

【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9月29日(2022.9.29)

【国際公開番号】WO2020/072896

【公表番号】特表2022-503886(P2022-503886A)

【公表日】令和4年1月12日(2022.1.12)

【年通号数】公開公報(特許)2022-004

【出願番号】特願2021-517575(P2021-517575)

【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 47/22(2006.01)

A 6 1 K 47/12(2006.01)

A 6 1 K 47/02(2006.01)

A 6 1 K 47/26(2006.01)

A 6 1 K 47/18(2006.01)

A 6 1 K 47/34(2017.01)

10

【F I】

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/34

20

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年9月20日(2022.9.20)

【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】

薬学的製剤であって、前記薬学的製剤は、凍結乾燥されていない液体製剤であり、

40

i) 10 ~ 30 mg / mL の抗線維芽細胞増殖因子受容体2 (F G F R 2) 抗体と、

ii) ヒスチジン、クエン酸塩、又はリン酸塩のうち1つ以上から選択される5 ~ 40 mM の緩衝液と、

iii) 250 ~ 290 mM のスクロースと、

iv) 0.002% ~ 0.1% のポリソルベート20又はポリソルベート80と

を含み、

前記製剤が、5.0 ~ 6.5 のpHを有し、前記抗F G F R 2抗体が、

a) 配列番号2の配列を含む重鎖、及び配列番号3の配列を含む軽鎖を含む抗体、

b) 配列番号6の配列を含む重鎖(H C) 超可変領域1(H V R 1)、配列番号7の配列を含むH C H V R 2、及び配列番号8の配列を含むH C H V R 3を含む重鎖と、配

50

列番号 9 の配列を含む軽鎖 (L C) H V R 1、配列番号 10 の配列を含む L C H V R 2、及び配列番号 11 の配列を含む L C H V R 3 を含む軽鎖とを含む抗体、ならびに

c) 配列番号 4 の配列を含む可変領域配列を含む重鎖、及び配列番号 5 の配列を含む軽鎖可変領域配列を含む軽鎖を含む抗体から選択される、薬学的製剤。

【請求項 2】

前記製剤が、以下の特性：

- (a) 単回使用バイアル内に収容される、
- (b) 前記製剤中のタンパク質凝集が、5 で 6 ヶ月間の貯蔵後に 2 . 0 % を超えて増加しない、
- (c) 前記製剤中のタンパク質凝集が、25 で 3 ヶ月間の貯蔵後に 2 . 0 % 又は 2 . 5 % を超えて増加しない、
- (d) 前記製剤中のタンパク質凝集が、40 で 3 ヶ月間の貯蔵後に 7 . 0 % を超えて増加しない、
- (e) 前記製剤中の荷電タンパク質多様体が、5 で 6 ヶ月の貯蔵後に 5 % を超えて変化しない、
- (f) 前記製剤中のタンパク質凝集が、- 70 で 5 回の凍結融解サイクル後に 2 . 0 % を超えて増加しない、
- (g) 前記製剤中のタンパク質凝集が、500 r p m で 72 時間の機械的ストレス後に 2 . 0 % を超えて増加しない、
- (h) 静脈内投与の前に生理食塩水中で希釈することができる、
- (i) 静脈内投与することができる、
- (j) ヒト血漿と等張である、

のうちの 1 つ以上を有する、請求項 1 に記載の薬学的製剤。

【請求項 3】

前記製剤が、10 ~ 15 m g / m L、15 ~ 20 m g / m L、20 ~ 25 m g / m L、18 ~ 22 m g / m L、10 m g / m L、11 m g / m L、12 m g / m L、13 m g / m L、14 m g / m L、15 m g / m L、16 m g / m L、17 m g / m L、18 m g / m L、19 m g / m L、20 m g / m L、21 m g / m L、22 m g / m L、23 m g / m L、24 m g / m L、又は 25 m g / m L の前記抗 F G F R 2 抗体を含む、請求項 1 又は 2 に記載の薬学的製剤。

【請求項 4】

前記製剤が、10 ~ 40 m M、10 ~ 30 m M、15 ~ 25 m M、10 ~ 20 m M、20 ~ 30 m M、18 ~ 22 m M、10 m M、15 m M、16 m M、17 m M、18 m M、19 m M、20 m M、21 m M、22 m M、23 m M、24 m M、25 m M、26 m M、27 m M、28 m M、29 m M、又は 30 m M の前記緩衝液を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項 5】

前記緩衝液が、ヒスチジン緩衝液である、請求項 4 に記載の薬学的製剤。

【請求項 6】

前記製剤が、260 ~ 280 m M、250 m M、260 m M、270 m M、280 m M、又は 290 m M のスクロースを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項 7】

前記製剤が、アルギニンを含まない、請求項 6 に記載の薬学的製剤。

【請求項 8】

前記製剤の前記 p H が、5 . 0 ~ 6 . 0 である、請求項 6 又は 7 に記載の薬学的製剤。

【請求項 9】

前記製剤の前記 p H が、5 . 5 ~ 5 . 9、5 . 6 ~ 5 . 8、5 . 6、5 . 7、5 . 8、5 . 9、又は 6 . 0 である、請求項 8 に記載の薬学的製剤。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

前記製剤が、抗 F G F R 2 抗体と；クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、又はヒスチジン緩衝液と；アルギニンと；ポリソルベート 20 又は 80 とから本質的になる、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項 11】

前記製剤が、抗 F G F R 2 抗体と；ヒスチジン緩衝液と；スクロースと；ポリソルベート 20 とから本質的になる、請求項 10 に記載の薬学的製剤。

【請求項 12】

薬学的製剤であって、前記薬学的製剤は、凍結乾燥されていない液体製剤であり、

i) 10～30 mg/mL の抗線維芽細胞増殖因子受容体 2 (F G F R 2) 抗体と、

ii) ヒスチジン、クエン酸塩、又はリン酸塩のうちの 1 つ以上から選択される 5～40 mM の緩衝液と、

iii) 130～170 mM のアルギニンと、

iv) 0.002%～0.1% のポリソルベート 20 又は 80 と

を含み、

前記製剤が、5.0～6.5 の pH を有し、前記抗 F G F R 2 抗体が、

a) 配列番号 2 の配列を含む重鎖、及び配列番号 3 の配列を含む軽鎖を含む抗体、

b) 配列番号 6 の配列を含む重鎖 (H C) 超可変領域 1 (H V R 1)、配列番号 7 の配列を含む H C H V R 2、及び配列番号 8 の配列を含む H C H V R 3 を含む重鎖と、配列番号 9 の配列を含む軽鎖 (L C) H V R 1、配列番号 10 の配列を含む L C H V R 2、及び配列番号 11 の配列を含む L C H V R 3 を含む軽鎖とを含む抗体、ならびに

c) 配列番号 4 の配列を含む可変領域配列を含む重鎖、及び配列番号 5 の配列を含む軽鎖可変領域配列を含む軽鎖を含む抗体

から選択される、薬学的製剤。

【請求項 13】

前記製剤が、130～150 mM、150～170 mM、140～160 mM、130 mM、135 mM、140 mM、145 mM、150 mM、155 mM、160 mM、165 mM、又は 170 mM のアルギニンを含む、請求項 12 に記載の薬学的製剤。

【請求項 14】

前記製剤が、スクロースを含まない、請求項 13 に記載の薬学的製剤。

【請求項 15】

前記製剤の前記 pH が、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、又は 6.5 である、請求項 12～14 のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項 16】

前記製剤の前記 pH が、5.8～6.2、5.9～6.1、5.9、6.0、又は 6.1 である、請求項 15 に記載の薬学的製剤。

【請求項 17】

前記製剤が、0.01～0.1%、0.005～0.05%、0.002%、0.003%、0.004%、0.005%、0.006%、0.007%、0.008%、0.009%、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、又は 0.1% のポリソルベート 20 又は 80 を含む、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項 18】

前記製剤が、0.01～0.1%、0.005～0.05%、0.002%、0.003%、0.004%、0.005%、0.006%、0.007%、0.008%、0.009%、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、又は 0.1% のポリソルベート 20 を含む、請求項 17 に記載の薬学的製剤。

【請求項 19】

10

20

30

40

50

前記製剤が、抗 F G F R 2 抗体と；クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、又はヒスチジン緩衝液と；アルギニンと；及びポリソルベート 20 又は 80 とから本質的になる、請求項 12 ~ 18 のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項 20】

前記製剤が、抗 F G F R 2 抗体、ヒスチジン緩衝液、アルギニン、及びポリソルベート 20 から本質的になる、請求項 19 に記載の薬学的製剤。

【請求項 21】

抗線維芽細胞増殖因子受容体 2 (F G F R 2) 抗体の薬学的製剤であって、前記製剤が、

- i) 10 ~ 25 mg / mL の前記抗 F G F R 2 抗体と、
- ii) 10 ~ 30 mM のヒスチジン緩衝液と、
- iii) 140 ~ 160 mM のアルギニンと、
- iv) 0.005 % ~ 0.05 % のポリソルベート 20 と

を含む、凍結乾燥されていない液体製剤であり、

前記製剤が、5.6 ~ 5.8 の pH を有し、前記抗 F G F R 2 抗体が、

- a) 配列番号 2 の配列を含む重鎖、及び配列番号 3 の配列を含む軽鎖を含む抗体、
 - b) 配列番号 6 の配列を含む重鎖 (H C) 超可変領域 1 (H V R 1)、配列番号 7 の配列を含む H C H V R 2、及び配列番号 8 の配列を含む H C H V R 3 を含む重鎖と、配列番号 9 の配列を含む軽鎖 (L C) H V R 1、配列番号 10 の配列を含む L C H V R 2、及び配列番号 11 の配列を含む L C H V R 3 を含む軽鎖とを含む抗体、ならびに
 - c) 配列番号 4 の配列を含む可変領域配列を含む重鎖、及び配列番号 5 の配列を含む軽鎖可変領域配列を含む軽鎖を含む抗体
- から選択される、薬学的製剤。

【請求項 22】

抗線維芽細胞増殖因子受容体 2 (F G F R 2) 抗体の薬学的製剤であって、前記製剤が、

- i) 10 ~ 25 mg / mL の前記抗 F G F R 2 抗体と、
- ii) 20 mM のヒスチジン緩衝液と、
- iii) 150 mM のアルギニンと、
- iv) 0.01 % のポリソルベート 20 と、を含む、凍結乾燥されていない液体製剤であり、

前記製剤が、5.7 の pH を有し、前記抗 F G F R 2 抗体が、

- a) 配列番号 2 の配列を含む重鎖、及び配列番号 3 の配列を含む軽鎖を含む抗体、
 - b) 配列番号 6 の配列を含む重鎖 (H C) 超可変領域 1 (H V R 1)、配列番号 7 の配列を含む H C H V R 2、及び配列番号 8 の配列を含む H C H V R 3 を含む重鎖と、配列番号 9 の配列を含む軽鎖 (L C) H V R 1、配列番号 10 の配列を含む L C H V R 2、及び配列番号 11 の配列を含む L C H V R 3 を含む軽鎖とを含む抗体、ならびに
 - c) 配列番号 4 の配列を含む可変領域配列を含む重鎖、及び配列番号 5 の配列を含む軽鎖可変領域配列を含む軽鎖を含む抗体
- から選択される、薬学的製剤。

【請求項 23】

抗線維芽細胞増殖因子受容体 2 (F G F R 2) 抗体の薬学的製剤であって、

- i) 20 mg / mL の前記抗 F G F R 2 抗体と、
- ii) 20 mM の L - ヒスチジン緩衝液と、
- iii) 150 mM の L - アルギニンと、
- iv) 0.01 % のポリソルベート 20 と

を含み、

前記製剤が、5.7 の pH を有し、凍結乾燥されていない液体製剤であって、前記抗 F G F R 2 抗体が、

- a) 配列番号 2 の配列を含む重鎖、及び配列番号 3 の配列を含む軽鎖を含む抗体、

b) 配列番号 6 の配列を含む重鎖 (H C) 超可変領域 1 (H V R 1)、配列番号 7 の配列を含む H C H V R 2、及び配列番号 8 の配列を含む H C H V R 3 を含む重鎖と、配列番号 9 の配列を含む軽鎖 (L C) H V R 1、配列番号 10 の配列を含む L C H V R 2、及び配列番号 11 の配列を含む L C H V R 3 を含む軽鎖とを含む抗体、ならびに
 c) 配列番号 4 の配列を含む可変領域配列を含む重鎖、及び配列番号 5 の配列を含む軽鎖可変領域配列を含む軽鎖を含む抗体
 から選択される、薬学的製剤。

【請求項 24】

前記製剤が、前記抗 F G F R 2 抗体、ヒスチジン緩衝液、アルギニン、及びポリソルベート 20 から本質的になる、請求項 21 ~ 23 のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

10

【請求項 25】

請求項 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の薬学的製剤であって、前記製剤は、以下の特性：

- (a) 単回使用バイアル内に収容される、
 - (b) 前記製剤中のタンパク質凝集が、5 で 6 ヶ月間の貯蔵後に 2.0 % を超えて増加しない、
 - (c) 前記製剤中のタンパク質凝集が、25 で 3 ヶ月間の貯蔵後に 2.0 % 又は 2.5 % を超えて増加しない、
 - (d) 前記製剤中のタンパク質凝集が、40 で 3 ヶ月間の貯蔵後に 7.0 % を超えて増加しない、
 - (e) 前記製剤中の荷電タンパク質多様体が、5 で 6 ヶ月の貯蔵後に 5 % を超えて変化しない、
 - (f) 前記製剤中のタンパク質凝集が、-70 で 5 回の凍結融解サイクル後に 2.0 % を超えて増加しない、
 - (g) 前記製剤中のタンパク質凝集が、500 r p m で 72 時間の機械的ストレス後に 2.0 % を超えて増加しない、
 - (h) 静脈内投与の前に生理食塩水中で希釈することができる、
 - (i) 静脈内投与することができる、
 - (j) ヒト血漿と等張である、
- のうちの 1 つ以上を有する、前記薬学的製剤。

20

30

【請求項 26】

抗線維芽細胞増殖因子受容体 2 (F G F R 2) 抗体の薬学的製剤であって、前記製剤が、

- i) 10 ~ 25 m g / m L の前記抗 F G F R 2 抗体と、
 - i i) 10 ~ 30 m M のヒスチジン緩衝液と、
 - i i i) 260 ~ 280 m M のスクロースと、
 - i v) 0.005 % ~ 0.05 % のポリソルベート 20 と
- を含む、凍結乾燥されていない液体製剤であり、

前記製剤が、5.8 ~ 6.2 の p H を有し、前記抗 F G F R 2 抗体が、

- a) 配列番号 2 の配列を含む重鎖、及び配列番号 3 の配列を含む軽鎖を含む抗体、
 - b) 配列番号 6 の配列を含む重鎖 (H C) 超可変領域 1 (H V R 1)、配列番号 7 の配列を含む H C H V R 2、及び配列番号 8 の配列を含む H C H V R 3 を含む重鎖と、配列番号 9 の配列を含む軽鎖 (L C) H V R 1、配列番号 10 の配列を含む L C H V R 2、及び配列番号 11 の配列を含む L C H V R 3 を含む軽鎖とを含む抗体、ならびに
 - c) 配列番号 4 の配列を含む可変領域配列を含む重鎖、及び配列番号 5 の配列を含む軽鎖可変領域配列を含む軽鎖を含む抗体
- から選択される、前記薬学的製剤。

40

【請求項 27】

抗線維芽細胞増殖因子受容体 2 (F G F R 2) 抗体の薬学的製剤であって、前記製剤が、

50

- i) 10 ~ 25 mg / mL の前記抗 F G F R 2 抗体と、
- ii) 20 mM のヒスチジン緩衝液と、
- iii) 270 mM のスクロースと、
- iv) 0.01% のポリソルベート 20 と

を含む、凍結乾燥されていない液体製剤であり、

前記製剤が、6.0 の pH を有し、前記抗 F G F R 2 抗体が、

- a) 配列番号 2 の配列を含む重鎖、及び配列番号 3 の配列を含む軽鎖を含む抗体、
- b) 配列番号 6 の配列を含む重鎖 (H C) 超可変領域 1 (H V R 1)、配列番号 7 の配列を含む H C H V R 2、及び配列番号 8 の配列を含む H C H V R 3 を含む重鎖と、配列番号 9 の配列を含む軽鎖 (L C) H V R 1、配列番号 10 の配列を含む L C H V R 2、及び配列番号 11 の配列を含む L C H V R 3 を含む軽鎖とを含む抗体、ならびに
- c) 配列番号 4 の配列を含む可変領域配列を含む重鎖、及び配列番号 5 の配列を含む軽鎖可変領域配列を含む軽鎖を含む抗体

10

から選択される、薬学的製剤。

【請求項 28】

抗線維芽細胞増殖因子受容体 2 (F G F R 2) 抗体の薬学的製剤であって、

- i) 20 mg / mL の前記抗 F G F R 2 抗体と、
- ii) 20 mM の L - ヒスチジン緩衝液と、
- iii) 270 mM のスクロースと、
- iv) 0.01% のポリソルベート 20 と、を含み、

20

前記製剤が、6.0 の pH を有し、凍結乾燥されていない液体製剤であって、前記抗 F G F R 2 抗体が、

- a) 配列番号 2 の配列を含む重鎖、及び配列番号 3 の配列を含む軽鎖を含む抗体、
- b) 配列番号 6 の配列を含む重鎖 (H C) 超可変領域 1 (H V R 1)、配列番号 7 の配列を含む H C H V R 2、及び配列番号 8 の配列を含む H C H V R 3 を含む重鎖と、配列番号 9 の配列を含む軽鎖 (L C) H V R 1、配列番号 10 の配列を含む L C H V R 2、及び配列番号 11 の配列を含む L C H V R 3 を含む軽鎖とを含む抗体、ならびに
- c) 配列番号 4 の配列を含む可変領域配列を含む重鎖、及び配列番号 5 の配列を含む軽鎖可変領域配列を含む軽鎖を含む抗体

30

から選択される、薬学的製剤。

【請求項 29】

前記製剤が、前記抗 F G F R 2 抗体、ヒスチジン緩衝液、スクロース、及びポリソルベート 20 から本質的になる、請求項 26 ~ 28 のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項 30】

前記製剤が、以下の特性：

- (a) 単回使用バイアル内に収容される、
- (b) 前記製剤中のタンパク質凝集が、5 で 6 ヶ月間の貯蔵後に 2.0% を超えて増加しない、
- (c) 前記製剤中のタンパク質凝集が、25 で 3 ヶ月間の貯蔵後に 2.0% 又は 2.5% を超えて増加しない、
- (d) 前記製剤中のタンパク質凝集が、40 で 3 ヶ月間の貯蔵後に 7.0% を超えて増加しない、
- (e) 前記製剤中の荷電タンパク質多様体が、5 で 6 ヶ月間の貯蔵後に 5% を超えて変化しない、
- (f) 前記製剤中のタンパク質凝集が、-70 で 5 回の凍結融解サイクル後に 2.0% を超えて増加しない、
- (g) 前記製剤中のタンパク質凝集が、500 rpm で 72 時間の機械的ストレス後に 2.0% を超えて増加しない、
- (h) 静脈内投与の前に生理食塩水中で希釈することができる、
- (i) 静脈内投与することができる、及び

40

50

(j) ヒト血漿と等張である、

のうちの1つ以上を有する、請求項26～29のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項31】

前記製剤が、10～15mg/mL、15～20mg/mL、20～25mg/mL、18～22mg/mL、10mg/mL、11mg/mL、12mg/mL、13mg/mL、14mg/mL、15mg/mL、16mg/mL、17mg/mL、18mg/mL、19mg/mL、20mg/mL、21mg/mL、22mg/mL、23mg/mL、24mg/mL、又は25mg/mLの前記抗FGFR2抗体を含む、請求項21、22、24～27、29及び30のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項32】

前記製剤が、スクロース以外の糖、糖アルコール、抗FGFR2抗体以外のタンパク質種、ポリソルベート20又はポリソルベート80以外の界面活性剤、アルギニン及びヒスチジン以外のアミノ酸、 Cu^{2+} 、 Mg^{2+} 、及び Mn^{2+} のうちの1つ以上を含まない、請求項1～31のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項33】

前記製剤が、単回使用バイアル内に収容される、請求項1～32のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項34】

前記抗FGFR2抗体が、アフコシル化される、請求項1～33のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項35】

前記FGFR2b抗体が、配列番号2の配列を含む重鎖、及び配列番号3の配列を含む軽鎖を含む、請求項1～34のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項36】

前記抗FGFR2抗体が、抗原結合断片、例えば、Fv、一本鎖Fv(scFv)、Fab、Fab、又は(Fab)₂である、請求項1～34のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項37】

前記抗体が、キメラ、ヒト化、又はヒトである、請求項1～36のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項38】

前記抗体が、二重特異性、多重特異性、又はコンジュゲートである、請求項1～37のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項39】

固形腫瘍の治療が必要な患者における固形腫瘍を治療するための、請求項1～38のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項40】

前記患者に静脈内投与させる、請求項39に記載の薬学的製剤。

10

20

30

40

50