

【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 3 年 12 月 23 日 (2021.12.23)

【公表番号】特表 2021-506922 (P2021-506922A)

【公表日】令和 3 年 2 月 22 日 (2021.2.22)

【年通号数】公開・登録公報 2021-009

【出願番号】特願 2020-534482 (P2020-534482)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 Z N A E

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 9/19

A 6 1 P 35/02

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 11 月 12 日 (2021.11.12)

【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】

L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび緩衝液を含む医薬組成物であって、ここで緩衝液が酢酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液、クエン酸緩衝液、コハク酸緩衝液および T r i s 緩衝液からなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項 2】

酢酸緩衝液が酢酸 - 酢酸ナトリウム緩衝液から選択され、ヒスチジン緩衝液がヒスチジン - 塩酸緩衝液およびヒスチジン - 酢酸緩衝液からなる群から選択され、クエン酸緩衝液

がクエン酸 - クエン酸ナトリウム緩衝液であり、コハク酸緩衝液がコハク酸 - コハク酸ナトリウム緩衝液であり、好ましくは、緩衝液がヒスチジン - 塩酸緩衝液または酢酸 - 酢酸ナトリウム緩衝液である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度が 1 mg / ml ~ 9 0 mg / ml、好ましくは 4 0 mg / ml ~ 6 0 mg / ml、より好ましくは 5 0 mg / ml である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

緩衝液が約 5 . 0 ~ 6 . 5、好ましくは約 5 . 0 ~ 6 . 0 の p H を有する、請求項 1 ~ 3 の何れかに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

緩衝液の濃度が 5 mM ~ 3 0 mM、好ましくは 1 0 mM ~ 3 0 mM である、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

さらにアジュバントを含み、該アジュバントが糖類および界面活性剤からなる群から選択される 1 以上である、請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

糖類が二糖、好ましくはトレハロース、スクロース、マンニトールまたはソルビトール、より好ましくはスクロースである、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

スクロースの濃度が 3 0 mg / ml ~ 9 0 mg / ml、好ましくは 6 0 mg / ml ~ 9 0 mg / ml、より好ましくは 7 5 mg / ml である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

界面活性剤がポリソルベートであり、ここで、ポリソルベートがポリソルベート 8 0 およびポリソルベート 2 0 からなる群から選択される、好ましくはポリソルベート 8 0 である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0】

界面活性剤の濃度が 0 . 0 2 mg / ml ~ 0 . 8 mg / ml、好ましくは 0 . 2 mg / ml ~ 0 . 6 mg / ml、より好ましくは 0 . 3 mg / ml ~ 0 . 5 mg / ml である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 の何れかに記載の医薬組成物であって、次の i) または ii) に示す成分：

i) (a) 1 mg / ml ~ 9 0 mg / ml L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメント、(b) 5 mM ~ 3 0 mM 酢酸 - 酢酸ナトリウム緩衝液、p H は約 5 . 0 ~ 6 . 5、(c) 3 0 mg / ml ~ 9 0 mg / ml スクロースおよび (d) 0 . 0 2 mg / ml ~ 0 . 8 mg / ml ポリソルベート 8 0 ; または

ii) (a) 1 mg / ml ~ 9 0 mg / ml L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメント、(b) 5 mM ~ 3 0 mM ヒスチジン - 塩酸緩衝液、p H は約 5 . 0 ~ 6 . 5、(c) 3 0 mg / ml ~ 9 0 mg / ml スクロースまたはトレハロースおよび (d) 0 . 0 5 mg / ml ~ 0 . 6 mg / ml ポリソルベート 8 0

を含む、医薬組成物、好ましくは

(e) 4 0 mg / ml ~ 8 0 mg / ml L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメント、(f) 1 0 mM ~ 3 0 mM 酢酸 - 酢酸ナトリウム緩衝液、p H は約 5 . 2 ~ 5 . 8、(g) 7 0 mg / ml ~ 8 0 mg / ml スクロースおよび (h) 0 . 4 mg / ml ~ 0 . 5 mg / ml ポリソルベート 8 0

を含む；または

(e) 4 5 mg / ml ~ 6 0 mg / ml L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメント、(f) 1 0 mM ~ 3 0 mM ヒスチジン - 塩酸緩衝液、p H は約 5 . 5 ~ 6 . 0、(g) 6 0 mg / ml ~ 9 0 mg / ml スクロースまたはトレハロースおよび (h) 0 . 2 mg / ml ~ 0 . 6 mg / ml ポリソルベート 8 0

を含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

ヒト化LAG-3抗体は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、重鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号21、配列番号23、配列番号24または配列番号25の何れかに示すとおりであるかまたは該配列が配列番号21、配列番号23、配列番号24または配列番号25と少なくとも85%配列同一性を有する；および軽鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号22、配列番号26、配列番号27または配列番号28の何れかに示すとおりであるかまたは該配列が配列番号22、配列番号26、配列番号27または配列番号28と少なくとも85%配列同一性を有する、請求項1～11の何れかに記載の医薬組成物。

【請求項13】

(a) 1～90mg/ml LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメント、(b) 5mM～30mM 酢酸-酢酸緩衝液、pHは約5.0～6.5、(c) 30mg/ml～90mg/ml スクロースおよび(d) 0.02mg/ml～0.8mg/ml ポリソルベート80；

好ましくは：

(e) 40mg/ml～80mg/ml LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメント、(f) 10mM～30mM 酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液、pHは約5.2～5.8、(g) 70mg/ml～80mg/mlのスクロースおよび(h) 0.4mg/ml～0.5mg/ml ポリソルベート80；

より好ましくは：

(i) 約50mg/ml LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメント、(j) 10mM 酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液、pHは約5.5、(k) 約75mg/ml スクロースおよび(l) 約0.4mg/ml ポリソルベート80

を含む、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

ヒト化LAG-3抗体が次に示す重鎖可変領域および軽鎖可変領域の組み合わせ：

- 1) 配列番号21の重鎖可変領域および配列番号22の軽鎖可変領域；
- 2) 配列番号21の重鎖可変領域および配列番号26の軽鎖可変領域；
- 3) 配列番号21の重鎖可変領域および配列番号27の軽鎖可変領域；
- 4) 配列番号21の重鎖可変領域および配列番号28の軽鎖可変領域；
- 5) 配列番号23の重鎖可変領域および配列番号22の軽鎖可変領域；
- 6) 配列番号23の重鎖可変領域および配列番号26の軽鎖可変領域；
- 7) 配列番号23の重鎖可変領域および配列番号27の軽鎖可変領域；
- 8) 配列番号23の重鎖可変領域および配列番号28の軽鎖可変領域；
- 9) 配列番号24の重鎖可変領域および配列番号22の軽鎖可変領域；
- 10) 配列番号24の重鎖可変領域および配列番号26の軽鎖可変領域；
- 11) 配列番号24の重鎖可変領域および配列番号27の軽鎖可変領域；
- 12) 配列番号24の重鎖可変領域および配列番号28の軽鎖可変領域；
- 13) 配列番号25の重鎖可変領域および配列番号22の軽鎖可変領域；
- 14) 配列番号25の重鎖可変領域および配列番号26の軽鎖可変領域；
- 15) 配列番号25の重鎖可変領域および配列番号27の軽鎖可変領域；および
- 16) 配列番号25の重鎖可変領域および配列番号28の軽鎖可変領域

を含む、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

ヒト化LAG-3抗体が重鎖定常領域および軽鎖定常領域を含み、ここで、重鎖定常領域は好ましくは配列番号38に示され、軽鎖定常領域が好ましくは配列番号39に示される、請求項12～14の何れかに記載の医薬組成物。

【請求項16】

ヒト化LAG-3抗体の重鎖アミノ酸配列が配列番号40に示すとおりであるかまたは該配列が配列番号40と少なくとも95%配列同一性を有し、軽鎖アミノ酸配列が配列番号41に示すとおりであるかまたは該配列が配列番号41と少なくとも95%配列同一性を有する、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

ヒト化 L A G - 3 抗体が重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、重鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号 29、配列番号 31、配列番号 32 または配列番号 33 の何れかに示すとおりであるかまたは該配列が配列番号 29、配列番号 31、配列番号 32 または配列番号 33 と少なくとも 85 % 配列同一性を有する；および軽鎖可変領域のアミノ酸配列が配列番号 30、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36 または配列番号 37 の何れかに示すとおりであるかまたは該配列が配列番号 30、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36 または配列番号 37 と少なくとも 85 % 配列同一性を有する、請求項 1 ~ 11 の何れかに記載の医薬組成物。

【請求項 18】

(a) 1 mg / ml ~ 90 mg / ml L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメント、(b) 5 mM ~ 30 mM ヒスチジン - 塩酸緩衝液、pH は約 5.0 ~ 6.5、(c) 30 mg / ml ~ 90 mg / ml スクロースまたはトレハロースおよび (d) 0.05 mg / ml ~ 0.6 mg / ml ポリソルベート 80

を含む；好ましくは

(e) 45 mg / ml ~ 60 mg / ml L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメント、(f) 約 10 mM ~ 30 mM ヒスチジン - 塩酸緩衝液、pH は約 5.5 ~ 6.0、(g) 60 mg / ml ~ 90 mg / ml スクロースまたはトレハロースおよび (h) 0.2 mg / ml ~ 0.6 mg / ml ポリソルベート 80

を含む；より好ましくは：

(i) 約 50 mg / ml L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメント、(j) 10 mM ヒスチジン - 塩酸緩衝液、pH は約 6.0、(k) 約 75 mg / ml スクロース、(l) 約 0.3 mg / ml ポリソルベート 80

を含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

ヒト化 L A G - 3 抗体が次に示す重鎖可変領域および軽鎖可変領域の組み合わせ：

- 1) 配列番号 29 の重鎖可変領域および配列番号 30 の軽鎖可変領域；
- 2) 配列番号 29 の重鎖可変領域および配列番号 34 の軽鎖可変領域；
- 3) 配列番号 29 の重鎖可変領域および配列番号 35 の軽鎖可変領域；
- 4) 配列番号 29 の重鎖可変領域および配列番号 36 の軽鎖可変領域；
- 5) 配列番号 29 の重鎖可変領域および配列番号 37 の軽鎖可変領域；
- 6) 配列番号 31 の重鎖可変領域および配列番号 30 の軽鎖可変領域；
- 7) 配列番号 31 の重鎖可変領域および配列番号 34 の軽鎖可変領域；
- 8) 配列番号 31 の重鎖可変領域および配列番号 35 の軽鎖可変領域；
- 9) 配列番号 31 の重鎖可変領域および配列番号 36 の軽鎖可変領域；
- 10) 配列番号 31 の重鎖可変領域および配列番号 37 の軽鎖可変領域；
- 11) 配列番号 32 の重鎖可変領域および配列番号 30 の軽鎖可変領域；
- 12) 配列番号 32 の重鎖可変領域および配列番号 34 の軽鎖可変領域；
- 13) 配列番号 32 の重鎖可変領域および配列番号 35 の軽鎖可変領域；
- 14) 配列番号 32 の重鎖可変領域および配列番号 36 の軽鎖可変領域；
- 15) 配列番号 32 の重鎖可変領域および配列番号 37 の軽鎖可変領域；
- 16) 配列番号 33 の重鎖可変領域および配列番号 30 の軽鎖可変領域；
- 17) 配列番号 33 の重鎖可変領域および配列番号 34 の軽鎖可変領域；
- 18) 配列番号 33 の重鎖可変領域および配列番号 35 の軽鎖可変領域；
- 19) 配列番号 33 の重鎖可変領域および配列番号 36 の軽鎖可変領域；および
- 20) 配列番号 33 の重鎖可変領域および配列番号 37 の軽鎖可変領域

を含む、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

ヒト化 L A G - 3 抗体が重鎖定常領域および軽鎖定常領域を含み、ここで、重鎖定常領域が好ましくは配列番号 38 に示され、軽鎖定常領域が好ましくは配列番号 39 に示される、請求項 17 ~ 19 の何れかに記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

ヒト化 L A G - 3 抗体の重鎖アミノ酸配列が配列番号 4 2 に示すとおりであるかまたは該配列が配列番号 4 2 と少なくとも 9 5 % 配列同一性を有し、軽鎖アミノ酸配列が配列番号 4 3 に示すとおりであるかまたは該配列が配列番号 4 3 と少なくとも 9 5 % 配列同一性を有する、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントと緩衝液を混合することを含み、ここで、該緩衝液が酢酸 - 酢酸ナトリウム緩衝液、ヒスチジン - 塩酸緩衝液、クエン酸 - クエン酸ナトリウム緩衝液、コハク酸 - コハク酸ナトリウム緩衝液および T r i s 緩衝液、好ましくは酢酸 - 酢酸ナトリウム緩衝液またはヒスチジン - 塩酸緩衝液からなる群から選択される、請求項 1 ~ 2 1 の何れかに記載の医薬組成物を製造する方法。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 1 の何れかに記載の医薬組成物を凍結乾燥する工程を含む、L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントを含む凍結乾燥製剤を製造する方法。

【請求項 2 4】

凍結乾燥が前凍結、一次乾燥および二次乾燥の工程を順次含む、請求項 2 3 に記載の L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントを含む凍結乾燥製剤を製造する方法。

【請求項 2 5】

一次乾燥が - 5 ~ - 2 0 、好ましくは - 1 0 の温度で実施される、請求項 2 4 に記載の L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントを含む凍結乾燥製剤を製造する方法。

【請求項 2 6】

請求項 2 3 ~ 2 5 の何れかに記載の方法により製造された、L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントを含む凍結乾燥製剤。

【請求項 2 7】

凍結乾燥製剤が請求項 1 ~ 2 1 の何れかに記載の医薬組成物を得るために再構成され得ることを特徴とする、L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントを含む凍結乾燥製剤。

【請求項 2 8】

請求項 2 6 または 2 7 に記載の凍結乾燥製剤を再構成する工程を含み、ここで、再構成のための溶媒が好ましくは注射用水である、L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントを含む再構成溶液を製造する方法。

【請求項 2 9】

請求項 2 8 に記載の方法により製造される、L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントを含む再構成溶液。

【請求項 3 0】

次の成分：

i) (a) 4 0 mg / ml ~ 8 0 mg / ml L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメント、(b) 1 0 mM ~ 3 0 mM 酢酸 - 酢酸ナトリウム緩衝液、p H は約 5 . 2 ~ 5 . 8 、(c) 7 0 mg / ml ~ 8 0 mg / ml スクロースおよび(d) 0 . 4 mg / ml ~ 0 . 5 mg / ml ポリソルベート 8 0 ; または

ii) (a) 4 5 mg / ml ~ 6 0 mg / ml L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメント、(b) 1 0 mM ~ 3 0 mM ヒスチジン - 塩酸緩衝液、p H は約 5 . 5 ~ 6 . 0 、(c) 6 0 mg / ml ~ 9 0 mg / ml スクロースまたはトレハロースおよび(d) 0 . 2 mg / ml ~ 0 . 6 mg / ml ポリソルベート 8 0

を含む、請求項 2 9 に記載の L A G - 3 抗体または抗原結合フラグメントを含む再構成溶液。

【請求項 3 1】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 2 1 の何れかに記載の医薬組成物または請求項 2 6 または 2 7 に記載の凍結乾燥製剤または請求項 2 9 または 3 0 に記載の再構成溶液。

【請求項 3 2】

L A G - 3 と関連する疾患または状態の処置用医薬の製造のための請求項 1 ~ 2 1 の何れかに記載の医薬組成物または請求項 2 6 または 2 7 に記載の凍結乾燥製剤または請求項 2 9 または 3 0 に記載の再構成溶液の使用であって、ここで、該疾患または状態が病原性 T 細胞が関与する疾患または状態、好ましくは癌であり、該癌が卵巣癌、黒色腫、前立腺癌、腸癌、胃癌、食道癌、乳癌、肺癌、腎臓癌、脾臓癌、子宮癌、肝臓癌、膀胱癌、子宮頸癌、口腔癌、脳癌、精巣癌、皮膚癌、甲状腺癌ならびに骨髓腫、慢性および急性白血病を含む血液系腫瘍からなる群から選択される、使用。

【請求項 3 3】

治療有効量の請求項 1 ~ 2 1 の何れかに記載の医薬組成物または請求項 2 6 または 2 7 に記載の凍結乾燥製剤または請求項 2 9 または 3 0 に記載の再構成溶液を、それを必要とする患者に投与することを含む、L A G - 3 と関連する疾患または状態を処置または予防する方法であって、ここで、疾患または状態が病原性 T 細胞が関与する疾患または状態、好ましくは癌であり、該癌が卵巣癌、黒色腫、前立腺癌、腸癌、胃癌、食道癌、乳癌、肺癌、腎臓癌、脾臓癌、子宮癌、肝臓癌、膀胱癌、子宮頸癌、口腔癌、脳癌、精巣癌、皮膚癌、甲状腺癌ならびに骨髓腫、慢性および急性白血病を含む血液系腫瘍からなる群から選択される、方法。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 2 1 の何れかに記載の医薬組成物または請求項 2 6 または 2 7 に記載の凍結乾燥製剤または請求項 2 9 または 3 0 に記載の再構成溶液を含む容器を含む、製品。