

【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 10 mg / mL ~ 約 250 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、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 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 カ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 カ月間貯蔵した後に 5 % 未満の高分子量 (HMW) 種、
(ii) 4 で少なくとも 12 カ月間貯蔵した後に 5 % 未満の低分子量 (LMW) 種、
(iii) 4 で少なくとも 12 カ月間貯蔵した後に 10 % 未満の酸性種、および / または
(iv) 4 で少なくとも 12 カ月間貯蔵した後に 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 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、
(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 20 mM 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 80 mg / mL ~ 約 280 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、
(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 20 mM 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、5.8 ~ 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単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ドメイン分子のうちの少なくとも 1 つが、DYWMY（配列番号 2）（CDR 1）、EINTNGLITKYPDSVKG（配列番号 3）（CDR 2）およびSPSGFN（配列番号 4）（CDR 3）のアミノ酸配列を有する、または前記 CDR のうちの 1 つと 1 個の保守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 つの単ドメイン分子をさらに含み、SFGMS（配列番号 5）（CDR 1）、SISGSGSDTLYADSVKG（配列番号 6）（CDR 2）およびGGSLSR（配列番号 7）（CDR 3）のアミノ酸配列を有する、または前記 CDR のうちの 1 つと 1 個の保守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льтра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 22】

製剤が充填済み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 23】

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 21 に記載のキットまたは製品。

【請求項 24】

TNF 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、TNF 関連障害を治療または予防するための請求項 1 から 17 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 25】

TNF 関連障害が炎症性または自己免疫性障害である、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

TNF 関連障害が、関節リウマチ (RA)、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 (JIA)、強直性脊椎炎 (AS)、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、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 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

請求項 1 から 17 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 HMW、LMW、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 28】

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 27 に記載の方法。

【請求項 29】

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 28 に記載の方法。

【請求項 30】

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 29 に記載の方法。