

【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30年6月21日(2018.6.21)

【公表番号】特表2017-525679(P2017-525679A)

【公表日】平成29年9月7日(2017.9.7)

【年通号数】公開・登録公報2017-034

【出願番号】特願2017-502193(P2017-502193)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/40	(2006.01)
C 0 7 K	1/30	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/40	Z N A
C 0 7 K	1/30	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	47/04	
A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/20	
A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	39/395	N

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月10日(2018.5.10)

【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】

配列番号9におけるC D R L 1配列の軽鎖相補性領域(C D R)、配列番号9におけるC D R L 2配列のC D R L 2、及び配列番号9におけるC D R L 3配列のC D R L 3、ならびに配列番号5におけるC D R H 1配列の重鎖相補性決定領域(C D R)、配列番号5におけるC D R H 2配列のC D R H 2、及び配列番号5におけるC D R H 3配列のC D R H 3を含む、抗P C S K 9 IgG抗体の結晶。

【請求項2】

前記抗P C S K 9 IgG抗体が、配列番号9または配列番号11の軽鎖可変領域と少なくとも90%同一である軽鎖可変領域及び配列番号5または配列番号7の重鎖可変領域と少なくとも90%同一である重鎖可変領域を含む、請求項1に記載の結晶。

【請求項3】

前記抗P C S K 9 IgG抗体が、配列番号9または配列番号11に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号5または配列番号7に示されるアミノ酸配列を含む

重鎖可変領域を含む、請求項 2 に記載の結晶。

【請求項 4】

前記結晶が、約 100 μM ~ 約 500 μM の長さを有する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の結晶。

【請求項 5】

前記結晶が、六角形の棒及びブロックから成る群から選択される形状を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の結晶。

【請求項 6】

前記結晶が、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、塩化ナトリウム、硫酸アンモニウム、酒石酸ナトリウムカリウム四水和物、タクシメート、クエン酸ナトリウム二水和物、酢酸ナトリウム三水和物、酒石酸二アンモニウム、マロン酸ナトリウム、酢酸塩、酢酸カルシウム、カコジル酸塩、C H E S、硫酸リチウム、塩化マグネシウム、酢酸亜鉛、塩化セシウム、リン酸アンモニウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、フッ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化アンモニウム、チオシアノ酸ナトリウム、チオシアノ酸カリウム、ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム及びギ酸アンモニウムから成る群から選択される塩を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の結晶。

【請求項 7】

抗体 21B12 の結晶の作製方法であって、抗体 21B12 の溶液と、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、塩化ナトリウム、硫酸アンモニウム、酒石酸ナトリウムカリウム四水和物、タクシメート、クエン酸ナトリウム二水和物、酢酸ナトリウム三水和物、酒石酸二アンモニウム、マロン酸ナトリウム、酢酸塩、酢酸カルシウム、カコジル酸塩、C H E S、硫酸リチウム、塩化マグネシウム、酢酸亜鉛、塩化セシウム、リン酸アンモニウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、フッ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、チオシアノ酸ナトリウム、チオシアノ酸カリウム、ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム及びギ酸アンモニウムから成る群から選択される塩を含む結晶化試薬とを、場合により約 6 ~ 約 8 の pH で組み合わせることを含む、前記方法。

【請求項 8】

前記結晶化緩衝液中の塩の濃度が、約 0.1 M ~ 約 10 M である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記結晶化緩衝液が、2-メチル-2,4-ペンタンジオール (M P D) またはポリエチレングリコール (P E G) をさらに含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 M P D が、約 0.1 % ~ 約 50 % の濃度で存在する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 P E G が、約 400 k D a ~ 約 20,000 k D a の分子量を有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記 P E G が、0.1 % ~ 約 50 % の濃度で存在する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

結晶が形成した後に前記結晶化緩衝液の少なくとも一部を除去することをさらに含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 14】

結晶化緩衝液の前記部分が、遠心分離により除去される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記結晶が、有機添加剤を含有する溶液中に置かれる、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

前記溶液への賦形剤の添加をさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記賦形剤が、スクロース、トレハロース、及びソルビトールから成る群から選択される

、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記有機添加剤が、エタノールまたはイソプロパノールである、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 9】

形成した結晶を乾燥させることをさらに含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記結晶が、空気への曝露により、または真空への曝露により、または窒素ガスへの曝露により乾燥される、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

請求項 7 に記載の方法により製造される 2 1 B 1 2 0 抗体結晶。

【請求項 2 2】

抗体 2 1 B 1 2 の結晶製剤。

【請求項 2 3】

1 0 0 m g / m l 以上のタンパク質濃度での、抗体 2 1 B 1 2 の液体結晶製剤。

【請求項 2 4】

前記結晶が、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、塩化ナトリウム、硫酸アンモニウム、酒石酸ナトリウムカリウム四水和物、タクシメート、クエン酸ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム、酢酸ナトリウム三水和物、酒石酸二アンモニウム、マロン酸ナトリウム、酢酸塩、酢酸カルシウム、カコジル酸塩、C H E S、硫酸リチウム、塩化マグネシウム、酢酸亜鉛、塩化セシウム、リン酸アンモニウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、フッ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化アンモニウム、チオシアノ酸ナトリウム、チオシアノ酸カリウム、ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム及びギ酸アンモニウムから成る群から選択される塩を含む、請求項 2 2 または 2 3 に記載の結晶製剤。

【請求項 2 5】

前記結晶が、約 2 0 μ m ~ 約 1 m m の長さ及び六角形の棒形状、ブロック形状またはこれらの混合物から成る群から選択される形態を有する、請求項 2 4 に記載の結晶製剤。

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の結晶を含む、請求項 2 2 または 3 1 に記載の結晶製剤。

【請求項 2 7】

少なくとも 2 0 % の P E G 3 3 5 0 沈殿剤を含む、請求項 2 2 ~ 2 6 のいずれかに記載の結晶製剤。

【請求項 2 8】

前記製剤のオスモル濃度が、約 1 8 0 ~ 約 4 2 0 m O s m / k g の範囲である、請求項 2 7 に記載の結晶製剤。

【請求項 2 9】

0 . 5 ~ 2 m L の体積での再構成用で、少なくとも 1 0 0 ~ 約 4 5 0 m g またはそれを超える 2 1 B 1 2 結晶を含む、容器。

【請求項 3 0】

少なくとも 1 0 0 m g / m l の濃度で 2 1 B 1 2 結晶製剤を含む、容器。

【請求項 3 1】

前記容器が、バイアル、シリンジまたは注射デバイスである、請求項 2 9 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の容器。

【請求項 3 2】

請求項 2 2 に記載の結晶製剤の再構成方法であって、粉末を約 0 . 5 ~ 2 m L の滅菌希釈剤と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 3 3】

哺乳動物対象における血清 L D L コレステロールを低下させるための、または血清 L D L

コレステロールのレベル増加と関連する障害を処置するための組成物であって、請求項1～6および12～28のいずれかに記載の結晶または結晶製剤を、投薬前の血清LDLコレステロールレベルと比較した場合に、前記対象における血清LDLコレステロールレベルを低下させるのに効果的な量で含む、前記組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

値の範囲を記載する場合、記載されている特徴は、その範囲内に見出される個々の値であり得ることもまた理解されるべきである。例えば、「約pH4～約pH6のpH」は、pH4、4.2、4.6、5.1、5.5など、及びこのような値の間における任意の値であり得るが、これらに限定されない。さらに、「約pH4～約pH6のpH」は、問題となっている製剤のpHが、保存中にpH4～pH6の範囲で2pH単位変動することを意味すると解釈されるべきではなく、むしろ値は溶液のpHのその範囲内で選択されてよく、pHはほぼそのpHで緩衝を維持する。いくつかの実施形態において、「約(a b o u t)」という用語が使用される場合、これは列挙された数字のプラスマイナス5%、10%、15%またはそれを超えるその列挙された数字を意味する。意図される実際の変動は、文脈から決定できる。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

配列番号9におけるCDRL1配列の軽鎖相補性領域(CDR)、配列番号9におけるCDRL2配列のCDRL2、及び配列番号9におけるCDRL3配列のCDRL3、ならびに配列番号5におけるCDRH1配列の重鎖相補性決定領域(CDR)、配列番号5におけるCDRH2配列のCDRH2、及び配列番号5におけるCDRH3配列のCDRH3を含む、抗PCSK9 IgG抗体の結晶。

(項目2)

前記抗PCSK9 IgG抗体が、配列番号9または配列番号11の軽鎖可変領域と少なくとも90%同一である軽鎖可変領域及び配列番号5または配列番号7の重鎖可変領域と少なくとも90%同一である重鎖可変領域を含む、項目1に記載の結晶。

(項目3)

前記抗PCSK9 IgG抗体が、配列番号9または配列番号11に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号5または配列番号7に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目2に記載の結晶。

(項目4)

前記結晶が、約100μM～約500μMの長さを有する、項目1～4に記載の結晶。

(項目5)

前記結晶が、六角形の棒及びブロックから成る群から選択される形状を有する、項目1～4に記載の結晶。

(項目6)

前記結晶が、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、塩化ナトリウム、硫酸アンモニウム、酒石酸ナトリウムカリウム四水和物、タクシメート、クエン酸ナトリウム二水和物、酢酸ナトリウム三水和物、酒石酸二アンモニウム、マロン酸ナトリウム、酢酸塩、酢酸カルシウム、カコジル酸塩、CHES、硫酸リチウム、塩化マグネシウム、酢酸亜鉛、塩化セシウム、リン酸アンモニウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、フッ化トリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化アンモニウム、チオシアノ酸ナトリウム、チオシアノ酸カリウム、ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム及びギ酸アンモニウムから成る群から選択される塩を含む、先行項目のいずれかに記載の結晶。

(項目7)

抗体 21B12 の結晶の作製方法であって、抗体 21B12 の溶液と、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、塩化ナトリウム、硫酸アンモニウム、酒石酸ナトリウムカリウム四水和物、タクシメート、クエン酸ナトリウム二水和物、酢酸ナトリウム三水和物、酒石酸ニアンモニウム、マロン酸ナトリウム、酢酸塩、酢酸カルシウム、カコジル酸塩、CHES、硫酸リチウム、塩化マグネシウム、酢酸亜鉛、塩化セシウム、リン酸アンモニウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、フッ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化アンモニウム、チオシアノ酸ナトリウム、チオシアノ酸カリウム、ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム及びギ酸アンモニウムから成る群から選択される塩を含む結晶化試薬とを、場合により約 6 ~ 約 8 の pH で組み合わせることを含む、前記方法。
(項目 8)

前記結晶化緩衝液中の塩の濃度が、約 0.1M ~ 約 1.0M である、項目 7 に記載の方法。
(項目 9)

前記結晶化緩衝液が、2-メチル-2,4-ペンタンジオール (MPD) またはポリエチレングリコール (PEG) をさらに含む、項目 7 に記載の方法。

(項目 10)

前記 MPD が、約 0.1% ~ 約 5.0% の濃度で存在する、項目 9 に記載の方法。

(項目 11)

前記 PEG が、約 400kDa ~ 約 20,000kDa の分子量を有する、項目 9 に記載の方法。

(項目 12)

前記 PEG が、0.1% ~ 約 5.0% の濃度で存在する、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

結晶が形成した後に前記結晶化緩衝液の少なくとも一部を除去することをさらに含む、項目 7 に記載の方法。

(項目 14)

結晶化緩衝液の前記部分が、遠心分離により除去される、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記結晶が、有機添加剤を含有する溶液中に置かれる、項目 13 に記載の方法。

(項目 16)

前記溶液への賦形剤の添加をさらに含む、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記賦形剤が、スクロース、トレハロース、及びソルビトールから成る群から選択される、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記有機添加剤が、エタノールまたはイソプロパノールである、項目 15 に記載の方法。

(項目 19)

形成した結晶を乾燥させることをさらに含む、項目 7 に記載の方法。

(項目 20)

前記結晶が、空気への曝露により、または真空への曝露により、または窒素ガスへの曝露により乾燥される、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

項目 7 に記載の方法により製造される 21B12 抗体結晶。

(項目 22)

抗体 21B12 の結晶製剤。

(項目 23)

100mg / ml 以上のタンパク質濃度での、抗体 21B12 の液体結晶製剤。

(項目 24)

前記結晶が、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、塩化ナトリウム、硫酸アンモニウム、酒石酸ナトリウムカリウム四水和物、タクシメート、クエン酸ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム、酢酸ナトリウム三水和物、酒石酸ニアンモニウム、マ

ロン酸ナトリウム、酢酸塩、酢酸カルシウム、カコジル酸塩、C H E S、硫酸リチウム、塩化マグネシウム、酢酸亜鉛、塩化セシウム、リン酸アンモニウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、フッ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化アンモニウム、チオシアノ酸ナトリウム、チオシアノ酸カリウム、ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム及びギ酸アンモニウムから成る群から選択される塩を含む、項目 22 または 23 に記載の結晶製剤。

(項目 25)

前記結晶が、約 20 μ m ~ 約 1 mm の長さ及び六角形の棒形状、ブロック形状またはこれらの混合物から成る群から選択される形態を有する、項目 24 に記載の結晶製剤。

(項目 26)

項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の結晶を含む、項目 22 または 31 に記載の結晶製剤。

(項目 27)

少なくとも 20 % の P E G 3350 沈殿剤を含む、項目 22 ~ 26 のいずれかに記載の結晶製剤。

(項目 28)

前記製剤のオスモル濃度が、約 180 ~ 約 420 mOsm / kg の範囲である、項目 27 に記載の結晶製剤。

(項目 29)

0.5 ~ 2 mL の体積での再構成用で、少なくとも 100 ~ 約 450 mg またはそれを超える 21B12 結晶を含む、容器。

(項目 30)

少なくとも 100 mg / mL の濃度で 21B12 結晶製剤を含む、容器。

(項目 31)

前記容器が、バイアル、シリンジまたは注射デバイスである、項目 29 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の容器。

(項目 32)

項目 22 に記載の結晶製剤の再構成方法であって、粉末を約 0.5 ~ 2 mL の滅菌希釈剤と接触させることを含む、前記方法。

(項目 33)

哺乳動物対象における血清 LDL コレステロールの低下方法または血清 LDL コレステロールのレベル増加と関連する障害の処置方法であって、先行項目のいずれかに記載の結晶または結晶製剤を、投薬前の血清 LDL コレステロールレベルと比較した場合に、前記対象における血清 LDL コレステロールレベルを低下させるのに効果的な量で投与することを含む、前記方法。