

【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】令和5年2月14日(2023.2.14)

【国際公開番号】WO2020/161487

【公表番号】特表2022-519570(P2022-519570A)

【公表日】令和4年3月24日(2022.3.24)

【年通号数】公開公報(特許)2022-052

【出願番号】特願2021-544796(P2021-544796)

【国際特許分類】

A 61K 39/395(2006.01)

A 61K 9/08(2006.01)

A 61P 29/00(2006.01)

A 61P 19/02(2006.01)

A 61P 35/00(2006.01)

A 61P 17/06(2006.01)

A 61P 1/04(2006.01)

A 61P 17/00(2006.01)

A 61P 37/08(2006.01)

A 61P 11/06(2006.01)

A 61P 11/00(2006.01)

A 61P 37/06(2006.01)

A 61K 38/02(2006.01)

A 61K 47/02(2006.01)

A 61K 47/12(2006.01)

A 61K 47/26(2006.01)

A 61K 47/10(2017.01)

A 61K 47/14(2017.01)

A 61K 47/18(2017.01)

C 07K 19/00(2006.01)

C 07K 16/00(2006.01)

C 07K 14/705(2006.01)

10

20

30

40

50

【F I】

A 61K 39/395 N

A 61K 9/08

A 61P 29/00 101

A 61P 19/02

A 61P 35/00

A 61P 17/06

A 61P 1/04

A 61P 17/00

A 61P 37/08

A 61P 11/06

A 61P 11/00

A 61P 37/06

A 61P 29/00

A 61K 38/02

A 61K 47/02

A 61K 39/395 Y

A 61K 47/12

A 6 1 K 47/26  
 A 6 1 K 47/10  
 A 6 1 K 47/14  
 A 6 1 K 47/18  
 C 0 7 K 19/00  
 C 0 7 K 16/00  
 C 0 7 K 14/705

## 【手続補正書】

【提出日】令和5年2月3日(2023.2.3)

10

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0109

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【0109】

引用された刊行物、特許、特許出願、インターネットサイト、及びアクセッション番号/データベース配列(ポリヌクレオチド配列とポリペプチド配列の両方を含む)は全て、あたかも各々の個々の刊行物、特許、特許出願、インターネットサイト、又はアクセッション番号/データベース配列が引用によりそのように組み込まれることが具体的かつ個別的に示されるのと同じ程度まで、あらゆる目的のために、引用により完全に本明細書中に組み込まれる。

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

水溶液製剤であって：

(i) Fc融合タンパク質；及び

(ii) 該Fc融合タンパク質を安定化させるための濃度5～200 mMの硫酸イオン、を含み、

アルギニン、リシン及びプロリン、並びにそれらの塩から選択されるアミノ酸を含まず、かつマグネシウムイオンを含まない、前記水溶液製剤。

30

(態様2)

前記Fc融合タンパク質が、リガンド結合性である異種ポリペプチド、及び免疫グロブリン、特にIgG1のFc部分を含む融合タンパク質である、態様1記載の水溶液製剤。

(態様3)

前記Fc融合タンパク質が、エタネルセプト、アバタセプト、又はベラタセプトから選択される、態様1記載の水溶液製剤。

(態様4)

前記Fc融合タンパク質がエタネルセプトである、態様3記載の水溶液製剤。

(態様5)

前記硫酸イオンが濃度25～150 mM、例えば25～100 mM、より好適には50～100 mMで製剤中に存在する、態様1～4のいずれか1項記載の水溶液製剤。

40

(態様6)

前記硫酸イオンの供給源が例えば、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、及び硫酸アンモニウムから選択される硫酸塩である、態様1～5のいずれか1項記載の水溶液製剤。

(態様7)

前記融合タンパク質が、濃度1～400 mg/ml、好適には20～100 mg/ml、より好適には約50 mg/mlで製剤中に存在する、態様1～6のいずれか1項記載の水溶液製剤。

(態様8)

さらなる安定化成分として硫酸以外の多価陰イオンも含む、態様1～7のいずれか1項記載の水溶液製剤。

50

( 態 様 9 )

前記多価陰イオンが有機多価陰イオンである、態様8記載の水溶液製剤。

( 態 様 10 )

前記有機多価陰イオンがクエン酸である、態様9記載の水溶液製剤。

( 態 様 11 )

前記有機多価陰イオンがコハク酸、リンゴ酸、及びマレイン酸、特にマレイン酸から選択される、態様9記載の水溶液製剤。

( 態 様 12 )

有機多価陰イオンとしてクエン酸及びマレイン酸を含む、態様9記載の水溶液製剤。

( 態 様 13 )

前記多価陰イオンが無機多価陰イオン、例えばリン酸である、態様8記載の水溶液製剤。

( 態 様 14 )

前記硫酸以外の多価陰イオンの濃度が1～100 mM、好適には1～60 mM又は1～50 mM、より好適には5～60又は5～50 mM、より好適には10～60又は10～50 mM、例えば30～50 mMである、態様8～13のいずれか1項記載の水溶液製剤。

( 態 様 15 )

前記製剤の浸透圧が200～500 mOsm/l、例えば約300 mOsm/lである、態様1～14のいずれか1項記載の水溶液製剤。

( 態 様 16 )

前記製剤が等張である、態様1～15のいずれか1項記載の水溶液製剤。

( 態 様 17 )

非荷電の浸透圧調整剤を含む、態様1～16のいずれか1項記載の水溶液製剤。

( 態 様 18 )

前記非荷電浸透圧調整剤がスクロース、トレハロース、マンニトール、ラフィノース、ラクトース、デキストロース、ソルビトール、ラクチトール、グリセロール、プロピレングリコール、及びポリエチレングリコールから選択される、態様17記載の水溶液製剤。

( 態 様 19 )

前記非荷電浸透圧調整剤が濃度10～1000 mM、好適には50～300 mMで製剤中に存在する、態様17又は18記載の水溶液製剤。

( 態 様 20 )

荷電浸透圧調整剤を含む、態様1～19のいずれか1項記載の水溶液製剤。

( 態 様 21 )

前記荷電浸透圧調整剤が塩化ナトリウムである、態様20記載の水溶液製剤。

( 態 様 22 )

前記荷電浸透圧調整剤が濃度25～500 mM、好適には50～250 mMで製剤中に存在する、態様20又は21記載の水溶液製剤。

( 態 様 23 )

前記製剤のpHが約pH 4.0～約pH 7.0である、態様1～22のいずれか1項記載の水溶液製剤。

( 態 様 24 )

前記製剤のpHが約pH 6.0～約pH 7.0、例えば約pH 6.0～pH 6.5、例えば約pH 6.3である、態様23記載の水溶液製剤。

( 態 様 25 )

緩衝剤をさらに含む、態様1～24のいずれか1項記載の水溶液製剤。

( 態 様 26 )

前記緩衝剤が濃度約0.5 mM～約50 mM、例えば約1 mM～約20 mM、例えば約1 mM～約10 mM、例えば1 mM～約5 mM、例えば約2 mM～約5 mMで存在する、態様25記載の水溶液製剤。

( 態 様 27 )

非イオン性界面活性剤をさらに含む、態様1～26のいずれか1項記載の水溶液製剤。

10

20

30

40

50

( 態 様 2 8 )

前記非イオン性界面活性剤が、濃度約10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ~ 約2000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、例えば約50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ~ 約1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、例えば約100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ~ 約500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ で存在する、態様27記載の水溶液製剤。

( 態 様 2 9 )

防腐剤をさらに含む、態様1 ~ 28のいずれか1項記載の水溶液製剤。

( 態 様 3 0 )

前記防腐剤がフェノール、m-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、プロピルパラベン、メチルパラベン、塩化ベンザルコニウム、及び塩化ベンゼトニウムからなる群から選択される、態様29記載の水溶液製剤。

10

( 態 様 3 1 )

前記防腐剤が濃度約0.01 ~ 約100 mMで存在する、態様29又は30記載の水溶液製剤。

( 態 様 3 2 )

全てのアミノ酸を含まない、特に20個の天然アミノ酸の、L及びD異性体形態のいずれも含まない、態様1 ~ 31のいずれか1項記載の水溶液製剤。

( 態 様 3 3 )

(i)Fc融合タンパク質、例えばエタネルセプト；

(i)該融合タンパク質を安定化させるための、濃度5 ~ 200 mM、例えば50 ~ 100 mM、又は50 ~ 90 mMの硫酸イオン；

20

(ii)濃度5 ~ 60 mM、例えば10 ~ 30、例えば10 ~ 20 mMのマレイン酸イオン；

(iii)濃度5 ~ 60 mM、例えば10 ~ 30、例えば10 ~ 20 mMのクエン酸イオン；

(iv)任意に1以上の防腐剤；及び

(v)任意に1以上の浸透圧調製剤；

を含み、アルギニン、リシン及びプロリン、並びにそれらの塩から選択されるアミノ酸を含まず、かつマグネシウムイオンを含まない、前記水溶液製剤。

( 態 様 3 4 )

前記製剤のpHが約pH 6.0 ~ 約pH 7.0、例えば約pH 6.0 ~ pH 6.5、例えば約pH 6.3である、態様33記載の水溶液製剤。

( 態 様 3 5 )

医薬組成物である、態様1 ~ 34のいずれか1項記載の水溶液製剤。

30

( 態 様 3 6 )

療法における使用のための、態様1 ~ 35のいずれか1項記載の水溶液製剤。

( 態 様 3 7 )

前記製剤を、皮下若しくは筋肉内注射により、又は静脈内注射若しくは輸液による投与とする、態様1 ~ 36のいずれか1項記載の水溶液製剤。

( 態 様 3 8 )

態様1 ~ 37のいずれか1項記載の水溶液製剤を含む、注射用の充填済み注射器。

( 態 様 3 9 )

態様1 ~ 37のいずれか1項記載の水溶液製剤を含む、注射用の充填済み複数回用量ペン。

40

( 態 様 4 0 )

Fc融合タンパク質を安定化させる方法であって、製剤に濃度5 ~ 200 mMの硫酸イオンを追加することにより、該融合タンパク質を安定化させる工程を含む、前記方法。

( 態 様 4 1 )

保存中の前記Fc融合タンパク質の高分子量種の形成を阻害するための方法である、態様40記載の方法。

( 態 様 4 2 )

保存中の前記Fc融合タンパク質の低分子量種の形成を阻害するための方法である、態様40記載の方法。

( 態 様 4 3 )

保存中の前記Fc融合タンパク質の関連種の形成を阻害するための方法である、態様40

50

記載の方法。

( 様 4 4 )

水溶液製剤中で Fc 融合タンパク質を保存用に安定化するための、濃度 5 ~ 200 mM の硫酸イオンの使用。

10

20

30

40

50