

【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4年3月30日(2022.3.30)

【国際公開番号】WO2019/199476

【公表番号】特表2021-521119(P2021-521119A)

【公表日】令和3年8月26日(2021.8.26)

【出願番号】特願2020-555099(P2020-555099)

【国際特許分類】

C 0 7 K 1 6 / 2 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

C 0 7 K 1 / 3 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

10

【F I】

C 0 7 K 1 6 / 2 4

C 0 7 K 1 / 3 4

【手続補正書】

【提出日】令和4年3月22日(2022.3.22)

【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

20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

タンパク質を含む組成物を調製する方法であって、

目的のタンパク質を含む調製物であって、前記タンパク質及び1つ以上の不純物を含む試料を精製プロセスに供した後に得られる調製物を提供する工程と、

最終限外濾過及び透析濾過操作前に前記調製物のpHを目標pHに調整する工程と、

前記タンパク質を含む組成物を前記最終限外濾過及び透析濾過操作から得る工程と

を含み、前記目標pHは、前記最終限外濾過及び透析濾過操作から得られる、前記タンパク質を含む前記組成物のpH又はその近傍である、方法。

30

【請求項2】

前記pHは、pH調整剤を使用して調製される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記pH調整剤は、酸、塩基又は緩衝液である、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

(a) 前記酸は、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ホウ酸、カンファースルホン酸、クエン酸、カプリル酸、ギ酸、グルタミン酸、塩酸、臭化水素酸、ヒドロキシ酸、ヒアルロン酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、硝酸、リン酸、プロピオン酸、硫酸、スルホン酸、トラネキサム酸及び酒石酸からなる群から選択され、必要に応じて、乳酸、ヒドロキシ酸又はヒアルロン酸である；

40

(b) 前記塩基は、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、水酸化カルシウム、エタノールアミン、リシン、メグルミン、ポリリシン、水酸化カリウム、重炭酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム及びトリエタノールアミンからなる群から選択される；あるいは

(c) 前記緩衝液は、酢酸緩衝液、アスパラギン酸緩衝液、アスコルビン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、安息香酸緩衝液、炭酸緩衝液、クエン酸緩衝液、グリシン緩衝液、H E P E S緩衝液、M O P S緩衝液、M E S緩衝液、N - ( 2 - アセトアミド ) イミノニ酢酸 ( A D A ) 緩衝液、ヒスチジン緩衝液、乳酸緩衝液、リン酸緩衝液、コハク酸緩衝液、トリス

50

緩衝液、ピス - トリス緩衝液及び酒石酸緩衝液からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記目標 pH は、約 pH 4 . 0 ~ 約 pH 7 . 0、必要に応じて、約 pH 4 . 0 ~ 約 pH 6 . 0 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記調製物中の前記タンパク質を目標濃度に濃縮する工程をさらに含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記濃縮工程は、( a ) 前記 pH 調整工程前に又は ( b ) 前記 pH 調整工程後及び前記最終 UF / DF 操作前に行われる、請求項 6 に記載の方法。 10

【請求項 8】

前記最終限外濾過及び透析濾過操作は、緩衝液を実質的に含まない媒体を使用して行われる、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記最終限外濾過及び透析濾過操作から得られる前記組成物は、前記タンパク質を約 4 0 m g / m L ~ 約 2 0 0 m g / m L の濃度で含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記最終限外濾過及び透析濾過操作は、緩衝液を必要に応じて 2 m M ~ 約 3 0 0 m M の濃度で含む媒体を使用して行われる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 11】

( a ) 前記最終限外濾過及び透析濾過操作から得られる前記組成物は、前記タンパク質を約 1 m g / m L ~ 約 2 0 0 m g / m L の濃度で含む；

( b ) 前記媒体は、緩衝液を 2 m M ~ 1 0 m M の濃度で含み、前記限外濾過及び透析濾過操作から得られる前記組成物は、前記タンパク質を約 1 m g / m L ~ 約 5 0 m g / m L の濃度で含む；又は

( c ) 前記媒体は、緩衝液であって、前記緩衝液の緩衝能範囲外の pH における緩衝液を含み、前記限外濾過及び透析濾過操作から得られる前記組成物は、前記タンパク質を約 1 m g / m L ~ 約 5 0 m g / m L の濃度で含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記精製プロセスは、以下の工程：遠心分離、精密濾過、T F F、ウイルス不活化、アフィニティークロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、限外濾過、透析濾過、S P T F F、深層濾過及び混合モードクロマトグラフィーの 1 つ以上を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 13】

( a ) 前記精製プロセスは、ウイルス濾過工程と、以下の工程：遠心分離、精密濾過、T F F、ウイルス不活化、アフィニティークロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、混合モードクロマトグラフィー、限外濾過、透析濾過、S P T F F 及び深層濾過の 1 つ以上とを含み、前記調製物は、前記ウイルス濾過工程から得られる； 40

( b ) 前記精製プロセスは、陽イオン交換クロマトグラフィー工程と、以下の工程：遠心分離、精密濾過、T F F、ウイルス不活化、アフィニティークロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、混合モードクロマトグラフィー、限外濾過、透析濾過、S P T F F、ウイルス濾過及び深層濾過の 1 つ以上とを含み、前記調製物は、前記陽イオン交換クロマトグラフィー工程から得られる；

( c ) 前記精製プロセスは、陰イオン交換クロマトグラフィー工程と、以下の工程：遠心分離、精密濾過、T F F、ウイルス不活化、アフィニティークロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、混合モードクロマトグラフィー、限外濾過、透析濾過、S P T F F、ウイルス濾過及び深層濾過の 1 つ以上と 50

を含み、前記調製物は、前記陰イオン交換クロマトグラフィー工程から得られる；

(d) 前記精製プロセスは、疎水性相互作用クロマトグラフィー工程と、以下の工程：遠心分離、精密濾過、TFF、ウイルス不活化、アフィニティークロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、混合モードクロマトグラフィー、限外濾過、透析濾過、SPTFF、ウイルス濾過及び深層濾過の1つ以上とを含み、前記調製物は、前記疎水性相互作用クロマトグラフィー工程から得られる；又は

(e) 前記精製プロセスは、混合モードクロマトグラフィー工程と、以下の工程：遠心分離、精密濾過、TFF、ウイルス不活化、アフィニティークロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、限外濾過、透析濾過、SPTFF、ウイルス濾過及び深層濾過の1つ以上とを含み、前記調製物は、前記混合モードクロマトグラフィー工程から得られる、請求項12に記載の方法。

10

#### 【請求項14】

前記調製物に安定剤を添加する工程をさらに含み、必要に応じて、前記安定剤は、アミノ酸、糖、ポリオール、抗酸化剤、キレート剤、脂質又は脂質誘導体、塩、ポリマー、不活性タンパク質、界面活性剤及び水混和性共溶媒から選択される1つ以上である、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項15】

(a) 前記アミノ酸は、ヒスチジン、アルギニン、グリシン、メチオニン、アラニン、アスパラギン酸、塩酸リシン、プロリン、リシン、サルコシン、ガンマ-アミノ酪酸及びグルタミン酸から選択される1つ以上である；

20

(b) 前記抗酸化剤は、アスコルビン酸、グルタチオン、ビタミンE及びポリ(エチレンジイミン)から選択される1つ以上である；

(c) 前記糖は、スクロース、トレハロース、キシリトール、マルトース、デキストロース、グルコース、ラフィノース及びラクトースから選択される1つ以上である；

(d) 前記ポリオールは、糖アルコール、グリセロール、エリトリトール、カプリレート、トリプトファネート及びサルコシンから選択される1つ以上である；

(e) 前記ポリマーは、ゼラチン、ヒアルロン酸、ポリビニルピロリドン(PVP)、乳酸-グリコール酸共重合体(PLGA)、ポリアクリル酸(PAA)、Amphipol A8-35、PAA5-25C8-40C3、ポリエチレングリコール(PEG)、ヒドロキシエチル(heta)デンプン、硫酸化多糖、ポリアミノ酸、デキストラン、ジエチルアミノエチルデキストラン、ヒドロキシプロピル-ベータ-シクロデキストリン、スルホブチルエーテル-ベータ-シクロデキストリン、ポリエチレンジイミン(PEI)及びカルボキシメチルセルロースから選択される1つ以上である；

30

(f) 前記不活性タンパク質は、HSA、BSA及び組換えHAから選択される1つ以上である；

(g) 前記キレート剤は、EDTA、DPTA、クエン酸、六リン酸塩及びチオグリコール酸から選択される1つ以上である；

(h) 前記塩は、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム、チオシアン酸ナトリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、乳酸カルシウム及び塩酸グアニジンから選択される1つ以上である；

40

(i) 前記界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ポロキサマー、PEGドデシルエーテル及びPEGtertオクチルフェニルエーテルから選択される1つ以上である；

(j) 前記水混和性共溶媒は、DMSO、DMF、DMA及びCSAから選択される1つ以上である；あるいは

(k) 前記脂質又は脂質誘導体は、脂肪酸(例えば、オレイン酸)、リン脂質及びリン脂質誘導体、リン酸DEA、セチルリン酸DEA、オレス-10リン酸、オレス-10、マンノシルグリセレート、ポリドカノール、コール酸スルホベタイン及びC12~15アルコールベンゾエートの1つ以上である、請求項14に記載の方法。

50

## 【請求項 16】

前記タンパク質は、以下のタンパク質：エタネルセプト、アフリベルセプト、アダリムマブ、エボエチンアルファ、ダルベポエチンアルファ、フィルグラスチム、ベグフィルグラスチム、ベバシズマブ、セツキシマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、エクリズマブ、トラスツズマブ、エボロクマブ、デノスマブ、ロモソズマブ、エレヌマブ、プリナツモマブ及び B i T E 抗体コンストラクトのいずれか 1 つである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 17】

前記 B i T E 抗体コンストラクトは、プリナツモマブ、抗 C D 3 3 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 E G F R v I I I 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 D L L 3 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 C D 1 9 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 M S L N 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 C D H 1 9 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 F L T 3 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 D L L 3 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 C D H 3 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 C D 7 0 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 P S M A 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト又は抗 B C M A 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクトである、請求項 16 に記載の方法。

10

## 【請求項 18】

前記限外濾過及び透析濾過操作は、約 2 5 ~ 約 5 0 、約 2 5 ~ 約 4 0 又は約 3 0 ~ 約 4 0 の温度で行われる、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

20

## 【請求項 19】

前記最終限外濾過及び透析濾過操作から得られる前記組成物は、前記 p H 調整工程なしで同じ方法によって調製された組成物と比較してより安定である、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

30

一実施形態では、本明細書に開示する方法において使用することができるタンパク質は、治療用タンパク質である。一実施形態では、タンパク質は、以下のタンパク質のいずれか 1 つである：エタネルセプト、アフリベルセプト、アダリムマブ、エボエチンアルファ、ダルベポエチンアルファ、フィルグラスチム、ベグフィルグラスチム、ベバシズマブ、セツキシマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、エクリズマブ、トラスツズマブ、エボロクマブ、デノスマブ、ロモソズマブ、エレヌマブ、プリナツモマブ、抗 C D 3 3 及び抗 C D 3 B i T E 、抗 E G F R v I I I 及び抗 C D 3 B i T E 、抗 D L 3 及び抗 C D 3 B i T E 並びに抗 B C M A 及び抗 C D 3 B i T E 。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

40

タンパク質を含む組成物を調製する方法であって、  
目的のタンパク質を含む調製物であって、前記タンパク質及び 1 つ以上の不純物を含む試料を精製プロセスに供した後に得られる調製物を提供する工程と、  
最終限外濾過及び透析濾過操作前に前記調製物の p H を目標 p H に調整する工程と、  
前記タンパク質を含む組成物を前記最終限外濾過及び透析濾過操作から得る工程と  
を含み、前記目標 p H は、前記最終限外濾過及び透析濾過操作から得られる、前記タンパク質を含む前記組成物の p H 又はその近傍である、方法。

(項目 2)

前記 p H は、p H 調整剤を使用して調製される、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

50

前記 pH 調整剤は、酸、塩基又は緩衝液である、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記酸は、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ホウ酸、カンファースルホン酸、クエン酸、カプリル酸、ギ酸、グルタミン酸、塩酸、臭化水素酸、ヒドロキシ酸、ヒアルロン酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、硝酸、リン酸、プロピオン酸、硫酸、スルホン酸、トラネキサム酸及び酒石酸からなる群から選択される、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記酸は、乳酸、ヒドロキシ酸及びヒアルロン酸からなる群から選択される、項目 4 に記載の方法。

(項目 6)

前記塩基は、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、水酸化カルシウム、エタノールアミン、リシン、メグルミン、ポリリシン、水酸化カリウム、重炭酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム及びトリエタノールアミンからなる群から選択される、項目 3 に記載の方法。

(項目 7)

前記緩衝液は、酢酸緩衝液、アスパラギン酸緩衝液、アスコルビン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、安息香酸緩衝液、炭酸緩衝液、クエン酸緩衝液、グリシン緩衝液、H E P E S 緩衝液、M O P S 緩衝液、M E S 緩衝液、N - ( 2 - アセトアミド ) イミノ二酢酸 ( A D A ) 緩衝液、ヒスチジン緩衝液、乳酸緩衝液、リン酸緩衝液、コハク酸緩衝液、トリス緩衝液、ビス - トリス緩衝液及び酒石酸緩衝液からなる群から選択される、項目 3 に記載の方法。

(項目 8)

前記目標 pH は、約 pH 4 . 0 ~ 約 pH 7 . 0 である、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記目標 pH は、約 pH 4 . 0 ~ 約 pH 6 . 0 である、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記調製物中の前記タンパク質を目標濃度に濃縮する工程をさらに含む、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記濃縮工程は、前記 pH 調整工程前に行われる、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記濃縮工程は、前記 pH 調整工程後及び前記最終 U F D F 操作前に行われる、項目 10 に記載の方法。

(項目 13)

前記最終限外濾過及び透析濾過操作は、緩衝液を実質的に含まない媒体を使用して行われる、項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 14)

前記最終限外濾過及び透析濾過操作から得られる前記組成物は、前記タンパク質を約 4 0 m g / m L ~ 約 2 0 0 m g / m L の濃度で含む、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記最終限外濾過及び透析濾過操作は、緩衝液を含む媒体を使用して行われる、項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

前記媒体は、緩衝液を 2 m M ~ 約 3 0 0 m M の濃度で含む、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記最終限外濾過及び透析濾過操作から得られる前記組成物は、前記タンパク質を約 1 m g / m L ~ 約 2 0 0 m g / m L の濃度で含む、項目 15 又は 16 に記載の方法。

10

20

30

40

50

( 項目 1 8 )

前記媒体は、緩衝液を 2 m M ~ 1 0 m M の濃度で含み、前記限外濾過及び透析濾過操作から得られる前記組成物は、前記タンパク質を約 1 m g / m L ~ 約 5 0 m g / m L の濃度で含む、項目 1 5 に記載の方法。

( 項目 1 9 )

前記媒体は、緩衝液であって、前記緩衝液の緩衝能範囲外の p H における緩衝液を含み、前記限外濾過及び透析濾過操作から得られる前記組成物は、前記タンパク質を約 1 m g / m L ~ 約 5 0 m g / m L の濃度で含む、項目 1 5 に記載の方法。

( 項目 2 0 )

前記精製プロセスは、以下の工程：遠心分離、精密濾過、T F F、ウイルス不活化、アフィニティークロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、限外濾過、透析濾過、S P T F F、深層濾過及び混合モードクロマトグラフィーの 1 つ以上を含む、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

10

( 項目 2 1 )

前記精製プロセスは、ウイルス濾過工程と、以下の工程：遠心分離、精密濾過、T F F、ウイルス不活化、アフィニティークロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、混合モードクロマトグラフィー、限外濾過、透析濾過、S P T F F 及び深層濾過の 1 つ以上とを含み、前記調製物は、前記ウイルス濾過工程から得られる、項目 2 0 に記載の方法。

20

( 項目 2 2 )

前記精製プロセスは、陽イオン交換クロマトグラフィー工程と、以下の工程：遠心分離、精密濾過、T F F、ウイルス不活化、アフィニティークロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、混合モードクロマトグラフィー、限外濾過、透析濾過、S P T F F、ウイルス濾過及び深層濾過の 1 つ以上とを含み、前記調製物は、前記陽イオン交換クロマトグラフィー工程から得られる、項目 2 0 に記載の方法。

( 項目 2 3 )

前記精製プロセスは、陰イオン交換クロマトグラフィー工程と、以下の工程：遠心分離、精密濾過、T F F、ウイルス不活化、アフィニティークロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、混合モードクロマトグラフィー、限外濾過、透析濾過、S P T F F、ウイルス濾過及び深層濾過の 1 つ以上とを含み、前記調製物は、前記陰イオン交換クロマトグラフィー工程から得られる、項目 2 0 に記載の方法。

30

( 項目 2 4 )

前記精製プロセスは、疎水性相互作用クロマトグラフィー工程と、以下の工程：遠心分離、精密濾過、T F F、ウイルス不活化、アフィニティークロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、混合モードクロマトグラフィー、限外濾過、透析濾過、S P T F F、ウイルス濾過及び深層濾過の 1 つ以上とを含み、前記調製物は、前記疎水性相互作用クロマトグラフィー工程から得られる、項目 2 0 に記載の方法。

40

( 項目 2 5 )

前記精製プロセスは、混合モードクロマトグラフィー工程と、以下の工程：遠心分離、精密濾過、T F F、ウイルス不活化、アフィニティークロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、限外濾過、透析濾過、S P T F F、ウイルス濾過及び深層濾過の 1 つ以上とを含み、前記調製物は、前記混合モードクロマトグラフィー工程から得られる、項目 2 0 に記載の方法。

( 項目 2 6 )

前記調製物に安定剤を添加する工程をさらに含む、項目 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載

50

の方法。

(項目 27)

前記安定剤は、アミノ酸、糖、ポリオール、抗酸化剤、キレート剤、脂質又は脂質誘導体、塩、ポリマー、不活性タンパク質、界面活性剤及び水混和性共溶媒から選択される1つ以上である、項目 26 に記載の方法。

(項目 28)

前記アミノ酸は、ヒスチジン、アルギニン、グリシン、メチオニン、アラニン、アスパラギン酸、塩酸リシン、プロリン、リシン、サルコシン、ガンマ - アミノ酪酸及びグルタミン酸から選択される1つ以上である、項目 27 に記載の方法。

(項目 29)

前記抗酸化剤は、アスコルビン酸、グルタチオン、ビタミン E 及びポリ(エチレンイミン)から選択される1つ以上である、項目 27 に記載の方法。

(項目 30)

前記糖は、スクロース、トレハロース、キシリトール、マルトース、デキストロース、グルコース、ラフィノース及びラクトースから選択される1つ以上である、項目 27 に記載の方法。

(項目 31)

前記ポリオールは、糖アルコール、グリセロール、エリトリトール、カプリレート、トリプトファン及びサルコシンから選択される1つ以上である、項目 27 に記載の方法。

(項目 32)

前記ポリマーは、ゼラチン、ヒアルロン酸、ポリビニルピロリドン(PVP)、乳酸 - グリコール酸共重合体(PLGA)、ポリアクリル酸(PAA)、Amphipol A8 - 35、PAA5 - 25C8 - 40C3、ポリエチレングリコール(PEG)、ヒドロキシエチル(heta)デンプン、硫酸化多糖、ポリアミノ酸、デキストラン、ジエチルアミノエチルデキストラン、ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン、スルホブチルエーテル - ベータ - シクロデキストリン、ポリエチレンイミン(PEI)及びカルボキシメチルセルロースから選択される1つ以上である、項目 27 に記載の方法。

(項目 33)

前記不活性タンパク質は、HSA、BSA及び組換えHAから選択される1つ以上である、項目 27 に記載の方法。

(項目 34)

前記キレート剤は、EDTA、DPTA、クエン酸、六リン酸塩及びチオグリコール酸から選択される1つ以上である、項目 27 に記載の方法。

(項目 35)

前記塩は、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム、チオシアン酸ナトリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、乳酸カルシウム及び塩酸グアニジンから選択される1つ以上である、項目 27 に記載の方法。

(項目 36)

前記界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ポロキサマー、PEGドデシルエーテル及びPEGtertオクチルフェニルエーテルから選択される1つ以上である、項目 27 に記載の方法。

(項目 37)

前記水混和性共溶媒は、DMSO、DMF、DMA及びCSAから選択される1つ以上である、項目 27 に記載の方法。

(項目 38)

前記脂質又は脂質誘導体は、脂肪酸(例えば、オレイン酸)、リン脂質及びリン脂質誘導体、リン酸DEA、セチルリン酸DEA、オレス - 10リン酸、オレス - 10、マンノシルグリセレート、ポリドカノール、コール酸スルホベタイン及びC12 ~ 15アルコールベンゾエートの1つ以上である、項目 27 に記載の方法。

10

20

30

40

50

( 項目 3 9 )

前記タンパク質は、以下のタンパク質：エタネルセプト、アフリベルセプト、アダリムマブ、エボエチンアルファ、ダルベポエチンアルファ、フィルグラスチム、ペグフィルグラスチム、ベバシズマブ、セツキシマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、エクリズマブ、トラスツズマブ、エボロクマブ、デノスマブ、ロモソズマブ、エレヌマブ、プリナツモマブ及び B i T E 抗体コンストラクトのいずれか 1 つである、項目 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 0 )

前記 B i T E 抗体コンストラクトは、プリナツモマブ、抗 C D 3 3 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 E G F R v I I I 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 D L L 3 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 C D 1 9 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 M S L N 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 C D H 1 9 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 F L T 3 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 D L L 3 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 C D H 3 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 C D 7 0 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト、抗 P S M A 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクト又は抗 B C M A 及び抗 C D 3 B i T E 抗体コンストラクトである、項目 3 9 に記載の方法。

( 項目 4 1 )

前記限外濾過及び透析濾過操作は、約 2 5 ~ 約 5 0 の温度で行われる、項目 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 2 )

前記限外濾過及び透析濾過操作は、約 2 5 ~ 約 4 0 の温度で行われる、項目 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 3 )

前記限外濾過及び透析濾過操作は、約 3 0 ~ 約 4 0 の温度で行われる、項目 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 4 )

前記最終限外濾過及び透析濾過操作から得られる前記組成物は、前記タンパク質を含む医薬製剤である、項目 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 5 )

前記最終限外濾過及び透析濾過操作から得られる前記組成物は、前記タンパク質を含む原薬である、項目 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 6 )

前記最終限外濾過及び透析濾過操作から得られる前記組成物は、前記 p H 調整工程なしで同じ方法によって調製された組成物と比較してより安定である、項目 1 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50