請求項5】

(a) 約80mg/mL～約280mg/mLの濃度のTNF結合ナノボディ分子、(b) 約5%～約10%の濃度のスクロース、(c) 約0.01%～0.02%の濃度のポリソルベート80、および(d) 製剤のpHが約5.0～7.5となるような、約10～約20mMの濃度のヒスチジン緩衝液からなる群から選択される緩衝液、を含む大量貯蔵製剤であり、少なくとも100リットルの製剤が凍結条件で貯蔵される、請求項1から3のいずれかに記載の製剤。

【請求項6】

製剤のpHが、5、5.5、5.8～6.1、6.0、6.1、6.5および7からなる群から選択される、請求項1から5のいずれかに記載の製剤。

【請求項7】

スクロース、ソルビトールまたはトレハロースの濃度が、約5%、約7.5%、または約10%である、請求項1から6のいずれかに記載の製剤。

【請求項8】

TNF結合ナノボディ分子が、1つまたは複数の単一ドメイン分子で構成される単鎖ポリペプチドである、請求項1から7のいずれかに記載の製剤。

【請求項9】

TNF結合ナノボディ分子が一価または多価である、請求項8に記載の製剤。

【請求項10】

TNF結合ナノボディ分子が单一特異性または多特異性である、請求項8に記載の製剤。

【請求項11】

1つまたは複数の単一ドメイン分子が、CDR移植した、ヒト化した、ラクダ化した、脱免疫化した、またはファージディスプレイによって選択したものである、請求項8に記載の製剤。

【請求項12】

TNF結合ナノボディ分子が、腫瘍壊死因子(TNF)と結合する1つまたは複数の単一ドメイン分子と、ヒト血清アルブミン(HSA)タンパク質と結合する1つの単一ドメイン分子とを含む単鎖融合ポリペプチドである、請求項8に記載の製剤。

【請求項 13】

TNF 結合ナノボディ分子が、図 30 に示すアミノ酸配列（配列番号 1）、またはそれに少なくとも 90 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 14】

TNF 結合ナノボディ分子の単ードメイン分子のうちの少なくとも 1 つが、D Y W M Y（配列番号 2）（CDR1）、E I N T N G L I T K Y P D S V K G（配列番号 3）（CDR2）および S P S G F N（配列番号 4）（CDR3）のアミノ配列を有する、または前記 CDR のうちの 1 つと 1 個の保存的アミノ酸置換によって異なる CDR を有する 3 個の CDR を含む、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 15】

TNF 結合ナノボディ分子の単ードメイン分子のうちの少なくとも 1 つが、図 30（配列番号 1）のアミノ酸約 1 ~ 115 のアミノ酸配列を有する可変領域、または前記可変領域と 10 個までのアミノ酸が異なる可変領域を含む、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 16】

TNF 結合ナノボディ分子が、HSA と結合する少なくとも 1 つの単ードメイン分子をさらに含み、S F G M S（配列番号 5）（CDR1）、S I S G S G S D T L Y A D S V K G（配列番号 6）（CDR2）および G G S L S R（配列番号 7）（CDR3）のアミノ配列を有する、または前記 CDR のうちの 1 つと 1 個の保存的アミノ酸置換によって異なる CDR を有する 3 個の CDR を含む、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 17】

TNF 結合ナノボディ分子の単ードメイン分子のうちの少なくとも 1 つが、HSA と結合し、図 30（配列番号 1）のアミノ酸約 125 ~ 239 のアミノ酸配列を有する可変領域、または前記可変領域と 10 個までのアミノ酸が異なる可変領域を含む、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 18】

TNF 結合ナノボディを細胞培養物中で発現させることと、
TNF 結合ナノボディを、クロマトグラフィー精製ステップ、または限外濾過 / ダイアフィルトレーションステップのうちの少なくとも 1 つに通すことによって、TNF 結合ナノボディを精製することと、
約 5 % ~ 約 10 % の濃度のスクロース、約 0.01 %、0.02 % の濃度のポリソルベート 80、および、製剤の pH が約 5 ~ 7.5 となるような、約 10 ~ 約 20 mM の濃度のヒスチジン緩衝液または約 20 mM の濃度のトリス緩衝液を含有する製剤中で、TNF 結合ナノボディの濃度を約 10 ~ 250 mg / mL に調整することと
を含む、TNF 結合ナノボディの製剤を調製する方法またはプロセス。

【請求項 19】

TNF 結合ナノボディ分子と凍結乾燥保護剤、界面活性剤、および緩衝液との混合物を凍結乾燥することによって、凍結乾燥した混合物を形成することと、
凍結乾燥した混合物を希釈剤中で再構成することによって、(a) 約 10 mg / mL ~ 約 130 mg / mL の濃度の TNF 結合ナノボディ分子、(b) 約 5 % ~ 約 10 % の濃度の、スクロースまたはトレハロースからなる群から選択される凍結乾燥保護剤、(c) 約 0.01 % ~ 0.02 % の濃度の、界面活性剤としてのポリソルベート 80、および (d) 製剤の pH が約 5.0 ~ 7.5 となるような、約 10 ~ 約 20 mM の濃度のヒスチジン緩衝液または約 20 mM の濃度のトリス緩衝液を含む、再構成した製剤を調製することと
を含む、TNF 結合ナノボディ分子を含有する再構成した製剤を調製する方法。

【請求項 20】

請求項 1 から 17 のいずれかに記載の製剤と使用説明書とを含有する容器を含む、キットまたは製品。

【請求項 21】

製剤がバイアルまたは注射用シリンジ中に存在する、請求項 20 に記載のキットまたは製

品。

【請求項 2 2】

製剤が充填済み注射用シリンジ中に存在する、請求項 2 0 に記載のキットまたは製品。

【請求項 2 3】

シリンジまたはバイアルが、ガラス、プラスチック、または環状オレフィンポリマーもしくはコポリマーから選択されるポリマー材料でできている、請求項 2 1 に記載のキットまたは製品。

【請求項 2 4】

T N F 関連障害に関連する 1 つまたは複数の症状を低下させることにより、T N F 関連障害を治療または予防するための請求項 1 から 1 7 のいずれかに記載の製剤を有効成分として含む医薬組成物。

【請求項 2 5】

T N F 関連障害が炎症性または自己免疫性障害である、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

T N F 関連障害が、関節リウマチ (R A)、関節炎状態 (たとえば、乾癬性関節炎、多関節若年性特発性関節炎 (J I A)、強直性脊椎炎 (A S)、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローグ病、炎症性腸疾患、または多発性硬化症から選択される、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

請求項 1 から 1 7 のいずれかに記載の製剤の試料を提供することと、
色、透明度、粘度、または 1 つもしくは複数の H M W 、 L M W 、酸性もしくは塩基性種の量から選択される製剤のパラメータを評価することと、
パラメータが事前に選択された基準を満たすかどうかを判定することによって、プロセスを分析することと
を含む、製造プロセスを分析する方法。

【請求項 2 8】

バッチ間の変動を監視もしくは制御する方法または試料を参照標準と比較する方法において 2 つ以上の試料製剤を比較することをさらに含む、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記比較に基づいて、製剤を分類、選択、受入もしくは廃棄、出荷もしくは保留、薬物製品へと加工、輸送、異なる場所に移動、製剤化、ラベル貼付、包装することをさらに含む、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

製剤の評価したパラメータに関するデータが含まれ、製剤のバッチの識別情報が任意選択により含まれる記録を提供することと、前記記録を決定者に提出することと、任意選択で、前記決定者から通信を受信することと、任意選択で、決定者からの通信に基づいて製剤のバッチを出荷または市場取引するかどうかを判定することとをさらに含む、請求項 2 9 に記載の方法。