

【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26年6月19日 (2014.6.19)

【公開番号】特開2014-77000(P2014-77000A)

【公開日】平成26年5月1日 (2014.5.1)

【年通号数】公開・登録公報2014-022

【出願番号】特願2013-252725(P2013-252725)

【国際特許分類】

C 0 7 K 1/18 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 1/18 Z N A

A 6 1 K 39/395 B

A 6 1 K 39/395 K

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 27/02

【手続補正書】

【提出日】平成26年4月11日 (2014.4.11)

【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】

単離されたヒト抗 T N F I g G 抗体またはその抗原結合部分、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、

前記組成物は実質的にプロカテプシン L を含まず、

前記抗 T N F 抗体またはその抗原結合部分は、配列番号 3 のアミノ酸配列、又は位置 1、4、5、7 若しくは 8 において、単一のアラニン置換によって配列番号 3 から修飾されたアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 ドメイン；配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2 ドメイン；並びに配列番号 7 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1 ドメインを含む軽鎖可変領域を含み；

配列番号 4 のアミノ酸配列、又は位置 2、3、4、5、6、8、9、10 若しくは 11 において、単一のアラニン置換によって配列番号 4 から修飾されたアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3 ドメイン；配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2 ドメイン；並びに配

列番号 8 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 ドメインを含む重鎖可変領域を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記組成物が、カテプシン L 速度論アッセイによって測定されるとき、検出し得るカテプシン L 活性を含まない、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記組成物が検出し得るプロカテプシンを含まない、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

プロカテプシン L が減少した抗体調製物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、前記調製物は単離されたヒト抗 T N F 抗体又はその抗原結合部分を含み、前記ヒト抗 T N F 抗体又はその抗原結合部分は、

配列番号 3 のアミノ酸配列、又は位置 1、4、5、7 若しくは 8 において、単一のアラニン置換によって配列番号 3 から修飾されたアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 ドメイン；配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2 ドメイン；並びに配列番号 7 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1 ドメインを含む軽鎖可変領域を含み；

配列番号 4 のアミノ酸配列、又は位置 2、3、4、5、6、8、9、10 若しくは 11 において、単一のアラニン置換によって配列番号 4 から修飾されたアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3 ドメイン；配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2 ドメイン；並びに配列番号 8 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 ドメインを含む重鎖可変領域を含み、

前記調製物は、

(a) ヒト抗 T N F 抗体またはその抗原結合部分及び少なくとも一つの H C P を含む混合物を平衡緩衝液中の陽イオン交換樹脂に適用し、ここで樹脂 1 リットル当たり 30 g を超えるタンパク質を適用する工程、

(b) 複数回の洗浄工程により、陽イオン交換樹脂から H C P を洗浄する工程、

(c) 溶出緩衝液を用いて前記ヒト抗 T N F 抗体又はその抗原結合部分を陽イオン交換樹脂から溶出させて第一溶出物を形成する工程、

(d) 第一溶出物をウイルス不活化ステップで処理する工程、

(e) ウイルス不活化調製物を陰イオン交換樹脂に適用して第一フロースルーを得る工程、及び

(f) 第一フロースルーを疎水性相互作用カラムに適用して第二溶出物を得る工程を含む方法によって得られる、医薬組成物。

【請求項 5】

カテプシン L 速度論アッセイが、 $0.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ デキストラン硫酸を用いて $\text{pH } 5.5$ で組成物サンプル中のプロカテプシン L を活性化すること、及び前記活性化された試料を Z - ロイシン - アルギニン - A M C (7 - アミノ - 4 - メチルクマリリン) と接触させることを含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記抗体が、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (L C V R) 及び配列番号 2 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (H C V R) を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記抗体が、重鎖 I g G₁ 定常領域又は重鎖 I g G₄ 定常領域を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記抗体が、軽鎖定常領域を含む、請求項 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記抗体がアダリムマブである、請求項 1 ~ 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

アダリムマブを $50 \text{ mg} / \text{mL}$ の濃度で含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記抗体が、哺乳動物細胞発現系において産生される、請求項１～１０のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１２】

前記哺乳動物細胞発現系が、チャイニーズハムスター卵巢（ＣＨＯ）細胞である、請求項１１に記載の医薬組成物。

【請求項１３】

ＴＮＦ 活性が有害である疾患の治療に使用するための、請求項１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記疾患が、敗血症、自己免疫疾患、感染疾患、移植、悪性疾患、肺疾患、腸疾患、心疾患、脊椎関節症、代謝疾患、貧血、疼痛、肝疾患、皮膚疾患、爪疾患及び血管炎からなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項１４】

ＴＮＦ 活性が有害である疾患の治療に使用するための、請求項１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記疾患が、関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、通風性関節炎、アレルギー、多発性硬化症、自己免疫性糖尿病、自己免疫性ブドウ膜炎、ネフローゼ症候群からなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項１５】

ＴＮＦ 活性が有害である疾患の治療に使用するための、請求項１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記疾患が関節リウマチである、医薬組成物。

【請求項１６】

ＴＮＦ 活性が有害である疾患の治療に使用するための、請求項１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記疾患がクローン病である、医薬組成物。

【請求項１７】

ＴＮＦ 活性が有害である疾患の治療に使用するための、請求項１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記疾患が潰瘍性大腸炎である、医薬組成物。

【請求項１８】

ＴＮＦ 活性が有害である疾患の治療に使用するための、請求項１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記疾患が強直性脊椎炎である、医薬組成物。

【請求項１９】

ＴＮＦ 活性が有害である疾患の治療に使用するための、請求項１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記疾患が乾癬性関節炎である、医薬組成物。

【請求項２０】

ＴＮＦ 活性が有害である疾患の治療に使用するための、請求項１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記疾患が乾癬である、医薬組成物。

【請求項２１】

ＴＮＦ 活性が有害である疾患の治療に使用するための、請求項１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記疾患が若年性リウマチ関節炎である、医薬組成物。

【請求項２２】

梱包材及び請求項１～２１のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む製品。