

【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22年6月17日 (2010.6.17)

【公表番号】特表2009-536201 (P2009-536201A)

【公表日】平成21年10月8日 (2009.10.8)

【年通号数】公開・登録公報2009-040

【出願番号】特願2009-509615 (P2009-509615)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/46 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/46

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/22

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 37/06

C 0 7 K 14/705 Z N A

C 0 7 K 19/00

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月26日 (2010.4.26)

【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】

凍結乾燥保護剤、最終糖化産物受容体 (R A G E) 融合タンパク質及び緩衝剤の凍結乾燥混合物を含む製剤であって、ここで、前記 R A G E 融合タンパク質が、イムノグロブリンの C_H 2 ドメイン又はイムノグロブリンの C_H 2 ドメインの部分を含むポリペプチドに直接連結された R A G E ポリペプチドを含み、さらにここで、前記 R A G E ポリペプチドが R A G E リガンド結合部位を含み、最終糖化産物受容体は非還元糖を含み、再構成された製剤における R A G E 融合タンパク質の濃度が 1 m g / m L ~ 4 0 0 m g / m L の範囲内である場合には、緩衝液の量は 6 . 0 ~ 6 . 7 の範囲の p H を有する再構成された製剤を与えるのに十分である、前記製剤。

【請求項 2】

前記 R A G E 融合タンパク質が、イムノグロブリン由来のドメイン間ヒンジポリペプチドよりも R A G E 由来のドメイン間リンカーを含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

前記 R A G E 融合タンパク質が、前記イムノグロブリン重鎖のヒンジ領域の代わりに、
(i) R A G E の V 及び C 1 ドメインを分離する R A G E ドメイン間リンカー、又は (i i) R A G E の C 1 及び C 2 ドメインを分離するリンカーを含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 4】

前記 R A G E 融合タンパク質が、配列番号 3 0、配列番号 3 1、配列番号 5 4 又は配列番号 5 5 に示す配列を含む D N A 分子によってコード化可能である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 5】

界面活性剤、キレート剤、又は充填剤のうちの少なくとも 1 つをさらに含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 6】

前記非還元糖が、シュクロース、マンニトール又はトレハロースのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 7】

前記緩衝剤がヒスチジンを含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 8】

前記 R A G E ポリペプチドが、配列番号 1 0 に示すアミノ酸配列若しくはそれに対して少なくとも 9 0 % 同一の配列、又は配列番号 4 7 に示すアミノ酸配列若しくはそれに対して少なくとも 9 0 % 同一の配列を含む R A G E リガンド結合部位を含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 9】

前記 R A G E 融合タンパク質が、配列番号 3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、5 6 若しくは 5 7 に示すアミノ酸配列のうちの少なくとも 1 つ又はそれに対して少なくとも 9 0 % 同一の配列を含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 1 0】

前記配列番号 3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、5 6 若しくは 5 7 のそれぞれに対して少なくとも 9 0 % 同一の配列が、それぞれ、C 末端リジンを含まない配列番号 3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、5 6 若しくは 5 7 に示すアミノ酸配列である、請求項 9 に記載の製剤。

【請求項 1 1】

希釈剤中で再構成された、凍結乾燥 R A G E 融合タンパク質を含む再構成製剤であって

、ここで、該再構成製剤中の前記 R A G E 融合タンパク質の濃度が、 $1\text{ mg/mL} \sim 400\text{ mg/mL}$ の範囲内にあり、ここで、前記凍結乾燥 R A G E 融合タンパク質が、凍結乾燥保護剤、前記 R A G E 融合タンパク質、及び緩衝剤を含み、ここで、前記 R A G E 融合タンパク質が、イムノグロブリンの C_H2 ドメイン又はイムノグロブリンの C_H2 ドメインの部分を含むポリペプチドに直接連結された R A G E ポリペプチドを含み、さらにここで、前記 R A G E ポリペプチドが R A G E リガンド結合部位を含むみ、ここで、凍結乾燥保護剤は非還元糖を含み、その pH は $6.0 \sim 6.7$ の範囲にある、前記再構成製剤。

【請求項 12】

前記再構成製剤中の前記 R A G E 融合タンパク質の濃度が、 $40\text{ mg/mL} \sim 100\text{ mg/mL}$ である、請求項 11 に記載の再構成製剤。

【請求項 13】

前記 R A G E 融合タンパク質が、イムノグロブリン由来のドメイン間ヒンジポリペプチドよりも R A G E 由来のドメイン間リンカーを含む、請求項 11 に記載の再構成製剤。

【請求項 14】

前記 R A G E 融合タンパク質が、前記イムノグロブリン重鎖ヒンジの領域の代わりに、(i) R A G E の V 及び $C1$ ドメインを分離する R A G E ドメイン間リンカー、若しくは (ii) R A G E の $C1$ 及び $C2$ ドメインを分離するリンカーを含む、請求項 11 に記載の再構成製剤。

【請求項 15】

前記 R A G E 融合タンパク質が、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 54 又は配列番号 55 に示す配列を含む DNA 分子によってコード化可能である、請求項 11 に記載の再構成製剤。

【請求項 16】

前記 R A G E ポリペプチドが、配列番号 10 に示すアミノ酸配列若しくはそれに対して少なくとも 90% 同一の配列、又は配列番号 47 に示すアミノ酸配列若しくはそれに対して少なくとも 90% 同一の配列を含む R A G E リガンド結合部位を含む、請求項 11 に記載の再構成製剤。

【請求項 17】

前記 R A G E 融合タンパク質が、配列番号 32、33、34、35、36、37、56 若しくは 57 のうちの少なくとも 1 つに示すアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 90% 同一の配列を含む、請求項 11 に記載の再構成製剤。

【請求項 18】

前記配列番号 32、33、34、35、36、37、56 又は 57 のそれぞれに対して少なくとも 90% 同一の配列が、それぞれ、C-末端リジンを含まない配列番号 32、33、34、35、36、37、56、又は 57 に示すアミノ酸配列である、請求項 17 に記載の再構成製剤。

【請求項 19】

前記製剤が、 $1 \sim 400\text{ mg/mL}$ の、配列番号 32、33、34、35、36、37、56 若しくは 57 に示す配列、又はそれに対して少なくとも 90% 同一の配列を含む R A G E 融合タンパク質； $1\text{ mM} \sim 100\text{ mM}$ のヒスチジン緩衝剤； $60\text{ mM} \sim 65\text{ mM}$ のシュークロース； $0.001\% \sim 0.05\%$ の Tween 80；及び $6.0 \sim 6.5$ の pH を含む、請求項 11 に記載の再構成製剤。

【請求項 20】

前記製剤が、40 で 1 週間おいた後、5% 未満の分解を示す、請求項 11 に記載の再構成製剤。

【請求項 21】

再構成後の前記製剤中に、前記 R A G E 融合タンパク質の 10% 未満が凝集体として存在する、請求項 11 に記載の再構成製剤。

【請求項 22】

前記非還元糖が、シュークロース、マンニトール又はトレハロースのうちの少なくとも

1 つを含む、請求項 1 1 に記載の再構成製剤。

【請求項 2 3】

前記 R A G E 融合タンパク質の凍結乾燥製剤が、界面活性剤、キレート剤、又は充填剤のうちの少なくとも 1 つをさらに含む、請求項 1 1 に記載の再構成製剤。

【請求項 2 4】

前記再構成製剤が皮下又は筋肉内投与に好適である、請求項 1 1 に記載の再構成製剤。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の製剤を保持する容器、及び前記再構成製剤中の前記 R A G E 融合タンパク質の濃度が $1 \text{ mg / mL} \sim 400 \text{ mg / mL}$ の範囲内であるように前記製剤を希釈剤で再構成するための指示書を含み、ここで、 pH が $6.0 \sim 6.7$ の範囲にある、製造品。

【請求項 2 6】

前記再構成製剤中の前記 R A G E 融合タンパク質の濃度が、 $40 \text{ mg / mL} \sim 100 \text{ mg / mL}$ である、請求項 2 5 に記載の製造品。

【請求項 2 7】

前記凍結乾燥製剤を再構成するための希釈剤を保持する第二の容器をさらに含む、請求項 2 5 に記載の製造品。

【請求項 2 8】

前記再構成製剤中の前記 R A G E 融合タンパク質の濃度が $1 \text{ mg / mL} \sim 400 \text{ mg / mL}$ の範囲内であるように、希釈剤中で前記 R A G E 融合タンパク質及び凍結乾燥保護剤、及び緩衝液の凍結乾燥混合物を再構成することを含み、ここで、 pH は $6.0 \sim 6.7$ の範囲にある、R A G E 融合タンパク質の安定な再構成製剤を調製するための方法であって、ここで、前記 R A G E 融合タンパク質が、イムノグロブリンの $\text{C}_\text{H}2$ ドメイン又はイムノグロブリンの $\text{C}_\text{H}2$ ドメインの部分を含むポリペプチドに直接連結された R A G E ポリペプチドを含み、さらにここで、前記 R A G E ポリペプチドが R A G E リガンド結合部位を含み、ここで、凍結乾燥保護剤は非還元糖を含む、前記方法。

【請求項 2 9】

前記 R A G E 融合タンパク質が、イムノグロブリン由来のドメイン間ヒンジポリペプチドよりも R A G E 由来のドメイン間リンカーを含む、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記 R A G E 融合タンパク質が、前記イムノグロブリン重鎖のヒンジ領域の代わりに、(i) R A G E の V 及び C 1 ドメインを分離する R A G E ドメイン間リンカー、若しくは (i i) R A G E の C 1 及び C 2 ドメインを分離するリンカーを含む、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記凍結乾燥保護剤が、シュクロース、マンニトール又はトレハロースのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記凍結乾燥混合物が、界面活性剤、キレート剤又は充填剤のうちの少なくとも 1 つをさらに含む、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記 R A G E 融合タンパク質が、配列番号 3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、5 6 若しくは 5 7 のうちの少なくとも 1 つに示すアミノ酸配列又はそれに対して少なくとも 9 0 % 同一の配列を含む、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の製剤の、対象における R A G E 介在性疾患の治療のための医薬の製造における使用。

【請求項 3 5】

前記医薬が、糖尿病又は糖尿病の後期合併症の症状、アミロイドーシス、アルツハイマー病、癌、腎障害、又は自己免疫に関連する炎症、炎症性腸疾患、リウマチ関節炎、乾

癰、多発性硬化症、低酸素症、脳卒中、心臓発作、出血性ショック、敗血症、器官移植、骨粗鬆症、創傷治癒の障害、或いは器官、組織、又は複数の細胞のうちの少なくとも１つの、第一の部位から第二の部位への移植に伴う炎症及び／又は拒絶のうちの少なくとも１つを治療することを目的とする、請求項3 4に記載の使用。