

【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 27 年 1 月 22 日 (2015.1.22)

【公表番号】特表 2011-508742 (P2011-508742A)

【公表日】平成 23 年 3 月 17 日 (2011.3.17)

【年通号数】公開・登録公報 2011-011

【出願番号】特願 2010-540873 (P2010-540873)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/02 Z N A

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/28

C 0 7 K 14/47

C 1 2 N 15/00 A

【誤訳訂正書】

【提出日】平成 26 年 12 月 1 日 (2014.12.1)

【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】

( a ) r V W F ; ( b ) 緩衝剤 ; ならびに ( c ) 1 ~ 5 0 0 m M の濃度の塩化ナトリウムおよび塩化カルシウムを含む塩を含む組換え型 v o n W i l l e b r a n d 因子 ( r V W F ) の安定な液体医薬製剤であって、

該医薬製剤中の該 r V W F は、 4 で少なくとも 2 6 週間安定であり、

a ) 配列番号 3 に示したアミノ酸配列 ;

b) a) の生物学的に活性なアナログ、フラグメントまたは変異体；  
c) 配列番号 1 に記載したポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド；  
d) c) の生物学的に活性なアナログ、フラグメントまたは変異体；および  
e) 中程度にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で配列番号 1 に記載したポリヌクレオチドとハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド

からなる群より選択される、約 250 kD の分子量を有するポリペプチドを含み；

該緩衝剤は、クエン酸ナトリウムであり、

該緩衝剤は 0.1 mM ~ 500 mM の範囲の pH 緩衝剤からなり、かつその pH は 2.0 ~ 12.0 の範囲にあり、

該塩は、10 mM 以上の濃度の塩化カルシウムを含む、製剤。

【請求項 2】

前記 r V W F が配列番号 3 に示したアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

前記緩衝剤が、15 mM の濃度である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 4】

pH が 6.0 ~ 8.0 の範囲にある、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 5】

pH が 6.5 ~ 7.3 の範囲にある、請求項 4 に記載の製剤。

【請求項 6】

前記 pH が 7.0 である、請求項 3 に記載の製剤。

【請求項 7】

前記塩は 0.5 ~ 300 mM の濃度範囲である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 8】

前記塩は 10 mM の濃度の塩化カルシウムおよび 100 mM の濃度の NaClである、請求項 7 に記載の製剤。

【請求項 9】

前記 r V W F は配列番号 3 に示したアミノ酸配列を含み；前記 pH が 7.0 であり；前記塩は 10 mM の濃度の塩化カルシウムおよび 100 mM の濃度の NaClである、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 10】

前記 r V W F は配列番号 3 に示したアミノ酸配列を含み；前記緩衝剤は 15 mM の濃度であり、その pH が 7.0 であり；前記塩は 10 mM の濃度の塩化カルシウムおよび 100 mM の濃度の NaCl である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 11】

前記 pH が 7.0 である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 12】

前記 1 種または複数種の塩は 30 mM の濃度の塩化ナトリウムおよび 10 mM の濃度の塩化カルシウムである、請求項 1 に記載の製剤。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0064

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0064】

塩

タンパク質の溶解性、物理的安定性および等張性に重要である場合がある製剤のイオン強度を高めるには、塩を加える場合が多い。塩は、様々な方法でタンパク質の物理的安定性に作用することができる。イオンは、タンパク質の表面の荷電残基に結合して未変性状

態のタンパク質を安定化させることができる。あるいは、塩は、タンパク質骨格（-C O N H - ）に沿ったペプチド基に結合して変性状態を安定化させることもできる。塩はさらに、タンパク質分子内の残基間の静電的斥力相互作用を遮蔽してタンパク質の未変性コンホメーションも安定化させることができる。タンパク質製剤中の塩は、タンパク質の凝集および不溶を引き起こすことがあるタンパク質分子間の静電的斥力相互作用を遮蔽することもできる。提供する製剤中の塩濃度は0、1、10、20、30、40、50、80、100、120、150、200、300および500 mMの間である。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0098

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0098】

【表2】

RVWF		VWF:Ag [U/ml]	VWF:Ag 回収率 [%]	VWF:RCo [U/ml]	VWF:RCo 回収率 [%]	RCo:Ag [U/U]
Advate	凍結	213	100%	104	100%	0.49
	凍結—20℃ で3回	229	107%	84	81%	0.37
	凍結—ドライ アイスで3回	231	108%	72	69%	0.31
	Lyo	242	113%	61	59%	0.25
	出発物質	213	100%	104	100%	0.49
	RTで4日間 激しく振動	37.0	17%	7.2	6.9%	0.19
Advate 1:3	凍結	206	100%	134	100%	0.65
	凍結—20℃ で3回	184	89%	132	99%	0.72
	凍結—ドライ アイスで3回	195	94%	128	96%	0.66
	Lyo	195	94%	107	80%	0.55
	出発物質	206	100%	134	100%	0.65
	RTで4日間 激しく振動	138	67%	131	98%	0.95

振動実験ではヘッドスペースのあるシリンジ内とヘッドスペースのないシリンジ内で保管したrVWF回収率も測定した。興味深いことに、rVWFをヘッドスペースのないシリンジ内で保管し、上記のように振動させると、rVWFの沈殿は観察されない。これに対し、rVWFをヘッドスペースのあるシリンジ内保管すると、沈殿がある程度観察され

る。