【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2年9月17日(2020.9.17)

【公表番号】特表2018-507250(P2018-507250A)
【公表日】平成30年3月15日(2018.3.15)
【年通号数】公開・登録公報2018-010
【出願番号】特願2017-551390(P2017-551390)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　16/24　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
Ｃ１２Ｐ　21/08　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　16/24　ＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ　15/00　Ａ
Ｃ１２Ｐ　21/08

【誤訳訂正書】
【提出日】令和2年8月4日(2020.8.4)
【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】
哺乳動物細胞によって組換え産生された、セクキヌマブ抗体の調製物中の、配列番号6として記載するL-CDR3のアミノ酸8において前記細胞製造に基づく修飾がされている遊離システイン残基を、非還元ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動(CE-SDS)によって測定した場合に、16個すべての保存ジスルフィド架橋を有するインタクト抗体が理論最大値に対して少なくとも80%となるように選択的に還元する方法であって、
ａ）容器内で前記調製物を少なくとも１つの還元剤と接触させて還元性混合物を形成するステップであって、前記少なくとも１つの還元剤が、チオール－ジスルフィド交換によって測定した場合、ｐＨ７．０で－０．２０Ｖ～－０．２３Ｖの標準酸化還元電位E^0を有するチオール含有還元剤であり、前記還元性混合物中の還元剤：抗体のモル比が、４６：１～１１８：１の間である、ステップ、および
ｂ）溶存酸素曲線を飽和曲線に当てはめることによって計算される≦０．３７h^{-1}の酸素物質移動容量係数（$k_L a^*$）を容器内で維持しながら前記還元性混合物をインキュベートするステップ
を含み、
ステップａ）の前、前記容器において、前記調製物の初期酸素飽和度パーセントが、２５℃で較正した酸素プローブを使用して測定した場合、少なくとも６０％に調整されている、方法。
【請求項２】
哺乳動物細胞によって組換え産生されたセクキヌマブ抗体の調製物中の、配列番号6として記載するL-CDR3のアミノ酸8において前記細胞製造に基づく修飾がされている遊離システイン残基を、非還元ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動(CE-SDS)によって測定した場合に、16個すべての保存ジスルフィド架橋を有するインタクト抗体が理論最大値に対して少なくとも80%となるように選択的に還元する方法であって、
ａ）容器内で前記調製物をシステインと接触させて還元性混合物を形成するステップで

あって、前記還元性混合物中のシステイン：抗体のモル比が４６：１～１１８：１の間であるステップ、および
ｂ）溶存酸素曲線を飽和曲線に当てはめることによって計算される≦０．３７ｈ$^{-1}$の酸素物質移動容量係数（$k_L a^*$）を容器内で維持しながら前記還元性混合物をインキュベートするステップ
を含む、方法。
【請求項３】
ステップａ）の前、前記調製物の初期酸素飽和度パーセントが、２５℃で較正した酸素プローブを使用して測定した場合、少なくとも６０％である、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
ステップｂ）中の前記容器内の$k_L a^*$が、
ａ．≦０．３７ｈ$^{-1}$であり、前記還元性混合物中のシステイン：セクキヌマブ抗体のモル比が、５６：１～１１８：１の間であり、前記還元性混合物が、ステップｂ）に従って最大２４０分までインキュベートされるか、
ｂ．≦０．３７ｈ$^{-1}$であり、前記還元性混合物中のシステイン：セクキヌマブ抗体のモル比が、７７：１～１１８：１の間であり、前記還元性混合物が、ステップｂ）に従って最大３００分までインキュベートされるか、
ｃ．＜０．３７ｈ$^{-1}$であり、前記還元性混合物中のシステイン：セクキヌマブ抗体のモル比が、４６：１～１１８：１の間であるか、
ｄ．＜０．３７ｈ$^{-1}$であり、前記還元性混合物中のシステイン：セクキヌマブ抗体のモル比が、５４：１～８２：１の間であるか、または、
ｅ．≦０．２７ｈ$^{-1}$である、
請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記還元性混合物中のシステイン：セクキヌマブ抗体のモル比が、６６：１である、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記還元性混合物中のシステインの濃度が、４．０ｍＭ～８．０ｍＭである、請求項３に記載の方法。
【請求項７】
ステップａ）とステップｂ）の間に、前記還元性混合物が、４５～９０分間、３２℃～４２℃の間の温度に加熱され、加熱中の前記容器内の$k_L a^*$が、≦０．６９ｈ$^{-1}$であり、前記$k_L a^*$が、飽和曲線を溶存酸素曲線に当てはめることによって計算される、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記還元性混合物が、ステップｂ）に従って、２１０～４２０分間、２０℃～４２℃の間の温度でインキュベートされる、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記還元剤の酸化型が前記還元性混合物に添加されない、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
変性剤が前記還元性混合物に添加されない、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
哺乳動物細胞によって組換え産生されたセクキヌマブ抗体の調製物中の配列番号6として記載するL-CDR3のアミノ酸8において前記細胞製造に基づく修飾がされている遊離システイン残基を、非還元ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動(CE-SDS)によって測定した場合に、16個すべての保存ジスルフィド架橋を有するインタクト抗体が理論最大値に対して少なくとも80%となるように選択的に還元する方法であって、
ａ）容器内で前記調製物を、４．０ｍＭ～８．０ｍＭのシステインと接触させて、還元

性混合物を形成するステップ、
ｂ）前記還元性混合物を、４５～９０分間、３２℃～４２℃の間の温度に加熱するステップであって、加熱中の前記容器内の酸素物質移動容量係数（$k_L a^*$）が＜０．６９h^{-1}であるステップ、および
ｃ）前記還元性混合物を２０℃～４２℃の間の温度でインキュベートし、この間、前記容器内の$k_L a^*$を、
ｉ．≦０．３７h^{-1}に維持するステップであって、前記還元性混合物中のシステイン：セクキヌマブ抗体のモル比が５６：１～１１８：１の間であり、前記還元性混合物が最大２４０分までインキュベートされる、ステップ、
ｉｉ．≦０．３７h^{-1}に維持するステップであって、前記還元性混合物中のシステイン：セクキヌマブ抗体のモル比が７７：１～１１８：１の間であり、前記還元性混合物が最大３００分までインキュベートされる、ステップ、
ｉｉｉ．＜０．３７h^{-1}に維持するステップであって、前記還元性混合物中のシステイン：セクキヌマブ抗体のモル比が４６：１～１１８：１の間であるステップ、
ｉｖ．＜０．３７h^{-1}に維持するステップであって、前記還元性混合物中のシステイン：セクキヌマブ抗体のモル比が５４：１～８２：１の間であるステップ、または、
ｖ．≦０．２７h^{-1}に維持するステップ
を含み、
前記$k_L a^*$が、飽和曲線を溶存酸素曲線に当てはめることによって計算され、
ステップａ）の前、前記調製物の初期酸素飽和度パーセントが、２５℃で較正した酸素プローブを使用して測定した場合、少なくとも６０％である、方法。
【請求項１２】
哺乳動物細胞によって組換え産生されたセクキヌマブ抗体の調製物中の配列番号6として記載するL-CDR3のアミノ酸8において前記細胞製造に基づく修飾がされている遊離システイン残基を、非還元ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動(CE-SDS)によって測定した場合に、16個すべての保存ジスルフィド架橋を有するインタクト抗体が理論最大値に対して少なくとも80%となるように選択的に還元する方法であって、
ａ）前記調製物を、システイン／シスチンおよびシステイン／シスタミンから選択される酸化／還元試薬のセットと接触させて、還元性混合物を形成するステップであって、前記還元性混合物中の酸化／還元試薬のモル比が、４：１～８０：１の間であり、前記還元性混合物中のシステイン：セクキヌマブ抗体のモル比が、２１：１～２９６：１の間である、ステップ、および
ｂ）前記還元性混合物を
ｉ．３７℃の温度で嫌気条件下、少なくとも４時間インキュベートするか、または
ｉｉ．１８～２４℃の温度で１６～２４時間インキュベートする
ステップを含む、方法。
【請求項１３】
酸化／還元試薬の前記セットがシステイン／シスチンである、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記調製物中の前記セクキヌマブ抗体の活性レベルが、シスタミン－ＣＥＸによって測定した場合、ステップｂ）後６０分以内に少なくとも１０パーセントポイント増加する、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
哺乳動物細胞によって組換え産生されたセクキヌマブ抗体の調製物中の配列番号6として記載するL-CDR3のアミノ酸8において前記細胞製造に基づく修飾がされている遊離システイン残基を、非還元ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動(CE-SDS)によって測定した場合に、16個すべての保存ジスルフィド架橋を有するインタクト抗体が理論最大値に対して少なくとも80%となるように選択的に還元する方法であって、
ａ）前記調製物中のセクキヌマブ抗体の濃度を４ｍｇ／ｍｌ～１９．４ｍｇ／ｍｌの間

に調整するステップ、
ｂ）前記調製物の酸素飽和度パーセントを少なくとも６０％に調整するステップ　ｃ）前記調製物のｐＨを、７．４～８．５に調整するステップ、
ｄ）前記調製物を容器内でシステインと接触させて還元性混合物を形成するステップであり、前記還元性混合物中のシステインの濃度が４．０ｍＭ～８．０ｍＭである、ステップ；
ｅ）前記還元性混合物を３２℃～４２℃の間の温度に加熱するステップ、
ｆ）ステップｅ）からの前記還元性混合物を２０℃～４２℃の間の温度でインキュベートするステップであり、前記インキュベートを２１０～４２０分間行い、この間、容器内で≦０．３７h^{-1}の酸素物質移動容量係数（k_La^*）を維持し、前記k_La^*は飽和曲線を溶存酸素曲線に当てはめることによって計算される、ステップ、
ｇ）ステップｆ）から結果として得られる混合物を１６℃～２８℃の温度に冷却するステップであって、前記冷却を４５～９０分間行うステップ、および
ｈ）ステップｇ）から結果として得られる混合物のｐＨを５．１～５．３の間に調整するステップ
を含む方法。
【請求項１６】
請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法を含む、精製されたセクキヌマブ抗体の調製物を製造する方法。
【請求項１７】
非還元ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動(CE-SDS)によって測定した場合に、16個すべての保存ジスルフィド架橋を有するインタクト抗体が理論最大値に対して少なくとも90%となるように、配列番号6として記載するL-CDR3のアミノ酸8において哺乳動物細胞製造に基づく修飾がされていた遊離システイン残基が還元されている、セクキヌマブ抗体を含有する調製物であって、前記調製物中のインタクトセクキヌマブのレベルが、ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動（ＣＥ－ＳＤＳ）によって測定された場合、少なくとも９０％であり、前記調製物中のセクキヌマブの活性レベルが、システミン－ＣＥＸによって測定された場合、少なくとも９０％である、精製された調製物。
【請求項１８】
非還元ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動(CE-SDS)によって測定した場合に、16個すべての保存ジスルフィド架橋を有するインタクト抗体が理論最大値に対して少なくとも90%となるように、配列番号6として記載するL-CDR3のアミノ酸8において哺乳動物細胞製造に基づく修飾がされていた遊離システイン残基が還元されている、セクキヌマブ抗体を含有する調製物であって、前記調製物は、カラム溶出液、濾過溶出液または透析緩衝液中に、セクキヌマブ抗体を含み、前記調製物中のインタクトセクキヌマブのレベルが、ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動（ＣＥ－ＳＤＳ）によって測定された場合、少なくとも９０％であり、前記調製物中のセクキヌマブの活性レベルが、システミン－ＣＥＸによって測定された場合、少なくとも９０％である、精製された調製物。
【請求項１９】
前記調製物中のセクキヌマブの活性レベルが、システミン－ＣＥＸによって測定された場合、少なくとも９２％である、請求項１７または１８に記載の精製された調製物。
【請求項２０】
前記調製物中のセクキヌマブの活性レベルが、システミン－ＣＥＸによって測定された場合、少なくとも９３％である、請求項１７または１８に記載の精製された調製物。
【請求項２１】
前記調製物中のセクキヌマブの活性レベルが、システミン－ＣＥＸによって測定された場合、少なくとも９６％である、請求項１７または１８に記載の精製された調製物。
【請求項２２】
前記調製物中のインタクトセクキヌマブのレベルが、ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動（ＣＥ－ＳＤＳ）によって測定された場合、少なくとも９２％である、請求

項１７または１８に記載の精製された調製物。
【請求項２３】
前記調製物中のインタクトセクキヌマブのレベルが、ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動（ＣＥ－ＳＤＳ）によって測定された場合、少なくとも９３％である、請求項１７または１８に記載の精製された調製物。
【請求項２４】
前記調製物中のインタクトセクキヌマブのレベルが、ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動（ＣＥ－ＳＤＳ）によって測定された場合、少なくとも９６％である、請求項１７または１８に記載の精製された調製物。
【誤訳訂正２】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０００４
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０００４】
抗原認識および結合に関与するさらなる遊離システイン（すなわち、不対システイン）を含有する異常な抗体がある。これらの抗体についての遊離システインの修飾は、分子の活性および安定性にマイナス影響を及ぼすことがあり、免疫原性増加につながることもある。結果として、これらの抗体の処理は、最終製品が不活性な、誤って折り畳まれた、使い物にならない抗体物質を相当な量含有する可能性があるので、困難でありうる。その全体が参照によって本明細書に組み入れられている米国特許出願公開第２００９／０２８０１３１号明細書には、ＩＬ－１７抗体、例えば、軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）３ループ（Ｌ－ＣＤＲ３）内のｃｉｓ－プロリンの後に遊離システイン残基（すなわち、配列番号１０として記載する軽鎖可変領域のアミノ酸９７（以降「ＣｙｓＬ９７」と呼ぶ）に対応する、配列番号６として記載するＬ－ＣＤＲ３のアミノ酸８）を有するセクキヌマブ（すなわち、ＡＩＮ４５）が提供されている。完全活性を維持するために、他のシステイン残基との酸化的ジスルフィド対合によっても、外因性化合物での酸化（例えば、他のタンパク質との混合ジスルフィドの形成、細胞代謝産物［例えば、システインもしくはグルタチオン］での誘導体化、および酸素によるスルホキシドの形成）によっても、セクキヌマブの不対システイン残基をマスクすることはできない。残念なことに、セクキヌマブは、哺乳動物細胞を使用して製造されるので、細胞に基づく望ましくないＣｙｓＬ９７修飾が起こる。
【誤訳訂正３】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００１６
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００１６】
本開示の目的は、セクキヌマブなどの、ある特定のＩＬ－１７抗体またはそれらの抗原結合断片の抗原結合部位におけるＣｙｓＬ９７を選択的に還元する方法を提供することである。「選択的に還元すること」とは、開示するＩＬ－１７抗体またはその抗原結合断片中のＣｙｓＬ９７が、これらの抗体の保存システイン残基を還元することなく、酸化型へ還元されることを意味する。保存システイン残基は、古典的ＩｇＧ$_1$抗体の場合、ヒンジ領域における２つのジスルフィド架橋、２つの鎖間ジスルフィド架橋（各Ｆａｂに１つ）、Ｆｃ領域における４つの鎖内ジスルフィド結合、および抗体のＦａｂ部分における８つの鎖内ジスルフィド架橋として存在する。選択的還元プロセス中に、特定の調製物中の一部の抗体の保存システインの一時的還元が起こることもある。しかし、反応完了時には、一時的に還元された保存システインの圧倒的多数が再び酸化されて典型的抗体に見られる保存的ジスルフィド結合を形成しており、その結果、抗体の選択的に還元された調製物（すなわち、精製された調製物）の純度および活性は高くなる。選択的還元反応の完了時、

選択的に還元された調製物（すなわち、精製された調製物）は、インタクト抗体を１００％含有するとは期待されないが、その代わり、選択的に還元された調製物は、ＣＥ－ＳＤＳによって測定した場合、インタクト抗体を（理論最大値に対して）理想的には少なくとも約８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９または約１００％含有すると予想される。

【誤訳訂正４】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００３８
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００３８】
【表１】

軽鎖		
CDR1'	カバット	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (配列番号 4)
	コチア	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (配列番号 4)
CDR2'	カバット	G-A-S-S-R-A-T (配列番号 5)
	コチア	G-A-S-S-R-A-T (配列番号 5)
CDR3'	カバット	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (配列番号 6)
	コチア	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (配列番号 6)
重鎖		
CDR1	カバット	N-Y-W-M-N (配列番号 1)
CDR1-x	コチア	G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N (配列番号 11)
CDR2	カバット	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G (配列番号 2)
CDR2-x	コチア	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y (配列番号 12)
CDR3	カバット	D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L (配列番号 3)
CDR3-x	コチア	C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G (配列番号 13)

表 1:セクキヌマブモノクローナル抗体の超可変領域のアミノ酸配列。

【誤訳訂正５】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００５０
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００５０】
開示するプロセスで使用するためのＩＬ－１７抗体またはそれらの抗原結合断片の調製物は、任意の哺乳動物細胞株、例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ）細胞、マウス骨髄腫ＮＳ０細胞、ベビーハムスター腎臓（ＢＨＫ）細胞、ヒト胎児由来腎臓細胞株ＨＥＫ－２９３、ヒト網膜細胞株Ｐｅｒ．Ｃ６（Ｃｒｕｃｅｌｌ、ＮＬ）、ＨＫＢ１１細胞クローン（ＨＥＫ２９３Ｓとバーキットリンパ腫株２Ｂ８のハイブリッド細胞融合から得られるもの）などを使用して、任意の哺乳動物細胞によって組換え産生させることができるだろう。「哺乳動物細胞によって組換え産生された」とは、哺乳動物細胞における抗体の産生が、組換えＤＮＡ技術を使用して果されたことを意味する。選択的還元に晒されたＩＬ－１７抗体調製物は、（後の精澄化を伴うまたは伴わない）遠心分離によって哺乳動物細胞から収集された抗体のプールであってもよい。あるいは、選択的還元に晒されたＩＬ－１７抗体調製物は、さらなる下流のクロマトグラフィーステップからの抗体のプール、例えば、アフィニティーカラム（例えば、プロテインＡカラム）、陽イオン交換

カラム、陰イオン交換カラムなどからの溶出物であってもよい。あるいは、選択的還元に晒されたＩＬ－１７抗体調製物は、下流の濾過ステップ、例えば、深層濾過、ナノフィルトレーション、限外濾過などからの抗体のプールであってもよい。あるいは、選択的還元に晒されたＩＬ－１７抗体調製物は、宿主細胞タンパク質を除去するようにおよび／またはウイルス不活化するように処理された、下流のステップからの抗体のプールであってもよい。一実施形態において、選択的還元に晒されたＩＬ－１７抗体調製物は、抗体のプロテインＡ溶出物プールである。

【誤訳訂正６】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００７９
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００７９】

ＩＬ－１７抗体またはその抗原結合断片（例えば、セクキヌマブ）を含有する調製物を還元剤と接触させた後、インタクトＩＬ－１７抗体またはその抗原結合断片（ＨＬＬＨ）のレベルで初期還元があることもある。用語「インタクト」は、すべての保存ジスルフィド架橋（例えば、古典的ＩｇＧ$_1$抗体の場合、１６の保存ジスルフィド架橋）を有する抗体を指す。様々なＩＬ－１７抗体断片、すなわち、Ｈ$_2$Ｌ、ＨＬ$_2$、ＨＬ、ＨおよびＬバンド、ならびにインタクトＨ$_2$Ｌ$_2$（ＨＨＬＬ）バンドの形成は、当技術分野において公知の様々な分析ツール（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、陽イオン交換ＨＰＬＣ）を使用して判定することができる。好ましくは、混合物中のインタクトＩＬ－１７抗体またはその抗原結合断片のレベルをドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動（ＣＥ－ＳＤＳ）によって測定する。ＣＥ－ＳＤＳは、タンパク質をそれらの分子量に従って電場で分離する。非還元ＣＥ－ＳＤＳを使用して、抗体の調製物中のサイズバリアントを評価することができる。一部の実施形態において、混合物中のインタクトＩＬ－１７抗体またはその抗原結合断片のレベルは、抗体調製物への還元剤の添加から約１～３０分（例えば、約１５分）以内に、ＣＥ－ＳＤＳによって測定した場合、少なくとも約８０％に減少する。一部の実施形態において、混合物中のインタクトＩＬ－１７抗体またはその抗原結合断片のレベルは、ＣＥ－ＳＤＳによって測定した場合、少なくとも約８３％に減少する。一部の実施形態において、混合物中のインタクトＩＬ－１７抗体またはその抗原結合断片のレベルは、約７５％～約８７％の間に減少する。一部の実施形態において、混合物中のインタクトＩＬ－１７抗体またはその抗原結合断片のレベルは、ＣＥ－ＳＤＳによって測定した場合、少なくとも約３８、３９、４０、４１、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６または８７％に減少する。