

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2022-547162
(P2022-547162A)

(43)公表日 令和4年11月10日(2022.11.10)

(51)国際特許分類		F I			テーマコード(参考)
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08		4 C 0 7 6
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/10		4 C 0 8 5
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26		4 H 0 4 5
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34		
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12		

審査請求	未請求	予備審査請求	未請求	(全123頁)	最終頁に続く
------	-----	--------	-----	---------	--------

(21)出願番号	特願2022-515471(P2022-515471)	(71)出願人	503385923
(86)(22)出願日	令和2年9月9日(2020.9.9)		ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
(85)翻訳文提出日	令和4年4月26日(2022.4.26)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/058347	(74)代理人	110001508弁理士法人 津国ガリデル, パトリック
(87)国際公開番号	WO2021/048743	(72)発明者	ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラーセ 1 7 3、ベーリンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレイト・パテンツ
(87)国際公開日	令和3年3月18日(2021.3.18)		シュルツ - ファーデムレヒト, トルシュ最終頁に続く
(31)優先権主張番号	62/897,930		
(32)優先日	令和1年9月9日(2019.9.9)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 抗IL-23p19抗体製剤

(57)【要約】

本開示は、とりわけ、以下を含む液体医薬製剤を提供する：

- a) 150 mg/mlの抗IL-23p19抗体、ここで前記抗体は、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含む；
- b) ポリオール；ならびに
- c) 界面活性剤。

開示する高濃度製剤は、有利には保存安定性があり、皮下投与のために適している。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

a) 150 mg/mlの抗IL-23p19抗体、ここで前記抗体は、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含む；
 b) ポリオール；及び
 c) 界面活性剤を含む
 液体医薬製剤。

【請求項 2】

d) 緩衝液を含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項 3】

抗体がリサンキズマブである、請求項1又は2に記載の製剤。 10

【請求項 4】

ポリオールが、糖、糖アルコール、及びそれらの組み合わせより選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 5】

ポリオールが、トレハロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、及びそれらの組み合わせより選択され、場合により、ポリオールがトレハロースである、請求項4に記載の製剤。

【請求項 6】

製剤中のポリオールの濃度が、少なくとも95 mMであり、場合により、125 mM～250 mM又は145 mM～225 mMの範囲にある、請求項1～5の1項以上に記載の製剤。 20

【請求項 7】

界面活性剤が非イオン性界面活性剤、場合により、ポリソルベートである、請求項1～6のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 8】

製剤中の界面活性剤の濃度が、0.05 mg/ml～0.5 mg/mlの範囲、場合により、0.075 mg/ml～0.4 mg/ml又は0.1 mg/ml～0.3 mg/mlの範囲にある、請求項1～7のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 9】

液体医薬製剤のpHが、pH 5.0～7.5、pH 5.0～7.0又は5.2～6.5の範囲にある、請求項1～8の一項以上に記載の製剤。 30

【請求項 10】

液体医薬製剤のpHが、5.2～6.2、5.5～6.2、5.5～5.9、又は5.6～5.8の範囲にあり、場合により、pHが5.7である、請求項1～9の一項以上に記載の製剤。

【請求項 11】

緩衝液が、25°での液体医薬製剤の最終pHの1.5又は1 pH単位以内のpKaを有し、場合により、緩衝液が、25°でpH 4.2～7.2、4.5～7又は4.6～5.8の範囲のpKaを有する、請求項1～10の一項以上に記載の製剤。 40

【請求項 12】

緩衝液が、酢酸緩衝液、コハク酸緩衝液、又はヒスチジン緩衝液より選択され、場合により、緩衝液が酢酸緩衝液である、請求項1～11の一項以上に記載の製剤。

【請求項 13】

緩衝液濃度が、3 mM～50 mM又は5 mM～25 mMの範囲にあるか、あるいは10 mMである、請求項1～12の一項以上に記載の製剤。

【請求項 14】

製剤が水性製剤である、請求項1～13の一項以上に記載の製剤。

【請求項 15】

以下の特徴の1つ以上、場合により、2つ以上あるいは全てを有する請求項1～14の 50

いずれか一項に記載の製剤：

- (i) ポリオールとしてトレハロースを含む；
- (ii) ポリオールとして185 mMトレハロースを含む；
- (iii) 界面活性剤として0.2 mg/mlポリソルベート20を含む；
- (iv) 酢酸緩衝液を含む；
- (v) 5 mM～25 mM緩衝液を含み、場合により、緩衝液濃度が10 mMである；
- (vi) 単一の緩衝液、場合により、酢酸緩衝液を含む；
- (vii) 液体医薬製剤のpHが、5.2～6.2、5.5～5.9、又は5.6～5.8の範囲にある；ならびに/あるいは
- (viii) 液体製剤のpHが5.7又は6.2である。

10

【請求項16】

請求項1～15のいずれか一項に記載の製剤であって、

- a) 150 mg/mlの抗体；
- b) 糖、場合により、糖の濃度が145 mM～225 mMの範囲にある；
- c) 非イオン性界面活性剤、場合により、非イオン性界面活性剤の濃度が、0.05 mg/ml～0.5 mg/ml又は0.075 mg/ml～0.3 mg/mlの範囲にある；ならびに
- d) 緩衝液；を含み、
場合により、製剤のpHが、pH 5.2～pH 6.5、5.2～6.2、又は5.5～6.2の範囲にある製剤。

20

【請求項17】

請求項1～16のいずれか一項に記載の製剤であって、

- a) 150 mg/mlの抗体；
- b) トレハロース、場合により、トレハロースの濃度が145 mM～225 mMの範囲にある；
- c) ポリソルベート、場合により、ポリソルベートの濃度が0.05 mg/ml～0.5 mg/ml又は0.075 mg/ml～0.3 mg/mlの範囲にある；及び
- d) 緩衝液；を含み、
場合により、製剤のpHが、pH 5.2～pH 6.5、5.2～6.2、又は5.5～6.2の範囲にある製剤。

30

【請求項18】

請求項1～17のいずれか一項に記載の製剤であって、

- a) 150 mg/mlの抗体；
- b) 170 mM～約200 mMトレハロース；
- c) 0.1 mg/ml～0.3 mg/ml又は0.2 mg/mlポリソルベート、場合により、ポリソルベート20；及び
- d) 緩衝液、場合により、緩衝液が酢酸緩衝液である；を含み、
場合により、製剤のpHが、pH 5.2～pH 6.5、5.2～6.2、又は5.5～6.2の範囲にある製剤。

40

【請求項19】

請求項1～18の一項以上に記載の製剤であって、

- a) 150 mg/mlの抗体；
- b) ポリオール、場合により、前記ポリオールが糖又は糖アルコールである；
- c) 非イオン性界面活性剤、場合により、ポリソルベート；及び
- c) 緩衝液なし；を含み、
製剤のpHが、pH 5.2～pH 6.5の範囲にあり、場合により、pHが5.2～6.2又は5.5～6.2の範囲にある製剤。

50

【請求項20】

請求項2～19のいずれか一項に記載の製剤であって、

- a) 150 mg/mlの抗体；
- b) 185 mMトレハロース；

c) 0 . 2 mg / ml ポリソルベート 2 0 ; 及び
 d) 1 0 mM 酢酸緩衝液 ; を含み、
 pH が 5 . 7 である製剤。

【請求項 2 1】

製剤が安定である、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 2 2】

安定な液体医薬製剤であって、

- a) 1 5 0 mg / ml の抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体、ここで前記抗体は、配列番号 1 に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 2 に記載の重鎖アミノ酸配列を含む；
 b) 張性調整剤；及び
 c) 界面活性剤を含み、

10

製剤が、5 . 5 ~ 5 . 9 の pH を有し、製剤が等張性である製剤。

【請求項 2 3】

製剤が 5 . 7 の pH を有する、請求項 2 2 に記載の安定な製剤。

【請求項 2 4】

製剤が 2 9 0 ~ 3 2 0 mOsm / Kg の浸透圧を有する、請求項 2 2 又は 2 3 に記載の安定な製剤。

【請求項 2 5】

請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の安定な製剤であって、

- d) 緩衝液を含み、場合により、前記緩衝液が請求項 1 1 又は 1 2 において定義される通りであり、及び / 又は前記緩衝液濃度が請求項 1 3 において定義される通りである製剤。

20

【請求項 2 6】

製剤が緩衝液を含まない、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の安定な製剤。

【請求項 2 7】

張性調整剤がポリオールである、請求項 2 2 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の安定な製剤。

【請求項 2 8】

ポリオールが請求項 4 又は 5 において定義される通りであり、場合により、製剤が請求項 6 において定義される濃度のポリオールを含む、請求項 2 7 に記載の安定な製剤。

【請求項 2 9】

以下の特徴の 1 つ以上を有する、請求項 2 2 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の安定な製剤：

- (i) 界面活性剤が非イオン性界面活性剤である；
 (i i) 界面活性剤がポリソルベートであり、場合により、ポリソルベート 2 0 及びポリソルベート 8 0 より選択される；ならびに / あるいは
 (i i i) 製剤中の界面活性剤の濃度が、0 . 0 5 mg / ml ~ 0 . 5 mg / ml の範囲にあり、場合により、0 . 0 7 5 mg / ml ~ 0 . 4 mg / ml 又は 0 . 1 mg / ml ~ 0 . 3 mg / ml の範囲にある。

【請求項 3 0】

抗体がリサンキズマブである、請求項 2 2 ~ 2 9 の 1 つ以上に記載の安定な製剤。

【請求項 3 1】

以下の安定性特性の 1 つ以上を満たす、請求項 2 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の製剤：

- (i) 5 で 2 4 ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、又は少なくとも 9 6 % が、単量体として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な単量体含量が、3 % を上回って、2 % を上回って、1 . 5 % を上回って、又は 1 % を上回って減少しない；
 (i i) 5 で 9 ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の少なくとも 9 6 % 又は少なくとも 9 6 . 5 % が、単量体として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な単量体含量が、1 . 5 % を上回って、又は 1 % を上回って減少しない；

40

50

(i i i) 5 で 3 ヶ月間にわたる保存後、 U P - S E C により測定されるように、抗体の少なくとも 9 6 % 又は少なくとも 9 7 % が、単量体として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な単量体含量が、 1 % を上回って、又は 0 . 7 % を上回って、又は 0 . 5 % を上回って減少しない；

(i v) 2 5 で 1 2 ヶ月間にわたる保存後、 U P - S E C により測定されるように、抗体の少なくとも 9 0 % 又は少なくとも 9 2 % が、単量体として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な単量体含量が、 7 % を上回って、又は 6 % を上回って、又は 5 % を上回って減少しない；

(v) 2 5 で 3 ヶ月間にわたる保存後、 U P - S E C により測定されるように、抗体の少なくとも 9 5 % が、単量体として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な単量体含量が 3 % を上回って、又は 2 % を上回って減少しない；

10

(v i) 2 5 で 1 ヶ月間にわたる保存後、 U P - S E C により測定されるように、抗体の少なくとも 9 6 % が、単量体として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な単量体含量が、 2 % を上回って、又は 1 % を上回って減少しない；

(v i i) 4 0 で 3 ヶ月間にわたる保存後、 U P - S E C により測定されるように、抗体の少なくとも 8 7 % 又は少なくとも 8 8 % が、単量体として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な単量体含量が、 1 0 % を上回って、又は 9 % を上回って、又は 8 % を上回って減少しない；及び / 又は

20

(v i i i) 4 0 で 1 ヶ月間にわたる保存後、 U P - S E C により測定されるように、抗体の少なくとも 9 3 % 又は少なくとも 9 4 % が、単量体として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な単量体含量が、 5 % を上回って、又は 4 % を上回って減少しない。

【請求項 3 2】

以下の安定性特性の 1 つ以上を満たす、請求項 2 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の製剤：

(i) 5 で少なくとも 3 、 6 、 9 、 1 2 、 1 8 、又は 2 4 ヶ月間にわたる保存後、製剤が 1 2 F N U (ホルマジン濁度単位) 又はそれ以下あるいは 1 0 F N U 又はそれ以下のオパレセンスを有し、ならびに / あるいはオパレセンスが 5 F N U を上回って、又は 3 F N U を上回って増加しない；

(i i) 2 5 で少なくとも 1 、 3 、 6 、 9 、又は 1 2 ヶ月間にわたる保存後、製剤が 1 2 F N U 又はそれ以下あるいは 1 0 F N U 又はそれ以下のオパレセンスを有し、ならびに / あるいはオパレセンスが 7 F N U を上回って、又は 5 F N U を上回って増加しない；

30

(i i i) 4 0 で少なくとも 1 又は 3 ヶ月間にわたる保存後、製剤が 1 2 F N U 又はそれ以下あるいは 1 0 F N U 又はそれ以下のオパレセンスを有し、ならびに / あるいはオパレセンスが 5 F N U を上回って、又は 3 F N U を上回って増加しない；及び / 又は

(i v) 2 5 で 2 1 日間にわたる振盪後、製剤が 1 2 F N U 又はそれ以下あるいは 1 0 F N U 又はそれ以下のオパレセンスを有し、ならびに / あるいは製剤のオパレセンスが 3 F N U を上回って、又は 2 F N U を上回って増加しない。

【請求項 3 3】

以下の安定性特性の一方又は両方を満たす、請求項 2 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の製剤：

40

(i) 2 5 で 2 1 日間にわたる振盪後、 U P - S E C により測定されるように、抗体の少なくとも 9 5 % 又は少なくとも 9 6 % が、単量体として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な単量体含量が、 2 % を上回って、又は 1 % を上回って減少しない；ならびに / あるいは

(i i) 2 5 で 2 1 日間にわたる振盪後、 U P - S E C により測定されるように、抗体の 3 % 未満又は 2 % 未満が、高分子量 (H M W) 種として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な単量体含量が、 2 % を上回って、又は 1 . 5 % を上回って、又は 1 % を上回って増加しない。

【請求項 3 4】

以下の安定性特性の 1 つ以上を満たす、請求項 2 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の製剤

50

:

(i) 5 で 24 ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の 4 %未満又は 3 %未満が、高分子量 (H M W) 種として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な H M W 含量が、2 %を上回って、又は 1 . 5 %を上回って、又は 1 %を上回って増加しない；

(i i) 5 で 9 ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の 4 %未満又は 3 %未満又は 2 . 5 %未満が、高分子量 (H M W) 種として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な H M W 含量が、1 %を上回って、0 . 8 %を上回って、又は 0 . 6 %を上回って増加しない；

(i i i) 5 で 3 ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の 4 %未満又は 3 %未満又は 2 . 5 %未満が、高分子量 (H M W) 種として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な H M W 含量が、1 %を上回って、又は 0 . 8 %を上回って、又は 0 . 6 %を上回って増加しない；

(i v) 25 で 3 ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の 5 %未満又は 4 %未満が、高分子量 (H M W) 種として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な H M W 含量が、3 %を上回って、2 . 5 %を上回って、又は 2 %を上回って増加しない；

(v) 25 で 3 ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の 4 %未満又は 3 . 5 %未満又は 3 . 2 %未満が、高分子量 (H M W) 種として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な H M W 含量が、2 %を上回って、又は 1 . 5 %を上回って増加しない；

(v i) 25 で 1 ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の 4 %未満又は 3 . 5 %未満又は 3 %未満が、高分子量 (H M W) 種として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な H M W 含量が、1 . 5 %を上回って、又は 1 %を上回って増加しない；

(v i i) 40 で 3 ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の 6 . 5 %未満又は 6 %未満又は 5 . 5 %未満が、高分子量 (H M W) 種として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な H M W 含量が、5 %を上回って、又は 4 %を上回って増加しない；ならびに / あるいは

(v i i i) 40 で 1 ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の 5 %未満又は 4 . 5 %未満又は 4 %未満が、高分子量 (H M W) 種として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な H M W 含量が、2 . 5 %を上回って、又は 2 %を上回って増加しない。

【請求項 35】

製剤が注射用に、場合により、皮下注射用に適している、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 36】

以下の特徴の 1 つ以上を有する、請求項 1 ~ 35 のいずれか一項に記載の製剤：

(i) 製剤が、使用前に再構成工程に供されない、及び供されていない；

(i i) 液体医薬製剤がソルビトールを含まない；

(i i i) アルギニンを含まない；

(i v) 正荷電側鎖を伴うアミノ酸を含まない；

(v) 荷電側鎖を伴うアミノ酸を含まない；

(v i) メチオニンを含まない；及び / 又は

(v i i) 添加物としてアミノ酸を含まない。

【請求項 37】

請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の医薬製剤を含む、密封された容器、場合により、バイアル又はプレフィルドシリンジ。

【請求項 38】

ヒト対象の治療的処置における使用のための、場合により、乾癬、炎症性腸疾患、乾癬

10

20

30

40

50

性関節炎、及びクローン病より選択される疾患の処置における使用のための、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の液体医薬製剤又は請求項 3 7 に記載の製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

【0002】

本願は、2019年9月9日に出願された米国仮出願第62/897,930号からの優先権を主張し、その全内容が本明細書中に組み入れられる。

【0003】

開示の分野

【0004】

本発明は、一般的に、ヒトIL-23のp19サブユニットに結合する抗IL-23p19抗体、例えばリサンキズマブなどを含む製剤に関する。より具体的には、高濃度の抗IL-23p19抗体リサンキズマブを含む医薬製剤、ならびに関連産物ならびに種々の疾患及び障害の処置のための使用が開示されている。本明細書中に開示されるのは、150mg/mlの抗体リサンキズマブを含む安定な液体医薬製剤である。

【0005】

背景

【0006】

ヒトIL-23は、IL-12と共にサブユニット(p40)及び固有のp19サブユニットで構成されている。この共有されるp40サブユニットにもかかわらず、IL-23及びIL-12についての役割はまったく異なる。IL-12は、Th1細胞の分化、増殖、及び活性化の促進を介したTh1応答のために重要である。対照的に、IL-23は、IL-17及び関連サイトカインを产生するそれらの能力に起因して、Th17細胞と呼ばれるCD4⁺Tヘルパー細胞の組の発生及び維持を支持する。IL-23は慢性自己免疫炎症に関与し、IL-23活性の調節によって、自己免疫疾患に対する効果的な治療が提供される。

【0007】

IL-23が中心的な役割を果たす自己免疫疾患の1つは乾癬であって、炎症促進性メディエーターを過剰発現するケラチノサイト及び皮膚浸潤性Tリンパ球の過剰増殖により特徴付けられる慢性の免疫媒介性炎症性疾患である。この疾患は、慢性疼痛のある免疫媒介性炎症性皮膚疾患であって、感受性の高い個人において悪化を誘発する変動因子を伴う生涯にわたる寛解及び再発の経過を有し、したがって、処置を困難にする。乾癬の制御されない炎症は、心血管(CV)疾患(高血圧ならびに心筋梗塞、脳卒中、及びCV死についての增加リスクを含む)、肥満、2型糖尿病、関節炎、及び慢性腎疾患を含む、一般的に関連付けられる併存疾患に寄与しうる。乾癬はまた、うつ病、不安、及び自殺傾向を含む重篤な精神医学的併存疾患、ならびに薬物乱用に関連付けられる。

【0008】

IL-23の高度に効率的で特異的な阻害剤は、抗体リサンキズマブである。リサンキズマブは、IL-23のp19サブユニットに対して向けられたヒト化免疫グロブリンG1(IgG1)モノクローナル抗体である。IL-23p19へのリサンキズマブの結合によって、組織の炎症、破壊、異常組織の修復に関与する、Tヘルパー(Th)17型細胞、自然リンパ球、T細胞、及びナチュラルキラー(NK)細胞を誘導及び維持するIL-23の作用が阻害される。リサンキズマブは、自己免疫疾患及び炎症性疾患、特に乾癬の処置において特に有効である。臨床試験によって、尋常性乾癬の処置におけるリサンキズマブの優れた安全性及び効力が明らかになった。乾癬の処置のために承認された推奨用量は150mgであり、それは、2回の75mg注射として、0、4週目、及びその後12週毎に皮下投与される。

【0009】

10

20

30

40

50

より大きな医薬容量の注射についての要求は、急性状態を伴う患者よりも、特に、著しくより低い薬物のアドヒアランス及び持続性を有する慢性状態を伴う患者において課題を呈する。皮下経路による投与は、在宅（自己）薬物療法が、例えば、慢性疾患、例えば乾癬などのために望ましいとされる治療適応症について好ましい。しかし、皮下投与経路は、組織の背圧及び注射の疼痛に起因するため、注射容量により限定される。これはまた、注射製剤に依存する。皮下注射により投与される大半の薬剤、例えばリサンキズマブなどは、一般的に、1 mlを超えない容量を伴う単位投与量で使用される。従って、より高い容量（例えば2 mlを超えるなど）については、複数回の注射が典型的に使用されるが、しかし、このアプローチによって、離脱率が増加しうる、又は患者のアドヒアランスが低下しうる。

10

【0010】

従って、高用量の抗体、例えばリサンキズマブなどの単回注射での投与を可能にするために、増加した抗体濃度を伴う医薬製剤についての必要性がある。しかし、抗体製剤中の抗体濃度を増加させることによって、安定性に問題が起こりうる（例、高分子量種（H MW S）の形成及び増加した粘度を招く凝集）。従って、非経口投与、例えば皮下注射などのために適している安定した高濃度の液体抗体製剤を提供することは大きな課題である。

【0011】

概要

【0012】

本開示は、本明細書中で定義されるような、150 mg/mlの抗体を含む液体抗体製剤を提供する。抗体は、リサンキズマブ又はリサンキズマブと同じ重鎖及び軽鎖配列を含む抗体である。そのような高い抗体濃度を有する前記抗体の製剤は、当技術分野において記載されておらず、又は利用可能ではなく、そのような高濃度抗体製剤を提供することにより、本開示は当技術分野に重要な貢献を行う。高い抗体濃度にもかかわらず、本開示に従った製剤は安定であり、治療的使用のために適している。実施例において実証されるように、150 mg/mlの抗体リサンキズマブを含む、本開示に従った製剤は、有利な安定性特性を提供し、皮下投与のために十分に適している。それらは、長期的な安定性を提供することができる。有利には、抗体の150 mg用量は、1 mlの単回注射で投与することができる。

20

【0013】

本開示の第1の態様に従い、150 mg/mlの抗IL-23p19抗体を含み、前記抗体は、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含む、液体医薬製剤が提供される。

30

【0014】

この第1の態様の第1の副態様に従って、液体医薬製剤は、

- a) 150 mg/mlの抗IL-23p19抗体、ここで前記抗体は、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含む；
- b) ポリオール；及び
- c) 界面活性剤を含む。

40

【0015】

この製剤は、d)緩衝液をさらに含みうる。さらに、本開示は、150 mg/mlの抗体を含む、緩衝液を含まない製剤を提供する。本明細書中に開示するように、第1の副態様に従った液体医薬製剤は安定である。

【0016】

この第1の態様の第2の副態様に従い、以下を含む安定な液体医薬製剤が提供される。

- a) 150 mg/mlの抗IL-23p19抗体、ここで前記抗体は、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含む；
- b) 張性調整剤；及び
- c) 界面活性剤、

ここで製剤は5.5～5.9のpHを有し、製剤は等張性である。

50

【 0 0 1 7 】

この製剤は、d) 緩衝液を追加で含みうる。

【 0 0 1 8 】

第1の態様に従った150mg/ml抗体製剤の第1及び第2の副態様に従った製剤をまた、凍結乾燥形態で提供しうる。

【 0 0 1 9 】

関連する態様では、本開示に従った製剤を含む密封容器を提供する。

【 0 0 2 0 】

関連する態様では、本開示は、本開示に従った製剤、又はヒト対象の治療的処置のための本開示に従った製剤を含む容器に関する。処置される疾患は、乾癬及び炎症性腸疾患より選択されうる。さらなる実施形態において、処置される疾患は、乾癬性関節炎及びクローン病より選択されうる。

10

【 0 0 2 1 】

本願の他の目的、特色、利点、及び態様は、以下の説明及び添付の特許請求の範囲から当業者に明白になるであろう。しかし、以下の説明、添付の特許請求の範囲、及び具体例は、出願の好ましい実施形態を示しているが、例証としてのみ与えられることを理解すべきである。

【 図面の簡単な説明 】**【 0 0 2 2 】**

【図1】図1は、抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号1）を示す。

20

【図2】図2は、抗体の重鎖のアミノ酸配列（配列番号2）を示す。

【 0 0 2 3 】

詳細な説明

【 0 0 2 4 】

150mg/ml 抗体製剤及び関連する態様

【 0 0 2 5 】

第1の態様に従って、150mg/mlの抗IL-23p19抗体を含み、ここで前記抗体は、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含む、液体医薬製剤が提供される。

30

【 0 0 2 6 】

この第1の態様の第1の副態様に従って、以下を含む液体医薬製剤が提供される。

a) 150mg/mlの抗IL-23p19抗体、前記抗体は、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含む；

b) ポリオール；及び

c) 界面活性剤。

【 0 0 2 7 】

この第1の副態様に従った製剤は、d) 緩衝液を追加で含みうる。さらに、本開示は、150mg/mlの抗体を含む、緩衝液を含まない製剤を提供する。本明細書中に開示するように、第1の副態様に従った液体医薬製剤は安定である。

40

【 0 0 2 8 】

この第1の態様の第2の副態様に従って、以下を含む安定な液体医薬製剤が提供される。

a) 150mg/mlの抗IL-23p19抗体、ここで前記抗体は、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含む；

b) 張性調整剤；及び

c) 界面活性剤、

ここで製剤は5.5～5.9のpHを有し、製剤は等張性である。

【 0 0 2 9 】

この第2の副態様に従った安定な製剤は、d) 緩衝液を追加で含みうる。

【 0 0 3 0 】

50

本開示に従った製剤は、150mg/mlの高い抗体濃度を含む。この高い抗体濃度にもかかわらず、本開示の液体医薬製剤は安定であり、有利には長期安定性を提供することができる。さらに、本開示に従った製剤は、とりわけ適した粘度及び良好な注射可能性を提供することにより、注射のために適している高濃度の抗体製剤についての中心的な投与の課題に対処し、それにより、本開示に従った製剤は、注射、例えば皮下注射などのために特に適している。これらの製剤の有利な特徴は、実施例において実証されている。第1の態様に従った製剤は、150mg/mlの抗体を含む安定で頑強な製剤を提供することにより注射用製剤が直面する課題を解決し、それにより、わずか1mlの標的容積を使用して150mg用量の抗体の皮下投与を可能にする。

【0031】

10

本明細書中に開示するように、第1の態様に従った製剤は、緩衝液を含まない又は緩衝液を含む製剤として提供することができる。1つの中心的な実施形態に従って、第1の態様に従った液体医薬製剤は、d)緩衝液を含む。別の実施形態において、液体医薬製剤は、添加剤として緩衝液を含まない。

【0032】

続いて、第1の態様に従った150mg/mlの抗体製剤の成分をさらに詳細に記載する。特に、第1の副態様及び第2の副態様に従った製剤中に含まれる成分a)、b)、c)及び、場合により、d)の適した実施形態及び特徴を開示する。

【0033】

20

a)抗体

【0034】

製剤中に含まれる抗体は、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含む。配列番号1及び2を図1及び図2中に示す。抗体リサンキズマブの軽鎖及び重鎖は、配列番号1及び2において示すような軽鎖配列及び重鎖配列に対応する。一実施形態に従って、抗体は、抗体リサンキズマブと同じ軽鎖及び重鎖を有し(INNリサンキズマブ、WHO Drug Information, Vol. 29, No. 2, 2015を参照のこと)、そのような抗体は、本明細書中ではリサンキズマブとして言及する。有利には、本開示は、乾癬の処置のために承認されている抗体リサンキズマブについての安定した高濃度の液体医薬製剤を提供する。本明細書中で提供する全開示は、具体的には、開示する製剤中に含まれる抗体リサンキズマブに向けられ、適用される。リサンキズマブは、種々の宿主細胞中で組換え的に產生されうるが、組換え抗体產生のための適した細胞は当技術分野において公知である。

30

【0035】

一実施形態において、抗体は、哺乳動物細胞において組換え的に產生される。適した哺乳動物細胞は当技術分野において公知であり、齧歯類ならびにヒト細胞株を含む。一実施形態において、抗体はハムスター細胞中で組換え的に產生されている。一実施形態において、抗体は、CHO細胞中で組換え的に產生されている。

【0036】

成分b)

第1の態様に従った150mg/ml製剤の第1の副態様に従った製剤は、成分b)としてポリオールを含む。医薬製剤中の賦形剤として使用することができる、適したポリオールは、当技術分野において公知であり、本明細書中に記載されている。

40

【0037】

第1の態様に従った150mg/ml製剤の第2の副態様に従った製剤は、成分b)として張性調整剤を含む。張性調整剤は、製剤の張性を調整するのに適した薬剤である。医薬製剤の張性を調整するのに有用な張性調整剤は、当技術分野において公知であり、化合物、例えば塩など、さらにはポリオール、例えば糖及び糖アルコールなどを含む。従って、第2の副態様に従った安定な150mg/ml製剤中で成分b)として使用される張性調整剤は、ポリオールでありうる。なぜなら、それは、第1の副態様に従った150mg/ml製剤中で成分b)として使用されるためである。したがって、一実施形態に従って、第2

50

の副様に従った安定な液体製剤中に含まれる張性調整剤は、ポリオール、場合により、糖及び／又は糖アルコールである。

【0038】

本明細書中で使用する用語「ポリオール」は、複数のヒドロキシル基を伴う物質を指し、糖（還元糖及び非還元糖）及び糖アルコールを含む。ポリオールは、少なくとも3つ、少なくとも4つ、又は少なくとも5つのヒドロキシル基を含みうる。特定の実施形態において、ポリオールは、600Da（例、120～400Daの範囲）である分子量を有する。「還元糖」は、遊離のアルデヒド基又はケトン基を含み、金属イオンを還元する、又はタンパク質中のリジン及び他のアミノ基と共有結合的に反応することができる還元糖である。「非還元糖」は、遊離のアルデヒド基又はケトン基を欠き、穏やかな酸化剤、例えばフェーリング溶液又はベネディクト溶液などにより酸化されない非還元糖である。医薬製剤中での使用のために適した還元糖及び非還元糖の例は、当業者に公知である。非還元糖は、例えば、ショ糖及びトレハロースを含む。トレハロースの使用は、本明細書中に開示しているように特に有用である。医薬製剤中での使用のために適した糖アルコールの例は、当業者に公知であり、例えば、マンニトール及びソルビトールを含む。ポリオールは、製剤中での等張化剤として使用してもよい。10

【0039】

ポリオールは、張性調整剤として作用することができ、張性調整剤として使用されうる。特定のポリオール（例、糖）はまた、安定剤として作用しうるが、それにより、提供された製剤の安定性を支持する。20

【0040】

本明細書中に開示するように、ポリオールは、糖及び糖アルコールより選択されうる。さらに、2つ以上の異なるポリオールの組み合わせを、実施例においても実証されているように、成分b）として使用してもよい。実施例において示すように、糖及び糖アルコール、ならびにそれらの組み合わせは、本開示に従った150mg/ml製剤中で有利に使用することができる。一実施形態に従って、ポリオールは、トレハロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、及びそれらの組み合わせより選択される。一実施形態に従って、製剤は、成分b）として糖及び／又は糖アルコールより選択されるポリオールのみを含む。一実施形態に従って、製剤は、成分b）として単一のポリオールのみを含む。30

【0041】

特定の実施形態において、ポリオールは糖である。ポリオールは、トレハロース及びスクロースより選択してもよい。実施例において示すように、製剤は、ポリオールとしてトレハロースを含みうるが、トレハロースの使用が有利である。トレハロースは、単独で、又はさらなるポリオール（例、さらなる糖又は糖アルコール）との組み合わせにおいて使用することができる。特定の実施形態に従って、製剤は、単一のポリオールとして、単一の糖、例えばトレハロースのみを含む。賦形剤として単一のポリオールを使用して、例えば、張性を調整することが、有利でありうる。40

【0042】

一実施形態に従って、ポリオールは糖アルコールである。糖アルコールは、ソルビトール及びマンニトールより選択してもよい。実施形態において、製剤は、ポリオールとしてマンニトールを含む。さらなる実施形態において、製剤はソルビトールを含む。本明細書中に開示するように、マンニトール及びソルビトールは、単一のポリオールとして使用されうる、あるいは互いとの組み合わせにおいて、又は異なるポリオール、例えば糖もしくは他の糖アルコールなどとの組み合わせにおいて使用されうる。

【0043】

ソルビトールは、本開示に従った安定な製剤を提供するために使用することができる。特定の実施形態において、ソルビトールを含まない製剤が提供される。ソルビトールを含まない製剤は、遺伝性フルクトース不耐症を伴う患者のために有利である。従って、特定の実施形態において、液体医薬製剤は、ソルビトールを含まない。特定の実施形態において、製剤は糖アルコールを含まない。50

【0044】

実施例において実証するように、マンニトール及び／又はトレハロースは、所望の浸透圧を調整するために、本開示の製剤内でポリオールとして使用することができる。しかし、150mg/ml製剤内のマンニトールの量は、マンニトールの溶解度及びストック溶液（製剤化工程の間に加えることができる）の量により限定される。従って、実施形態において、マンニトールは、糖、例えば高溶解性トレハロースなどとの組み合わせにおいて使用する。本明細書中に開示する抗体製剤について、トレハロースが有利であることが見出された。なぜなら、それは、1つの賦形剤を伴う等張製剤を達成するのに十分に可溶性であるためである。従って、特定の実施形態において、トレハロースをポリオールとして使用し、トレハロースは、等張性を調整するために使用される製剤中の唯一のポリオールでありうる。

10

【0045】

ポリオールを使用して浸透圧を調整することができる。実施形態において、製剤は、200mOsm/kg～400mOsm/kgの範囲、例えば225mOsm/kg～375mOsm/kgの範囲などの浸透圧を有する。実施形態において、浸透圧は、250mOsm/kg～350mOsm/kgの範囲、例えば275mOsm/kg～330mOsm/kg又は290mOsm/kg～320mOsm/kgなどである。製剤は等張性でありうるが、ここで「等張性」は、目的的製剤が、ヒトの血液と本質的に同じ浸透圧を有することを意味する。浸透圧は、例えば、蒸気圧又は氷凍結型の浸透圧計を使用して測定することができる。

20

【0046】

製剤中のポリオールの濃度は、少なくとも80mM又は少なくとも95mMでありうる。実施形態において、製剤中のポリオールの濃度は、少なくとも115mM、少なくとも125mM、少なくとも135mM、少なくとも140mM、少なくとも150mM、又は少なくとも160mMである。実施形態において、製剤中のポリオールの濃度は、500mM、450mM、又は400mMである。本明細書中に開示するように、2つ以上のポリオールも、賦形剤b）として使用してもよい。本明細書中に開示するように、1つの中心的な実施形態において、ポリオールは、そのような濃度において使用される糖である。一実施形態において、糖はトレハロースである。同じことが、第2の副様に従った製剤中で成分b）として使用される張性調整剤に関して適用される。本明細書中に開示するように、張性調整剤は、ポリオールでありうる。

30

【0047】

第1の態様、特にその第1及び第2の副様に従った製剤中のポリオールの濃度は、95mM～400mMの範囲、例えば95mM～300mM又は95mM～250mMなどでありうる。製剤中のポリオールについての例示的な濃度範囲は、125mM～250mM及び125mM～225mMを含むが、それらに限定されない。製剤中のポリオールの濃度は、一実施形態において、125mM～225mMの範囲にある。一実施形態において、ポリオールの濃度は、145mM～225mMの範囲にある。本明細書中に開示するように、1つの中心的な実施形態において、ポリオールは、本明細書中に記載するような濃度で使用される糖である。一実施形態において、糖はトレハロースである。

40

【0048】

一実施形態に従って、ポリオールは糖であり、糖の濃度は、125mM～250mM、150mM～250mM、150mM～200mMの範囲、又は160mM～200mMの範囲である。さらなる実施形態において、糖の濃度は、170mM～200mMの範囲である。濃度は185mMでありうる。一実施形態において、前記糖はトレハロースである。それ故に、また、本明細書中に開示するのは、150mg/ml抗体及び185mMトレハロースをポリオールとして含む液体医薬製剤である。トレハロースを、例えば、トレハロース二水和物の形態で加えてよい。

【0049】

c) 界面活性剤

【0050】

50

第1の態様に従った液体製剤は、界面活性剤をさらに含む。実施例により実証するよう に、150mg/ml製剤中に界面活性剤を組み入れることが有利である。界面活性剤は、 第1の態様に従った150mg/ml製剤の第1及び第2の副態様に従った製剤中の成分c)として含まれる。

【0051】

一実施形態に従って、界面活性剤は非イオン性界面活性剤である。医薬製剤のために適した非イオン性界面活性剤は、当技術分野において公知であり、本明細書中にも記載されている。少なくとも1つの界面活性剤は、ポリソルベート（例、ポリソルベート20）又はポロキサマー（例、ポロキサマー188）でありうる。界面活性剤の組み合わせも使用してもよい。1つの中心的な実施形態において、界面活性剤はポリソルベートである。非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート20及び／又はポリソルベート80より選択してもよい。組み合わせも使用してもよい。一実施形態において、界面活性剤はポリソルベート20である。一実施形態において、本開示に従った製剤は、単一の界面活性剤、例えば単一の非イオン性界面活性剤（例、単一のポリソルベート）を含む。

【0052】

一実施形態において、製剤中の界面活性剤の濃度は、少なくとも0.05mg/mlである。濃度は少なくとも0.075mg/mlでありうる。実施例において実証するように、低い量の界面活性剤でさえ利益を提供する。実施形態において、製剤中の界面活性剤濃度は、少なくとも0.1mg/ml、少なくとも0.125mg/ml、少なくとも0.15mg/ml、少なくとも0.175mg/ml、又は少なくとも0.185mg/mlである。実施形態において、製剤中の界面活性剤の濃度は、1mg/ml、場合により、0.75mg/ml又は0.5mg/mlである。実施形態において、製剤中の界面活性剤濃度は、0.4mg/ml、0.3mg/ml、又は0.25mg/mlである。本明細書中に開示するように、界面活性剤は、非イオン性界面活性剤でありうる。本明細書中に開示するように、中心的な実施形態において、界面活性剤は、場合により、ポリソルベート20及び／又はポリソルベート80より選択されるポリソルベートである。実施形態において、界面活性剤は、ポリソルベート20である。ポリソルベート20は、実施例により実証するように、本明細書中に開示するような濃度において有利に使用することができる。

【0053】

製剤中の界面活性剤の濃度は、0.05mg/ml～0.75mg/mlの範囲にありうる。製剤中の界面活性剤についての例示的な濃度範囲は、0.05mg/ml～0.5mg/ml、0.075mg/ml～0.4mg/ml、又は0.075mg/ml～0.3mg/mlを含むが、それらに限定されない。実施形態において、製剤中の界面活性剤の濃度は、0.05mg/ml～0.5mg/ml、0.075mg/ml～0.3mg/ml、又は0.1mg/ml～0.3mg/mlの範囲にある。製剤中の界面活性剤の濃度は、0.2mg/mlでありうる。本明細書中に開示するように、界面活性剤は、非イオン性界面活性剤でありうる。中心的な実施形態において、界面活性剤は、場合により、ポリソルベート20及び／又はポリソルベート80より選択されるポリソルベートである。実施形態において、界面活性剤は、実施例により実証するような濃度範囲において有利に使用することができるポリソルベート20である。

【0054】

特定の実施形態において、本開示の製剤は、界面活性剤として0.2mg/mlのポリソルベート20を含む。この製剤は、成分b）として糖を含みうるが、糖の濃度は、95mM～250mM、125mM～250mM、又は145mM～225mMの範囲にある。含まれる糖はトレハロースでありうる。

【0055】

pH

【0056】

液体医薬製剤（中心的な実施形態において水性製剤である）のpHは、pH5.0～7.5、例えばpH5.0～7.0などの範囲にありうる。

10

20

30

40

50

【0057】

液体医薬製剤のpHは、6.8、例えば6.7、6.6、6.5、6.4、6.3、又は6.2などでありうる。実施形態において、液体医薬製剤のpHは、6.1、例えば6.0又は5.9などである。実施形態において、液体医薬製剤のpHは、5.2、例えば5.3、5.4、又は5.5などである。pH 5.2を有する液体医薬製剤のpHについての例示的な範囲は、5.2～6.8、例えば5.2～6.7、5.2～6.6、5.2～6.5、5.2～6.4、5.2～6.3、及び5.2～6.2などを含むが、それらに限定されない。pH 5.3を有する液体医薬製剤のpHについての例示的な範囲は、5.3～6.8、例えば5.3～6.7、5.3～6.6、5.3～6.5、5.3～6.4、5.3～6.3、及び5.3～6.2などを含むが、それらに限定されない。pH 5.4を有する液体医薬製剤のpHについての例示的な範囲は、5.4～6.8、例えば5.4～6.7、5.4～6.6、5.4～6.5、5.4～6.4、5.4～6.3、及び5.4～6.2などを含むが、それらに限定されない。pH 5.5を有する液体医薬製剤のpHの例示的な範囲は、5.5～6.8、例えば5.5～6.7、5.5～6.6、5.5～6.5、5.5～6.4、5.5～6.3、及び5.5～6.2などを含むが、それらに限定されない。pH 5.6を有する液体医薬製剤のpHの例示的な範囲は、5.6～6.8、例えば5.6～6.7、5.6～6.6、5.6～6.5、5.6～6.4、5.6～6.3、及び5.6～6.2などを含むが、それらに限定されない。さらなる実施形態において、製剤のpHは、5.6～6.0又は5.6～5.9の範囲にある。10

【0058】

一実施形態に従って、液体医薬製剤のpHは5.2～6.5の範囲にある。一実施形態に従って、液体医薬製剤のpHは5.2～6.2の範囲にある。より低いpH値は、実施例からわかるとおり、安定性試験及び物理的ストレス試験の間により少ない凝集を示した。20

【0059】

一実施形態に従って、液体医薬製剤のpHは5.5～6.5の範囲にある。一実施形態において、液体医薬製剤のpHは5.5～6.2の範囲にある。

【0060】

一実施形態に従って、pHは5.5～5.9である。一実施形態において、pHは5.6～5.8である。そのようなpHを有する150mg/mlリサンキズマブ製剤を実施例においてテストし、好ましい特徴を示した。30

【0061】

さらなる実施形態において、液体医薬製剤のpHは5.7である。

【0062】

さらなる実施形態において、液体医薬製剤のpHは、6.2である。

【0063】

本明細書中に開示するように、第2の副様に従った安定な液体医薬製剤のpHは～5.9である。それは5.5～5.8の範囲にありうる。実施形態において、第2の副様に従った安定な150mg/ml製剤のpHは5.7である。40

【0064】

d) 緩衝液

【0065】

第1の様に従った150mg/mlの抗体製剤は、緩衝液を含まない製剤として又は緩衝液を含む製剤として提供することができる。本明細書中に開示する1つの中心的な実施形態に従って、医薬製剤は、d)緩衝液を含む。緩衝液を含む製剤は、実験において、緩衝液を含まない製剤と比較し、摺動平衡応力（最大及び平均）におけるより少ない増加を示した。したがって、緩衝液は、第1の様に従った150mg/mlリサンキズマブ製剤の第1及び第2の副様に従った製剤中の成分d)として使用してもよい。

【0066】

10

20

30

40

50

緩衝液を使用し、液体医薬製剤の溶液 pH を維持することができる。医薬製剤のための適した緩衝液は当技術分野において公知であり、本明細書中に記載している。緩衝液は有機緩衝液でありうる。一実施形態に従って、緩衝液は、2.5 での液体医薬製剤の最終 pH の 1.5 又は 1 pH 単位内の pKa を有する。特定の実施形態において、緩衝液は、2.5 で、pH 4.2 ~ 7.2 又は 4.5 ~ 7 の範囲の pKa を有する。緩衝液は、緩衝液の組み合わせを含みうる。一実施形態において、単一の緩衝液を、成分 d) として製剤中で使用する。

【 0 0 6 7 】

製剤は、緩衝液 d) としてカルボン酸緩衝液を含みうる。

【 0 0 6 8 】

一実施形態に従って、緩衝液は、酢酸緩衝液及びコハク酸緩衝液より選択される。実施例により実証するように、そのような緩衝液を含む製剤は、本明細書で提供される抗体の高濃度製剤について、有利な安定性特色を提供する。さらなる実施形態において、緩衝液はヒスチジン緩衝液である。

【 0 0 6 9 】

一実施形態において、緩衝液は酢酸緩衝液である。酢酸緩衝液は、酢酸ナトリウム及び酢酸を含みうる。他の酢酸塩も酢酸緩衝液中で使用してもよい。

【 0 0 7 0 】

使用してもよいさらなる緩衝液は、クエン酸、グルタミン酸、グリシン、乳酸、マレイン酸、リン酸、又は酒石酸の緩衝液を含むが、それらに限定されない。

【 0 0 7 1 】

緩衝塩の存在は、本開示のリサンキズマブに従った、含まれる抗体の安定性を支持しうる。

【 0 0 7 2 】

一実施形態に従って、製剤中に含まれる緩衝液 d) は、コハク酸緩衝液ではない。特定の実施形態において、製剤はコハク酸緩衝液を含まない。特定の実施形態において、単一の緩衝液を使用し、それは酢酸緩衝液であり、例えば、酢酸塩(例、酢酸ナトリウム)及び酢酸により提供される。

【 0 0 7 3 】

使用される場合、緩衝液は、製品の有効期間についての保存条件での、製剤の選択された pH を維持するのに十分な量で含まれる。

【 0 0 7 4 】

本明細書中に開示する液体医薬製剤は、少なくとも 1 mM、少なくとも 2 mM の緩衝液、少なくとも 3 mM の緩衝液を含みうる。緩衝液濃度は、少なくとも 4 mM、少なくとも 4.5 mM、又は少なくとも 5 mM でありうる。実施形態において、緩衝液濃度は、100 mM 又はそれ以下、例えば 75 mM 又はそれ以下あるいは 50 mM 又はそれ以下などである。実施形態において、製剤中の緩衝液濃度は、80 mM 又はそれ以下、例えば 75 mM 又はそれ以下、70 mM 又はそれ以下、60 mM 又はそれ以下、あるいは 50 mM 又はそれ以下などである。さらなる実施形態において、緩衝液濃度は、45 mM 又はそれ以下、例えば 40 mM 又はそれ以下、35 mM 又はそれ以下、30 mM 又はそれ以下、あるいは 25 mM 又はそれ以下などである。さらなる実施形態において、緩衝液濃度は、20 mM 又はそれ以下あるいは 15 mM 又はそれ以下である。含まれる緩衝液についての例示的な濃度範囲は、3 mM ~ 100 mM、例えば 4 mM ~ 75 mM、4 mM ~ 60 mM、及び 4 mM ~ 50 mMなどを含むが、それらに限定されない。さらなる例示的な緩衝液濃度範囲は、4 mM ~ 45 mM、例えば 5 mM ~ 40 mM、5 mM ~ 35 mM、及び 5 mM ~ 30 mMなどを含むが、それらに限定されない。さらなる例示的な緩衝液濃度範囲は、5 mM ~ 25 mM、例えば 5 mM ~ 20 mM 及び 5 mM ~ 15 mMなどを含むが、それらに限定されない。1つの特定の実施形態において、緩衝液濃度は、7 mM ~ 12 mM の範囲にある。適した緩衝液を本明細書中に開示する。一実施形態において、製剤は、記載するような濃度において酢酸緩衝液を含む。

10

20

30

40

50

【0075】

実施形態において、緩衝液濃度は、20 mM又はそれ以下あるいは15 mM又はそれ以下である。さらなる実施形態において、緩衝液濃度は、4 mM～50 mMの範囲にある。製剤の緩衝液濃度は、5 mM～25 mM又は5 mM～20 mMの範囲にありうる。緩衝液濃度はまた、5 mM～15 mM又は7 mM～12 mMの範囲にありうる。実施形態において、緩衝液濃度は10 mMである。

【0076】

特定の実施形態において、製剤は単一の緩衝液を含む。特定の実施形態において、単一の緩衝液は酢酸緩衝液である。

【0077】

150 mg/ml抗体を含む緩衝液含有製剤の特定の実施形態

10

【0078】

一実施形態に従って、液体医薬製剤は、

- a) 150 mg/mlの抗体；
- b) 糖；
- c) 非イオン性界面活性剤；及び
- d) 緩衝液を含み、

場合により、製剤のpHがpH 5.2～pH 6.5の範囲、例えば、5.2～6.2又は5.5～6.2の範囲にある。

【0079】

賦形剤b)～d)についての適した濃度及び実施形態が、上に記載されている。一実施形態において、糖の濃度は、145 mM～225 mMの範囲にあり、及び／又は非イオン性界面活性剤の濃度は、0.05 mg/ml～0.5 mg/ml又は0.075 mg/ml～0.3 mg/mlの範囲にある。糖はトレハロースでありえ、非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート、例えばポリソルベート20などでありうる。pHは5.7でありうる。さらなる実施形態において、pHは6.2である。

20

【0080】

一実施形態に従って、液体医薬製剤は、

- a) 150 mg/mlの抗体；
- b) トレハロース；
- c) ポリソルベート；及び
- d) 緩衝液を含み、

30

場合により、製剤のpHがpH 5.2～pH 6.5の範囲、例えば、5.2～6.2又は5.5～6.2の範囲にある。

【0081】

賦形剤b)～d)についての適した濃度及び実施形態が、上に記載されている。一実施形態において、トレハロースの濃度は、145 mM～225 mMの範囲にあり、及び／又はポリソルベートの濃度は、0.05 mg/ml～0.5 mg/ml又は0.075 mg/ml～0.3 mg/mlの範囲にある。pHは5.7でありうる。さらなる実施形態において、pHは6.2である。

40

【0082】

これらの液体医薬製剤中に含まれる緩衝液は、酢酸又はコハク酸でありえ、場合により、緩衝液濃度は5 mM～25 mMの範囲にある。ポリソルベートは、ポリソルベート20でありうる。

【0083】

一実施形態に従って、液体医薬製剤は、

- a) 150 mg/mlの抗体；
- b) 170 mM～200 mM トレハロース；
- c) 0.1 mg/ml～0.3 mg/ml ポリソルベート、場合により、ポリソルベート20；及び

50

d) 緩衝液を含み、場合により、前記緩衝液は酢酸緩衝液である。

【 0 0 8 4 】

この製剤の pH は、 pH 5 . 2 ~ pH 6 . 5 の範囲、例えば 5 . 2 ~ 6 . 2 又は 5 . 5 ~ 6 . 2 の範囲にある。

【 0 0 8 5 】

一実施形態に従って、液体医薬製剤は、

- a) 150 mg/ml の抗体；
- b) 185 mM トレハロース；
- c) 0 . 2 mg/ml ポリソルベート 20 ；及び
- d) 10 mM 酢酸緩衝液を含み、
pH は 5 . 7 である。

10

【 0 0 8 6 】

この液体製剤は、水性製剤でありえ、一実施形態において、任意のさらなる添加剤を含まない。

【 0 0 8 7 】

150 mg/ml 抗体を含む、緩衝液を含まない製剤の特定の実施形態

【 0 0 8 8 】

本明細書中に開示するように、また、緩衝液を含まない液体医薬製剤、特に水性製剤が提供される。一実施形態に従って、液体医薬製剤は、

- a) 150 mg/ml の抗体；
- b) ポリオール、場合により、ポリオールは糖又は糖アルコールである；及び
- c) 非イオン性界面活性剤、場合により、ポリソルベートを含み、
- d) 緩衝液を含まない。

20

【 0 0 8 9 】

上に記述するように、本開示はまた、緩衝液を含まない製剤を提供し、緩衝液を賦形剤として加えない。150 mg/ml で、配列番号 1 及び 2 において示すような軽鎖配列及び重鎖配列を有する抗体は、高い緩衝能力を有する。保存安定性のある緩衝液を含まない製剤を、実施例にも示しているように、本明細書中で提供する開示に基づいて提供することができる。

【 0 0 9 0 】

実施形態において、緩衝液を含まない製剤の pH は、 pH 5 . 2 ~ pH 6 . 5 の範囲にある。pH は 5 . 2 ~ 6 . 2 又は 5 . 5 ~ 6 . 2 の範囲にありうる。一実施形態において、pH は 5 . 7 である。さらなる実施形態において、pH は 6 . 2 である。

30

【 0 0 9 1 】

実施形態において、緩衝液を含まない製剤は、80 mM ~ 250 mM のポリオールを含む。適したポリオール、例えば糖及び糖アルコールなどが、上に詳細に開示されており、本開示が参照される。一実施形態において、糖はトレハロースである。

【 0 0 9 2 】

一実施形態に従って、緩衝液を含まない製剤中の非イオン性界面活性剤の濃度は、0 . 05 mg/ml ~ 0 . 5 mg/ml、0 . 075 mg/ml ~ 0 . 4 mg/ml、又は 0 . 1 mg/ml ~ 0 . 3 mg/ml の範囲にある。一実施形態に従って、非イオン性界面活性剤はポリソルベートである。それは、ポリソルベート 20 及びポリソルベート 80 より選択してもよく、一実施形態においてポリソルベート 20 である。

40

【 0 0 9 3 】

さらなる任意の成分

【 0 0 9 4 】

一実施形態において、本開示に従った液体医薬製剤は、さらなる添加剤としてアミノ酸を含む。医薬製剤に賦形剤として加えることができるアミノ酸についての適した実施形態は、当技術分野において公知であり、実施例にも開示している。

【 0 0 9 5 】

50

一実施形態において、製剤は、荷電側鎖、場合により、正荷電側鎖を有するアミノ酸を含む。そのようなアミノ酸の例はL-アルギニンである。

【0096】

一実施形態に従って、製剤はアミノ酸を含み、アミノ酸は、塩、場合により、塩酸(HCl)塩として製剤中に存在している。

【0097】

一実施形態に従って、製剤はメチオニンを含む。一実施形態に従って、製剤はアミノ酸L-プロリンを含む。

【0098】

一実施形態に従って、本開示に従った150mg/ml製剤は、アルギニンを含まない。
10
アルギニン含有製剤は、凍結/融解ストレス試験の間にわずかに上昇した粒子数、ならびに、経時的な濁度における増加はなかったが、より高い濁度値を示すことが見出された。粘度はより高いことが見出された。凝集物の量は、150mg/ml抗体を含むがアルギニンを含まない他の製剤と比較してわずかに低かった。

【0099】

一実施形態に従って、本開示に従った製剤は、賦形剤として正荷電側鎖を伴うアミノ酸を含まない。一実施形態に従って、本開示に従った製剤は、賦形剤として荷電側鎖を伴うアミノ酸を含まない。一実施形態に従って、本開示に従った製剤は、賦形剤としてメチオニンを含まない。一実施形態に従って、本開示に従った製剤は、添加剤としてアミノ酸を含まない。

20

【0100】

当技術分野において公知の他の賦形剤は、それらが安定性にネガティブな影響を及ぼさない限り、製剤中で使用することができる。

【0101】

しかし、特定の実施形態において、追加の賦形剤は、本開示の製剤中に含まれない。抗体リサンキズマブの保存安定性のある製剤を、a)抗体(150mg/ml);成分b);c)界面活性剤、及び、場合により、d)緩衝液から本質的になる、又はからなる製剤をもって提供することができるが、特に有利である。本明細書中に開示するように、製剤が、単一のポリオール、単一の界面活性剤、及び単一の緩衝液(存在する場合)のみを含みうることが有利である。それにより、複雑ではないが保存安定性のある製剤が、抗体リサンキズマブの150mg/ml製剤について提供される。

30

【0102】

安定性特性

【0103】

本明細書中に開示するように、有利には、安定である、150mg/mlの抗体を含む液体医薬製剤が提供される。抗体リサンキズマブのそのような安定な高濃度製剤を提供することは、治療的な使用のために特に有利である。

【0104】

実施形態において、安定な抗体製剤は、抗体が保存時にその物理的安定性及び/又は生物学的活性を本質的に保持する製剤である。タンパク質の安定性を測定するための種々の分析技術が、当技術分野において利用可能であり、本明細書中に開示されている。安定性は、選択した温度で、選択した期間にわたり測定することができる。

40

【0105】

本開示に従った150mg/mlの抗体を含む、種々の液体医薬製剤の安定性特性を実施例においてテストし、有利な安定性特性が示された。

【0106】

実施形態において、本開示の安定な液体医薬製剤は、冷蔵温度(2~8)で、少なくとも3ヶ月、例えば6ヶ月、又は1年、又はさらに2年まで、もしくはそれ以上にわたり有意な変化を示さない。安定な液体製剤は、25及び40を含む温度で、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、及び/又は24ヶ月を含む期間にわたり所望の特色を示すもの

50

を含む。

【0107】

抗体は、特に、色及び／又は透明性の目視検査時に、あるいはUV光散乱、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）、及び／又は動的光散乱により測定した際に、凝集、沈殿、及び／又は変性の有意な増加を示さない場合、医薬製剤中でのその物理的安定性を保持している。タンパク質の立体構造の変化は、タンパク質の三次構造を決定する蛍光分光法により、及びタンパク質の二次構造を決定するFTIR分光法により評価することができる。

【0108】

抗体は、特に、所与の時間点での抗体の生物学的活性が、医薬製剤が調製された時間に示される生物学的活性の所定の範囲にある場合、医薬製剤中でその生物学的活性を保持している。抗体の生物学的活性は、例えば、抗原結合アッセイにより決定することができる。

10

【0109】

凝集物は、起源、サイズ、及び型において異なりうる。生物学的製品の有効性又は安全性に影響を及ぼしうる凝集物が、特に懸念され、例えば、免疫応答を増強させ、臨床的な有害効果を起こしうる凝集物が懸念される。高分子量の凝集物は、高分子量種（HMWS）とも呼ばれ、特に懸念されうる。凝集はまた、治療用タンパク質の皮下バイオアベイラビリティ及び薬物動態に潜在的に影響を及ぼしうる。本開示が、高分子量種の量が延長された保存時間にわたっても低い製剤を提供することが有利である。本開示は、特に、低下した量の凝集物及び／又は保存後の低下した凝集物形成速度により実証されるように、安定化された（又は安定な）水性医薬製剤を提供する。本明細書中に記載するように、そのような製剤の安定性は、変動する期間にわたり、及び変動する温度で、保存後の低下した量のHMWS及び／又は低下したHMWS形成速度により示される。一般的に、より高い安定性の製剤は、より高い保存温度における、より低い温度と比べての、より低い量のHMWS、より低いHMWS形成速度、及び／又はより高い抗体メインピークに関連付けられる。本明細書中で使用するように、用語「高分子量種」又は「HMWS」は、製剤の抗体の高次凝集物、ならびに製剤の抗体の低次凝集物を指す。低次凝集物は、例えば、二量体種を含む。凝集物の量及び形成の速度は、実施例において開示するものを含む種々の技術により測定又はモニタリングしてもよい。

20

【0110】

本明細書中で使用するように、用語「低分子量種」又は「LMWS」は、特に、単量体よりも小さい抗体のフラグメントを指し、遊離軽鎖、遊離重鎖、1つの軽鎖及び1つの重鎖を含む分子、一方又は両方の軽鎖が欠落している抗体分子、及びポリペプチド鎖の切断により得られた抗体フラグメント、例えばタンパク質分解フラグメント又は他の酵素的もしくは化学的に分解された抗体分子などを含むが、それらに限定されない。

30

【0111】

特定の実施形態において、本明細書中に開示する製剤中の抗体は、保存の間に、本質的に単量体の形態で維持される。特定の実施形態において、製剤は、以下の安定性特性の1つ以上を満たしうる：

40

【0112】

特定の実施形態において、5で36ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の少なくとも94%が、単量体として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的な単量体含量は、3%を上回って、又は2.5%を上回って減少しない。特定の実施形態において、5で36ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の少なくとも95%又は少なくとも96%が、単量体として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的な単量体含量は、2%を上回って、又は1.5%を上回って減少しない。特定の実施形態において、5で24ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の少なくとも94%が、単量体として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的単量体含量は、3%を上回って、又は2.5%を上回って減少しない

50

。特定の実施形態において、5で24ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の少なくとも95%又は少なくとも96%が、単量体として存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的な単量体含量は、2%を上回って、又は1.5%を上回って、又は1%を上回って減少しない。特定の実施形態において、5で9ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の少なくとも96%又は少なくとも96.5%が、単量体として存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的な単量体含量は、1.5%を上回って、又は1%を上回って減少しない。特定の実施形態において、5で3ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の少なくとも96%又は少なくとも97%が、単量体として存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的な単量体含量は、1%を上回って、又は0.7%を上回って、又は0.5%を上回って減少しない。特定の実施形態において、25で12ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の少なくとも90%又は少なくとも92%が単量体として存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的な単量体含量は、7%を上回って、又は6%を上回って、又は5%を上回って減少しない。特定の実施形態において、25で3ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の少なくとも95%が単量体として存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的な単量体含量は、3%を上回って、又は2%を上回って減少しない。特定の実施形態において、25で1ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の少なくとも96%が単量体として存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的な単量体含量は、2%を上回って、又は1%を上回って減少しない。特定の実施形態において、40で3ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の少なくとも87%又は少なくとも88%が、単量体として存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的な単量体含量は、10%を上回って、又は9%を上回って、又は8%を上回って減少しない。特定の実施形態において、40で1ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の少なくとも93%又は少なくとも94%が、単量体として存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的な単量体含量は、5%を上回って、又は4%を上回って減少しない。特定の実施形態において、25で21日間にわたる振盪後、UP-SECにより測定されるように、抗体の少なくとも95%又は少なくとも96%が単量体として存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的な単量体含量は、2%を上回って、又は1%を上回って減少しない。相対的な単量体含量の減少は、示された保存時間及び温度について計算され、特に、示された保存の開始時及び終了時の相対的な単量体含量を比較することにより決定する。特定の実施形態において、測定は、実施例において記載するように実施する。

【0113】

特定の実施形態において、本明細書中に開示する製剤中の抗体は、保存の間に有意な量のHMWSを形成しない。特に、製剤は、以下の安定性特性の1つ以上を満たす：

【0114】

特定の実施形態において、5で36ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の4%未満又は3%未満が、HMWSとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なHMWS含量は、2%を上回って、又は1.5%を上回って増加しない。特定の実施形態において、5で24ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の4%未満又は3%未満が、HMWSとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なHMWS含量は、2%を上回って、又は1.5%を上回って、又は1%を上回って増加しない。特定の実施形態において、5で9ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の4%未満又は3%未満又は2.5%未満が、HMWSとして存在し、ならびに/あるいは相対的なHMWS含量は、1%を上回って、又は0.8%を上回って、又は0.6%を上回って増加しない。特定の実施形態において、5で3ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の4%未満又は3%未満又は2.5%未満が、HMWSとして存在し、ならびに/あるいは相対的なHMWS含量は、1%を上回って、又は0.8%を上回って、又は0.6%を上回って増加しない。特定の実施形態において、25で12ヶ月間にわたる保存後、UP-S

10

20

30

40

50

E Cにより測定されるように、抗体の5%未満又は4%未満がH MW Sとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なH MW S含量は、3%を上回って、又は2.5%を上回って、又は2%を上回って増加しない。特定の実施形態において、25で3ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の4%未満又は3.5%未満又は3.2%未満が、H MW Sとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なH MW S含量は、2%を上回って、又は1.5%を上回って増加しない。特定の実施形態において、25で1ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の4%未満又は3.5%未満又は3%未満が、H MW Sとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なH MW S含量は、1.5%を上回って、又は1%を上回って増加しない。特定の実施形態において、40で3ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の6.5%未満又は6%未満又は5.5%未満が、H MW Sとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なH MW S含量は、5%を上回って、又は4%を上回って増加しない。特定の実施形態において、40で1ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の5%未満又は4.5%未満又は4%未満が、H MW Sとして存在し、ならびに/あるいは相対的なH MW S含量は、2.5%を上回って、又は2%を上回って増加しない。特定の実施形態において、25で21日間にわたる振盪後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の3%未満又は2%未満が、H MW Sとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なH MW S含量は、2%を上回って、1.5%を上回って、又は1%を上回って増加しない。相対的なH MW S含量の増加は、示された保存時間及び温度について計算され、特に、示された保存の開始時及び終了時の相対的なH MW S含量を比較することにより決定する。特定の実施形態において、測定は、実施例において記載するように実施する。
10
20

【0115】

さらなる実施形態において、本明細書中に開示する製剤中の抗体は、保存の間に有意な量のL MW Sを形成しない。特定の実施形態において、製剤は、以下の安定性特性の1つ以上を満たしうる：

【0116】

特定の実施形態において、5で36ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の2%未満又は1.5%未満が、L MW Sとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なL MW S含量は、1.5%を上回って、又は1.5%を上回って、又は0.5%を上回って増加しない。特定の実施形態において、5で24ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の2%未満又は1.5%未満が、L MW Sとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なL MW S含量は、1.5%を上回って、又は1.5%を上回って、又は0.5%を上回って増加しない。特定の実施形態において、5で9ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の2%未満又は1.5%未満が、L MW Sとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なL MW S含量は、1.5%を上回って、又は1.5%を上回って、又は0.5%を上回って増加しない。特定の実施形態において、5で3ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の2%未満又は1.5%未満又は1%未満が、L MW Sとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なL MW S含量は、1%を上回って、又は0.5%を上回って、又は0.25%を上回って増加しない。特定の実施形態において、25で12ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の6%未満又は5%未満又は4.5%未満が、L MW Sとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なL MW S含量は、5%を上回って、又は4%を上回って、又は3%を上回って増加しない。特定の実施形態において、25で3ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の3%未満又は2%未満又は1.8%未満が、L MW Sとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なL MW S含量は、2%を上回って、又は1.5%を上回って、又は1%を上回って増加しない。特定の実施形態において、25で1ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の2%未満又は1.5%未満又は1.2%未満が、L MW Sとして存在し、ならびに/あるいは

30
40
40
50

抗体の相対的な LMWS 含量は、1%を上回って、又は0.6%を上回って、又は0.4%を上回って増加しない。特定の実施形態において、40で3ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の8%未満又は7%未満又は6%未満が、LMWSとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なLMWS含量は、8%を上回って、又は7%を上回って、又は6%を上回って増加しない。特定の実施形態において、40で1ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の4%未満又は3.5%未満又は3%未満が、LMWSとして存在し、ならびに/あるいは抗体の相対的なLMWS含量は、3%を上回って、又は2.5%を上回って、又は2.2%を上回って増加しない。相対的なLMWS含量の増加は、示された保存時間及び温度について計算され、特に、示された保存の開始時及び終了時の相対的なLMWS含量を比較することにより決定する。特定の実施形態において、測定は、実施例において記載するように実施する。

【0117】

特定の実施形態において、単量体形態である抗体、HMWS、及び/又はLMWSの相対量を、特に実施例において記載するように、UP-SECを使用して決定する。例えば、超高性能液体クロマトグラフィー(UPLC)システム、例えばサイズ排除クロマトグラフィー(SEC)カラムを含む、Waters(米国マサチューセッツ州ミルフォード)のAcuity UPLCシステムなどを使用する。SECカラムから溶出するタンパク質は、280nmでのUV吸収により検出してもよく、相対量の決定は、各々の溶出ピークについての曲線下面積(AUC)を計算することにより行ってもよい。ピークを、種の分子サイズに対応する溶出時間により、異なる種に割り当てる。製剤中の抗体、特に単量体抗体の相対的な単量体含量、相対的なHMWS含量、及び/又は相対的なLMWS含量を測定するために、HMWS及びLMWSが製剤中に存在する場合、これらを互いから分離する。特に、相対的な含量又は量を、パーセンテージ値として示し、単量体抗体、HMWS、及びLMWSの合計は100%である。

【0118】

特定の実施形態において、本明細書中に開示する製剤の濁度又はオパレセンス(opalescence)は、保存の間に有意に増加しない。特定の実施形態において、製剤は、以下の安定性特性の1つ以上を満たしうる：

【0119】

特定の実施形態において、5で少なくとも36ヶ月間にわたる保存後、製剤は、12FN(ホルマジン濁度単位)又はそれ以下あるいは10FN又はそれ以下のオパレセンスを有し、ならびに/あるいはオパレセンスは、5FNを上回って、又は3FNを上回って増加しない。特定の実施形態において、5で少なくとも3、6、9、12、18、又は24ヶ月間にわたる保存後、製剤は、12FN(ホルマジン濁度単位)又はそれ以下あるいは10FN又はそれ以下のオパレセンスを有し、ならびに/あるいはオパレセンスは、5FNを上回って、又は3FNを上回って増加しない。特定の実施形態において、25で少なくとも1、3、6、9、又は12ヶ月間にわたる保存後、製剤は、12FN又はそれ以下あるいは10FN又はそれ以下のオパレセンスを有し、ならびに/あるいはオパレセンスは、7FNを上回って、又は5FNを上回って増加しない。特定の実施形態において、40で少なくとも1又は3ヶ月間にわたる保存後、製剤は、12FN又はそれ以下あるいは10FN又はそれ以下のオパレセンスを有し、ならびに/あるいはオパレセンスは、5FNを上回って、又は3FNを上回って増加しない。特定の実施形態において、25で21日間にわたる振盪後、製剤は、12FN又はそれ以下あるいは10FN又はそれ以下のオパレセンスを有し、ならびに/あるいは製剤のオパレセンスは、3FNを上回って、又は2FNを上回って増加しない。オパレセンスの増加は、示された保存時間及び温度について計算され、特に、示された保存の開始時及び終了時のオパレセンスを比較することにより決定する。特定の実施形態において、測定は、実施例において記載するように実施する。

【0120】

10

20

30

40

50

特定の実施形態において、オパレセンス又は濁度は、薬局方又は工業規格 I O S 7027 に従って測定する。特定の実施形態において、製剤のオパレセンス又は濁度は、特に、実施例において記載するように、比濁計、例えば Hach-Lange GmbH (ドイツ) の HACH Lange オパレセンスマーターなどを使用して決定する。オパレセンスは、400 ~ 600 nm を含む異なる波長で測定してもよい。実施形態において、上に示す F N A 値は、400 ~ 600 nm で測定する。より高い F N U 値は、より高いオパレセンス及び濁度を示す。

【 0121 】

特定の実施形態において、本明細書中に開示する製剤中の抗体は、保存の間に有意な追加量の酸性又は塩基性変異体を形成しない。特定の実施形態において、製剤は、以下の安定性特性の 1 つ以上を満たしうる :

【 0122 】

特定の実施形態において、5 で 36 ヶ月間にわたる保存後、抗体の少なくとも 55 %、少なくとも 60 %、又は少なくとも 65 % が、メインピーク変異体として存在し、ならびに / あるいは抗体のメインピーク変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、8 % を上回って、7 % を上回って、又は 5 % を上回って減少しない。特定の実施形態において、5 で 24 ヶ月間にわたる保存後、抗体の少なくとも 55 %、少なくとも 60 %、又は少なくとも 65 % が、メインピーク変異体として存在し、ならびに / あるいは抗体のメインピーク変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、8 % を上回って、7 % を上回って、又は 5 % を上回って減少しない。特定の実施形態において、5 で 6 ヶ月間にわたる保存後、抗体の少なくとも 55 %、少なくとも 60 % 又は少なくとも 65 % が、メインピーク変異体として存在し、ならびに / あるいは抗体のメインピーク変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、8 % を上回って、7 % を上回って、又は 5 % を上回って減少しない。特定の実施形態において、5 で 3 ヶ月間にわたる保存後、抗体の少なくとも 60 % 又は少なくとも 65 % が、メインピーク変異体として存在し、ならびに / あるいは抗体のメインピーク変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、5 % を上回って、又は 4 % を上回って減少しない。特定の実施形態において、5 で 3 ヶ月間にわたる保存後、抗体の少なくとも 60 % 又は少なくとも 65 % が、メインピーク変異体として存在し、ならびに / あるいは抗体のメインピーク変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、4 % を上回って、又は 3 % を上回って、又は 2 % を上回って減少しない。特定の実施形態において、25 で 12 ヶ月間にわたる保存後、抗体の少なくとも 35 % 又は少なくとも 40 % 又は少なくとも 45 % が、メインピーク変異体として存在し、ならびに / あるいは抗体のメインピーク変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、35 % を上回って、30 % を上回って、又は 25 % を上回って減少しない。特定の実施形態において、25 で 3 ヶ月間にわたる保存後、抗体の少なくとも 55 % 又は少なくとも 60 % が、メインピーク変異体として存在し、ならびに / あるいは抗体のメインピーク変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、15 % を上回って、又は 10 % を上回って減少しない。特定の実施形態において、25 で 1 ヶ月間にわたる保存後、少なくとも 60 % 又は少なくとも 65 % が、メインピーク変異体として存在し、ならびに / あるいは抗体のメインピーク変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、10 % を上回って、又は 5 % を上回って減少しない。特定の実施形態において、5 で 36 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 30 % 未満又は 28 % 未満が、酸性ピーク群変異体として存在し、ならびに / あるいは抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、4 % を上回って、又は 3 % を上回って、又は 2 % を上回って増加しない。特定の実施形態において、5 で 24 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 30 % 未満又は 28 % 未満が、酸性ピーク群変異体として存在し、ならびに / あるいは抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、4 % を上回って、又は 3 % を上回って、又は 2 % を上回って増加しない。特定の実施形態において、5 で 6 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 30 % 未満又は 28 % 未満が、酸性ピーク群変異体として存在し、ならびに / あるいは抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、4 % を上回って、又は 3 % を上回って、又は 2 % を上回って増加しない。特定の実施形態において、5 で 3 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 30 % 未満又は 28 % 未満が、酸性ピーク群変異体として存在し、ならびに / あるいは抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、4 % を上回って、又は 3 % を上回って、又は 2 % を上回って増加しない。

10

20

30

40

50

E C)により決定されるように、4 %を上回って、又は3 %を上回って、又は2 %を上回って増加しない。特定の実施形態において、5 で3ヶ月間にわたる保存後、抗体の30 %未満又は28 %未満が、酸性ピーク群変異体として存在し、ならびに／あるいは抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、3 %を上回って、又は2 %を上回って、又は1 %を上回って増加しない。特定の実施形態において、25 で12ヶ月間にわたる保存後、抗体の50 %未満、45 %未満、又は40 %未満が、酸性ピーク群変異体として存在し、ならびに／あるいは抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、30 %を上回って、又は25 %を上回って、又は20 %を上回って増加しない。特定の実施形態において、25 で3ヶ月間にわたる保存後、抗体の40 %未満又は35 %未満又は30 %未満が、酸性ピーク群変異体として存在し、ならびに／あるいは抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、10 %を上回って、又は8 %を上回って、又は6 %を上回って増加しない。特定の実施形態において、25 で1ヶ月間にわたる保存後、抗体の35 %未満又は30 %未満又は28 %未満が、酸性ピーク群変異体として存在し、ならびに／あるいは抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、4 %を上回って、又は3 %を上回って増加しない。特定の実施形態において、5 で36ヶ月間にわたる保存後、抗体の20 %未満、17 %未満、15 %未満、又は13 %未満が、塩基性ピーク群変異体として存在し、ならびに／あるいは抗体の塩基性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、10 %を上回って、又は8 %を上回って、又は6 %を上回って増加しない。特定の実施形態において、5 で24ヶ月間にわたる保存後、抗体の20 %未満、17 %未満、15 %未満、又は13 %未満が、塩基性ピーク群変異体として存在し、ならびに／あるいは抗体の塩基性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、10 %を上回って、又は8 %を上回って、又は6 %を上回って増加しない。特定の実施形態において、5 で6ヶ月間にわたる保存後、抗体の15 %未満又は10 %未満が、塩基性ピーク群変異体として存在し、ならびに／あるいは抗体の塩基性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、4 %を上回って、又は3 %を上回って、又は2 %を上回って増加しない。特定の実施形態において、5 で3ヶ月間にわたる保存後、抗体の15 %未満又は10 %未満が、塩基性ピーク群変異体として存在し、ならびに／あるいは抗体の塩基性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、3 %を上回って、又は2 %を上回って増加しない。特定の実施形態において、25 で12ヶ月間にわたる保存後、抗体の30 %未満又は25 %未満又は22 %未満が、塩基性ピーク群変異体として存在し、ならびに／あるいは抗体の塩基性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、25 %を上回って、又は20 %を上回って、又は15 %を上回って増加しない。特定の実施形態において、25 で3ヶ月間にわたる保存後、抗体の20 %未満又は15 %未満又は12 %未満が、塩基性ピーク群変異体として存在し、ならびに／あるいは抗体の塩基性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、9 %を上回って、又は7 %を上回って、又は5 %を上回って増加しない。特定の実施形態において、25 で1ヶ月間にわたる保存後、抗体の15 %未満又は10 %未満又は9 %未満が、塩基性ピーク群変異体として存在し、ならびに／あるいは抗体の塩基性ピーク群変異体の相対含量は、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、3 %を上回って、又は2 %を上回って増加しない。メインピーク変異体の相対含量の減少ならびに酸性及び塩基性ピーク群変異体の相対含量の増加は、示された保存時間及び温度について計算され、特に、示された保存の開始時及び終了時のそれぞれのピーク変異体の相対含量を比較することにより決定する。特定の実施形態において、測定は、実施例において記載するように実施する。

特定の実施形態において、メインピーク変異体、酸性ピーク変異体、及び／又は塩基性ピーク変異体である抗体の相対量を、特に実施例において記載するように、イオン交換クロマトグラフィー（I E C）を使用して決定する。特に、弱陽イオン交換クロマトグラフィー（W C X）を使用する。例えば、高速液体クロマトグラフィー（H P L C）システム、例えば、W C X カラムを含む、Waters（米国マサチューセッツ州ミルフォード）のAlliance HPLCシステムなどを使用する。W C X カラムから溶出するタンパク質を、280 nmでのUV吸収により検出してもよく、相対量の決定は、各々の溶出ピーク又は各々の群の溶出ピークについての曲線下面積（A U C）を計算することにより行ってもよい。ピークは、抗体種の表面電荷に対応する溶出条件により、異なる種に割り当ててもよい。メインピークは、非分解抗体のI E Cクロマトグラム中の最大ピークである。安定性分析のために、測定は、製剤の調製後（T 0）に、次に、示されている保存条件下での示されている保存時間後に実施することができる。酸性ピーク群（A P G）は、メインピークより前の全てのピークを含む。これらのピークは、メインピークの天然の抗体変異体よりも酸性である、及び／又はクロマトグラフィー条件下でそれらの表面上により多くの負電荷を有する抗体変異体を含む。塩基性ピーク群は、メインピーク後の全てのピークを含む。これらのピークは、メインピークの天然の抗体変異体よりも酸性である、及び／又はクロマトグラフィー条件下でそれらの表面上により多くの正電荷を有する抗体変異体を含む。製剤中の抗体のメインピーク変異体、酸性ピーク群変異体、及び／又は塩基性ピーク群変異体の相対量を測定するために、特にメインピークを、酸性ピーク群及び塩基性ピーク群（製剤中に存在する場合）から分離する。特に、相対的な含量又は量をパーセンテージ値として示し、メインピーク変異体、酸性ピーク群変異体、及び塩基性ピーク群変異体の合計は100%である。

10

20

30

40

【0124】

特定の実施形態において、本明細書中に開示する製剤中の抗体は、保存の間に、ヒトI L - 2 3へのその特異的結合活性を本質的に維持する。特定の実施形態において、製剤は、以下の安定性特性の1つ以上を満たす：

【0125】

特定の実施形態において、5で36ヶ月間にわたる保存後、I L - 2 3への特異的結合活性の少なくとも95%又は少なくとも97%が、参照抗体、ここで参照抗体は保存されていない、と比較して測定される。特定の実施形態において、5で4、6、9、12、18、又は24ヶ月間にわたる保存後、I L - 2 3への特異的結合活性の少なくとも95%又は少なくとも97%が、参照抗体、ここで参照抗体は保存されていない、と比較して測定される。特定の実施形態において、25で2、3、4、6、9、12、又は18ヶ月間にわたる保存後、I L - 2 3への特異的結合活性の少なくとも93%又は少なくとも96%が、参照抗体、ここで参照抗体は保存されていない、と比較して測定される。特定の実施形態において、40で3、4、又は6ヶ月間にわたる保存後、I L - 2 3への特異的結合活性の少なくとも90%又は少なくとも95%が、参照抗体、ここで参照抗体は保存されていない、と比較して測定される。特定の実施形態において、測定は、実施例において記載されているように実施する。

30

【0126】

特定の実施形態において、製剤中の抗体のヒトI L - 2 3への特異的結合活性を、表面プラズモン共鳴測定を使用して、例えば、Biacore機器、例えばGE Healthcare Life Science（英国）のBiacore T200などを使用し、特に実施例において記載するように決定する。

【0127】

第1の態様に従った液体医薬製剤のさらなる特徴

【0128】

有利な実施形態において、本開示の液体医薬製剤は、水性製剤である。本明細書中に開示する全ての液体製剤は、一実施形態において水性製剤である。以下の記載は、第1の態様に従った150 mg/ml製剤に適用され、従って、特定の文脈が他を示さない限り、本

50

明細書中に開示する第1及び第2の副態様に従った製剤にも適用される。

【0129】

一実施形態に従って、20で測定される、第1の態様に従った液体医薬製剤の動的粘度は、30mPas(mPa·s)、例えば25mPas又は20mPasなどである。実施形態において、20で測定される製剤の動的粘度は、18mPas、例えば16mPas、15mPas、14mPas、13mPas、又は12mPasなどである。特定の実施形態において、動的粘度は、実施例においても示すように、製剤が皮下投与のために適しているようにする。動的粘度は、実施例において記載するように決定してもよい。

【0130】

一実施形態に従って、本開示の製剤は、0.8~5mS/cmの範囲の伝導度を有する。
実施形態において、伝導度の範囲は、1~2mS/cm又は1.2~1.8mS/cmである。
実施形態において、製剤は、25で少なくとも12ヶ月間の保存時間にわたる伝導度の変化が、1mS/cm、例えば0.75mS/cm、0.5mS/cm、又は0.3mS/cmであることを特徴とする。

【0131】

本開示に従った液体製剤は、医薬製剤である。医薬製剤は、特に、活性成分(ここでは、配列番号1において示す軽鎖及び配列番号2において示す重鎖を含む抗体)を効果的にするような形態にあり、製剤が投与されうる対象に毒性のある追加の成分を含まない組成物を指す。

【0132】

本明細書中に開示する第1の態様に従った製剤は、非経口送達のために有利に適している。非経口投与は、例えば、皮下注射、筋肉内注射、皮内注射、髄内注射、ならびに髄腔内、直接脳室内、静脈内、腹腔内及び硝子体内を含む。薬物は、多様な従来の方法、例えば腹腔内注射、非経口注射、動脈内注射、又は静脈内注射などで投与することができる。
一実施形態において、開示する製剤は注射可能な製剤である。本明細書中に開示する製剤は、皮下投与、静脈内投与、又は筋肉内投与のために適した実施形態にある。有利には、開示する製剤は、皮下注射用に適している。本明細書中に開示する150mg/ml製剤が特に有利である。なぜなら、製剤を皮下投与のために特に適したものにする全体的な特徴が達成されるためである。高濃度によって、高い抗体用量(ここでは、例えば、150mg用量について1ml)を依然として達成しながら、小さな容量の製剤を投与することができる。さらに、本開示に従った製剤は、良好な注射可能性を示す。それらはさらに、有利な粘度及び浸透圧特徴を有し、実施例において開示するように、保存時にも良好な摺動平衡応力(最大及び平均)を達成する。実施形態において、本開示に従った液体医薬製剤は、意図される投与部位と等張である。例えば、製剤が非経口投与のために意図される場合、それは血液(約300mOsm/kgの浸透圧である)と等張でありうる。適した浸透圧範囲が他の場所に記載されている。

【0133】

液体抗体製剤は、液体形態中(例、水性医薬製剤中)にある原薬を取り、緩衝液交換し、精製過程の最後の工程としてそれを所望の緩衝液中に調製することにより作製することができる。最終緩衝液中の原薬は、所望の濃度に濃縮されうる、又は抗体のより濃縮された形態が、150mg/ml濃度を達成するよう希釈される。製剤の濃縮は、任意の適した方法により行うことができる。一態様において、濃縮過程は限外濾過を含むことができる。

【0134】

第1の態様に従った液体医薬製剤は、1つの中心的な実施形態において、凍結乾燥製剤を再構成することにより調製された製剤ではない。この中心的な実施形態において、液体医薬製剤の調製の間に凍結乾燥工程はない。賦形剤、例えば成分b)及び界面活性剤c)などを原薬に加えてよく、それを、適切な緩衝液を使用して最終タンパク質濃度150mg/mlに希釈してもよい。インビオ投与のために使用される医薬製剤は、典型的には、無菌である。特定の実施形態において、これは、無菌ろ過膜を通じたろ過により達成して

10

20

30

40

50

もよい。最終的な、製剤化された原薬は、このようにろ過され（例、 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ フィルターを使用）、最終容器（例、ガラスバイアル又はシリンジ）中に充填してもよい。調製された液体製剤は、この実施形態において、患者への直接投与のためであることから、凍結乾燥又は再構成の工程がない。そのような液体医薬製剤を本明細書中に開示し、実施例においても作製及び分析した。

【0135】

凍結乾燥医薬製剤及び再構成医薬製剤

【0136】

一実施形態に従って、第1の態様に従った液体医薬製剤は、再構成により凍結乾燥製剤から調製される。したがって、実施形態において、本明細書中に記載する液体医薬組成物は、再構成製剤である。これは、第1の態様に従った 150 mg/ml 抗体製剤の第1及び第2の副態様に従った液体製剤に適用される。

10

【0137】

用語「凍結乾燥」又は「凍結乾燥された」は、乾燥される材料が最初に凍結され、次に氷又は凍結溶媒が真空環境中での昇華により除去される過程を指す。そのような技術は当技術分野において周知であり、従って、本明細書中では詳細に記載しない。賦形剤を凍結前乾燥製剤中に含めて、保存時の凍結乾燥製品の安定性を増強してもよい。凍結乾燥製剤は凍結防止剤を含みうるが、それは、一般的に、凍結誘発性の応力に対してタンパク質に安定性を提供する薬剤を含む。それらはまた、一次及び二次乾燥の間での保護、ならびに長期の製品保存を提供しうる。例は、糖、例えばショ糖及びトレハロースなど、ならびに界面活性剤、例えばポリソルベートなどを含む。凍結乾燥製剤はまた、凍結保護剤を含みうるが、それは、乾燥過程又は脱水過程（一次及び二次乾燥サイクル）の間にタンパク質に安定性を提供する薬剤を含む。これによって、タンパク質の立体構造を維持し、凍結乾燥サイクルの間でのタンパク質分解を最小限にし、及び長期の製品安定性を改善するのに役立つ。例は、ポリオール、例えば糖（例、ショ糖及びトレハロース）などを含む。第1の態様に従って開示される液体医薬製剤は、凍結防止剤及び／又は凍結保護剤として適格な賦形剤を含む。したがって、凍結乾燥製剤は、そのような製剤から調製されうる。一実施形態において、抗体リサンキズマブを、静脈内投与のために再構成及び利用するための凍結乾燥粉末として製剤化する。

20

【0138】

「再構成」製剤は、抗体が再構成製剤中に分散されるように、凍結乾燥された医薬抗体製剤を希釈剤中に溶解することにより調製されたものである。再構成製剤は投与のために適しており、場合により、皮下投与のために適しうる。

30

【0139】

凍結乾燥製剤は、所望の濃度、ここでは 150 mg/ml の抗体での再構成を予期して調製する。

【0140】

一実施形態に従って、抗IL-23p19抗体の凍結乾燥製剤、ここで前記抗体は、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含む、が提供される。一実施形態に従って、抗体リサンキズマブの凍結乾燥製剤は、凍結乾燥製剤を作製するために使用される溶液（例、前凍結乾燥溶液）に関して定義される。この凍結乾燥製剤は、第1の態様に従った液体 150 mg/ml 抗体製剤、例えば、以下の実施形態1～86のいずれか1つにおいて定義される第1の態様に従った液体医薬製剤などを凍結乾燥することにより作製される。本明細書中で開示するように、液体製剤は、一実施形態において、水性製剤である。そのような水性製剤は、凍結乾燥製剤を調製するために使用されてもよい。

40

【0141】

さらに他の実施形態において、抗体リサンキズマブの凍結乾燥製剤は、凍結乾燥製剤から生成された再構成溶液に関して定義される。したがって、一実施形態に従って、抗IL-23p19抗体の凍結乾燥製剤、ここで前記抗体は、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸

50

配列及び配列番号 2 に記載の重鎖アミノ酸配列を含み、前記凍結乾燥製剤は、再構成時に、第 1 の態様、特にその第 1 及び第 2 の副態様に従った液体 150 mg/ml 抗体製剤である、が提供される。実施形態に従って、凍結乾燥製剤は、再構成時に、以下の実施形態 1 ~ 86 又は 104 ~ 119 のいずれか 1 つにおいて定義される液体医薬製剤を提供する。このリサンキズマブ製剤は、水性製剤でありうる。

【 0142 】

また、以下を含む凍結乾燥製剤が提供される：

- a) 再構成時に 150 mg/ml の抗体濃度を提供する量の抗 IL - 23 p19 抗体、ここで前記抗体は、配列番号 1 に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 2 に記載の重鎖アミノ酸配列を含む；
- b) ポリオール；
- c) 界面活性剤；及び
- d) 場合により、緩衝液。

10

【 0143 】

一実施形態において、凍結乾燥医薬製剤は、150 mg の抗体を含む。抗体はリサンキズマブである。

【 0144 】

また、以下を含む凍結乾燥製剤が提供される：

- a) 再構成時に 150 mg/ml の抗体濃度を提供する量の抗 IL - 23 p19 抗体、ここで前記抗体は、配列番号 1 に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 2 に記載の重鎖アミノ酸配列を含む；
- b) 張性調整剤；
- c) 界面活性剤；及び
- d) 場合により、緩衝液。

20

【 0145 】

一実施形態において、凍結乾燥製剤は、150 mg の抗体を含む。抗体はリサンキズマブである。

【 0146 】

含まれる成分、例えば医薬製剤のための適したポリオールなどは、液体医薬製剤とあわせて既に上に開示されており、ここにも適用される上の開示が参照される。適したポリオールは、糖及び糖アルコールを含み、それらは組み合わせにおいて使用してもよい。ポリオールは、第 1 の態様に従った液体医薬製剤の以下の実施形態 6 ~ 13 のいずれか 1 つにおいて定義される特徴の 1 つ以上を有しうる。一実施形態において、ポリオールは糖であり、場合により、トレハロース及びスクロースより選択される。一実施形態において、糖はトレハロースである。

30

【 0147 】

適した界面活性剤は、液体医薬製剤とあわせて上で既に開示されており、ここにも適用される上の開示が参照される。界面活性剤は、第 1 の態様に従った液体医薬製剤の以下の実施形態 22 ~ 25 のいずれか 1 つにおいて定義される特徴の 1 つ以上を有しうる。一実施形態において、界面活性剤は、場合により、ポリソルベート 20 及び 80 より選択されるポリソルベートである。一実施形態において、ポリソルベートは、ポリソルベート 20 である。

40

【 0148 】

凍結乾燥製剤は、一実施形態において、緩衝液を含む。凍結乾燥製剤を調製するのに適した緩衝液は当技術分野において公知であり、適した緩衝液も、第 1 の態様に従った液体医薬製剤とあわせて上に開示され、上の開示が参照される。

【 0149 】

一実施形態に従って、凍結乾燥製剤は、製剤が再構成時に、第 1 の態様に従った液体医薬製剤について本明細書中に開示する pH を有することを特徴とする。適した pH 値は上に開示されており、ここにも適用されるそれぞれの開示が参照される。再構成時に、pH

50

は、液体の 150 mg/ml 医薬製剤の以下の実施形態 31 ~ 36 のいずれか 1 つにおいて定義される通りでありうる。さらに、再構成時に、pH は、第 2 の副様に従って製剤について定義される通りでありうる。再構成時の pH は、5.5 ~ 5.9、例えば、5.6 ~ 5.8 でありうる。

【0150】

本開示の凍結乾燥リサンキズマブ製剤は、投与の前に再構成される。一部の例において、移入工程を回避するために、抗体の再構成を行う容器中でリサンキズマブ製剤を凍結乾燥することが望ましいであろう。

【0151】

容器及び使用

10

【0152】

本開示のさらなる態様に従って、本開示の第 1 の態様に従った液体医薬製剤又は凍結乾燥医薬製剤を含む密封容器が提供される。容器は、バイアル又はプレフィルドシリンジでありうる。実施形態において、容器は、2 ml 又はそれ以下の液体医薬製剤、場合により、1.5 ml 又はそれ以下あるいは 1 ml 又はそれ以下を含む。そのような容器は、第 1 の態様に従った 150 mg/ml の抗体製剤の第 1 又は第 2 の副様に従った、有利で安定な液体医薬製剤を含みうる。

【0153】

中心的な実施形態において、容器、例えばシリンジなどは、150 mg の抗体の単一用量を含む。本明細書中に開示するように、抗体はリサンキズマブである。

20

【0154】

一実施形態において、本開示の第 1 の態様に従った液体医薬製剤は、針を備えたシリンジ中に含まれる。特定の実施形態において、針は皮下投与のために適している。針は、27 ゲージの脊椎穿刺針又は皮下使用のために適した他の針でありうる。

【0155】

一実施形態に従って、針を備えたプレフィルドシリンジは、20 N 又はそれ以下の平均摺動平衡応力を有する。実施形態において、平均摺動平衡応力は、5 ~ 20 N 又は 5 ~ 15 N の範囲にある。実施形態において、プレフィルドシリンジは、3 ~ 12 N、好ましくは 3 ~ 9 N の摺動降伏応力を有する。

【0156】

特定の実施形態において、針を備え、第 1 の態様に従った液体医薬製剤を含むシリンジは、保存の間にシリンジからそれを排出するのに必要とされる最大及び / 又は平均摺動平衡応力を本質的に維持する。特定の実施形態において、5 で 36 ヶ月間にわたる保存後、液体製剤で予め充填されたシリンジの最大摺動平衡応力は、14 N 又はそれ以下、12 N 又はそれ以下、あるいは 10 N 又はそれ以下であり、ならびに / あるいは最大摺動平衡応力は 5 N を上回って、又は 4 N を上回って、又は 3 N を上回って増加しない。特定の実施形態において、5 で 24 ヶ月間にわたる保存後、液体製剤で予め充填されたシリンジの最大摺動平衡応力は、14 N 又はそれ以下、12 N 又はそれ以下、10 N 又はそれ以下、あるいは 8 N 又はそれ以下であり、ならびに / あるいは最大摺動平衡応力は 3 N を上回って、又は 2 N を上回って、又は 1.5 N を上回って増加しない。特定の実施形態において、5 で 9 ヶ月間にわたる保存場合、最大摺動平衡応力は 9 N 又はそれ以下あるいは 8 N 又はそれ以下であり、ならびに / あるいは最大摺動平衡応力は 2 N を上回って、又は 1.5 N を上回って、又は 1 N を上回って増加しない。特定の実施形態において、5 で 3 ヶ月間にわたる保存後、最大摺動平衡応力は 8 N 又はそれ以下あるいは 7.5 N 又はそれ以下であり、ならびに / あるいは最大摺動平衡応力は 1.5 N を上回って、又は 1 N を上回って増加しない。特定の実施形態において、2.5 で 3 ヶ月間にわたる保存後、最大摺動平衡応力は 10 N 又はそれ以下あるいは 8 N 又はそれ以下であり、ならびに / あるいは最大摺動平衡応力は 3 N を上回って、2 N を上回って、又は 1.5 N を上回って増加しない。特定の実施形態において、2.5 で 1 ヶ月間にわたる保存後、針を備えたプレフィルドシリンジの最大摺動平衡応力は、8 N 又はそれ以下あるいは 7.5 N 又はそれ以下であ

30

特定の実施形態において、針を備え、第 1 の態様に従った液体医薬製剤を含むシリンジは、保存の間にシリンジからそれを排出するのに必要とされる最大及び / 又は平均摺動平衡応力を本質的に維持する。特定の実施形態において、5 で 36 ヶ月間にわたる保存後、液体製剤で予め充填されたシリンジの最大摺動平衡応力は、14 N 又はそれ以下、12 N 又はそれ以下、あるいは 10 N 又はそれ以下であり、ならびに / あるいは最大摺動平衡応力は 5 N を上回って、又は 4 N を上回って、又は 3 N を上回って増加しない。特定の実施形態において、5 で 24 ヶ月間にわたる保存後、液体製剤で予め充填されたシリンジの最大摺動平衡応力は、14 N 又はそれ以下、12 N 又はそれ以下、10 N 又はそれ以下、あるいは 8 N 又はそれ以下であり、ならびに / あるいは最大摺動平衡応力は 3 N を上回って、又は 2 N を上回って、又は 1.5 N を上回って増加しない。特定の実施形態において、5 で 9 ヶ月間にわたる保存場合、最大摺動平衡応力は 9 N 又はそれ以下あるいは 8 N 又はそれ以下であり、ならびに / あるいは最大摺動平衡応力は 2 N を上回って、又は 1.5 N を上回って、又は 1 N を上回って増加しない。特定の実施形態において、5 で 3 ヶ月間にわたる保存後、最大摺動平衡応力は 8 N 又はそれ以下あるいは 7.5 N 又はそれ以下であり、ならびに / あるいは最大摺動平衡応力は 1.5 N を上回って、又は 1 N を上回って増加しない。特定の実施形態において、2.5 で 3 ヶ月間にわたる保存後、最大摺動平衡応力は 10 N 又はそれ以下あるいは 8 N 又はそれ以下であり、ならびに / あるいは最大摺動平衡応力は 3 N を上回って、2 N を上回って、又は 1.5 N を上回って増加しない。特定の実施形態において、2.5 で 1 ヶ月間にわたる保存後、針を備えたプレフィルドシリンジの最大摺動平衡応力は、8 N 又はそれ以下あるいは 7.5 N 又はそれ以下であ

40

50

り、ならびに／あるいは最大摺動平衡応力は1.5Nを上回って、又は1Nを上回って増加しない。特定の実施形態において、40で1ヶ月間にわたる保存後、最大摺動平衡応力は16N又はそれ以下あるいは13N又はそれ以下であり、ならびに／あるいは最大摺動平衡応力は10Nを上回って、又は8Nを上回って、又は6Nを上回って増加しない。

【0157】

特定の実施形態において、5で36ヶ月間にわたる保存後、第1の態様に従った液体製剤で予め充填され、針を備えたシリンジの平均摺動平衡応力は、14N又はそれ以下、12N又はそれ以下、10N又はそれ以下、あるいは9N又はそれ以下であり、ならびに／あるいは平均摺動平衡応力は5Nを上回って、又は4Nを上回って、又は3Nを上回って増加しない。特定の実施形態において、5で24ヶ月間にわたる保存後、第1の態様に従った液体製剤で予め充填され、針を備えたシリンジの平均摺動平衡応力は、14N又はそれ以下、12N又はそれ以下、10N又はそれ以下、あるいは8N又はそれ以下であり、ならびに／あるいは平均摺動平衡応力は3Nを上回って、又は2Nを上回って、又は1.5Nを上回って増加しない。特定の実施形態において、5で9ヶ月間にわたる保存後、針を備えたプレフィルドシリンジの平均摺動平衡応力は9N又はそれ以下あるいは7.5N又はそれ以下であり、ならびに／あるいは平均摺動平衡応力は2Nを上回って、又は1.5Nを上回って、又は1Nを上回って増加しない。特定の実施形態において、5で3ヶ月間にわたる保存後、平均摺動平衡応力は8N又はそれ以下あるいは7N又はそれ以下であり、ならびに／あるいは平均摺動平衡応力は1.5Nを上回って、又は1Nを上回って、又は0.5Nを上回って増加しない。特定の実施形態において、25で12ヶ月間にわたる保存後、平均摺動平衡応力は15N又はそれ以下あるいは13N又はそれ以下であり、ならびに／あるいは平均摺動平衡応力は9Nを上回って、又は8Nを上回って、又は7Nを上回って増加しない。特定の実施形態において、25で3ヶ月間にわたる保存後、平均摺動平衡応力は9N又はそれ以下あるいは8N又はそれ以下であり、ならびに／あるいは平均摺動平衡応力は3Nを上回って、又は2Nを上回って、又は1.5Nを上回って増加しない。特定の実施形態において、25で1ヶ月間にわたる保存後、平均摺動平衡応力は8N又はそれ以下あるいは7N又はそれ以下であり、ならびに／あるいは平均摺動平衡応力は1.5Nを上回って、又は1Nを上回って、又は0.5Nを上回って増加しない。特定の実施形態において、40で3ヶ月間にわたる保存後、平均摺動平衡応力は18N又はそれ以下あるいは15N又はそれ以下であり、ならびに／あるいは平均摺動平衡応力は12Nを上回って、又は10Nを上回って、又は9Nを上回って増加しない。特定の実施形態において、40で1ヶ月間にわたる保存後、平均摺動平衡応力は13N又はそれ以下あるいは10N又はそれ以下であり、ならびに／あるいは平均摺動平衡応力は7Nを上回って、又は5Nを上回って、又は3Nを上回って増加しない。

【0158】

最大又は相対摺動平衡応力の増加が、示された保存時間及び温度について計算され、特に、示された保存の開始時及び終了時の最大又は相対摺動平衡応力を比較することにより決定する。特定の実施形態において、測定を、実施例において記載するように実施する。

【0159】

製剤の最大摺動平衡応力は、シリンジから製剤を排出するために必要とされる最大機械力を指す。製剤の平均摺動平衡応力は、シリンジから製剤を排出するのに必要とされる平均機械力を指す。一部の実施形態において、摺動平衡応力を、工業規格、例えばISO 7886、ISO 11040、及びISO 11499などに従って決定する。特定の実施形態において、製剤の最大及び平均摺動平衡応力を、特に実施例において記載するよう、引張及び圧縮試験機、例えばZwick(ドイツ)の2.5TS/Nなどを使用して決定する。測定は、27ゲージ× $1/2$ インチの針を備えた1mlシリンジ、例えばBecton Dickinson(米国)のNeopak 1mlシリンジなど、特に実施例において使用している針を備えたシリンジを使用して実施してもよい。測定は、約300～500mM/分の速度、例えば約380mM/分など、特に379.2mm/分を使用し、例えば、5秒間にわたり実施してもよい。

10

20

30

40

50

【0160】

本開示に従つたさらなる態様は、第1の態様に従つた液体医薬製剤又は凍結乾燥製剤、あるいはヒト対象の治療的処置のための本明細書中に開示するさらなる態様に従つた容器に関する。処置される疾患は、抗IL-23p19抗体を用いて処置することができる疾患であって、そのような疾患は当技術分野において公知である。この疾患は、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、代謝障害、及びがんからなる群より選択されうる。実施形態において、疾患は慢性疾患である。処置される疾患は、乾癬及び炎症性腸疾患より選択されうる。さらなる実施形態において、処置される疾患は、乾癬性関節炎及びクローアン病より選択されうる。本開示に従つた高濃度150mg/ml液体医薬製剤を治療のために患者に投与することは、本明細書中で考察される理由のために有利である。

10

【0161】

150mg/ml製剤のさらなる実施形態

【0162】

以下において、第1の態様に従つた150mg/ml抗体製剤のさらに具体的に企図される実施形態を開示する：

1. a) 150mg/mlの抗IL-23p19抗体、ここで前記抗体は、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含む；
- b) ポリオール；及び
- c) 界面活性剤

を含む液体医薬製剤。

20

2. d) 緩衝液を含む、実施形態1に従つた製剤。
3. 抗体がリサンキズマブである、実施形態1又は2に従つた製剤。
4. 抗体が哺乳動物細胞において組換え的に產生されている、実施形態1～3のいずれか1つに従つた製剤。
5. 抗体がCHO細胞において組換えにより產生されている、実施形態4に従つた製剤。
6. ポリオールが糖、糖アルコール、及びそれらの組み合わせより選択される、実施形態1～5の1つ以上に従つた製剤。
7. ポリオールが、トレハロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、及びこれらの組み合わせより選択される、実施形態6に従つた製剤。
8. ポリオールが糖であり、場合により、トレハロース及びスクロースより選択される、実施形態6に従つた製剤。

30

9. ポリオールとしてトレハロースを含む、実施形態6に従つた製剤。
10. ポリオールがソルビトール及びマンニトールより選択される、実施形態6に従つた製剤。
11. ポリオールとしてマンニトールを含む、実施形態6に従つた製剤。
12. 液体医薬製剤がソルビトールを含まない、実施形態1～11のいずれか1つに従つた製剤。

13. 製剤が糖アルコールを含まない、実施形態1～9の1つ以上に従つた製剤。
14. 以下の特徴の1つ以上を有する、実施形態1～13の1つ以上に従つた製剤：
 - (i) 製剤中のポリオールの濃度が少なくとも95mMである；
 - (ii) 製剤中のポリオールの濃度が少なくとも125mMである；
 - (iii) 製剤中のポリオールの濃度が少なくとも150mMである；
 - (iv) 製剤中のポリオールの濃度が500mM、450mM、又は400mMである；(v) 製剤中のポリオールの濃度が350mM、300mM、又は275mMである；及び/又は
 - (vi) 製剤中のポリオールの濃度が95mM～450mM又は125mM～400mMの範囲にある；

40

場合により、ポリオールは糖及び/又は糖アルコールである。

15. 製剤中のポリオールの濃度が95mM～250mMの範囲にあり、場合により、ポリオールが糖である、実施形態1～13の1つ以上に従つた製剤。

50

16. 製剤中のポリオールの濃度が 125 mM ~ 225 mM の範囲にあり、場合により、ポリオールが糖、例えばトレハロースなどである、実施形態 1 ~ 13 の 1 つ以上に従った製剤。

17. ポリオールの濃度が 145 mM ~ 225 mM の範囲にあり、場合により、ポリオールが糖、例えばトレハロースなどである、実施形態 1 ~ 13 の 1 つ以上に従った製剤。

18. ポリオールが糖であり、糖の濃度が 150 mM ~ 200 mM の範囲にあり、場合により、糖がトレハロースである、実施形態 1 ~ 13 の 1 つ以上に従った製剤。

19. ポリオールが糖であり、糖の濃度が 160 mM ~ 200 mM の範囲にあり、場合により、糖がトレハロースである、実施形態 1 ~ 13 の 1 つ以上に従った製剤。

20. ポリオールが糖であり、糖の濃度が 170 mM ~ 200 mM の範囲にあり、場合により、糖がトレハロースである、実施形態 1 ~ 13 の 1 つ以上に従った製剤。 10

21. ポリオールとして 185 mM トレハロースを含む、実施形態 1 ~ 13 の 1 つ以上に従った製剤。

22. 界面活性剤が非イオン性界面活性剤である、実施形態 1 ~ 21 の 1 つ以上に従った製剤。

23. 界面活性剤がポリソルベートである、実施形態 22 に従った製剤。

24. 非イオン性界面活性剤がポリソルベート 20 及び / 又はポリソルベート 80 より選択される、実施形態 22 又は 23 に従った製剤。

25. 界面活性剤がポリソルベート 20 である、実施形態 1 ~ 24 の 1 つ以上に従った製剤。 20

26. 製剤中の界面活性剤の濃度が少なくとも 0.05 mg/ml、場合により、少なくとも 0.075 mg/ml である、実施形態 1 ~ 25 の 1 つ以上、特に実施形態 23 ~ 25 のいずれか 1 つに従った製剤。

27. 製剤中の界面活性剤の濃度が 0.05 mg/ml ~ 0.75 mg/ml の範囲にある、実施形態 1 又は 26 の 1 つ以上、特に実施形態 23 ~ 25 のいずれか 1 つに従った製剤。

28. 製剤中の界面活性剤の濃度が 0.05 mg/ml ~ 0.5 mg/ml 又は 0.075 mg/ml ~ 0.3 mg/ml の範囲にある、実施形態 1 又は 27 の 1 つ以上、特に実施形態 23 ~ 25 のいずれか 1 つに従った製剤。

29. 製剤が、界面活性剤として 0.2 mg/ml のポリソルベート 20 を含む、実施形態 25 に従った製剤。 30

30. ポリオールが糖であり、糖の濃度が 145 mM ~ 225 mM の範囲にあり、場合により、糖がトレハロースである、実施形態 29 に従った製剤。

31. 液体医薬製剤の pH が pH 5.0 ~ 7.5 又は pH 5.0 ~ 7.0 の範囲にある、実施形態 1 ~ 30 の 1 つ以上に従った製剤。

32. 液体医薬製剤の pH が 5.2 ~ 6.5 又は 5.2 ~ 6.2 の範囲にある、実施形態 1 ~ 30 の 1 つ以上に従った製剤。

33. 液体医薬製剤の pH が 5.5 ~ 6.5 又は 5.5 ~ 6.2 の範囲にある、実施形態 1 ~ 30 の 1 つ以上に従った製剤。

34. 液体医薬製剤の pH が 5.5 ~ 5.9 の範囲にある、実施形態 1 ~ 30 の 1 つ以上に従った製剤。 40

35. 液体医薬製剤の pH が 5.6 ~ 5.8 の範囲にある、実施形態 1 ~ 30 の 1 つ以上に従った製剤。

36. 液体医薬製剤の pH が 5.7 又は 6.2 である、実施形態 1 ~ 30 の 1 つ以上に従った製剤。

37. 緩衝液が、25°での液体医薬製剤の最終 pH の 1.5 又は 1 pH 単位内の pKa を有し、場合により、緩衝液が、25°で pH 4.2 ~ 7.2 又は pH 4.5 ~ 7 の範囲の pKa を有する、実施形態 2 ~ 36 の 1 つ以上に従った製剤。

38. 緩衝液が有機緩衝液であり、それが、場合により、酢酸緩衝液及びコハク酸緩衝液より選択される、実施形態 2 ~ 37 の 1 つ以上に従った製剤。

39. 緩衝液が酢酸緩衝液であり、場合により、酢酸緩衝液が酢酸ナトリウム及び酢酸を 50

含む、実施形態 3 8 に従った製剤。

4 0 . 緩衝液がヒスチジン緩衝液である、又は製剤が以下の特徴の少なくとも 1 つを満たす、実施形態 2 ~ 3 7 の 1 つ以上に従った製剤：

(i) カルボン酸緩衝液を含む；(i i) コハク酸緩衝液を含まない。

4 1 . 少なくとも 1 mM、少なくとも 2 mM、又は少なくとも 3 mM の緩衝液を含み、場合により、少なくとも 4 mM、少なくとも 4 . 5 mM、又は少なくとも 5 mM の緩衝液を含む、実施形態 2 ~ 4 0 の 1 つ以上に従った製剤。

4 2 . 緩衝液濃度が 1 0 0 mM 又はそれ以下、7 5 mM 又はそれ以下、あるいは 5 0 mM 又はそれ以下である、実施形態 2 ~ 4 1 の 1 つ以上に従った製剤。

4 3 . 緩衝液濃度が 2 0 mM 又はそれ以下あるいは 1 5 mM 又はそれ以下である、実施形態 2 ~ 4 1 の 1 つ以上に従った製剤。 10

4 4 . 緩衝液濃度が 4 mM ~ 5 0 mM の範囲にある、実施形態 2 ~ 4 1 の 1 つ以上に従った製剤。

4 5 . 緩衝液濃度が 5 mM ~ 2 5 mM 又は 5 mM ~ 2 0 mM の範囲にある、実施形態 2 ~ 4 1 の 1 つ以上に従った製剤。

4 6 . 緩衝液濃度が 5 mM ~ 1 5 mM 又は 7 mM ~ 1 2 mM の範囲にある、実施形態 2 ~ 4 1 の 1 つ以上に従った製剤。

4 7 . 緩衝液濃度が 1 0 mM である、実施形態 2 ~ 4 1 の 1 つ以上に従った製剤。

4 8 . 製剤が単一の緩衝液、場合により、酢酸緩衝液を含む、実施形態 2 ~ 4 7 の 1 つ以上に従った製剤。 20

4 9 . 製剤が緩衝液を含まない、請求項 1 又は 3 ~ 3 6 のいずれか 1 つに従った製剤。

5 0 . 製剤が水性製剤である、実施形態 1 ~ 4 9 の 1 つ以上に従った製剤。

5 1 . 以下を含む、実施形態 2 ~ 4 8 又は 5 0 のいずれか 1 つに従った製剤：

a) 1 5 0 mg/ml の抗体；

b) 糖、場合により、糖の濃度が 9 5 mM ~ 2 5 0 mM 又は 1 4 5 mM ~ 2 2 5 mM の範囲にある；

c) 非イオン性界面活性剤、場合により、非イオン性界面活性剤の濃度が 0 . 0 5 mg/ml ~ 0 . 5 mg/ml 又は 0 . 0 7 5 mg/ml ~ 0 . 3 mg/ml の範囲にある；及び

d) 緩衝液。

5 2 . 以下を含む、実施形態 2 ~ 4 8 又は 5 0 ~ 5 1 のいずれか 1 つに従った製剤： 30

a) 1 5 0 mg/ml の抗体；

b) トレハロース、場合により、トレハロースの濃度が 9 5 mM ~ 2 5 0 mM 又は 1 4 5 mM ~ 2 2 5 mM の範囲にある；

c) ポリソルベート、場合により、ポリソルベートの濃度が 0 . 0 5 mg/ml ~ 0 . 5 mg/ml 又は 0 . 0 7 5 mg/ml ~ 0 . 3 mg/ml の範囲にある；及び

d) 緩衝液。

5 3 . 緩衝液が酢酸緩衝液又はコハク酸緩衝液であり、場合により、緩衝液濃度が 5 mM ~ 2 5 mM の範囲にある、実施形態 5 1 又は 5 2 に従った製剤。

5 4 . ポリソルベートがポリソルベート 2 0 である、実施形態 5 2 又は 5 3 に従った製剤。 40

5 5 . 製剤の pH が pH 5 . 2 ~ pH 6 . 5 の範囲にあり、場合により、pH が 5 . 2 ~ 6 . 2 又は 5 . 5 ~ 6 . 2 の範囲にある、あるいは 5 . 7 である、実施形態 5 1 ~ 5 4 のいずれか 1 つに従った製剤。

5 6 . 以下を含む、実施形態 2 ~ 4 8 又は 5 0 ~ 5 5 のいずれか 1 つに従った製剤：

a) 1 5 0 mg/ml の抗体；

b) 1 7 0 mM ~ 約 2 0 0 mM のトレハロース；

c) 0 . 1 mg/ml ~ 0 . 3 mg/ml のポリソルベート、場合により、ポリソルベート 2 0 ；及び

d) 緩衝液、場合により、緩衝液は酢酸緩衝液である。

5 7 . 以下を含む、実施形態 1 、 3 ~ 3 6 又は 4 9 ~ 5 0 の 1 つ以上に従った液体医薬製 50

剤：

a) 1 5 0 mg/ml の抗体；

b) ポリオール、場合により、ポリオールは糖又は糖アルコールである；及び

c) 非イオン性界面活性剤、場合により、ポリソルベート；

d) 緩衝液なし。

5 8 . 製剤の pH が pH 5 . 2 ~ pH 6 . 5 の範囲にあり、場合により、pH が 5 . 2 ~ 6 . 2 又は 5 . 5 ~ 6 . 2 の範囲にある、実施形態 5 7 に従った製剤。

5 9 . pH が 5 . 7 である、実施形態 5 8 に従った製剤。

6 0 . 8 0 mM ~ 2 5 0 mM のポリオールを含み、場合により、ポリオールがトレハロースである、実施形態 5 7 ~ 5 9 のいずれか 1 つに従った製剤。

10

6 1 . 非イオン性界面活性剤の濃度が 0 . 0 5 mg/ml ~ 0 . 5 mg/ml 、 0 . 0 7 5 mg/ml ~ 0 . 4 mg/ml 、又は 0 . 1 mg/ml ~ 0 . 3 mg/ml の範囲にある、実施形態 5 7 ~ 6 0 のいずれか 1 つに従った製剤。

6 2 . 非イオン性界面活性剤がポリソルベート、場合により、ポリソルベート 2 0 である、実施形態 6 1 に従った製剤。

6 3 . 添加剤としてアミノ酸をさらに含む、実施形態 1 ~ 6 2 の 1 つ以上に従った製剤。

6 4 . アミノ酸が荷電側鎖、場合により、正荷電側鎖、例えば L - アルギニンなどを有する、実施形態 6 3 に従った製剤。

20

6 5 . アミノ酸が塩、場合により、塩酸 (H C l) 塩として製剤中に存在する、実施形態 6 3 又は 6 4 に従った製剤。

6 6 . アミノ酸がメチオニンである、実施形態 6 3 に従った製剤。

6 7 . アミノ酸が L - プロリンである、実施形態 6 3 に従った製剤。

6 8 . 以下の特徴の 1 つ以上を有する、実施形態 1 ~ 6 7 の 1 つ以上に従った製剤：

(i) アルギニンを含まない；

(i i) 正荷電側鎖を伴うアミノ酸を含まない；

(i i i) 荷電側鎖を伴うアミノ酸を含まない；

(i v) メチオニンを含まない；及び / 又は

(v) 添加物としてアミノ酸を含まない。

6 9 . 以下を含む、実施形態 2 ~ 6 8 のいずれか 1 つに従った液体医薬製剤：

a) 1 5 0 mg/ml の抗体；

30

b) 1 8 5 mM トレハロース；

c) 0 . 2 mg/ml ポリソルベート 2 0 ；及び

d) 1 0 mM 酢酸緩衝液；

ここで pH は 5 . 2 ~ 6 . 2 の範囲にあり、場合により、5 . 7 である。

7 0 . 製剤が安定である、実施形態 1 ~ 6 9 のいずれか 1 つに従った製剤。

7 1 . 以下の安定性特性の 1 つ以上を満たす、実施形態 7 0 に従った製剤：

(i) 5 で 3 6 ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の少なくとも 9 4 % 、少なくとも 9 5 % 、又は少なくとも 9 6 % が、単量体として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な単量体含量が、3 % を上回って、2 . 5 % を上回って、2 % を上回って、又は 1 . 5 % を上回って減少しない；

(i i) 5 で 2 4 ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の少なくとも 9 4 % 、少なくとも 9 5 % 、又は少なくとも 9 6 % が、単量体として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な単量体含量が、3 % を上回って、2 . 5 % を上回って、2 % を上回って、1 . 5 % を上回って、又は 1 % を上回って減少しない；

(i i i) 5 で 9 ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の少なくとも 9 6 % 又は少なくとも 9 6 . 5 % が、単量体として存在し、ならびに / あるいは抗体の相対的な単量体含量が、1 . 5 % を上回って、又は 1 % を上回って減少しない；

(i v) 5 で 3 ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の少なくとも 9 6 % 又は少なくとも 9 7 % が、単量体として存在し、ならびに / あるいは抗

40

50

体の相対的な単量体含量が、1%を上回って、又は0.7%を上回って、又は0.5%を上回って減少しない；

(v) 25 で12ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の少なくとも90%又は少なくとも92%が、単量体として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的な単量体含量が、7%を上回って、又は6%を上回って、又は5%を上回って減少しない；

(vi) 25 で3ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の少なくとも95%が、単量体として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的な単量体含量が3%を上回って、又は2%を上回って減少しない；

(vii) 25 で1ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の少なくとも96%が、単量体として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的な単量体含量が、2%を上回って、又は1%を上回って減少しない；

(viii) 40 で3ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の少なくとも87%又は少なくとも88%が、単量体として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的な単量体含量が、10%を上回って、又は9%を上回って、又は8%を上回って減少しない；ならびに／あるいは

(ix) 40 で1ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の少なくとも93%又は少なくとも94%が、単量体として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的な単量体含量が、5%を上回って、又は4%を上回って減少しない。

72. 以下の安定性特性の1つ以上を満たす、実施形態70又は71に従った製剤： 20

(i) 5 で少なくとも36ヶ月間にわたる保存後、製剤が12FNU（ホルマジン濁度単位）又はそれ以下あるいは10FNU又はそれ以下のオパレセンスを有し、ならびに／あるいはオパレセンスが5FNUを上回って、又は3FNUを上回って増加しない；

(ii) 5 で少なくとも3、6、9、12、18、又は24ヶ月間にわたる保存後、製剤が12FNU（ホルマジン濁度単位）又はそれ以下あるいは10FNU又はそれ以下のオパレセンスを有し、ならびに／あるいはオパレセンスが5FNUを上回って、又は3FNUを上回って増加しない；

(iii) 25 で少なくとも1、3、6、9、又は12ヶ月間にわたる保存後、製剤が12FNU又はそれ以下あるいは10FNU又はそれ以下のオパレセンスを有し、ならびに／あるいはオパレセンスが7FNUを上回って、又は5FNUを上回って増加しない；

(iv) 40 で少なくとも1又は3ヶ月間にわたる保存後、製剤が12FNU又はそれ以下あるいは10FNU又はそれ以下のオパレセンスを有し、ならびに／あるいはオパレセンスが5FNUを上回って、又は3FNUを上回って増加しない；ならびに／あるいは

(v) 25 で21日間にわたる振盪後、製剤が12FNU又はそれ以下あるいは10FNU又はそれ以下のオパレセンスを有し、ならびに／あるいは製剤のオパレセンスが3FNUを上回って、又は2FNUを上回って増加しない。

73. 以下の安定性特性の一方又は両方を満たす、実施形態70～72のいずれか1つに従った製剤：

(i) 25 で21日間にわたる振盪後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の少なくとも95%又は少なくとも96%が、単量体として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的な単量体含量が、2%を上回って、又は1%を上回って減少しない；ならびに／あるいは

(ii) 25 で21日間にわたる振盪後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の3%未満又は2%未満が、高分子量(HMW)種として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的なHMW含量が、2%を上回って、又は1.5%を上回って、又は1%を上回って増加しない。

74. 以下の安定性特性の1つ以上を満たす、実施形態70～73のいずれか1つに従った製剤：

(i) 5 で36ヶ月間にわたる保存後、U P - S E Cにより測定されるように、抗体の4%未満又は3%未満が、高分子量(HMW)種として存在し、ならびに／あるいは抗体

10

20

30

40

50

の相対的な H M W 含量が、2 %を上回って、又は1 . 5 %を上回って増加しない；
 (i i) 5 で24ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の4 %未満又は3 %未満が、高分子量(H M W)種として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的な H M W 含量が、2 %を上回って、又は1 . 5 %を上回って、又は1 %を上回って増加しない；

(i i i) 5 で9ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の4 %未満又は3 %未満又は2 . 5 %未満が、高分子量(H M W)種として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的な H M W 含量が、1 %を上回って、0 . 8 %を上回って、又は0 . 6 %を上回って増加しない；

(i v) 5 で3ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の4 %未満又は3 %未満又は2 . 5 %未満が、高分子量(H M W)種として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的な H M W 含量が、1 %を上回って、0 . 8 %を上回って、又は0 . 6 %を上回って増加しない；

(v) 4 0 で3ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の6 . 5 %未満又は6 %未満又は5 . 5 %未満が、高分子量(H M W)種として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的な H M W 含量が、5 %を上回って、又は4 %を上回って増加しない；ならびに／あるいは

(v i) 4 0 で1ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の5 %未満又は4 . 5 %未満又は4 %未満が、高分子量(H M W)種として存在し、ならびに／あるいは抗体の相対的な H M W 含量が、2 . 5 %を上回って、又は2 %を上回って増加しない。

75 . 以下の安定性特性の1つ以上を満たす、実施形態70～74のいずれか1つに従った製剤：

(i) 2 5 で12ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の5 %未満又は4 %未満が、高分子量(H M W)種として存在し、及び／又は抗体は3 %を上回って、又は2 . 5 %を上回って、又は2 %を上回って増加しない；

(i i) 2 5 で3ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の4 %未満又は3 . 5 %未満又は3 . 2 %未満が、高分子量(H M W)種として存在し、及び／又は抗体の相対的な H M W 含量が、2 %を上回って、又は1 . 5 %を上回って増加しない；ならびに／あるいは

(i i i) 2 5 で1ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の4 %未満又は3 . 5 %未満又は3 %未満が、高分子量(H M W)種として存在し、及び／又は抗体の相対的な H M W 含量が、1 . 5 %を上回って、又は1 %を上回って増加しない。

76 . 以下の製剤の安定性特性の1つ以上を満たす、実施形態70～75のいずれか1つに従った製剤：

(i) 5 で36ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の2 %未満又は1 . 5 %未満が、低分子量(L M W)種として存在し、及び／又は抗体の相対的な H M W 含量が、1 . 5 %を上回って、又は1 . 5 %を上回って、又は0 . 5 %を上回って増加しない；

(i i) 5 で24ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の2 %未満又は1 . 5 %未満が、低分子量(L M W)種として存在し、及び／又は抗体の相対的な H M W 含量が、1 . 5 %を上回って、又は1 . 5 %を上回って、又は0 . 5 %を上回って増加しない；

(i i i) 5 で9ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の2 %未満又は1 . 5 %未満が、低分子量(L M W)種として存在し、及び／又は抗体の相対的な H M W 含量が、1 . 5 %を上回って、又は1 . 5 %を上回って、又は0 . 5 %を上回って増加しない；

(i v) 5 で3ヶ月間にわたる保存後、U P - S E C により測定されるように、抗体の2 %未満又は1 . 5 %未満又は1 %未満が、低分子量(L M W)種として存在し、及び／

10

20

30

40

50

又は抗体の相対的な LMW 含量が、1%を上回って、又は0.5%を上回って、又は0.25%を上回って増加しない；

(v) 40 で3ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の8%未満又は7%未満又は6%未満が、低分子量(LMW)種として存在し、及び／又は抗体の相対的なLMW含量が、8%を上回って、7%を上回って、又は6%を上回って増加しない；ならびに／あるいは

(vi) 40 で1ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の4%未満又は3.5%未満又は3%未満が、低分子量(LMW)種として存在し、及び／又は抗体の相対的なLMW含量が、3%を上回って、2.5%を上回って、又は2.2%を上回って増加しない。

77. 以下の安定性特性の1つ以上を満たす、実施形態70～76のいずれか1つに従った製剤：

(i) 25 で12ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の6%未満又は5%未満又は4.5%未満が、低分子量(LMW)種として存在し、及び／又は抗体の相対的なLMW含量が、5%を上回って、4%を上回って、又は3%を上回って増加しない；

(ii) 25 で3ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の3%未満又は2%未満又は1.8%未満が、低分子量(LMW)種として存在し、及び／又は抗体の相対的なLMW含量が、2%を上回って、1.5%を上回って、又は1%を上回って増加しない；ならびに／あるいは

(iii) 25 で1ヶ月間にわたる保存後、UP-SECにより測定されるように、抗体の2%未満又は1.5%未満又は1.2%未満が、低分子量(LMW)種として存在し、及び／又は抗体の相対的なLMW含量が、1%を上回って、0.6%を上回って、又は0.4%を上回って増加しない。

78. 以下の安定性特性の1つ以上を満たす、実施形態70～77のいずれか1つに従った製剤：

(i) 5 で36ヶ月間にわたる保存後、抗体の少なくとも55%、少なくとも60%、又は少なくとも65%がメインピーク変異体として存在し、及び／又は抗体のメインピーク変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、8%を上回って、7%を上回って、又は5%を上回って減少しない；

(ii) 5 で24ヶ月間にわたる保存後、抗体の少なくとも55%、少なくとも60%、又は少なくとも65%がメインピーク変異体として存在し、及び／又は抗体のメインピーク変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、8%を上回って、7%を上回って、又は5%を上回って減少しない；

(iii) 5 で6ヶ月間にわたる保存後、抗体の少なくとも60%又は少なくとも65%がメインピーク変異体として存在し、及び／又は抗体のメインピーク変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、5%を上回って、又は4%を上回って減少しない；

(iv) 5 で3ヶ月間にわたる保存後、抗体の少なくとも60%又は少なくとも65%がメインピーク変異体として存在し、及び／又は抗体のメインピーク変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、4%を上回って、又は3%を上回って、又は2%を上回って減少しない；

(v) 25 で12ヶ月間にわたる保存後、抗体の少なくとも35%又は少なくとも40%又は少なくとも45%がメインピーク変異体として存在し、及び／又は抗体のメインピーク変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、35%を上回って、30%を上回って、又は25%を上回って減少しない；

(vi) 25 で3ヶ月間にわたる保存後、抗体の少なくとも55%又は少なくとも60%がメインピーク変異体として存在し、及び／又は抗体のメインピーク変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、15%を上回って、又は10%を上回って減少しない；ならびに／あるいは

10

20

30

40

50

(viii) 25 で 1 ヶ月間にわたる保存後、その少なくとも 60% 又は少なくとも 65% がメインピーク変異体として存在し、及び / 又は抗体のメインピーク変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、10% を上回って、又は 5% を上回って減少しない。

79. 以下の安定性特性の 1 つ以上を満たす、実施形態 70 ~ 78 のいずれか 1 つに従った製剤：

(i) 5 で 36 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 30% 未満又は 28% 未満が酸性ピーク群変異体として存在し、及び / 又は抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、4% を上回って、又は 3% を上回って、又は 2% を上回って増加しない；
10

(ii) 5 で 24 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 30% 未満又は 28% 未満が酸性ピーク群変異体として存在し、及び / 又は抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、4% を上回って、又は 3% を上回って、又は 2% を上回って増加しない；

(iii) 5 で 6 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 30% 未満又は 28% 未満が酸性ピーク群変異体として存在し、及び / 又は抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、4% を上回って、又は 3% を上回って、又は 2% を上回って増加しない；

(iv) 5 で 3 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 30% 未満又は 28% 未満が酸性ピーク群変異体として存在し、及び / 又は抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、3% を上回って、又は 2% を上回って、又は 1% を上回って増加しない；
20

(v) 25 で 12 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 50% 未満、45% 未満、又は 40% 未満が酸性ピーク群変異体として存在し、及び / 又は抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、30% を上回って、25% を上回って、又は 20% を上回って増加しない；

(vi) 25 で 3 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 40% 未満又は 35% 未満又は 30% 未満が酸性ピーク群変異体として存在し、及び / 又は抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、10% を上回って、8% を上回って、又は 6% を上回って増加しない；ならびに / あるいは
30

(vii) 25 で 1 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 35% 未満又は 30% 未満又は 28% 未満が酸性ピーク群変異体として存在し、及び / 又は抗体の酸性ピーク群変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、4% を上回って、又は 3% を上回って増加しない。

80. 以下の安定性特性の 1 つ以上を満たす、実施形態 70 ~ 79 のいずれか 1 つに従った製剤：

(i) 5 で 36 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 20% 未満、17% 未満、15% 未満、又は 13% 未満が塩基性ピーク群変異体として存在し、及び / 又は抗体の塩基性ピーク群変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、10% を上回って、8% を上回って、又は 6% を上回って増加しない；
40

(ii) 5 で 24 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 20% 未満、17% 未満、15% 未満、又は 13% 未満が塩基性ピーク群変異体として存在し、及び / 又は抗体の塩基性ピーク群変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、10% を上回って、8% を上回って、又は 6% を上回って増加しない；

(iii) 5 で 6 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 15% 未満又は 10% 未満が塩基性ピーク群変異体として存在し、及び / 又は抗体の塩基性ピーク群変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) により決定されるように、4% を上回って、又は 3% を上回って、又は 2% を上回って増加しない；

(iv) 5 で 3 ヶ月間にわたる保存後、抗体の 15% 未満又は 10% 未満が塩基性ピーク群変異体として存在し、及び / 又は抗体の塩基性ピーク群変異体の相対含量が、イオン
50

交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、3%を上回って、又は2%を上回って増加しない；

(v) 25で12ヶ月間にわたる保存後、抗体の30%未満又は25%未満又は22%未満が塩基性ピーク群変異体として存在し、及び／又は抗体の塩基性ピーク群変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、25%を上回って、20%を上回って、又は15%を上回って増加しない；

(vi) 25で3ヶ月間にわたる保存後、抗体の20%未満又は15%未満又は12%未満が塩基性ピーク群変異体として存在し、及び／又は抗体の塩基性ピーク群変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、9%を上回って、7%を上回って、又は5%を上回って増加しない；ならびに／あるいは

(vii) 25で1ヶ月間にわたる保存後、抗体の15%未満又は10%未満又は9%未満が塩基性ピーク群変異体として存在し、及び／又は抗体の塩基性ピーク群変異体の相対含量が、イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により決定されるように、3%を上回って、又は2%を上回って増加しない。

81. 以下の安定性特性の1つ以上を満たす、実施形態70～80のいずれか1つに従った製剤；

(i) 5で36ヶ月間にわたる保存後、IL-23への特異的結合活性の少なくとも95%又は少なくとも97%が、参照抗体、ここで参照抗体は保存されていない、と比較して測定される；

(ii) 5で4、6、9、12、18、又は24ヶ月間にわたる保存後、IL-23への特異的結合活性の少なくとも95%又は少なくとも97%が、参照抗体、ここで参照抗体は保存されていない、と比較して測定される；

(iii) 25で2、3、4、6、9、12、又は18ヶ月間にわたる保存後、IL-23への特異的結合活性の少なくとも93%又は少なくとも96%が、参照抗体、ここで参照抗体は保存されていない、と比較して測定される；ならびに／あるいは

(iv) 40で3、4、又は6ヶ月間にわたる保存後、IL-23への特異的結合活性の少なくとも90%又は少なくとも95%が、参照抗体、ここで参照抗体は保存されていない、と比較して測定される。

82. 20で測定された動的粘度が、30mPas(mPa·s)、25mPas、又は20mPasである、実施形態1～81の1つ以上に従った製剤。

83. 製剤が、0.8～5mS/cmの範囲、場合により、1～2mS/cm又は1.2～1.8mS/cmの範囲の伝導度を有する、実施形態1～82の1つ以上に従った製剤。

84. 製剤が、225mOsm/kg～375mOsm/kgの範囲、例えば250mOsm/kg～350mOsm/kg、275mOsm/kg～330mOsm/kg、又は290mOsm/kg～320mOsm/kgの浸透圧を有する、実施形態1～83の1つ以上に従った製剤。

85. 製剤が注射可能な製剤である、実施形態1～84の1つ以上に従った製剤。

86. 製剤が皮下注射用に適している、実施形態85に従った製剤。

87. 製剤が、投与前に再構成工程を受けない、及び受けていない、実施形態1～86の1つ以上に従った製剤。

88. 凍結乾燥製剤からの再構成により調製される、実施形態1～86のいずれか1つに従った製剤。

89. 抗IL-23p19抗体の凍結乾燥製剤であって、前記抗体は、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含み、実施形態1～69のいずれか1つにおいて定義される液体製剤を凍結乾燥することにより作製されており、場合により、液体製剤は水溶液である、凍結乾燥製剤。

90. 抗IL-23p19抗体の凍結乾燥製剤であって、前記抗体は、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含み、再構成時に、実施形態1～69又は82～86のいずれか1つにおいて定義される液体製剤を提供する、凍結乾燥製剤。

91. 以下を含む凍結乾燥製剤：

10

20

30

40

50

- a) 再構成時に 1 5 0 mg / ml の抗体濃度を提供する量の抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体、ここで前記抗体は、配列番号 1 に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 2 に記載の重鎖アミノ酸配列を含む；
 b) ポリオール；
 c) 界面活性剤；及び
 d) 場合により、緩衝液。

9 2 . 抗体がリサンキズマブである、実施形態 9 1 に従った凍結乾燥製剤。

9 3 . ポリオールが、実施形態 6 ~ 1 3 のいずれか 1 つにおいて定義される特徴の 1 つ以上を有し、場合により、ポリオールが糖であり、場合により、トレハロース及びスクロースより選択される糖である、実施形態 9 1 又は 9 2 に従った凍結乾燥製剤。 10

9 4 . 界面活性剤が、実施形態 2 2 ~ 2 5 のいずれか 1 つにおいて定義される特徴の 1 つ以上を有し、場合により、界面活性剤がポリソルベートである、実施形態 9 1 ~ 9 3 のいずれか 1 つに従った凍結乾燥製剤。

9 5 . d) 緩衝液を含み、緩衝液が、実施形態 3 7 ~ 4 0 のいずれか 1 つにおいて定義される特徴の 1 つ以上を有する、実施形態 9 1 ~ 9 4 のいずれか 1 つに従った凍結乾燥製剤。 20

9 6 . 製剤が、再構成された際に、実施形態 3 1 ~ 3 6 のいずれか 1 つにおいて定義される pH を有する、実施形態 9 1 ~ 9 5 のいずれか 1 つに従った凍結乾燥製剤。

9 7 . 実施形態 1 ~ 8 7 のいずれか 1 つに従った液体医薬製剤を含む密封容器、場合により、バイアル又はプレフィルドシリンジ。 20

9 8 . 実施形態 8 8 ~ 9 6 のいずれか 1 つに従った凍結乾燥製剤を含む容器、場合により、密封バイアル。

9 9 . 容器が、2 ml 又はそれ以下の液体製剤、場合により、1 . 5 ml 又はそれ以下あるいは 1 ml 又はそれ以下の液体製剤を含む、実施形態 9 7 に従った製品。

1 0 0 . 1 5 0 mg 抗体の単一用量を含む、実施形態 9 7 ~ 9 9 のいずれか 1 つに従った製品。

1 0 1 . ヒト対象の治療的処置のための、実施形態 1 ~ 9 6 のいずれか 1 つに従った製剤又は実施形態 9 7 ~ 1 0 0 のいずれか 1 つに従った製品。

1 0 2 . 乾癬及び炎症性腸疾患より選択される疾患の処置における使用のための、実施形態 1 ~ 9 6 のいずれか 1 つに従った製剤又は実施形態 9 7 ~ 1 0 0 のいずれか 1 つに従った製品。 30

1 0 3 . 乾癬性関節炎及びクローン病より選択される疾患の処置における使用のための、実施形態 1 ~ 9 6 のいずれか 1 つに従った製剤又は実施形態 9 7 ~ 1 0 0 のいずれか 1 つに従った製品。

1 0 4 . 以下を含む安定な液体医薬製剤：

- a) 1 5 0 mg / ml の抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体、ここで前記抗体は、配列番号 1 に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 2 に記載の重鎖アミノ酸配列を含む；
 b) 張性調整剤；及び
 c) 界面活性剤、

ここで製剤は 5 . 5 ~ 5 . 9 の pH を有し、製剤は等張性である。 40

1 0 5 . 抗体がリサンキズマブである、実施形態 1 0 4 に従った安定な製剤。

1 0 6 . 張性調整剤がポリオールである、実施形態 1 0 4 又は 1 0 5 に従った安定な製剤。 50

1 0 7 . 張性調整剤が、上の実施形態 6 ~ 1 1 のいずれか 1 つにおいて定義されるポリオールである、実施形態 1 0 4 ~ 1 0 6 のいずれか 1 つに従った安定な製剤。

1 0 8 . 張性調整剤の濃度が、上の実施形態 1 4 ~ 2 1 のいずれか 1 つにおいてポリオールについて定義される特徴の 1 つ以上を有し、場合により、張性調整剤が、それにおいて定義されるポリオール、場合により、糖及び / 又は糖アルコールであり、場合により、トレハロース及びスクロースより選択される、実施形態 1 0 4 ~ 1 0 7 のいずれか 1 つに従った安定な製剤。

109. 界面活性剤が上の実施形態 22～25のいずれか1つにおいて定義される特徴の1つ以上を有し、場合により、界面活性剤がポリソルベートであり、場合により、ポリソルベート20及びポリソルベート80より選択される、実施形態104～108のいずれか1つに従った安定な製剤。

110. 製剤中の界面活性剤の濃度が、上の実施形態26～30のいずれか1つにおいて定義されている濃度である、実施形態104～109のいずれか1つに従った安定な製剤。

111. 製剤が5.6～5.8の範囲のpHを有し、場合により、製剤のpHが5.7である、実施形態104～110のいずれか1つに従った安定な製剤。

112. d) 緩衝液を含み、場合により、緩衝液が、実施形態37～40及び48のいずれか1つにおいて定義される特徴の1つ以上を有する、実施形態104～111のいずれか1つに従った安定な製剤。10

113. 緩衝液が、実施形態41～47のいずれか1つにおいて定義される濃度を有する、実施形態112に従った安定な製剤。

114. 製剤が水性製剤である、実施形態104～113のいずれか1つに従った安定な製剤。

115. 実施形態71～81のいずれか1つにおいて定義される安定性特性の1つ以上を満たす、実施形態104～114のいずれか1つに従った安定な製剤。

116. 製剤が緩衝液を含まない、実施形態104～111又は114～115のいずれか1つに従った安定な製剤。20

117. 製剤が290～320mOsm/kgの浸透圧を有する、実施形態104～116のいずれか1つに従った安定な製剤。

118. 以下の特徴の少なくとも1つ又は少なくとも2つを有する、実施形態104～117のいずれか1つに従った安定な製剤：

(i) 界面活性剤が非イオン性界面活性剤である；

(ii) 界面活性剤がポリソルベートであり、場合により、ポリソルベート20及びポリソルベート80より選択される；

(iii) 製剤中の界面活性剤の濃度が0.05mg/ml～0.5mg/mlの範囲にあり、場合により、0.075mg/ml～0.4mg/ml又は0.1mg/ml～0.3mg/mlの範囲にある；ならびに/あるいは

(iv) 実施形態12、13、又は63～68において定義される特徴のいずれか1つを有する。

119. 凍結乾燥製剤からの再構成により調製される、実施形態104～118のいずれか1つに従った安定な製剤。

120. 抗体が、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含み、実施形態104～118のいずれか1つにおいて定義される液体製剤を凍結乾燥することにより作製され、場合により、安定な液体製剤が水溶液である、抗IL-23p19抗体の凍結乾燥製剤。30

121. 抗体が、配列番号1に記載の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号2に記載の重鎖アミノ酸配列を含み、再構成時に実施形態104～118のいずれか1つにおいて定義される安定な液体製剤を提供する、抗IL-23p19抗体の凍結乾燥製剤。40

【0163】

数値範囲は、範囲を定義する数を包含している。本明細書中で提供する見出しは、全体的に本明細書への参照により読み取ることができる、本開示の種々の態様又は実施形態の限定ではない。

【0164】

主題の明細書において使用するように、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明確に他を指示しない限り、複数の指示対象を含む。用語「含む(include)」、「有する(have)」、「含む(comprise)」及びそれらの変形は同義語として使用され、非限定として解釈される。本明細書を通して、組成物が成分又は材料

10

20

30

40

50

を含むとして記載しているとき、組成物は、実施形態において、他に記載しない限り、列挙される成分又は材料の任意の組み合わせから本質的になる、又はからなる、ことであることも企図する。本明細書中に例証的に開示する技術は、本明細書中に具体的に開示しない任意の要素の非存在において適切に実行されうる。

【0165】

実施例

【0166】

以下の実施例は、例証目的だけのためであり、任意の様式において本発明を限定するものとして解釈すべきではない。

【0167】

I . 材料及び方法

【0168】

1 . 出発物質の調製

【0169】

C H O 細胞中で産生され、精製されたリサンキズマブの出発物質は、必要な場合、U F / D F 過程の前に、p H 5 . 9 に調整された。最後に、溶液を濃縮し、濃縮された出発物質を、後の実施例に従って製剤を調製するために使用した。

【0170】

2 . シリンジ

【0171】

シリンジ中の製剤の保存は、Becton Dickinson (U S A) のゴム栓付きを伴うNeopakシリンジを使用して本質的に実施した。摺動降伏応力、ならびに最大及び平均摺動平衡応力を、そのようなシリンジを使用して測定した。実施形態において、27ゲージの $\frac{1}{2}$ インチ針及びベクトンディキンソン(米国)のゴム栓を伴う1mlのNeopakシリンジを使用した。

【0172】

I I . 実施例 1 : 出発物質の特徴付け

【0173】

1 . 抗体に対するp H の影響

【0174】

R A L S (直角光散乱) 測定は、10 mM酢酸、10 mMクエン酸、10 mMリン酸、115 mM NaCl の緩衝液混合物中の異なるp H 値で、リサンキズマブについて実施した。結果を表1中に示す。

【表1】

表1 : 異なるp H値についてのR A L S 測定の結果

pH 値	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0
RALS	T _{onset} /°C	70 / 71	72 / 72	75 / 75	76 / 76	76 / 76

【0175】

結果は、プラトーリに達するまで、p H を増加させると、アンフォールディングの開始が増加することを示す。高い安定性を示す最も高い開始温度は、p H 5 . 0 ~ 7 を上回って測定された。従って、p H は酸性過ぎないようにすべきである (< 5)。

【0176】

2 . 出発物質の緩衝能力の決定

【0177】

抗体出発物質の緩衝能力は、とりわけ、後の安定性試験の製剤溶液のp H 調整を促進させ、タンパク質損傷を回避するために決定した。抗体の緩衝能力を決定するための滴定を、以下の濃度で実施した：150 mg/ml ; 100 mg/ml ; 50 mg/ml (2回) 及び 20 mg/ml。

10

20

30

40

50

【0178】

希釈を、表2に従ってビーカーの中で行った。

【表2】

表2：出発物質の緩衝能力の決定のための希釈スキーム

標的濃度 [mg/ml]	初期溶液の容積 [mL]	容積 MilliQ [mL]	最終容積 [mL]
150	4.67	1.33	5.00
100	3.11	2.89	5.00
50	1.56	4.44	5.00
50	2.6	7.40	10.00

10

20

30

40

50

【0179】

希釈後、5mLのそれぞれの溶液を、ホールピペットを使用して10Rガラスバイアル中に移し、滴定した。0.2MのNaOH溶液を滴定用に選択した（攪拌速度250rpm）。各々の抗体濃度について、滴定を実施し、加えたNaOHの量を計算した。表3中に示す傾き及び傾きの逆数を、Excelを使用して計算した。

【表3】

表3：傾き及び対応する逆数の計算の結果

タンパク質濃度 (mg/ml)	傾き	傾きの逆数
20.47	1.090000	0.92
50.74	0.434821	2.30
50.77	0.432378	2.31
102.33	0.201703	4.96
152.30	0.133120	7.51

【0180】

濃度依存的な緩衝能力レベルは、傾きの逆数に対して濃度を描くことにより得た。結果として、傾き0.0505及びy軸切片-0.2007を伴う直線が得られた。結果及び以下の実施例は、リサンキズマブ自体が有意な緩衝能力を有し、任意のさらなる／追加の緩衝物質を含まない、本開示に従った150mg/mlの緩衝液不含製剤を調製することを可能にすることを示す。

【0181】

I I I . 実施例2：異なるpH値及び緩衝液物質の分析

【0182】

1.150mg/ml製剤の安定性の評価のための異なるpH値を伴う酢酸緩衝系とコハク酸緩衝系の比較

【0183】

1.1. 製剤の調製

【0184】

表4中に示す製剤を調製し、分析した。

【表4】

表4：分析した製剤の組成

製剤	pH	タンパク質濃度 mg/ml	緩衝液	賦形剤1	賦形剤2	賦形剤3
F1	6.2	150	4.4 mM コハク酸塩	200 mM ソルビトール	---	0.02% PS20
F2	5.9	150	4.4 mM コハク酸塩	200 mM ソルビトール	---	0.02% PS20
F3	5.7	150	10 mM 酢酸塩	190 mM ソルビトール	---	0.02% PS20
F4	5.7	150	10 mM 酢酸塩	115 mM ソルビトール	50 mM L-アルギニン HCl	0.02% PS20
F5	5.7	150	10 mM 酢酸塩	150 mM ソルビトール	50 mM L-プロリン	0.02% PS20

0.02% PS20 は、0.2 mg/ml PS20 に対応する。

【0185】

サンプルを18ヶ月(0、3、6、8、12、及び18ヶ月)以内に採取した。保存条件は、5及び25/60%相対湿度であった。各々の製剤をNeopakシリンジ中に充填した。層流内での充填を、1.1mLの容量に設定した。シリンジを、ストッパーを用いて閉じ、保存前に粒子について視覚的に分析した。後に、シリンジを、それぞれの温度でシリンジトレイ中にぶら下げる保存した。並行して、緩衝溶液をコントロールとして保存した。製剤を調製した後、各々の溶液を滅菌濾過し、調製した製剤をシリンジ(Becton Dickinson(米国)のNeopakシリンジ)中に保存した。

【0186】

1.2. 分析

【0187】

サンプルの分析のために、とりわけ、高圧サイズ排除クロマトグラフィー(HP-SEC)及び超高性能サイズ排除クロマトグラフィー(UP-SEC)を実施し、860nmでの濁度(また、オパレセンスとして言及する)を測定した。シリンジ(Neopak)中に保存された製剤のシリンジ通過性を、製剤を放出/注射するために要求される機械的力を測定することにより分析した。圧力テストは379.2mm/分(5秒)の速度で実施した。製剤の粘度を、C35/1ローターを伴うHAAKE RheoStress 600を使用して20で測定した。二重測定を実施した。

利用した分析方法に関するさらなる詳細を、以下に記載する。

【0188】

1.3. 結果

【0189】

1.3.1. 単量体含量の測定

【0190】

単量体含量を決定するために、サンプルをHP-SEC及びUP-SECにより分析した。

【0191】

HP-SEC分析

【0192】

25及び5の保存温度でのHP-SEC分析により得られた結果を、表5中に示す。

【表5】

表5：シリンジ中の異なる温度での18ヶ月間にわたる保存の%分析におけるH P-S E C
単量体の結果

時間	温度	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)
初期	25 °C	95.8	96.4	96.6	96.7	96.5
3ヶ月		94.5	95.1	95.4	96.1	95.6
6ヶ月		94.4	94.9	95.1	95.8	95.4
8ヶ月		93.7	94.3	94.6	95.3	94.9
12ヶ月		92.9	93.5	93.9	94.8	94.3
18ヶ月		91.1	92.4	92.8	94.0	93.4
初期	5°C	95.8	96.4	96.6	96.7	96.5
6ヶ月		95.6	96.2	96.4	96.6	96.4
8ヶ月		95.2	95.9	96.1	96.4	96.2
18ヶ月		93.4	94.7	95.1	95.8	95.4

【0193】

25で18ヶ月間の保存時間にわたり、単量体含量は91~94%の間であった。最も強い減少が、-5%を伴うF1について測定された；最も低い減少が、この実施例においてテストされた製剤4及び5について、-3%を伴って測定された。5で18ヶ月間の保存時間にわたり、単量体含量は93~96%の間であった。最も強い減少が、-2.4%を伴うF1について測定された；最も低い減少が、製剤4及び5について、-0.9%及び-1.1%を伴って測定された。

【0194】

U P - S E C 分析

【0195】

U P - S E C 分析の結果は、H P - S E C の結果と類似しており、このように、これらの結果が確認される。

【表6】

表5a：シリンジ中の異なる温度での18ヶ月間の保存にわたる%分析でのU P-S E C 単量体の結果

時間	温度	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)
初期	25 °C	94.9	95.4	95.5	95.7	95.4
3ヶ月		93.5	94.2	94.4	95.0	94.6
8ヶ月		93.6	92.7	93.0	93.6	93.3
12ヶ月		90.6	91.2	91.4	92.1	91.7
18ヶ月		88.4	89.4	89.8	90.6	90.3
初期	5°C	94.9	95.4	95.5	95.7	95.4
8ヶ月		94.6	95.3	95.5	95.7	95.7
18ヶ月		92.7	93.8	94.2	94.7	94.4

【0196】

25で18ヶ月間の保存時間にわたり、単量体含量（U P - S E C）は88~91%間であった。最も強い減少が、-6.4%を伴うF1について測定された；最も低い減少が、製剤4及び5について-5.1%及び-5.4%を伴って測定された。5で18ヶ月間の保存時間にわたり、単量体含量（U P - S E C）は93~95%の間であった。最も強い減少が、-2.2%を伴うF1について測定された；最も低い減少が、製剤4及び

10

20

30

40

50

5について、1%を伴って測定された。

【0197】

結果及び考察

【0198】

全てのテストされた製剤が、単量体含量の観点において全体的に安定であり、これらの製剤が、18ヶ月までの長期保存時間にわたり5及び25で安定であることを示す。

【0199】

1.3.2. HMW含量の測定

【0200】

HMW含量を決定するために、サンプルをHPLC及びUPLCにより分析し 10
た。

【0201】

HPLC分析

【0202】

25及び5の保存温度でのHPLC分析により得られた結果を、表6中に示す。
。

【表7】

表6：シリジン中での18ヶ月間にわたる異なる保存温度でのHPLC HMW含量
(%) の結果

時間	温度	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)
初期	25 °C	4.0	3.4	3.2	3.1	3.3
3ヶ月		5.1	4.5	4.3	3.6	4.0
6ヶ月		5.1	4.6	4.4	3.6	4.1
8ヶ月		5.7	5.1	4.8	4.0	4.5
12ヶ月		6.2	5.5	5.2	4.2	4.8
18ヶ月		7.6	6.4	5.9	4.7	5.3
初期	5°C	4.0	3.4	3.2	3.1	3.3
6ヶ月		4.2	3.6	3.4	3.2	3.4
8ヶ月		4.6	3.9	3.7	3.4	3.7
18ヶ月		6.2	5.0	4.5	3.9	4.3

【0203】

25で18ヶ月間の保存時間にわたり、HMW種は2~4%だけ増加した。最も強い増加が、+3.6%を伴うF1について測定された；最も低い増加が、製剤4及び5について、+1.6%及び+2.0%を伴って測定された。5で18ヶ月間の保存時間にわたり、HMW種は1~2%だけ増加した。最も強い増加が、+2.2%を伴うF1について測定された；最も低い増加が、製剤4及び5について、+0.8%及び+1.0%を伴って測定された。

【0204】

UPLC分析

【0205】

UPLC分析の結果は、HPLCの結果と類似しており、このように、これらの結果が確認される。

20

30

40

50

【表8】

表6a：シリンジ中での18ヶ月間にわたる異なる保存温度でのUP-SEC HMW含量(%)の結果

時間	温度	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)
初期	25 °C	3.9	3.4	3.2	3.1	3.3
3ヶ月		5.1	4.5	4.2	3.6	3.9
8ヶ月		4.0	5.0	4.8	4.0	4.4
12ヶ月		6.0	5.4	5.0	4.2	4.7
18ヶ月		7.4	6.4	6.0	4.9	5.5
初期	5°C	3.9	3.4	3.2	3.1	3.3
8ヶ月		4.4	3.7	3.5	3.3	3.5
18ヶ月		5.8	4.7	4.3	3.8	4.1

【0206】

25で18ヶ月間の保存時間にわたり、HMWは2~3.5%だけ増加した。最も強い増加が、+3.5%を伴うF1について測定された；最も低い増加が、製剤4及び5について、+1.8%及び+2.2%を伴って測定された。5で18ヶ月間の保存時間にわたり、HMWは0.7~1.9%だけ増加した。最も強い増加が、+1.9%を伴うF1について測定された；最も低い増加が、製剤4及び5について、+0.7%及び+0.8%を伴って測定された。

【0207】

結果及び考察

【0208】

全てのテストされた製剤は、HMW含量の観点において全体的に安定であり、本開示に従った種々の製剤が、18ヶ月までの長い保存時間にわたり5及び25で安定であることを示す。

【0209】

1.3.3.濁度測定

【表9】

表7：シリンジ中での異なる保存温度での18ヶ月間にわたる860nmでの濁度(FNU)の結果

時間	温度	F1 (FNU)	F2 (FNU)	F3 (FNU)	F4 (FNU)	F5 (FNU)
初期	25 °C	6	6	5	8	5
3ヶ月		6	6	6	8	5
6ヶ月		6	5	4	7	5
8ヶ月		7	7	6	9	7
12ヶ月		8	7	---	9	6
18ヶ月		9	7	7	10	7
初期	5°C	6	6	5	8	5
6ヶ月		6	5	4	8	4
8ヶ月		6	5	4	7	4
18ヶ月		7	6	5	9	5

【0210】

濁度を波長860nmで測定し、25で18ヶ月間の保存時間の間に、ホルマジン濁

10

20

30

40

50

度単位 (FNU) における 1 ~ 3 の増加を示した。製剤 1 は 3 FNU における最も強い増加を、製剤 2 は 1 FNU における最も小さい増加を有した。L - アルギニンを含む製剤 4 は、最初からずっと最も高い濁度を有した。

【0211】

濁度を波長 860 nm で測定し、5 で 18 ヶ月間の保存時間の間に 0 ~ 1 FNU の増加を示した。

【0212】

結果及び考察

【0213】

濁度測定によって、18 ヶ月間にわたる冷蔵庫中の保存によって、濁度における相対的な変化がもたらされないことが示される。L - アルギニンを含む製剤 4 は、最も高い濁度を有し、アルギニン不含製剤をより有利にした。

10

【0214】

1.3.4. 伝導度測定

【0215】

製剤の伝導度を測定した。

【表10】

表8：25°Cで最大18ヶ月間にわたる、保存温度での伝導度測定の結果 (mS/cm)

時間	温度	F1	F2	F3	F4	F5
初期	25 °C	1.25	1.37	1.53	3.96	1.54
3ヶ月		1.08	1.27	1.40	3.71	1.41
6ヶ月		1.29	1.34	1.52	3.85	1.52
8ヶ月		1.14	1.22	1.35	3.66	1.42
12ヶ月		1.18	1.23	1.43	3.61	1.43
18ヶ月		1.15	1.26	1.39	4.05	1.38
初期	5°C	1.25	1.37	1.53	3.96	1.54
6ヶ月		1.25	1.35	1.48	3.92	1.54
8ヶ月		1.12	1.18	1.36	3.67	1.38
18ヶ月		1.07	1.14	1.29	3.99	1.36

20

30

【0216】

結果及び考察

【0217】

伝導度は、18 ヶ月間の保存時間にわたり、5 及び 25 の温度で、全ての 5 つの製剤について一定のままであった。F1、F2、F3、及び F5 の伝導度は 1 ~ 2 mS/cm の間の値を有する一方で、L - アルギニン含有製剤 F4 の伝導度は 4 mS/cm をわずかに下回る比較的高い値を有した。

40

【0218】

1.4.さらなる分析及び結果

【0219】

また、さらなる分析を、テストされた 5 つの製剤（保存時間及び温度は上に記載するところ）について実施し、以下の結果を伴った。

- pH 値は、18 ヶ月間の保存時間にわたり、テストされた異なる保存温度で本質的に一定のままであった。測定された pH 値は、このように、5.7 ~ 6.3 の範囲であった。

- 浸透圧は、18 ヶ月間の保存時間にわたり、テストされた異なる保存温度で本質的に一定のままであった。テストされた値は、296 ~ 333 mOsm/kg の範囲であった。

- 20 での動的粘度は、18 ヶ月間の保存時間にわたり、テストされた異なる保存温度で本質的に一定のままであった。動的粘度は、10 ~ 14 mPas の範囲であった。

50

・タンパク質濃度は、18ヶ月間の保存時間にわたり、テストされた異なる保存温度で本質的に一定のままであった。タンパク質濃度の小さな逸脱は、分析の変動に起因し、148～159mg/mlの範囲に導く。

・H P - S E C フラグメント含量は、18ヶ月間の保存時間にわたり、テストされた異なる保存温度で本質的に一定のままであった。フラグメント含量は0.2～1.4%の範囲にあった。U P - S E C L M W 含量は、18ヶ月間の保存時間にわたり、テストされた異なる保存温度で本質的に一定のままであった。特に、18ヶ月間にわたり3%の低い増加が25について測定され、5については0.1～0.3%であった。L M W 含量は1.0～4.5%の範囲にあった。

・弱陽イオン交換(W C X)のメインピーク、酸性ピーク群(A P G)、及び塩基性ピーク群(B P G)の含量は、5で18ヶ月間の保存時間にわたり一定のままであった。製剤の間に差は、メインピーク、A P G 及びB P Gに関して観察されなかった。10

・疎水性相互作用クロマトグラフィー(H I C)のメインピーク含量は、25で12ヶ月間又は5で8ヶ月間の保存時間にわたり本質的に一定のままであった。ポストピークは、この保存温度及び時間にわたりノイズ約2～3%だけ増加した。プレピークは、25で12ヶ月間にわたり5～7%だけわずかに増加し、8ヶ月間にわたり5では増加しなかった。製剤の間の差は、メインピーク、ポストピーク、及びプレピークに関して観察されなかった。

・特異的結合活性は、18ヶ月間の保存時間にわたり、テストされた異なる保存温度で本質的に一定のままであったが、18ヶ月間にわたり、25及び5についてそれぞれ3%及び1～2%の最小減少だけを伴った。特異的結合活性は、96～101%の範囲であった。20

・目に見える粒子は観察されなかった。

【0220】

1.5. 結果の概要

【0221】

全ての5つの製剤が、25及び5で18ヶ月間の保存時間にわたり安定であった。しかし、製剤4は、追加の補助剤を含む。製剤3は安定であり、アルギニン含有製剤F4とは対照的に、追加の補助剤を有さなかった。約5.7のpHでは、より少ない凝集体形成が観察された。30

【0222】

2. 凍結 / 融解実験における異なるpH値を伴う酢酸緩衝系とコハク酸緩衝系の比較

【0223】

150mg/ml製剤の凍結及び融解が、リサンキズマブの製品品質に対する影響を有するか否かを分析した。従って、3つの製剤を、初期値について10mL又は14mLの容量を有するミニバッグ中に充填し、-40で凍結した。さらに、1つのバッグを2～8で保存した。両方の条件(-40及び2～8)についての保存時間は3週間であった。

【0224】

凍結を、制御された凍結過程により実施した。後に、バッグを-40の冷凍庫中に移し、示された保存時間にわたり凍結させておいた。40

【0225】

2.1. 製剤の調製

【0226】

各々の凍結 / 融解サイクルは、凍結乾燥機中で-40で凍結すること、-40の冷凍庫中への後の移送、3週間後に室温まで最大融解速度20/分で凍結乾燥機中で融解することを含んだ。テストされた製剤を表9中に示す。

10

20

30

40

50

【表11】

表9：製剤の組成

製剤	pH	タンパク質濃度 mg/ml	緩衝液	賦形剤1	賦形剤2
F1	6.2	150	10mM コハク酸塩	185mM ソルビトール	0.02 w% PS20
F2	5.7	150	10mM 酢酸塩 6.5mM コハク酸塩	185mM ソルビトール	0.02 w% PS20
F3	5.7	150	10mM 酢酸塩 6.5mM コハク酸塩	160mM トレハロース	0.02 w% PS20

10

20

30

40

【0227】

出発物質を、使用まで冷蔵庫中で2～8℃で保存した。10mLのサンプル容量を有するバッグ（「Mini Flexboy Bags」）を、凍結乾燥機を0.5／分の制御された凍結速度で使用し、-40℃の温度に達するまで凍結させた。

【0228】

2.2.分析

【0229】

サンプルを、分析の直前に、凍結乾燥機を使用して制御された様式において融解させた。タンパク質の安定性を測定するために、HPLC分析を実施し、結合活性を測定した。濁度を860nm及び400～600nmで測定した。利用した分析方法に関するさらなる詳細を以下に記載する。

【0230】

2.3.結果

【0231】

2.3.1.単量体及びHMWの含量の測定

【0232】

製剤の安定性を決定するために、HPLC分析及びUPLC分析を実施し、単量体及びHMWの含量を示した。以下の結果を得た：

【表12】

表10：3週間の保存（-40℃で及び2～8℃で凍結）後のHPLC単量体含量（%）及び初期値の結果

	F1-バッグ1 %	F1-バッグ2 %	F2-バッグ1 %	F2-バッグ2 %	F3-バッグ1 %	F3-バッグ2 %
初期	98.7	98.6	98.9	98.9	98.9	98.9
3週間 5℃	98.3	98.3	98.7	98.7	98.7	98.7
3週間 -40℃	98.6	98.6	98.9	98.9	98.9	98.9

【0233】

UPLC測定によって、HPLC測定の結果が確認される。

50

【表13】

表10a：3週間の保存（-40°Cで及び2~8°Cで凍結）後のUP-SEC単量体含量（%）及び初期値の結果

	F1-バッグ1 %	F1-バッグ2 %	F2-バッグ1 %	F2-バッグ2 %	F3-バッグ1 %	F3-バッグ2 %
初期	97.0	97.0	97.4	97.5	97.4	97.4
3週間 5°C	97.0	97.0	97.4	97.4	97.3	97.3
3週間 -40°C	97.0	97.0	97.4	97.5	97.4	97.4

100%に欠けている残りの抗体含量はHMW種として存在していた。

【0234】

結果及び考察

【0235】

全体的に、HPLC分析の結果は、全ての製剤についての安定性を実証し、製剤が凍結／融解サイクルを可能にすることを示している。一部の製剤は、より高い単量体含量及びより少ないHMW種に関してより良好な結果を示した。

【0236】

2.3.2. 結合活性の測定

【0237】

rHIL-23に対する結合活性を、表面プラズモン共鳴（Biacore）測定を利用して測定した。結合活性は、全ての製剤において全体的に同じであり、製剤の適用性を実証している。特に、結合活性は95~110%の間の範囲にあると測定され、特異的結合活性は約100%であった。凍結状態における又は2~8での3週間の保存によって、結合活性は変化しなかった。

【0238】

2.3.3. 粘度の測定

【0239】

タンパク質製剤の別の重要なパラメーターは粘度であり、それは、好ましくは、製剤を注射することを可能にするために（例、力の過度の使用を伴うことなく針を通過させるために）高過ぎないようにする。従って、動的粘度を測定した。

【0240】

動的粘度はF1、F2、及びF3について非常に似ており、8.7~10mPaSの範囲にある。

【0241】

2.4.さらなる分析及び結果

【0242】

また、さらなる分析を、テストされた3つの製剤について実施し、以下の結果を伴った。

- 目に見えない粒子の含量（25μm、10μm、5μm）は、凍結／融解サイクルを含め、5で又は-40で3週間にわたり本質的に一定のままであった。カウントした粒子の合計は、全ての3つの製剤について本質的に同じであった。

- 浸透圧は、凍結／融解サイクルを含め、5で又は-40で3週間にわたり本質的に一定のままであった。テストされた値は、150mg/mlの製剤について299~321mOsm/kgの範囲であった。

- 860nm及び400~600nmでの濁度は、凍結／融解サイクルを含め、5で又は-40で3週間にわたり本質的に一定のままであった。テストされた値は、860nmで2~7FU及び400~600nmで4~13FUの範囲であった。

- pH値は、凍結／融解サイクルを含め、5で又は-40で3週間にわたり本質的に

一定のままであった。測定された pH 値は、このように、5.7 ~ 6.2 の範囲であった。

・伝導度は、凍結 / 融解サイクルを含め、5 で又は -40 で 3 週間にわたり本質的に一定のままであった。測定された伝導度は、このように、1.3 ~ 2.5 mS の範囲であった。

・タンパク質濃度は、凍結 / 融解サイクルを含め、5 で又は -40 で 3 週間にわたり本質的に一定のままであった。タンパク質濃度のわずかな逸脱は、分析の変動に起因しており、150 mg/ml の初期タンパク質含量について 149 ~ 157 mg/ml の範囲に導く。

・疎水性相互作用クロマトグラフィー (HIC) のメインピーク含量は、凍結 / 融解サイクルを含め、5 で又は -40 で 3 週間にわたり本質的に一定のままであった。HIC のメインピーク値は 97.1 ~ 97.7 % の範囲であった。ポストピーク及びプレピークは、凍結 / 融解サイクルを含め、5 で又は -40 で 3 週間にわたり本質的に一定のままであった。10

・弱陽イオン交換 (WCX) クロマトグラフィーのメインピーク含量は、凍結 / 融解サイクルを含め、5 で又は -40 で 3 週間にわたり本質的に一定のままであった。WCX のメインピーク値は 72.5 ~ 73.8 % の範囲である。酸性ピーク群 (APG) 及び塩基性ピーク群 (BPG) は、凍結 / 融解サイクルを含め、5 で又は -40 で 3 週間にわたり本質的に一定のままであった。製剤の間に差は、メインピーク、APG 及び BGP に関して観察されなかった。20

・キャピラリーゲル電気泳動 (CGE) 分析によって、凍結 / 融解サイクルを含め、5 で又は -40 で 3 週間にわたり本質的に一定の値が示された。非還元メインピーク含量は 96.7 ~ 97.6 % の範囲であった。

【0243】

2.5. 結果の概要

【0244】

本実施例の結果は、凍結 / 融解サイクルにわたって異なる 150 mg/ml 製剤中で提供されるリサンキズマブの安定性を実証する。-40 又は 2 - 8 で 3 週間にわたり保存時間を伴う単一の凍結 / 融解サイクルは、リサンキズマブの製品品質に対する影響を有さなかった。従って、150 mg/ml 製剤が適した濃度である。5.7 の pH は、他の pH 値と比較し、わずかにより良好に機能しているように見えた。30

【0245】

3. 異なる pH 値を伴う酢酸緩衝系とコハク酸緩衝系の比較

【0246】

特に適した pH は、5.2 ~ 6.2 の範囲、例えば 5.5 ~ 6.2 又は約 5.7 などである。より高い pH は、SEC により測定される、増加したタンパク質凝集に導きうる。より低い pH は、化学的分解に導きうる。以前の試験では、ソルビトールが、張性を調整するために使用された。本実施例では、トレハロース及びマンニトールが、ソルビトールの代わりに、張性を調整するために使用された。7 つのソルビトール不含製剤を選び、以下の 3 つの条件でテストした (i) 18 ヶ月間にわたり 5 % r.h. のモニタリングなし；(ii) 18 ヶ月間にわたり 25 / 60 % r.h.、及び (iii) 6 ヶ月間にわたり 40 / 75 % r.h.。40

【0247】

製剤 1 ~ 7 の組成を以下の表 11 中に示す。

【表14】

表11：分析された製剤の組成

製剤	組成
F1	150mg/ml リサンキズマブ、10mM 酢酸塩+100mM トレハロース+100mM マンニトール+0.2mg/ml PS20、pH5.7
F2	150mg/ml リサンキズマブ、10mM 酢酸塩+200mM トレハロース+0.2mg/ml PS20、pH5.7
F3	150mg/ml リサンキズマブ、10mM 酢酸塩+100mM トレハロース+50mM L-アルギニン HCl+0.2mg/ml PS20、pH5.7
F4	150mg/ml リサンキズマブ、4.4mM コハク酸塩+200mM トレハロース+0.2mg/ml PS20、pH 6.0
F5	150mg/ml リサンキズマブ、4.4mM コハク酸塩+100mM トレハロース+50mM L-アルギニン HCl+0.2mg/ml PS20、pH 6.0
F6	150mg/ml リサンキズマブ、4.4mM コハク酸塩+100mM トレハロース+100mM マンニトール+0.2mg/ml PS20、pH 6.0
F7	150mg/ml リサンキズマブ、200mM トレハロース+0.2mg/ml PS20、pH 5.7 (緩衝剤不含)

10

20

30

40

50

【0248】

製剤及び製剤緩衝液を滅菌濾過し(フィルタータイプ0.22μm)、シリング(Neo pak)中での1.04mLの充填容量を伴い、層流下で充填した。製剤は、出発物質を、補助剤(賦形剤、緩衝液など)を含む濃縮溶液と混合することによって調製した。充填したシリングを、段ボール箱を使用して光から保護されたロンドトレイ中で水平にして2~8で保存した。以下の梱包材を使用した:

- Neopakシリング(27ゲージ $^{1/2}$ インチ針を伴う1mLシリング)
- ゴム栓
- ロンドトレイ

【0249】

3.1. 分析

【0250】

サンプルの分析のために、HPLC-SEC及びUP-SECを実施し、濁度(また、オパレセンスとして言及する)を測定した。以下のデバイスを分析のために使用した:

- UPLC、UPSEC: UPLC 29/31 Waters ACQUITY、Waters、マサチューセッツ州
- HPLC、WCX/SEC: HPLC 82/83/107 Waters ALLIACE、Waters、マサチューセッツ州
- MF1による粒子数/サイズ: Micro Flow Imagine、5200 BOT A/B (Robot er)、Protein Simple、ドイツ
- 浸透圧計: Osmomat 3000 Gonotec GmbH、ドイツ
- pHメーター: SevenGo、Mettler Toledo、ドイツ
- 濁度光度計: 2100AN濁度計、Hach-Lange GmbH、ドイツ
- Solo VPEによるタンパク質濃度: Solo VPE、C.Techologies, Inc.、ニュージャージー州
- Biacore: Biacore T200、GE Healthcare Life Science、英国
- 引張及び圧縮試験機: Zwick 2.5TS/N 21159574 Zwick、ドイツ

利用した分析方法に関するさらなる詳細を、以下に記載する。

【0251】

3.2. 結果

【0252】

3.2.1. 単量体含量の測定

【0253】

UP - SEC 及び HP - SEC を使用し、単量体含量の損失を決定した。単量体含量は、ストレス誘発性保存の間でのタンパク質の安定性及び品質の重要な品質属性である。以下の表に、UP - SEC 測定の結果を示す。

【表15】

表12：5°C、25°C、及び40°Cで保存された7つの製剤のUP - SECにより測定された単量体含量(%)

保存条件	保存時間(月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
5°C	0	98.2	98.2	98.2	97.9	98.1	97.9	98.1
	4	97.8	97.8	98.0	97.5	97.8	97.5	97.8
	6	97.6	97.6	97.8	97.3	97.7	97.3	97.6
	9	97.5	97.5	97.7	97.0	97.5	97.0	97.4
	12	97.5	97.5	97.8	97.1	97.5	97.1	97.5
	18	-	97.3	-	-	-	-	-
25°C	0	98.2	98.2	98.2	97.9	98.1	97.9	98.1
	2	97.1	97.1	97.4	96.8	97.3	96.8	97.1
	4	96.5	96.5	96.9	96.3	96.8	96.2	96.5
	6	95.8	95.8	96.2	95.6	96.2	95.5	95.8
	9	95.1	95.1	95.5	94.9	95.5	94.9	95.2
	12	94.7	94.7	95.0	94.5	95.1	94.5	94.7
	18	-	93.3	-	-	-	-	-
40°C	0	98.2	98.2	98.2	97.9	98.1	97.9	98.1
	2	92.6	92.7	92.4	92.6	92.4	92.4	92.8
	4	88.4	88.5	87.7	88.6	88.2	88.5	88.8
	6	84.3	84.4	83.6	84.9	84.3	84.7	84.7

10

20

30

40

【0254】

HP - SEC によって UP - SEC の結果が確認される。UP - SEC と比較し、追加情報は、HP - SEC により生成されなかった。

【0255】

結果及び考察

【0256】

分析した全ての製剤が、テストされた条件で安定であった。

【0257】

3.2.2. HMWレベルの測定

【0258】

UP - SEC 及び HP - SEC を使用し、HMW形成のレベルを決定した。以下の表は、UP - SEC 測定の結果を示す。HMW含量は単量体含量と相関する。単量体の損失によって、HMWの増加に導かれる。

50

【表16】

表13：5°C、25°C、及び40°Cで保存された7つの製剤のUP-SECにより測定されたHMW(%)

保存条件	保存時間(月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
5°C	0	1.3	1.3	1.2	1.6	1.4	1.6	1.4
	4	1.5	1.6	1.4	1.9	1.5	1.9	1.6
	6	1.6	1.7	1.5	2.0	1.6	2.0	1.7
	9	1.8	1.8	1.6	2.3	1.8	2.3	1.9
	12	1.9	1.9	1.6	2.3	1.8	2.3	1.9
	18	-	2.0	-	-	-	-	-
25°C	0	0	1.3	1.3	1.2	1.6	1.4	1.6
	2	2.0	2.0	1.7	2.4	1.8	2.4	2.0
	4	2.2	2.2	1.8	2.5	1.9	2.5	2.2
	6	2.4	2.4	2.0	2.7	2.1	2.8	2.4
	9	2.7	2.7	2.2	3.0	2.3	3.0	2.7
	12	2.8	2.8	2.3	3.2	2.4	3.2	2.9
	18	-	3.2	-	-	-	-	-
40°C	0	0	1.3	1.3	1.2	1.6	1.4	1.6
	2	3.7	3.6	3.4	3.9	3.4	4.0	3.5
	4	5.2	5.1	5.1	5.3	4.8	5.4	4.9
	6	6.7	6.7	6.5	6.8	6.2	6.8	6.4

【0259】

HP-SECによってUP-SECの結果が確認される。UP-SECと比較し、追加情報は、HP-SECにより生成されなかった。

【0260】

結果及び考察

【0261】

全体的に、全ての製剤は、40°での保存後でさえ、少量のHMW種を伴って安定であった。

【0262】

3.2.3. LMWレベルの測定

【0263】

UP-SECを使用し、LMW形成のレベルを決定した。以下の表は、UP-SEC測定の結果を示す。

10

20

30

40

50

【表17】

表14：5°C、25°C、及び40°Cで保存された7つの製剤のUP-SECにより測定されたLMW含量(%)

保存条件	保存時間(月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
5°C	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
	4	0.6	0.6	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7
	6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	9	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	12	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	18	-	0.7	-	-	-	-	-
25°C	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
	2	0.9	0.9	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9
	4	1.3	1.3	1.4	1.3	1.3	1.3	1.3
	6	1.8	1.7	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7
	9	2.2	2.2	2.4	2.1	2.2	2.1	2.2
	12	2.4	2.4	2.6	2.3	2.5	2.4	2.4
	18	-	3.6	-	-	-	-	-
40°C	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
	2	3.7	3.7	4.3	3.5	4.1	3.5	3.7
	4	6.4	6.4	7.2	6.1	7.0	6.1	6.4
	6	8.9	8.9	9.9	8.4	9.5	8.5	8.9

【0264】

結果及び考察

【0265】

全体的に、全ての製剤は、40°での保存後でさえ、少量のLMW種を伴って安定していた。

【0266】

3.2.4. LMWレベルの測定

【0267】

製剤の安定性を評価するために、LMW含量もHPLC分析により測定した。この分析の結果を以下に示す。

10

20

30

40

50

【表18】

表15：5°C、25°C、及び40°Cで保存された7つの製剤のH P-S E Cにより測定されたLMW含量(%)

保存条件	保存時間(月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
5°C	0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	6	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	9	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	12	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	18	-	0.3	-	-	-	-	-
25°C	0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	2	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
	4	0.5	0.5	0.6	0.5	0.5	0.5	0.6
	6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	9	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
	12	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	18	-	1.2	-	-	-	-	-
40°C	0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	2	1.3	1.3	1.4	1.3	1.4	1.2	1.3
	4	2.2	2.2	2.4	2.1	2.3	2.1	2.2
	6	3.0	3.0	3.3	2.8	3.1	2.8	3.0

【0268】

結果及び考察

【0269】

LMW含量は経時にわずかに増加するが、しかし、全てのテストされた製剤は一般的に低レベルの断片化をもたらした。

【0270】

3.2.5.濁度測定

【0271】

オパレセンスの結果を以下にまとめた。オパレセンスにおける変化は、異なる条件での保存の時間にわたり観察されなかった。L-アルギニンHC1を含む製剤(F3及びF5)は、最も高いオパレセンスを示した。しかし、F3及びF5についての試験の過程においてオパレセンスの増加はなかった。テストされた製剤のいずれでも、目に見える粒子は観察されなかった。

10

20

30

40

50

【表19】

表16：5°C、25°C、及び40°Cで保存された7つの製剤のオパレセンス（FNU）

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
5°C	0	1	5	11	7	15	6	4
	4	5	5	11	7	13	7	4
	6	6	6	12	7	14	8	4
	9	5	5	11	7	15	8	6
	12	6	6	12	7	12	8	3
	18	-	6	-	-	-	-	-
25°C	0	5	5	11	7	15	6	4
	2	6	5	12	7	13	7	4
	4	5	5	13	7	13	7	3
	6	7	6	12	8	14	8	4
	9	8	7	13	9	14	8	4
	12	6	6	12	8	14	8	4
	18	-	7	-	-	-	-	-

【0272】

結果及び考察

【0273】

L-アルギニンHCL含有製剤は、増加したオパレセンスを示した。

【0274】

3.3.さらなる分析及び結果

【0275】

また、さらなる分析を、テストされた7つの製剤について実施し、以下の結果を伴った（保存時間及び温度は上に記載する通りである）。

- タンパク質濃度は、18ヶ月間の保存時間にわたり、及びテストされた異なる保存温度で本質的に一定のままであった。

- pH値は、18ヶ月間の保存時間にわたり、及びテストされた異なる保存温度で本質的に一定のままであった。

- 浸透圧は、18ヶ月間の保存時間にわたり、及びテストされた異なる保存温度で本質的に一定のままであった。テストされた値は、298～326mOsm/kgの範囲であった。

- 目に見える粒子は観察されなかった。

- テストされた保存時間にわたる5で製剤のIEC/WCX測定によって、一定のレベルのメインピーク（69.7～72.2%）、APG（18～20%）、及びBPG（8～13%）が示される。25及び40では、同様の範囲の全ての製剤についてメインピークは減少し、APGレベルが増加する。25及び40では、pH6.0を伴う製剤のBPGレベルは、pH5.7を伴う製剤よりも少し低くなる（2%まで）。

- MFIにより測定された粒子含量は、18ヶ月間の保存時間にわたり、テストされた異なる保存温度で本質的に一定のままであった。特に、10μm及び25μmの粒子について、関連する、増加する粒子数は、5及び25/60%r.h.での保存の時間にわたり、全ての製剤について観察されなかった。2μmの粒子について、25での粒子数が増加した。この増加は、同様の範囲の全ての製剤についてであった。

- 特異的結合活性は、18ヶ月間の保存時間にわたり、及びテストされた異なる保存温度で本質的に一定のままであった。特異的結合活性は95～100%の範囲にあった。

- 摺動降伏応力及び摺動平衡応力は、18ヶ月間の保存時間にわたり、及び5で本質的に一定のままであった。25では、最大摺動平衡応力、平均摺動平衡応力、及び摺動降伏応力が、全ての製剤についての保存の時間にわたり増加した。製剤間の差は観察されな

10

20

30

40

50

かった。最大摺動平衡応力は 7 . 1 ~ 2 3 . 6 N、平均摺動平衡応力は 6 . 7 ~ 2 0 . 5 N、及び摺動降伏応力は 3 . 4 ~ 7 . 1 N の範囲であった。

・ 2 0 で測定された動的粘度は、18ヶ月間の保存時間にわたり、及びテストされた異なる保存温度で本質的に一定のままであった。動的粘度は 8 . 3 ~ 1 0 . 7 mPa s の範囲であった。

【 0 2 7 6 】

3 . 4 . 結果の概要

【 0 2 7 7 】

本実施例では、7つの異なる 150 mg/ml リサンキズマブ製剤の保存安定性について記載する。ソルビトールの代わりにトレハロース及びマンニトールを使用して張性を調整した。また、F2 を、18ヶ月後に分析した。

【 0 2 7 8 】

U P - S E C によって、6 . 0 の pH は、pH 5 . 7 と比較し、テストされた製剤において、より低い単量体含量及びより高い H M W の形態でリサンキズマブをわずかにより大きな分解に導くことが示された。L - アルギニン H C l 含有製剤は、U P - S E C より測定されたわずかに低い分解、しかし、増加したオパレセンス及びわずかに増加した L M W 含量を示した。I E C は、製剤間で関連する差を示さなかつたが、従って、決定的要因ではなかつた。同じことが、pH、タンパク質濃度、浸透圧、粘度、摺動降伏応力及び摺動平衡応力、目に見えない粒子及び目に見える粒子に適用される。製剤間の差は、このデータから見られなかつた。

【 0 2 7 9 】

4 . 長期保存にわたる異なる pH 値を伴う酢酸緩衝系とコハク酸緩衝系の比較

【 0 2 8 0 】

本実施例では、Neopak シリンジ中の 7 つの異なる 150 mg/ml リサンキズマブ製剤の保存安定性を分析し、製剤の保存安定性を分析し、有利な製剤を特定する。前の実施例の 7 つの製剤との比較において、張性はわずかに変更された。3 つの条件を再びテストした（上記で特定する通り）。分析した製剤を表 17 中にまとめる。

【 表 2 0 】

表 17 : 分析した製剤の組成

製剤	組成
F1	150mg/ml リサンキズマブ、10mM 酢酸塩 + 95mM トレハロース + 95mM マンニトール + 0.2mg/ml PS20、pH 5.7
F2	150mg/ml リサンキズマブ、10mM 酢酸塩 + 185mM トレハロース + 0.2mg/ml PS20、pH 5.7
F3	150mg/ml リサンキズマブ、10mM 酢酸塩 + 110mM トレハロース + 50mM L-アルギニン HCl + 0.2mg/ml PS20、pH 5.7
F4	150mg/ml リサンキズマブ、4.4mM コハク酸塩 + 180mM トレハロース + 0.2mg/ml PS20、pH 6.0
F5	150mg/ml リサンキズマブ、4.4mM コハク酸塩 + 110mM トレハロース + 50mM L-アルギニン HCl + 0.2mg/ml PS20、pH 6.0
F6	150mg/ml リサンキズマブ、4.4mM コハク酸塩 + 95mM トレハロース + 95mM マンニトール + 0.2mg/ml PS20、pH 6.0
F7	150mg/ml リサンキズマブ、200mM トレハロース + 0.2mg/ml PS20、pH 5.7 (緩衝剤不含)

【 0 2 8 1 】

製剤は、出発物質を濃縮スパイク溶液（補助剤、即ち、賦形剤及び緩衝液を含む）と混合することにより調製した。

10

20

30

40

50

【0282】

4.1. 分析

【0283】

サンプルの分析のために、とりわけ、U P - S E Cを実施し、オパレセンスを測定した。利用した分析方法のさらなる詳細を以下に記載する。

【0284】

4.2. 結果

【0285】

4.2.1. HMW含量の測定

【表21】

10

20

30

40

表18：5°C、25°C、及び40°Cでの長期保存について、U P - S E C分析の測定HMW含量(%)

保存条件	保存時間(月)	F1(%)	F2(%)	F3(%)	F4(%)	F5(%)	F6(%)	F7(%)
5°C	0	1.3	1.3	1.2	1.6	1.4	1.6	1.4
	4	1.5	1.6	1.4	1.9	1.5	1.9	1.6
	6	1.6	1.7	1.5	2.0	1.6	2.0	1.7
	9	1.8	1.8	1.6	2.3	1.8	2.3	1.9
	12	1.9	1.9	1.6	2.3	1.8	2.3	1.9
	18	-	2.0	-	-	-	-	-
25°C	0	0	1.3	1.3	1.2	1.6	1.4	1.6
	2	2.0	2.0	1.7	2.4	1.8	2.4	2.0
	4	2.2	2.2	1.8	2.5	1.9	2.5	2.2
	6	2.4	2.4	2.0	2.7	2.1	2.8	2.4
	9	2.7	2.7	2.2	3.0	2.3	3.0	2.7
	12	2.8	2.8	2.3	3.2	2.4	3.2	2.9
	18	-	3.2	-	-	-	-	-
40°C	0	0	1.3	1.3	1.2	1.6	1.4	1.6
	2	3.7	3.6	3.4	3.9	3.4	4.0	3.5
	4	5.2	5.1	5.1	5.3	4.8	5.4	4.9
	6	6.7	6.7	6.5	6.8	6.2	6.8	6.4

【0286】

結果及び考察

【0287】

HMW含量は、テストされた全ての製剤中で全体的に低いままであり、使用した製剤が高濃度でリサンキズマブを安定化することができる事を示している。U P - S E Cの結果はさらに、6.0のpHが、pH 5.7と比較し、より低い単量体含量及び高いHMWレベルの形態でリサンキズマブをより大きな分解に導くことを示す。従って、5.7のpHが、本開示に従った製剤について特に有利である。それにもかかわらず、また、6.0のより高いpH値を有する製剤、例えばF4、F5、F6などが、U P - S E C分析結果の観点において、全体的に良好な性能を示した。

【0288】

4.2.2. LMW含量の測定

50

【表22】

表19：5°C、25°C、及び40°Cでの長期保存についてのU P-S E C分析の測定LMW含量(%)

保存条件	保存時間(月)	F1(%)	F2(%)	F3(%)	F4(%)	F5(%)	F6(%)	F7(%)
5°C	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
	4	0.6	0.6	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7
	6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	9	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	12	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	18	-	0.7	-	-	-	-	-
25°C	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
	2	0.9	0.9	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9
	4	1.3	1.3	1.4	1.3	1.3	1.3	1.3
	6	1.8	1.7	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7
	9	2.2	2.2	2.4	2.1	2.2	2.1	2.2
	12	2.4	2.4	2.6	2.3	2.5	2.4	2.4
	18	-	3.6	-	-	-	-	-
40°C	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
	2	3.7	3.7	4.3	3.5	4.1	3.5	3.7
	4	6.4	6.4	7.2	6.1	7.0	6.1	6.4
	6	8.9	8.9	9.9	8.4	9.5	8.5	8.9

【0289】

結果及び考察

【0290】

テストされた製剤は、全てのテストされた温度について、測定時間にわたり安定していた。従って、150mg/mlリサンキズマブの高タンパク質濃度は、テストされた製剤を使用して効果的に安定化された。より高い保存温度では、LMW含量のわずかな増加が、L-アルギニンHC1含有製剤について観察された。これは驚くべき知見である。なぜなら、L-アルギニン含有製剤は典型的には、製剤をさらに安定化させることが公知であるためである。それ故に、150mg/mlリサンキズマブの製剤は、この点において、他のタンパク質製剤とは異なっている。従って、アルギニンを伴わない本開示に従った製剤が、好みしい。

【0291】

4.2.3. オパレセンスの測定

10

20

30

40

50

【表23】

表20：5°C、25°C、及び40°Cでの長期保存についての測定されたオパレセンス（FNU）

保存条件	保存時間 (月)	F1 (FNU)	F2 (FNU)	F3 (FNU)	F4 (FNU)	F5 (FNU)	F6 (FNU)	F7 (FNU)
5°C	0	1	5	11	7	15	6	4
	4	5	5	11	7	13	7	4
	6	6	6	12	7	14	8	4
	9	5	5	11	7	15	8	6
	12	6	6	12	7	12	8	3
	18	-	6	-	-	-	-	-
25°C	0	5	5	11	7	15	6	4
	2	6	5	12	7	13	7	4
	4	5	5	13	7	13	7	3
	6	7	6	12	8	14	8	4
	9	8	7	13	9	14	8	4
	12	6	6	12	8	14	8	4
	18	-	7	-	-	-	-	-

【0292】

結果及び考察

【0293】

全体的に、オパレセンスにおける無の又はわずかだけの増加が、経時的に観察されたが、全てのテストされた製剤の安定性が示された。L-アルギニンHClを含む製剤(F3及びF5)について、より高いオパレセンスが観察された。

【0294】

4.3. 結果の概要

【0295】

測定されたパラメーターは、全ての製剤が、安定な様式において、150mg/mlの高いリサンキズマブ濃度を調製するために適していることを示す。長期安定性によって、製剤間の一部の差が明らかになった：

- UP-SECによって、6.0のpHが、pH5.7と比較し、より低い単量体含量及びより高いHMWの形態で、リサンキズマブのより大きな分解を導くことが示された。
- L-アルギニンHCl含有製剤は、UP-SECにより測定されたより低い分解、しかし、増加したオパレセンス及びLMWのわずかな増加を示した。

【0296】

また、F2を18ヶ月後に分析した。

【0297】

注目すべきことに、また、製剤F1及びF7は安定であった。緩衝液不含製剤及び1種以上の等張化剤を含む製剤も安定しており、したがって、150mg/mlリサンキズマブを含む製剤を提供するのに適している。

【0298】

まとめると、製剤F2は、測定されたLMW及びHMW含量、ならびにオパレセンスに関して特に安定であることが見出され、優れた安定性を示している。この結果は非常に驚くべきものであった。なぜなら、典型的には、リサンキズマブはより高いpH値で使用されることが公知であるためである。それ故に、特に高い濃度のリサンキズマブは、最適なpH値を約5.7にシフトさせるが、それは予想外であった。さらに、L-アルギニンH

10

20

30

40

50

C 1 がさらなる安定化をもたらさなかったが、しかし、実際には、製剤の安定性を低下させた（より高いオパレセンス及び測定された L MW 含量により裏付けられる）ことは驚くべきことであった。結果的に、高濃度（例、150 mg/ml）でのリサンキズマブの特定の特徴は、リサンキズマブの以前から公知である製剤とは異なる最適条件を必要とする。

【0299】

5. 振盪しながら異なる pH 値を伴う酢酸緩衝系とコハク酸緩衝系の比較

【0300】

本実施例の目的は、150 mg/ml リサンキズマブでの異なる製剤の製品品質に対する振盪ストレスの影響を評価することであった。異なる製剤を、振戦ストレスに対してリサンキズマブを安定化するそれらの能力に関してテストした。従って、製剤を、150 mg/ml の抗体濃度で異なる振盪ストレスに曝した。10

【0301】

pH、緩衝液、等張化剤において異なる合計 11 の製剤を、6 R バイアル及び 27 ゲージ^{1/2} インチ針を伴う 1 mL Neopak シリンジ中に充填し、室温で 21 日間にわたり振盪した。タンパク質を伴わない、対応する緩衝溶液も振盪し、保存し、分析した。振盪条件：

- 振盪温度：室温（約 25 ℃）
 - 振盪時間：21 日
 - 振盪の型：水平シェーカー（バイアル）、ロッキングシェーカー（シリンジ）；振盪は光から保護して行った。
- 20

【0302】

製品品質に対する追加ストレスとしての温度の影響を排除するために、さらなるバイアル及びシリンジを、振盪を伴わずに室温で保存した。

【0303】

5. 1. 製剤の調製

【0304】

11 のリサンキズマブテスト製剤を調製し（表 21 を参照のこと）、以下に供した：

- a) 300 U/分を伴う水平シェーカー中での 1、5、7、14、21 日間にわたるバイアルの振盪（光から保護）；
 - b) ロッキングシェーカー中での 1、5、7、14、21 日間にわたるシリンジの振盪、気泡の動きを確実にするためにそれぞれの粘度に調整された動き（光から保護）；及び
 - c) 1、5、7、14、21 日間にわたる室温（25 ℃）（光から保護）。
- 30

【表24】

表21：振盪試験のために選ばれた製剤

F1	10mM 酢酸塩 + 6.5mM コハク酸塩 + 185mM ソルビトール + 0.02%PS20、pH 5.7
F2	10mM 酢酸塩 + 200mM ソルビトール + 0.02%PS20、pH 5.7
F3	10mM 酢酸塩 + 50mM L-アルギニン HCl + 110mM ソルビトール + 0.02%PS20、pH 5.7
F4	10mM コハク酸塩 + 185mM ソルビトール + 0.02%PS20、pH 6.2
F5	10mM 酢酸塩 + 95mM マンニトール + 95mM トレハロース + 0.02%PS20、pH 5.7
F6	10mM 酢酸塩 + 185mM トレハロース + 0.02%PS20、pH 5.7
F7	10mM 酢酸塩 + 50mM L-アルギニン HCl + 110mM トレハロース + 0.02%PS20、pH 5.7
F8	4.4mM コハク酸塩 + 185mM トレハロース + 0.02%PS20、pH 6.0
F9	4.4mM コハク酸塩 + 50mM L-アルギニン HCl + 110mM トレハロース + 0.02%PS20、pH 6.0
F10	4.4mM コハク酸塩 + 95mM マンニトール + 95mM トレハロース + 0.02%PS20、pH 6.0
F11	緩衝剤不含、200mM トレハロース、0.02%PS20、pH 5.7

【0305】

包装材料として、製剤をバイアル (Schott) 又はNeopakシリンジに加えた。滅菌濾過されたタンパク質溶液を、層流下で、滅菌された一次包装材料中に充填した。バイアルについての充填容量を3 . 6 mLであると定義した。シリンジを、各々1 . 0 4 mLで充填した。全てのバイアル及びシリンジを、目に見える粒子について検査し、結果を記録した。

【0306】

5 . 2 . 分析

【0307】

サンプルが測定まで - 70 で保存されたSECのようなクロマトグラフィーアッセイを除き、各々の分析時間点での分析を、サンプリング直後に実施した。以下のデバイスを分析のために使用した：

- UV - Vis 分光光度計 Solo VPE : 280 nmでの濃度、320 nmでのベースライン補正、吸光係数 : 1 . 5 2 ; C Technologies, Inc. (米国ニュージャージー州)
- オパレセンスメーター : HACH Lange オパレセンスメーター ; フィルター : 400 ~ 600 nm ; Hach Lange GmbH (ドイツ、デュッセルドルフ)
- 超高性能サイズ排除クロマトグラフィー (UP - SEC) : UPLC 26、280 nmでのHクラスUV検出 (Waters、マサチューセッツ州ミルフォード)
- 弱陽イオン交換クロマトグラフィー (WCX) による電荷不均一性 : HPLC 75 ; 蛍光検出吸光度 : 278 nm、発光 : 350 nm ; Waters (マサチューセッツ州ミルフォード)
- IL - 23 結合活性 : Biacore T200 Chip : CM5 GE Healthcare (英国チャルフォントセントジャイルズ)
- pHメーター : SevenGo-Mettler Toledo (オハイオ州コロンバス)
- パーティクルサイザー : Micro Flow Imaging (商標) Flow Microscope ;マイクロフローイメージング (MFI) による ; Brightwell Technologies Inc (カナダ、オンタリオ州オタワ)

10

20

30

40

50

- 浸透圧計 : Osmomat 030 ; 凝固点降下による、Gonotec GmbH (ドイツ、ベルリン)

利用した分析方法に関するさらなる詳細を、以下に記載する。

【 0 3 0 8 】

5 . 3 . 結果

【 0 3 0 9 】

5 . 3 . 1 . 单量体含量の測定

【 0 3 1 0 】

单量体含量は、ストレス誘発性保存の間でのタンパク質の安定性及び品質の重要な品質属性である。H P - S E C 及びU P - S E C を使用し、製剤の单量体含量を測定した。

10

【 0 3 1 1 】

U P - S E C 分析

【 表 2 5 】

表 2 2 : シリンジ及びバイアルのU P - S E C 单量体 (%) : 初期値ならびに 25°C での 1 / 5 / 7 / 14 / 21 日の振盪後及び動きを伴わない 21 日後の値。* は、動きがないことに対応するのに対し、他のサンプルは、示された時間量にわたり振盪させた。

時間	充填	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
初期	シリンジ	97.9	97.9	97.9	97.5	97.8	97.8	97.9	97.4	97.5	97.5	97.7
1 日		97.6	97.6	97.7	97.0	97.6	97.6	97.7	97.3	97.5	97.3	97.6
5 日		97.5	97.5	97.6	96.9	97.5	97.5	97.6	97.2	97.4	97.2	97.5
7 日		97.4	97.4	97.5	96.7	97.4	97.3	97.5	97.0	97.3	96.9	97.3
14 日		97.3	97.2	97.4	96.6	97.2	97.2	97.4	96.9	97.2	96.8	97.2
21 日		97.3	97.3	97.4	96.7	97.2	97.3	97.4	96.9	97.2	96.9	97.3
21 日*		97.3	97.3	97.5	96.8	97.3	97.3	97.5	97.1	97.4	97.0	97.4
初期	バイアル	97.9	97.8	97.9	97.5	97.8	97.7	97.9	97.6	97.8	97.7	97.9
1 日		97.7	97.7	97.8	97.3	97.7	97.7	97.8	97.5	97.7	97.5	97.7
5 日		97.5	97.5	97.6	97.0	97.5	97.5	97.6	97.3	97.5	97.3	97.6
7 日		97.5	97.5	97.6	97.0	97.5	97.5	97.6	97.2	97.5	97.3	97.4
14 日		97.3	97.3	97.4	96.7	97.2	97.2	97.4	97.0	97.3	97.0	97.3
21 日		97.2	97.2	97.4	96.7	97.2	97.2	97.4	96.9	97.2	97.0	97.3
21 日*		97.3	97.3	97.4	96.7	97.2	97.2	97.4	97.0	97.3	97.0	97.3

20

30

【 0 3 1 2 】

H P - S E C 分析

【 0 3 1 3 】

H P - S E C 分析の傾向は、U P - S E C の傾向と類似しており、このように、これらの結果が確認される。97.4 ~ 98.8 % の範囲である单量体値を得た。

40

【 0 3 1 4 】

結果及び考察

【 0 3 1 5 】

全体的に、シリンジ及びバイアル中での測定値は同様の傾向を示し、全ての製剤が、单量体含量におけるわずかな低下だけを伴って安定であることが証明された。

【 0 3 1 6 】

5 . 3 . 2 . H M W 含量の測定

【 0 3 1 7 】

H P - S E C 及びU P - S E C を使用し、製剤の单量体含量を測定した。H P - S E C

50

を使用し、シリンジ及びバイアルの振盪の間での凝集物（HMW）形成のレベルを決定した。

【0318】

UP - SEC 分析

【0319】

UP - SEC 分析の結果を以下に示す。データによって、凝集体の形成が主に pH により引き起こされるという、HP - SEC 分析と同様の結果が示された。初期値を比較した場合、pH 6.0 又は 6.2 での製剤は、pH 5.7 で製剤化された溶液と比較し、0.2 ~ 0.5 % のわずかに増加した HMW 含量を示すことが明白である。この傾向はまた、21 日間の振盪後に見ることができたが、pH 6.0 の製剤中では約 1.6 % 及び pH 5.7 の製剤中では 1.3 % の HMW 含量を伴った。
10

【0320】

F3 及び F7 のような L - アルギニンを含む製剤は、21 日間の振盪後に最も低いレベルの凝集を示した。UP - SEC 及び HP - SEC において観察された、この試験でテストされた 11 の製剤についての単量体含量における差は、有意ではない。単量体含量の損失は、テストされている全ての製剤について許容範囲にあった。一般的に、振盪によって、動きを伴わない 21 日後の結果と比較し、HMW 含量が有意に増加しないとまとめることができる。

【0321】

UP - SEC を使用して得られたデータを、表 23 中にまとめる。
20

【表 26】

表 23 : シリンジ及びバイアルの UP - SEC HMW 含量 (%) : 初期値ならびに 25°C での 1/5/7/14/21 日の振盪後及び動きを伴わない 21 日後の値。* は、動きがないことに対応するのに対し、他のサンプルは、示された時間量にわたり振盪させた。

時間	充填	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
初期	シリンジ	0.9	0.9	0.8	1.3	0.9	0.9	0.8	1.1	1.0	1.0	0.9
1 日		1.0	1.0	1.0	1.6	1.0	1.0	0.9	1.3	1.1	1.3	1.0
5 日		1.1	1.1	1.1	1.8	1.2	1.2	1.0	1.4	1.2	1.4	1.1
7 日		1.2	1.3	1.1	2.0	1.3	1.3	1.2	1.7	1.4	1.7	1.3
14 日		1.3	1.4	1.2	2.0	1.4	1.4	1.2	1.7	1.4	1.8	1.4
21 日		1.4	1.4	1.3	2.0	1.5	1.5	1.2	1.7	1.5	1.8	1.4
21 日*		1.4	1.3	1.2	1.9	1.4	1.4	1.2	1.6	1.3	1.6	1.3
初期	バイアル	0.9	0.9	0.8	1.3	0.9	0.9	0.8	1.1	0.9	1.1	0.9
1 日		1.0	1.0	0.9	1.4	1.0	1.0	0.9	1.2	1.0	1.2	1.0
5 日		1.1	1.1	1.0	1.6	1.1	1.1	1.0	1.4	1.2	1.3	1.1
7 日		1.2	1.2	1.1	1.7	1.2	1.2	1.0	1.4	1.1	1.4	1.2
14 日		1.4	1.4	1.2	1.9	1.4	1.4	1.2	1.7	1.3	1.7	1.3
21 日		1.4	1.4	1.3	1.9	1.4	1.4	1.2	1.7	1.4	1.7	1.4
21 日*		1.4	1.4	1.3	2.0	1.5	1.5	1.2	1.7	1.4	1.7	1.4

【0322】

HP - SEC 分析

【0323】

HP - SEC 分析でのデータの傾向は、UP - SEC での傾向と類似しており、このように、これらの結果が確認される。
30

【0324】

50

結果及び考察

【0325】

全体的に、テストされた全ての製剤は、安定であることが証明された。同様の結果を、バイアル及びシリンジについて得た。

【0326】

5.3.3. オパレセンス及びさらなるパラメーターの測定

【0327】

全てのテストされた製剤のオパレセンス、浸透圧、pH値、及びタンパク質濃度が、水平シェーカー上のシリンジについて、ならびにロッキングシェーカー上のバイアルについて21日間の振盪後、本質的に不变のままであった（後のデータを参照のこと）。オパレセンスの最も低いレベルが、酢酸塩又はコハク酸塩のような任意の追加の緩衝剤を伴わない、緩衝液不含製剤F11において観察された。目視検査に関しては、観察できなかった。バイアル及びシリンジの生成データを比較することにより、有意差は観察できなかった。

10

【0328】

1日後のF6及び5日後のF10の増加したオパレセンスレベルは、以下のサンプリング時間点の結果により確認することはできなかった。従って、測定誤差が生じた可能性が高く、これらの結果は、結果の解釈について関連性を有さない。

20

30

40

50

【表27】

表24：シリンジ及びバイアル中の製剤の振盪：オパレセンス、浸透圧、pH値、及びタンパク質濃度の、初期値、1/5/7/14/21日の振盪後の値、ならびに動きを伴わない(w/o)21日後の値(室温で振盪)。*は、動きがないことに対応するのに対し、他のサンプルは、示された時間量にわたり振盪させた。

製剤	時間	オパレセンス (FNU)		浸透圧 (mOsm/kg)		pH		タンパク質 (mg/ml)	
		シリンジ	バイアル	シリンジ	バイアル	シリンジ	バイアル	シリンジ	バイアル
F1	初期	9.0	8.1	307	306	5.6	5.7	150	152
	1日	8.1	8.3	304	305	5.7	5.7	151	151
	5日	7.6	9.2	307	305	5.7	5.8	151	151
	7日	8.5	9.0	307	306	5.7	5.7	148	150
	14日	8.6	8.3	305	307	5.7	5.7	152	151
	21日	8.8	8.6	304	306	5.8	5.7	150	149
	21日*	9.6	8.0	308	304	5.7	5.7	151	149
F2	初期	5.6	5.4	306	307	5.6	5.6	151	152
	1日	5.9	5.7	304	305	5.7	5.7	149	152
	5日	5.2	5.6	305	305	5.7	5.7	149	149
	7日	5.7	5.8	304	305	5.7	5.7	149	149
	14日	5.4	5.4	306	307	5.7	5.7	151	151
	21日	6.5	7.0	304	304	5.7	5.7	151	150
	21日*	5.7	4.8	309	305	5.7	5.7	150	151
F3	初期	12.8	11.3	298	289	5.6	5.7	154	152
	1日	13.0	12.2	289	282	5.7	5.8	151	149
	5日	12.7	12.7	291	286	5.6	5.7	153	151
	7日	12.2	13.3	292	291	5.7	5.7	153	149
	14日	12.2	11.9	293	291	5.7	5.7	152	151
	21日	12.7	12.2	291	290	5.7	5.7	153	151
	21日*	13.0	11.3	293	292	5.7	5.7	152	154
F4	初期	13.4	11.1	301	294	6.1	6.2	151	150
	1日	11.4	11.4	296	297	6.0	6.3	151	152
	5日	11.9	12.4	297	296	6.0	6.2	150	148
	7日	11.7	12.8	299	295	6.2	6.2	153	149
	14日	11.9	11.2	298	296	6.2	6.2	152	153
	21日	12.2	12.3	301	298	6.2	6.2	151	151
	21日*	12.9	11.5	297	299	6.2	6.2	153	152

10

20

30

40

50

F5	初期	5.9	4.9	310	306	5.6	5.7	156	154
	1 日	5.6	5.3	306	303	5.7	5.7	154	153
	5 日	5.7	5.8	305	305	5.6	5.7	154	154
	7 日	5.5	6.0	309	304	5.7	5.7	153	151
	14 日	4.9	5.0	306	305	5.7	5.7	156	157
	21 日	5.4	7.5	306	308	5.7	5.7	155	154
	21 日*	6.3	4.7	307	305	5.6	5.7	154	153
F6	初期	5.7	4.9	313	311	5.7	5.7	153	151
	1 日	11.0	6.1	304	307	5.6	5.8	152	151
	5 日	6.0	6.1	308	305	5.6	5.7	150	149
	7 日	5.6	5.9	307	308	5.7	5.7	151	151
	14 日	5.2	4.9	307	309	5.7	5.7	150	151
	21 日	5.7	6.5	311	310	5.7	5.7	152	152
	21 日*	5.5	4.8	311	310	5.7	5.7	153	150
F7	初期	12.3	10.8	307	304	5.6	5.7	153	153
	1 日	12.3	11.3	302	302	5.6	5.7	153	154
	5 日	12.1	12.5	301	302	5.6	5.7	151	153
	7 日	11.4	12.6	302	302	5.7	5.7	153	154
	14 日	12.2	10.9	304	303	5.7	5.7	153	152
	21 日	11.5	12.1	306	304	5.7	5.7	153	152
	21 日*	12.6	10.6	305	303	5.6	5.7	153	153
F8	初期	7.0	6.1	295	290	5.9	6.0	151	151
	1 日	6.7	7.3	290	287	5.9	6.0	151	150
	5 日	6.9	7.6	289	286	5.9	6.0	150	150
	7 日	6.5	7.1	293	297	6.0	6.0	150	151
	14 日	6.5	6.6	294	289	6.0	6.0	151	149
	21 日	7.0	6.5	293	292	6.0	6.0	150	150
	21 日*	7.5	6.3	291	288	6.0	6.0	151	147
F9	初期	13.9	12.4	298	291	5.9	6.0	149	149
	1 日	12.5	12.7	292	293	5.9	6.0	151	148
	5 日	13.6	13.5	291	292	5.9	6.0	150	148
	7 日	12.8	13.7	295	296	6.0	6.0	150	153
	14 日	12.7	12.3	295	294	6.0	6.0	149	150
	21 日	13.1	12.9	295	296	6.0	6.0	150	150
	21 日*	13.8	12.4	294	297	6.0	6.0	152	149

10

20

30

40

50

F10	初期	7.1	6.3	301	295	6.0	6.0	148	149
	1日	6.7	6.5	295	293	5.9	6.0	149	148
	5日	11.1	8.3	292	291	5.9	6.0	146	147
	7日	6.5	7.5	296	296	6.0	6.0	149	148
	14日	6.1	6.1	297	298	6.0	6.0	151	148
	21日	6.6	6.5	295	295	6.0	6.0	149	149
	21日*	7.4	5.9	295	295	6.0	6.0	150	148
F11	初期	4.9	3.3	306	298	5.6	5.6	148	146
	1日	3.8	4.0	299	300	5.6	5.7	147	144
	5日	4.9	4.2	300	297	5.6	5.7	145	147
	7日	3.7	4.2	300	300	5.7	5.7	147	146
	14日	3.7	3.2	301	301	5.7	5.7	147	148
	21日	3.7	3.3	303	301	5.6	5.7	148	146
	21日*	5.2	3.2	302	298	5.6	5.7	146	147

【0329】

結合活性

10

20

【0330】

S P R (Biacore) 測定の結果は、振盪が、ロッキングシェーカー上のシリンジ及び水平シェーカー上のバイアルについての分子の結合活性に影響しないことを示した。全体的に、結合活性は 9 1 ~ 1 1 1 % の範囲で高いままであり、特異的結合活性は 9 8 ~ 1 0 7 % の範囲であった。

【0331】

結果及び考察

【0332】

オパレセンスは製剤の組成に依存し、賦形剤不含又は緩衝液不含のそれにおける 5 F N U から、 1 4 F N U の範囲であるが、しかし、時間にわたり有意に増加しなかった。

30

【0333】

p H 値、浸透圧、オパレセンス、及びタンパク質濃度、ならびに I L - 2 3 に対する結合活性は、全試験期間にわたり、全ての製剤について不变のままであった。

【0334】

5 . 4 . さらなる分析及び結果

【0335】

また、さらなる分析を、テストされた 1 1 の製剤について実施し、以下の結果を伴った。振盪の種類及び時間、保存、ならびに使用したシリンジ及びバイアルは、上に記載する通りであった。

- ・ H P - S E C フラグメント含量は、バイアル及びシリンジ中での振盪時間にわたり本質的に一定のままであった。フラグメント含量は 0 . 3 ~ 0 . 5 % の範囲であった。 U P - S E C L M W 含量は、バイアル及びシリンジ中での振盪時間にわたり本質的に一定のままであった。フラグメント含量は 1 . 3 ~ 1 . 4 % の範囲であった。

40

- ・ 弱陽イオン交換クロマトグラフィー (W C X) は、メインピーク、 A P G 、及び B P G の分布のパーセンテージが、試験の間にテストされた全ての製剤について一定レベルのままであることを示した。メインピーク、 A P G 、及び B P G のレベルは、振盪時間にわたり有意に変化しなかった。製剤間の差は観察されなかった。

- ・マイクロフローイメージング (M F I) により測定された粒子含量は、 2 1 日間の振盪時間にわたり本質的に一定のままであった。

【0336】

50

5 . 5 . 概要

【 0 3 3 7 】

全体では、安定性を示すパラメーターにおけるわずかな差だけが、振盪ストレスへの曝露後の製剤間で検出された。例えば、製剤 F 3 及び F 7 は、最も高い単量体含量 (H P - S E C 及び U P - S E C) を示したが、しかし、それらはまた、最も高いレベルのオパレセンスを示した。この試験においてテストされている製剤は、実行可能な製剤でありうるとまとめることができる。

【 0 3 3 8 】

6 . 複数の凍結 / 融解サイクルにおける異なる pH 値を伴う酢酸緩衝系とコハク酸緩衝系の比較

10

【 0 3 3 9 】

150 mg / mL リサンキズマブでの異なる製剤の凍結及び融解挙動ならびにその製品品質に対する影響を評価した。従って、製剤は、パイロット又は大規模におけるバッグ凍結の条件をシミュレートするために、150 mg / mL の意図する目標濃度及び 12 mL の充填容量でミニバッグ中の凍結及び融解ストレスに曝露させた。

【 0 3 4 0 】

pH 、緩衝戦略、及び等張化剤 + 中間保存バルクにおいて異なる合計 11 の製剤を、12 mL の充填用量を伴うミニバッグ中に充填し、-40 までの制御された凍結工程を継続した。加えて、バッグを 5 で保存した。11 の製剤が、以前の実施例においてテストされた製剤に対応することに注意すること。

20

【 表 2 8 】

表 2 5 : 実験スケジュールの概観

目的	1週目		2週目		3週目		4週目													
	M	T	W	T	F	S	S	M	T	W	T	F	S	S	M	T	W	T	F	S
6 凍結 / 融解サイクル	1	1	2	2	3	3	4	4	4	5	5	6			6					
3 凍結 / 融解サイクル										1	1	2	2	3		3				
1 凍結 / 融解サイクル														1		1				
2~8°C で保存された参照																				

参照として 2~8°C で保存 →

薄灰色の陰影 : 凍結 ; 濃灰色の陰影 : 融解

【 0 3 4 1 】

凍結工程は、古典的な凍結乾燥機により提供される凍結融解装置を使用して実施した。ここでは、12 mL のサンプル容量を伴うミニバッグを、-40 まで 0.5 / 分の凍結ランプを用いて凍結制御した。この時点で、温度は 16 時間にわたり一定のままであり、サンプル容量の完全な凍結を確実にした。融解工程を、0.5 / 分の加熱速度を伴う凍結工程に従って実施した。室温での保持時間を 4 時間に設定した。

40

【 0 3 4 2 】

完全な凍結 / 融解サイクル (1 × F / T) を、以下のように定義する :

- 1 . 室温から -40 (0.5 / 分) までの凍結
- 2 . -40 で 16 時間の保持時間
- 3 . -40 から室温 (0.5 / 分) までの融解
- 4 . 室温で 4 時間の保持時間。

【 0 3 4 3 】

50

この手順を、 $1 \times F/T$ 、 $3 \times F/T$ 、及び $6 \times F/T$ について行った。最終過程サイクルの完了後、バッグを -40°C の冷凍庫中に移し、サンプルが融解され、同時に分析されるまで保存した。

【0344】

6.1. 製剤の調製

【0345】

製剤を、前の実施例において記載するように調製した（表21を参照のこと）。さらなる製剤F12を調製し、それは0.02%PS20、pH5.7を含み、賦形剤不含である。 12 mL の滅菌ろ過タンパク質溶液を、層流下で滅菌済み一次包装材料中に充填したが、それは、 15 mL の容量を有するMini Flexboyバッグである。全てのバッグを、目に見える粒子について検査し、結果を記録した。10

【0346】

各々の凍結融解の実行において、12のバッグを、凍結乾燥機内の各々のプレート上に置いた。合計で36のバッグを、製剤あたり3つのバッグを含む各々の実行で凍結／融解した。バッグは、凍結乾燥機内のバッグの位置の影響を排除するために、定められたスキームにおいて分配した。

【0347】

6.2. 分析

【0348】

上の実験計画に従った全てのサイクルを実施した後、バッグを追加の融解工程において連続的に融解した。この手順は、サンプルを一斉に分析できるという利点を有した。バッグを、 -40°C に予冷した凍結乾燥機中に移したのち、融解工程を続けた。HP-SEC、UP-SEC、浸透圧、pH、タンパク質濃度、オパレセンス、結合活性、及び目に見えない粒子の測定を実施した。以下のデバイスを分析のために使用した。20

- UV-VIS分光光度計Solo VPE: 280nmでの濃度、320nmでのベースライン補正、吸光係数：1.52；C Technologies, Inc.（米国ニュージャージー州）

- オパレセンスマーター：HACH Langeオパレセンスマーター；フィルター：400~600nm；Hach Lange GmbH（ドイツ、デュッセルドルフ）

- 超高性能サイズ排除クロマトグラフィー（UP-SEC）：UPLC26、280nmでのHクラスUV検出（Waters、マサチューセッツ州ミルフォード）

- 弱陽イオン交換クロマトグラフィー（WCX）による電荷不均一性：HPLC75；蛍光検出吸光度：278nm、発光：350nm；Waters（マサチューセッツ州ミルフォード）

- ILC-23結合活性：Biacore T200Chip：CM5 GE Healthcare（英国チャルフォントセントジャイルズ）

- pHメーター：SevenGo-Mettler Toledo（オハイオ州コロンバス）

- パーティクルサイズ：Micro Flow Imaging（商標）Flow Microscope；マイクロフローイメージング（MFI）による；Brightwell Technologies Inc（カナダ、オンタリオ州オタワ）

- 浸透圧計：Osmomat 030；凝固点降下による、Gonotec GmbH（ドイツ、ベルリン）

利用した分析方法に関するさらなる詳細を、以下に記載する。

【0349】

6.3. 結果

【0350】

6.3.1. 单量体及びHMW含量の測定

【0351】

单量体含量は、ストレス誘発性保存の間でのタンパク質の安定性及び品質の重要な品質属性である。HP-SEC及びUP-SECを使用し、ミニバッグの凍結／融解の間での凝集体形成のレベルを決定した。後の表では、HP-SEC & UP-SEC分析の結果を40

50

20

30

40

50

まとめている。

【表29】

表26：HP-SEC/UP-SEC：初期値ならびに1/3/6回のF/Tサイクル及び5°Cで3週間後の値 (%)

製剤	サンプリング時間点	凝集物 HP-SEC %	単量体 HP-SEC %	フラグメント HP-SEC %	凝集物 UP-SEC %	単量体 UP-SEC %	フラグメント UP-SEC %
F1	初期	1.4	98.3	0.4	1.3	97.2	1.5
	1 x F/T	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
	3 x F/T	1.5	98.2	0.4	1.4	97.4	1.2
	6 x F/T	1.5	98.1	0.4	1.4	97.4	1.3
	5°C	1.6	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
F2	初期	1.4	98.3	0.3	1.3	97.2	1.5
	1 x F/T	1.5	98.1	0.4	1.5	97.2	1.3
	3 x F/T	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.2
	6 x F/T	1.5	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	5°C	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
F3	初期	1.2	98.4	0.3	1.2	97.3	1.5
	1 x F/T	1.3	98.3	0.4	1.3	97.4	1.3
	3 x F/T	1.3	98.4	0.4	1.3	97.5	1.3
	6 x F/T	1.4	98.3	0.4	1.3	97.5	1.3
	5°C	1.4	98.3	0.4	1.3	97.5	1.3
F4	初期	1.6	98.0	0.3	1.8	96.8	1.5
	1 x F/T	2.1	97.6	0.4	2.0	96.8	1.2
	3 x F/T	1.9	97.7	0.4	1.9	96.8	1.3
	6 x F/T	2.1	97.5	0.4	1.9	96.8	1.3
	5°C	2.0	97.6	0.4	1.9	96.9	1.3

10

20

30

40

50

製剤	サンプリング時間点	凝集物HP-SEC %	単量体HP-SEC %	フラグメントHP-SEC %	凝集物UP-SEC %	単量体UP-SEC %	フラグメントUP-SEC %
F5	初期	1.6	98.0	0.3	1.3	97.2	1.5
	1 x F/T	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
	3 x F/T	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	6 x F/T	1.5	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	5°C	1.5	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
F6	初期	1.3	98.3	0.3	1.3	97.2	1.5
	1 x F/T	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
	3 x F/T	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	6 x F/T	1.5	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	5°C	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
F7	初期	1.3	98.4	0.3	1.2	97.3	1.5
	1 x F/T	1.4	98.3	0.4	1.3	97.4	1.3
	3 x F/T	1.3	98.3	0.4	1.3	97.5	1.3
	6 x F/T	1.4	98.3	0.4	1.2	97.5	1.3
	5°C	1.4	98.3	0.4	1.3	97.5	1.3
F8	初期	1.5	98.2	0.3	1.5	97.0	1.4
	1 x F/T	1.8	97.8	0.4	1.7	97.0	1.3
	3 x F/T	1.7	97.9	0.4	1.6	97.1	1.3
	6 x F/T	1.7	97.9	0.4	1.6	97.1	1.3
	5°C	1.7	97.9	0.4	1.6	97.1	1.3
F9	初期	1.5	98.2	0.3	1.3	97.2	1.5
	1 x F/T	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
	3 x F/T	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	6 x F/T	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
	5°C	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
F10	初期	1.6	98.1	0.3	1.5	97.0	1.5
	1 x F/T	1.7	97.9	0.4	1.6	97.1	1.3
	3 x F/T	1.7	98.0	0.4	1.6	97.1	1.3
	6 x F/T	1.7	98.0	0.4	1.6	97.1	1.3
	5°C	1.7	97.9	0.4	1.5	97.3	1.3
F11	初期	1.4	98.3	0.3	1.3	97.3	1.5
	1 x F/T	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	3 x F/T	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	6 x F/T	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	5°C	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
F12	初期	1.5	98.2	0.3	1.3	97.2	1.5
	1 x F/T	1.7	98.0	0.4	1.6	97.1	1.3
	3 x F/T	1.8	97.8	0.4	1.7	97.0	1.3
	6 x F/T	2.0	97.6	0.4	1.9	96.8	1.3
	5°C	1.5	98.1	0.4	1.3	97.4	1.3

10

20

30

40

【0352】

結果及び考察

【0353】

データは、凝集体の形成が、主に pH により引き起こされることを示す。6回の F / T サイクル後の結果を比較することにより、pH 6.0 又は 6.2 での製剤が、pH 5.7 で製剤化された溶液と比較し、0.2 ~ 0.6 % のわずかに増加した HMW 含量を示すことは明白である。F3 及び F7 のような L - アルギニンを含む製剤は、6回の F / T サイクル後に最も低いレベルの凝集を示した。一般的に、凍結 / 融解ストレスは、5 日後までの結果との比較において、HMW 含量を有意に増加させないとまとめることができる

50

【0354】

6.3.2. オパレセンス及び他のパラメーターの測定

【0355】

全てのテストされた製剤のオパレセンス、浸透圧、pH値、及びタンパク質濃度は、6回のF/Tサイクル後、及び5で3週間にわたる保存後に不变のままであった。最も低いレベルのオパレセンスが、緩衝液不含製剤(F11及びF12)において観察された。

【表30】

表27：初期値ならびに1/3/6回のF/Tサイクル後のオパレセンスの値(FNU)、
浸透圧(mOsm/kg)、pH値、及びタンパク質濃度(g/L)

製剤	成分	サンプリング時間点	オパレセンス(FNU)	浸透圧(mOsmol/kg)	pH	タンパク質濃度(g/L)
F1	10mM 酢酸塩 + 6.5mM コハク酸塩 +185mM ソルビトール+0.02%PS20 、pH 5.7	初期	7.7	306	5.6	153
		1 x F/T	8.0	307	5.6	150
		3 x F/T	8.1	308	5.7	151
		6 x F/T	8.1	307	5.7	153
		5°C	8.8	306	5.7	151
F2	10mM 酢酸塩 + 200mM ソルビトール+0.02%PS20、 pH 5.7	初期	4.8	304	5.7	153
		1 x F/T	5.2	305	5.6	152
		3 x F/T	4.8	306	5.6	153
		6 x F/T	5.4	306	5.7	152
		5°C	5.6	306	5.7	150
F3	10mM 酢酸塩 + 50mM L-アルギニン HCl +110mM ソルビトール+0.02%PS20、pH 5.7	初期	11.1	292	5.7	153
		1 x F/T	11.8	292	5.6	152
		3 x F/T	12.1	292	5.6	152
		6 x F/T	12.2	291	5.6	153
		5°C	11.5	292	5.6	150
F4	10mM コハク酸塩 +185mM ソルビトール+0.02%PS20 、pH 6.2	初期	10.6	306	6.1	154
		1 x F/T	11.1	296	6.1	150
		3 x F/T	12.1	300	6.1	151
		6 x F/T	11.3	301	6.1	151
		5°C	11.3	300	6.1	151
F5	10mM 酢酸塩 + 95mM マンニトール +95mM トレハロース+0.02%PS20、 pH 5.7	初期	4.7	307	5.6	154
		1 x F/T	4.9	302	5.6	151
		3 x F/T	5.4	305	5.6	153
		6 x F/T	5.1	305	5.6	153
		5°C	4.9	306	5.6	150

10

20

30

40

50

製剤	成分	サンプリング時間点	オパレセンス(FNU)	浸透圧(mOsmol/kg)	pH	タンパク質濃度(g/L)
F6	10mM 酢酸塩 + 185mM トレハロース + 0.02%PS20、pH 5.7	初期	4.5	309	5.6	152
		1 x F/T	4.7	306	5.6	152
		3 x F/T	5.0	309	5.6	152
		6 x F/T	4.8	309	5.6	151
		5°C	4.7	309	5.6	150
F7	10mM 酢酸塩 + 50mM L-アルギニン HCl + 110mM トレハロース + 0.02%PS20、pH 5.7	初期	10.6	307	5.7	152
		1 x F/T	11.2	303	5.6	151
		3 x F/T	11.8	301	5.6	151
		6 x F/T	11.0	305	5.6	153
		5°C	12.0	304	5.6	152
F8	4.4mM コハク酸塩 + 185mM トレハロース + 0.02%PS20、pH 6.0	初期	6.2	300	5.9	148
		1 x F/T	6.4	291	5.9	150
		3 x F/T	6.7	296	5.9	151
		6 x F/T	6.3	295	5.9	152
		5°C	6.2	296	5.9	151
F9	4.4mM コハク酸塩 + 50mM L-アルギニン HCl + 110mM トレハロース + 0.02%PS20、pH 6.0	初期	11.9	303	5.9	153
		1 x F/T	12.4	294	5.9	151
		3 x F/T	12.9	296	5.8	153
		6 x F/T	12.3	295	5.8	153
		5°C	11.8	295	5.9	150
F10	4.4mM コハク酸塩 + 95mM マンニトール + 95mM トレハロース + 0.02%PS20、pH 6.0	初期	6.0	314	5.9	153
		1 x F/T	5.8	298	5.9	151
		3 x F/T	6.6	298	5.8	150
		6 x F/T	6.1	298	5.8	153
		5°C	5.9	301	5.9	150
F11	緩衝剤不含、200mM トレハロース、0.02%PS20、pH 5.7	初期	3.4	322	5.6	154
		1 x F/T	3.3	305	5.6	150
		3 x F/T	3.7	306	5.6	151
		6 x F/T	3.6	305	5.7	153
		5°C	3.6	306	5.6	152
F12	賦形剤不含、0.02%PS20、pH 5.7	初期	3.5	29	5.6	151
		1 x F/T	3.8	25	5.6	152
		3 x F/T	4.0	25	5.6	151
		6 x F/T	3.8	25	5.6	151
		5°C	3.6	27	5.6	151

【0356】

結合活性

【0357】

I L 2 3 結合活性の S P R (Biacore) 測定の結果は、凍結 / 融解サイクルが分子の結合活性に影響しないことを示す。結合活性は 9.6 ~ 11.7 % の間の範囲である。

【0358】

結果及び考察

【0359】

測定されたオパレセンスは、製剤に依存した。pH 値、浸透圧、オパレセンス、及びタンパク質濃度ならびに I L - 2 3 の結合は本質的に不变のままであり、このように、ストレス条件 (F / T 及び 5 °C の保持時間) に関係なく、全研究期間にわたり、全ての製剤について安定していた。

10

20

30

50

40

【0360】

6.3.3. 粒子の測定

【0361】

後の表は、各々のS T Pについての粒子の数をまとめている。明確な傾向は、テストされている全ての製剤について観察できなかった。製剤F3、F7、及びF9は、テストされている他の製剤との比較において、わずかに増加した量のS V Pを示す。この観察は、主にS V P 2 μm及び 10 μmについて見られた。

【表31】

表28：目に見えない粒子—MF1：初期値ならびに1、3、6回のF/Tサイクル及び5°Cで3週間後の値

10

20

30

40

処置	粒子 サイズ	測定された粒子の数											
		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
初期	≥2 μm	505	1104	1604	723	508	1046	878	1259	622	1255	1314	673
	≥10 μm	44	32	50	34	31	38	18	71	19	38	41	36
	≥25 μm	2	2	2	2	3	2	7	2	1	2	2	
1x F/T	≥2 μm	1443	660	2426	831	710	883	2784	1260	2557	1070	925	1759
	≥10 μm	49	19	639	18	38	21	683	28	995	45	35	63
	≥25 μm	1	0	6	2	5	2	1	2	8	4	1	2
3x F/T	≥2 μm	1485	836	2764	1440	717	656	3501	698	2708	901	520	1513
	≥10 μm	79	42	898	56	49	44	604	34	950	60	30	59
	≥25 μm	6	6	10	3	2	3	10	5	3	5	5	3
6x F/T	≥2 μm	1392	1008	4551	1214	714	1121	3265	1051	2752	810	925	1868
	≥10 μm	81	41	1089	31	48	69	518	38	1209	60	43	54
	≥25 μm	7	10	41	4	9	6	17	1	5	7	3	3
5°C	≥2 μm	1780	1259	2222	1341	555	784	2148	879	2825	1343	983	2131
	≥10 μm	121	37	439	54	32	35	599	17	815	50	38	80
	≥25 μm	4	1	6	6	3	4	2	1	2	6	3	7

【0362】

結果及び考察

【0363】

2 μmの粒子について、同様の傾向が観察されるが、10 μmのサイズを有する粒子のわずかな増加が、他と比較し、F3、F7、及びF9について観察された。25 μmの粒子について、6x F/T後のF3についてのわずかな増加が観察された。全体的に、粒子形成は、全てのテストされた製剤についてのF/Tの間での主要な問題ではなかった。

【0364】

6.4.さらなる分析及び結果

【0365】

また、さらなる分析を、テストされた12の製剤について実施し、以下の結果を伴った（凍結/融解サイクルは上に記載する通りである）。

・弱陽イオン交換クロマトグラフィー(WCX)は、メインピーク、APG、及びBPGの分布のパーセンテージが、試験の間にテストされた全ての製剤について一定レベルのままであることを示した。メインピーク、APG、及びBPGのレベルは、6回の凍結/融解サイクルにわたり有意に変化しなかった。メインピークは65~67%、APG含量は21~23%、BPG含量は約11~14%の範囲であった。製剤間の差は観察されなか

50

った。

【0366】

6.5. 結果の概要

【0367】

結果を以下のようにまとめることができる。

- 目視検査：6回のF/Tサイクルの後、観察は、全ての製剤についての目視検査の間に行なうことができなかつた。

- SVP：目に見えない粒子レベルに関して、主要な問題は観察できなかつた。他の製剤と比較し、F3、F7、及びF9についてわずかな増加があつたが、薬局方の仕様を有意に下回つた。

- HP - SEC 及び UP - SEC : HP - SEC 及び UP - SEC のようなタンパク質の完全性に対して焦点を伴うテスト方法について、F3 が最も安定な製剤であり、F4 が最も安定性ではないことが判明した。任意の緩衝液又は賦形剤を伴わない F12 は、凍結 / 融解サイクルの間に許容可能な安定性を示した。

- IEC : IEC の結果について、任意の製剤についての区別は観察できなかつた。F/T サイクルは、APG 及び BPG の寄与に負の影響を及ぼさない。

- オパレセンス：オパレセンスは製剤に依存し、賦形剤不含又は緩衝液不含製剤における 4 FN から、13 FN の範囲である。

- pH 値、浸透圧、オパレセンス、及びタンパク質濃度ならびに結合は、ストレス条件 (F/T 及び 5° の保持時間) に関係なく、全研究期間にわたり全ての製剤について不变のままであつた。

【0368】

この実施例においてテストされている製剤の大半が、150 mg/ml 製剤について実行可能な製剤であるとまとめることができる。タンパク質の安定性に対する凍結 / 融解ストレスの小さな効果だけが観察された。ソルビトールを含む製剤に関する医学的懸念に起因して、これらの製剤は、また、フルクトース不耐性の患者に対処するためにあまり有利ではないことが見出されうる。それにもかかわらず、他の患者については、ソルビトール含有溶液が有用であることが見出されうる。全体では、安定性を示すパラメーターにおける小さな差だけが、F/Tへの曝露後の製剤間で検出できた。例えば、製剤 F3 は単量体含量 (HP - SEC) において最も安定していたが、しかし、逆に、目に見えない粒子の増加レベルを検出することができた。

【0369】

7. 製剤の安定性に対する pH の影響

【0370】

150 mg/ml リサンキズマブ製剤の安定性に対する pH 値の影響を、表 29 中に示す製剤を用いてテストした。

【表 32】

表 29 : 製剤の組成

製剤	pH	酢酸塩	トレハロース	ポリソルベート 20
F1	5.0	10mM	185mM	0.2 mg/mL
F2	5.2			
F3	5.5			
F4	5.7			
F5	5.9			
F6	6.2			

【0371】

10

20

30

40

50

7.1. 製剤の調製

【0372】

製剤を上に記載するように調製した。

【0373】

7.2. 分析

【0374】

サンプルの測定を、1、3、6、9、12、18、24、及び36ヶ月間の保存時、ならびに初期には保存前に実施した。分析のための種々の方法を使用した（HIC、UP-S EC、IEC、ならびに粘度、摺動降伏応力及び摺動平衡応力及び結合特異性の測定を含む）。利用した分析方法に関するさらなる詳細を、以下に記載する。

10

【0375】

7.3. 結果

【0376】

7.3.1. 単量体含量の測定

【0377】

単量体含量を、UP-S EC分析を使用し、前の実施例のように測定した。結果を表30中に示す。

【表33】

表30：異なるpH値を有する製剤のUP-S EC－単量体測定 (%)

20

30

40

50

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	98.3	98.3	98.2	98.0	97.8	97.3
5°C	3	98.1	98.1	97.9	97.7	97.4	96.8
5°C	6	98.0	98.0	97.8	97.6	97.4	96.9
5°C	9	97.5	97.5	97.3	97.2	97.0	96.5
5°C	12	97.5	97.5	97.4	97.2	97.0	96.5
5°C	18	97.6	97.6	97.5	97.4	97.2	96.8
5°C	24	97.3	97.4	97.3	97.2	97.0	96.6
5°C	36	97.1	97.0	97.0	96.9	96.8	96.0
25°C	1	97.6	97.6	97.4	97.2	97.0	96.4
25°C	3	96.4	96.6	96.5	96.4	96.1	95.7
25°C	6	95.1	95.4	95.7	95.7	95.5	95.1
25°C	9	93.4	94.0	94.4	94.5	94.4	94.0
25°C	12	92.3	93.1	93.8	93.9	93.9	93.5
40°C	1	94.2	94.6	94.9	94.8	94.7	94.3
40°C	3	87.6	89.0	90.3	90.6	90.8	90.7

【0378】

結果及び考察

【0379】

単量体含量測定によって、テストされた製剤が、pH 5.0 ~ 6.2までのテストされたpH値の範囲にわたり安定であったことが示される。従って、広い範囲のpH値を、150mg/mlリサンキズマブの高い安定性の製剤を得るために適用可能である。高い単量体値が、5.7前後のpH値について得られたのに対し、比較的低い単量体含量が、約pH 5.0のより酸性の条件について測定された（例えば、25又は40でのpH 5.0の最後の測定ポイントを参照のこと）。それ故に、約5.7のpHを有する高濃度のリサンキズマブ（ここでは150mg/ml）の製剤が、特に本実施例の提供される製剤において特に有利であることが証明された。

【0380】

7.3.2. HMW含量の測定

【0381】

また、製剤のHMW含量を、UP-SECを使用して決定し、それにより、以下の結果を得た：

【表34】

表31：異なるpH値を有する製剤のUP-SEC-HMW測定(%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	0.8	0.9	1.1	1.2	1.4	1.9
5°C	3	1.0	1.1	1.3	1.4	1.8	2.4
5°C	6	1.1	1.2	1.4	1.6	1.8	2.3
5°C	9	1.3	1.4	1.6	1.7	1.9	2.4
5°C	12	1.4	1.4	1.6	1.7	2.0	2.4
5°C	18	1.4	1.5	1.6	1.7	1.9	2.3
5°C	24	1.8	1.8	1.9	2.1	2.3	2.7
5°C	36	1.8	1.9	2.0	2.1	2.3	2.8
25°C	1	1.3	1.4	1.6	1.8	2.1	2.7
25°C	3	1.7	1.8	2.1	2.3	2.6	3.0
25°C	6	2.1	2.2	2.3	2.4	2.6	3.1
25°C	9	2.6	2.6	2.9	2.8	3.0	3.4
25°C	12	2.9	2.9	2.8	3.0	3.1	3.5
40°C	1	2.5	2.5	2.7	2.9	3.1	3.6
40°C	3	4.9	4.5	4.3	4.5	4.6	4.8

【0382】

結果及び考察

【0383】

HMW含量は単量体測定値と相關する。全体的に、テストされた製剤は、pH値の範囲にわたり安定であった。HMW含量の特に低い増加が、5.7前後のpH値について得られた。しかし、より高いpH値(例、6.2のpH)が、わずかにより高いHMW値に導いたように見える。

【0384】

7.3.3. LMW含量の測定

【0385】

LMW含量をUP-SEC分析により測定し、以下の結果が明らかになった：

10

20

30

40

50

【表35】

表32：異なるpH値を有する製剤のUP-SEC-LMW測定(%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	3	0.9	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	6	0.9	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8
5°C	9	1.2	1.2	1.1	1.1	1.1	1.1
5°C	12	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0	1.0
5°C	18	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
5°C	24	0.9	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7
5°C	36	1.1	1.1	1.0	1.0	0.9	1.2
25°C	1	1.2	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0
25°C	3	1.8	1.6	1.4	1.4	1.4	1.3
25°C	6	2.8	2.4	2.0	1.9	1.9	1.8
25°C	9	4.1	3.5	2.7	2.8	2.7	2.6
25°C	12	4.8	4.1	3.4	3.1	3.0	3.0
40°C	1	3.3	2.9	2.5	2.3	2.2	2.1
40°C	3	7.5	6.5	5.4	5.0	4.7	4.5

10

20

30

40

50

【0386】

結果及び考察

【0387】

LMW含量は単量体測定値と相関する。LMW含量の特に低い増加が、5.7前後のpH値について得られた。しかし、より低いpH値は、わずかにより高いLMW値に導いたように見える。全体的に、テストされた製剤は、pH値の範囲にわたって安定であった。

【0388】

7.3.4. イオン交換クロマトグラフィー(IEC)による種の測定

【0389】

イオン種の測定を、イオン交換クロマトグラフィーにより実施した。結果を次に、メインピーク、酸性ピーク群(APG)、及び塩基性ピーク群(BPG)に分類した。

【表36】

表33：異なるpH値を有する製剤のメインピークのIEC測定(%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	72	71	71	72	72	71
5°C	3	71	71	71	71	70	70
5°C	6	70	70	70	70	70	70
5°C	12	68	70	71	71	71	71
5°C	18	67	69	70	70	71	70
5°C	24	65	67	68	69	69	68
5°C	36	65	66	68	69	69	69
25°C	1	68	68	69	69	69	69
25°C	3	61	62	63	64	64	65
25°C	6	52	54	57	58	59	60
25°C	12	39	43	48	50	51	53
40°C	1	46	48	50	52	54	55
40°C	3	25	26	28	31	33	35

10

20

【表37】

表34：異なるpH値を有する製剤のAPGのIEC測定(%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	22	22	22	22	22	22
5°C	3	22	22	23	23	23	23
5°C	6	23	23	23	23	23	23
5°C	12	20	20	20	20	21	21
5°C	18	22	22	23	23	23	23
5°C	24	20	21	21	21	22	22
5°C	36	21	22	22	22	23	23
25°C	1	23	24	24	24	24	24
25°C	3	27	28	28	27	28	27
25°C	6	32	33	33	33	32	32
25°C	12	34	37	39	39	38	38
40°C	1	37	38	39	38	37	37
40°C	3	55	59	61	60	59	58

30

40

50

【表38】

表35：異なるpH値を有する製剤のBPGのIEC測定(%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	6	6	7	6	7	7
5°C	3	7	7	7	7	7	7
5°C	6	7	7	7	7	7	7
5°C	12	12	10	9	9	8	8
5°C	18	11	9	8	7	7	6
5°C	24	15	13	11	10	9	9
5°C	36	15	12	10	9	8	8
25°C	1	9	8	8	7	8	8
25°C	3	12	11	9	9	8	8
25°C	6	16	13	10	9	9	8
25°C	12	27	20	14	11	10	9
40°C	1	17	14	11	10	9	9
40°C	3	20	15	10	9	8	7

10

20

【0390】

結果及び考察

【0391】

IEC測定によって、全体的に、テストされた製剤が安定であったことが示される。全てのpH値が、高いメインピークの含量に導いた。注目すべきことに、5.7の中間pH値及び5.7前後のpH値は、最も高い及び最も低いテストされたpH値（それらは、それぞれAPG種又はBPG種における増加を示した）との比較において、良好な妥協点を示した。従って、約5.7のpHが有利であることが証明された。

【0392】

7.3.5.疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)による種の測定

30

【0393】

リサンキズマブの変異体／亜種の測定を、疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)により実施した。結果を次に、メインピーク、プレピーク、及びポストピークに分類した。

40

50

【表39】

表36：異なるpH値を有する製剤のメインピークのHIC測定(%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	96.8	96.7	96.7	96.7	96.4	96.0
5°C	3	96.7	96.7	96.7	96.6	96.3	95.8
5°C	6	96.7	96.7	96.7	96.5	96.5	95.9
5°C	12	97.2	97.2	97.1	97.1	96.9	96.6
5°C	18	96.0	96.1	96.2	96.1	95.9	95.6
5°C	24	96.7	96.7	96.9	96.8	96.7	96.5
5°C	36	95.3	95.4	95.7	95.7	95.7	95.4
25°C	1	96.2	96.1	96.1	95.9	95.7	95.3
25°C	3	95.4	95.3	95.4	95.4	95.1	94.7
25°C	6	94.7	95.0	95.1	95.1	95.1	94.8
25°C	12	93.8	94.1	94.6	94.7	94.7	94.4
40°C	1	93.6	94.2	94.3	94.2	94.2	93.6
40°C	3	88.5	89.8	90.4	90.8	90.7	90.7

10

20

【表40】

表37：異なるpH値を有する製剤のプレピークのHIC測定(%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	1.8	1.7	1.7	1.6	1.6	1.6
5°C	3	1.9	1.9	1.8	1.8	1.8	1.8
5°C	6	1.9	1.9	1.7	1.8	1.6	1.7
5°C	12	1.6	1.5	1.4	1.3	1.3	1.3
5°C	18	2.1	2.0	1.8	1.8	1.7	1.6
5°C	24	1.8	1.7	1.5	1.4	1.4	1.4
5°C	36	2.2	2.0	1.7	1.5	1.5	1.4
25°C	1	2.1	2.1	2.0	1.9	2.0	1.9
25°C	3	2.8	2.7	2.4	2.3	2.3	2.5
25°C	6	3.3	3.0	2.7	2.5	2.4	2.3
25°C	12	4.1	3.6	3.1	2.8	2.7	2.6
40°C	1	3.7	3.3	3.1	3.0	2.8	3.0
40°C	3	7.5	6.4	6.1	5.6	5.5	5.4

30

40

50

【表41】

表38：異なるpH値を有する製剤のポストピークのHIC測定(%)

保存条件	保存時間(月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	1.5	1.6	1.6	1.7	2.0	2.4
5°C	3	1.4	1.4	1.6	1.7	1.9	2.5
5°C	6	1.4	1.4	1.6	1.7	1.9	2.3
5°C	12	1.2	1.2	1.4	1.6	1.7	2.1
5°C	18	1.9	1.9	2.0	2.1	2.4	2.8
5°C	24	1.5	1.6	1.6	1.7	1.9	2.1
5°C	36	2.5	2.6	2.6	2.8	2.8	3.2
25°C	1	1.8	1.8	2.0	2.2	2.3	2.9
25°C	3	1.8	1.9	2.2	2.2	2.6	2.9
25°C	6	2.1	2.1	2.3	2.4	2.5	2.9
25°C	12	2.0	2.1	2.2	2.4	2.5	2.9
40°C	1	2.7	2.6	2.6	2.8	2.9	3.5
40°C	3	4.1	3.8	3.5	3.6	3.8	3.9

10

20

30

40

【0394】

結果及び考察

【0395】

HIC測定によって、全体的に、テストされた製剤が安定であったことが示される。全てのpH値が、高いメインピークの含量に導いた。注目すべきことに、5.7の中間pH値及び5.7前後のpH値は、最も高い及び最も低いテストされたpH値（それぞれプレピーク及びポストピークにおける増加を示した）と比較し、良好な妥協点を示した。

【0396】

7.3.6.結合活性

【0397】

IL-23に対するリサンキズマブの結合活性の測定を、BIACORET200を使用して実施した。以下の結果を得た：

【表42】

表39：異なるpH値を有する製剤の結合活性(%)

保存条件	保存時間(月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	103	103	103	106	105	107
5°C	6	101	104	102	103	104	103
5°C	12	94	97	96	93	97	99
5°C	18	104	102	102	106	105	105
5°C	24	102	96	101	100	97	102
5°C	36	95	97	96	95	96	98
25°C	3	109	107	106	106	103	103
25°C	6	105	99	99	100	103	103
25°C	12	93	101	93	94	92	97
40°C	3	98	100	100	98	97	101

50

【表43】

表40：異なるpH値を有する製剤の特異的結合活性(%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	100	100	100	100	100	100
5°C	6	100	99	99	99	99	99
5°C	12	99	100	100	100	100	100
5°C	18	99	99	99	100	100	100
5°C	24	99	99	99	99	99	99
5°C	36	100	100	100	100	100	100
25°C	3	99	99	99	99	99	99
25°C	6	98	98	99	98	99	98
25°C	12	98	98	98	98	98	98
40°C	3	96	96	97	97	98	98

【0398】

結果及び考察

【0399】

結合活性測定によって、テストされた製剤の全体的に高い値が示される。それ故に、テストされた製剤によって、5.0～6.2のpH範囲で高い結合活性が達成されるようにリサンキズマブが安定化される。

【0400】

7.3.7.オパレセンスの測定

【0401】

さらに、製剤のオパレセンス度を測定した。オパレセンスは分析の時間にわたりわずかに変化するが、しかし、3～11の範囲で全体的に高度に一定のままであった。結果は、製剤が全体的に安定であることを示す。注目すべきことに、より低いpH値は、一般的に、より高いpH値(pH 6.2について7～11 FNU)よりも低いオパレセンス(pH 5.0について3～6 FNU)を示した。5.7の中間pHは、5～7 FNUの範囲のオパレセンスを有したが、約5.7のpHを有する製剤を提供することが、特に本実施例に従った製剤において有利であることを示している。

【0402】

7.3.8.粘度ならびにシリンジの摺動平衡応力及び摺動降伏応力の測定

【0403】

さらなるパラメーターとして、粘度及びシリンジ力を測定したが、それは、平均及び最大摺動平衡応力、ならびに摺動降伏応力を含む。以下の結果を得た：

10

20

30

40

50

【表44】

表41：時間にわたり異なるpH値を有する、テストされた製剤の粘度 (mPas) の測定

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	8.5	8.8	9.2	9.6	9.9	10.3
5°C	6	8.5	8.6	9.0	9.2	9.5	10.0
5°C	12	8.7	8.7	8.9	9.3	9.7	10.1
5°C	24	8.8	9.0	9.3	9.5	9.4	10.4
5°C	36	8.6	8.7	8.9	9.4	9.8	10.3
25°C	6	8.7	8.8	8.9	9.2	9.5	10.0
25°C	12	8.7	8.5	9.0	9.3	9.7	10.3

【表45】

表42：時間にわたり異なるpH値を有する、テストされた製剤の最大摺動平衡応力 (N) の測定

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	6.3	5.9	6.0	6.6	6.0	7.1
5°C	3	6.4	6.9	6.3	6.5	6.5	7.0
5°C	6	8.4	7.1	6.3	6.3	6.2	6.7
5°C	9	7.7	8.5	6.4	6.3	7.1	6.9
5°C	12	9.4	7.6	6.6	6.9	7.3	6.8
5°C	18	9.2	10.4	8.4	6.5	6.9	7.0
5°C	24	9.0	8.2	7.7	7.7	6.9	6.6
5°C	36	9.2	8.3	7.7	7.7	6.9	7.1
25°C	1	7.0	8.6	7.3	6.4	6.0	5.6
25°C	3	11.8	10.0	8.5	7.3	8.3	6.8
25°C	6	12.4	11.9	11.0	11.2	8.4	7.2
25°C	9	12.9	13.3	13.2	10.7	11.1	8.4
25°C	12	13.6	16.7	13.7	11.9	12.5	10.2
40°C	1	10.8	10.3	11.8	8.7	7.9	7.2
40°C	3	18.1	20.9	20.6	18.0	17.1	13.4

10

20

30

40

50

【表46】

表43：時間にわたり異なるpH値を有する、テストされた製剤の平均摺動平衡応力（N）の測定

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	5.9	5.6	5.6	6.1	5.7	6.5
5°C	3	5.9	6.3	5.8	6.0	6.1	6.5
5°C	6	7.4	6.5	5.9	5.9	5.9	6.4
5°C	9	6.9	7.7	6.0	5.9	6.6	6.5
5°C	12	8.1	6.8	6.2	6.5	6.8	6.4
5°C	18	8.1	9.2	7.6	6.1	6.5	6.6
5°C	24	7.9	7.2	7.0	7.1	6.4	6.2
5°C	36	8.0	7.6	7.1	7.1	6.5	6.7
25°C	1	6.5	7.5	6.6	6.0	5.7	5.4
25°C	3	9.8	8.8	7.7	6.9	7.6	6.4
25°C	6	10.1	9.7	9.0	9.6	7.6	6.8
25°C	9	10.6	11.1	10.8	8.6	9.3	7.6
25°C	12	10.8	13.5	10.8	9.7	9.9	8.6
40°C	1	9.2	8.5	9.6	7.5	7.1	6.6
40°C	3	14.1	15.8	14.5	12.9	12.5	10.5

【表47】

表44：時間にわたり異なるpH値を有する、テストされた製剤の摺動降伏応力（N）の測定

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6
初期	0	3.9	3.9	4.1	4.1	4.1	4.1
5°C	3	4.9	4.9	5.2	5.1	5.1	5.0
5°C	6	4.4	4.4	4.5	4.6	4.6	4.6
5°C	9	4.0	4.0	4.0	4.2	4.1	4.1
5°C	12	4.7	4.6	4.6	4.6	4.7	4.7
5°C	18	4.7	4.6	4.7	4.8	4.8	4.9
5°C	24	4.6	4.4	4.6	4.6	4.6	4.9
5°C	36	4.5	4.5	4.7	4.7	4.7	4.6
25°C	1	4.4	4.6	4.7	5.0	4.6	4.4
25°C	3	5.5	5.5	5.7	5.7	5.7	5.5
25°C	6	5.4	5.3	5.2	5.4	5.2	5.4
25°C	9	5.4	5.2	5.3	5.0	5.0	5.0
25°C	12	5.4	5.3	5.3	5.3	5.3	5.4
40°C	1	5.4	5.3	5.4	5.5	5.4	5.3
40°C	3	7.0	6.7	6.7	6.2	6.5	6.1

【0404】

結果及び考察

【0405】

粘度測定によって、より高いpH値について、わずかにより高い粘度が明らかになった。このように、より低いpH値、例えばpH 5.7などだが、より低い粘度を有する製剤を

10

20

30

40

50

得るために有利であることが見出されうる。摺動平衡応力及び摺動降伏応力の機械的測定によって、全体的に非常に類似した性能が明らかになったことに注意すること。

【0406】

7.4.さらなる分析及び結果

【0407】

また、さらなる分析を、テストされた6つの製剤について実施し、以下の結果を伴った。保存時間及び温度は上に記載する通りあった。

・タンパク質濃度は、テストされた異なる保存温度（それぞれ5、25、及び40で、36、24、12、及び3ヶ月間の保存時間にわたり本質的に一定のままであった。タンパク質濃度の小さな逸脱（145～155mg/ml（24ヶ月）及び145～158mg/ml（36ヶ月））は、分析の変動に起因する。

・pH値は、テストされた異なる保存温度（それぞれ5、25、及び40）で、36、24、12、及び3ヶ月間の保存時間にわたり本質的に一定のままであった。測定されたpH値は、このように、4.9～6.3の範囲であった。

・浸透圧は、テストされた異なる保存温度（それぞれ5、25、及び40）で、36、24、12、及び3ヶ月間の保存時間にわたり本質的に一定のままであった。テストされた値は、301～323mOsm/kgの範囲であった。

・タンパク質関連粒子及び異物粒子は、テストされた異なる保存温度での保存時間にわたり本質的に一定して低いままであった。

【0408】

7.5.結果の概要

【0409】

製剤は、24及び36ヶ月までの長い保存時間にわたり、全てのテストされたpH値で安定であった。温度は、安定性に対して影響を有するように見えたが（即ち、より高い温度は、より不安定な関連効果を誘導する）、全ての製剤は、高温度でさえ、十分な安定性に導いた。

【0410】

まとめると、5.7のpH値及び5.7前後の値（例、5.5、5.9）は、使用されたテスト条件下で、保存パラメーターに関して有利な妥協点をもたらすように見えた。例えば、UP-SEC測定によって、pH 5.7について中程度から低いHMW値及びLMW値が示され、最も高いpH及び最も低いpHの各々が、それぞれ最も高いHMW含量及びLMW含量を示した。同様の結果が、IEC測定及びHIC測定において得られた。

【0411】

8.製剤の安定性に対する酢酸塩濃度の影響

【0412】

異なる濃度の酢酸塩を含む製剤（表45を参照のこと）を、3つの異なる温度（5、25、及び40）で異なる時間点にわたり保存した。

【表48】

表45：製剤の組成

製剤	酢酸塩/mM	PS20	トレハロース	pH
F1	0	0.2 mg/mL	185 mM	5.7
F2	5			
F3	10			
F4	15			
F5	20			

【0413】

8.1.製剤の調製

40

50

【0414】

製剤を上に記載するように調製した。

【0415】

8.2.分析

【0416】

サンプルの測定を、1、3、6、9、12、18、24、及び36ヶ月間の保存時に、ならびに初期には保存前に実施した。保存温度を5、25、又は40に調整した。分析を、単量体含量、H MW含量、及びLMW含量についてはUP-S ECを、結合活性についてはBiacoreを使用した測定により実施した。さらに、摺動平衡応力及び摺動降伏応力についての要求される力、ならびに浸透圧、オパレセンス、及びp H値を測定した。利用した分析方法に関するさらなる詳細を、以下に記載する。

10

【0417】

8.3.結果

【0418】

8.3.1. 単量体含量の測定

【0419】

UP-S EC分析を実施して単量体含量を測定した。以下の結果を得た。

【表49】

表46：変動量の酢酸塩を含む製剤のUP-S EC－単量体測定 (%)

20

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	97.9	97.9	97.9	98.0	98.0
5°C	3	97.6	97.6	97.7	97.7	97.7
5°C	6	97.5	97.5	97.6	97.6	97.5
5°C	9	97.2	---	97.3	---	97.3
5°C	12	97.2	97.2	97.3	97.3	97.3
5°C	18	97.4	97.4	97.4	97.4	97.5
5°C	24	97.2	97.2	97.3	97.2	97.3
5°C	36	97.0	97.0	97.1	97.1	97.0
25°C	0	97.9	97.9	97.9	98.0	98.0
25°C	1	97.3	---	97.3	---	97.4
25°C	3	96.4	96.4	96.4	96.4	96.4
25°C	6	95.7	95.7	95.7	95.7	95.6
25°C	9	94.7	---	94.6	---	94.6
25°C	12	94.1	94.1	94.1	94.1	94.1
40°C	0	97.9	97.9	97.9	98.0	98.0
40°C	1	95.2	---	95.2	---	95.2
40°C	3	90.9	90.8	90.8	90.7	90.8

30

【0420】

結果及び考察

【0421】

単量体測定によって、製剤が酢酸塩含量の範囲にわたり安定であることが示され、150 mg/mlリサンキズマブを伴う緩衝液含有製剤及び緩衝液不含製剤ならびに本実施例に従った製剤についての安定性を示している。

40

【0422】

8.3.2. H MW含量の測定

【0423】

50

また、製剤のHMW含量をUP-S EC分析を介して決定し、以下の結果を伴った：
【表50】

表47：変動量の酢酸塩を含む製剤のUP-S EC-HMW測定(%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	1.3	1.3	1.3	1.3	1.2
5°C	3	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
5°C	6	1.7	1.6	1.6	1.6	1.6
5°C	9	1.7	---	1.6	---	1.6
5°C	12	1.9	1.8	1.8	1.7	1.7
5°C	18	1.7	1.7	1.7	1.7	1.6
5°C	24	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
5°C	36	2.2	2.1	2.1	2.1	2.1
25°C	0	1.3	1.3	1.3	1.3	1.2
25°C	1	1.7	---	1.7	---	1.7
25°C	3	2.3	2.2	2.2	2.2	2.2
25°C	6	2.5	2.5	2.4	2.5	2.5
25°C	9	2.7	---	2.7	---	2.7
25°C	12	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9
40°C	0	1.3	1.3	1.3	1.3	1.2
40°C	1	2.7	---	2.6	---	2.7
40°C	3	4.3	4.4	4.4	4.4	4.4

【0424】

結果及び考察

【0425】

HMW含量測定によって、製剤が酢酸塩含量の範囲にわたり安定であることが示され、
150mg/mlリサンキズマブを伴う緩衝液含有製剤及び緩衝液不含製剤ならびに本実施例に従った製剤の安定性を示している。

【0426】

8.3.3. LMW含量の測定

【0427】

LMW含量測定について、UP-S EC分析を実施した。以下の結果を得た。

10

20

30

40

50

【表51】

表48：変動量の酢酸塩を含む製剤のUP-SEC-LMW測定(%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8
5°C	3	0.9	0.9	0.9	0.8	0.8
5°C	6	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9
5°C	9	1.1	---	1.1	---	1.1
5°C	12	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
5°C	18	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
5°C	24	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	36	0.9	0.9	0.8	0.9	0.9
25°C	0	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8
25°C	1	1.0	---	1.0	---	0.9
25°C	3	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
25°C	6	1.8	1.8	1.9	1.8	1.9
25°C	9	2.7	---	2.7	---	2.7
25°C	12	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
40°C	0	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8
40°C	1	2.2	---	2.2	---	2.2
40°C	3	4.8	4.8	4.8	4.8	4.9

【0428】

結果及び考察

【0429】

L MW測定によって、製剤が酢酸塩含量の範囲にわたり安定であることが示され、緩衝液含有製剤及び緩衝液不含製剤についての安定性を示している。

【0430】

8.3.4. 結合活性の測定

【0431】

酢酸塩含量が、IL-23へのリサンキズマブの結合活性に影響を有するか否かを分析するために、Biacore分析を実施した。結合活性の測定によって、全てのテストされた製剤及び保存時間について、ヒトIL-23に対する高い結合活性が示され、92~105%の結合活性及び97~100%の特異的結合活性の範囲であった。これらの結果は、テストされた製剤の有利な安定性を裏付けており、酢酸含有製剤及び緩衝液不含製剤が、本開示に従って適用可能であることを示す。

【0432】

8.3.5. 浸透圧の測定

【0433】

酢酸塩含量はまた、製剤の浸透圧に対する影響を有するため、このパラメーターを測定した。結果を表49中に示す。

10

20

30

40

50

【表52】

表49：変動量の酢酸塩を含む製剤の異なる温度及び保存時間での製剤の浸透圧 (mOsm/kg)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	288	293	309	322	335
5°C	3	290	294	310	324	335
5°C	6	291	296	311	322	334
5°C	9	304	---	309	---	333
5°C	12	292	293	305	320	333
5°C	18	284	287	305	322	330
5°C	24	290	290	306	322	333
5°C	36	288	291	306	322	334
25°C	0	288	293	309	322	335
25°C	1	290	---	309	---	335
25°C	3	288	293	311	322	334
25°C	6	290	295	313	324	334
25°C	9	295	---	311	---	333
25°C	12	294	294	309	312	333
40°C	0	288	293	309	322	335
40°C	1	287	---	308	---	334
40°C	3	291	297	314	324	338

【0434】

結果及び考察

【0435】

測定結果は、浸透圧が、加えられた酢酸塩の量に依存して約290～338mOsm/kgの範囲で変動することを示す。より多くの酢酸を加えるほど、測定される浸透圧はより高くなつた。約310mOsm/kgの浸透圧が、典型的には望ましく、10mMの酢酸濃度は、310mOsm/kg前後の望ましい浸透圧(305～314mOsm/kgの測定範囲)で、テストされた製剤をもたらした。別の濃度の酢酸塩が要求される又は望ましい場合において、製剤の他の化合物(例、別の賦形剤、例えばトレハロースなど)の含量を変更し、浸透圧を約310mOsm/kgに調整することが有利でありうる。

【0436】

8.3.6.オパレセンスの測定

【0437】

本実施例の製剤のオパレセンスを、また、安定性を評価するために測定した。測定されたオパレセンスは、4～9FNの間の範囲で、異なる製剤について全体的に同じである。より高い濃度の酢酸塩は、より低い濃度(0mM酢酸塩については4～6FN)よりも、20mM酢酸塩について7～9FNのわずかに高いオパレセンスに導いた。本実施例に従つた全ての製剤が、測定されたオパレセンスの観点において安定であった。

【0438】

8.3.7.pHの測定

【0439】

変動量の緩衝剤(即ち、この実施例では酢酸塩)を含む製剤のpH安定性を決定するために、pH値を、異なる温度での保存の時間にわたり測定した。結果を後の表中に示す。

【表53】

表50：変動する保存時間にわたる5、25、又は40°Cでの変動量の酢酸塩を含む製剤の測定pH値

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
5°C	3	5.8	5.8	5.7	5.8	5.8
5°C	6	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
5°C	9	5.8	---	5.8	---	5.8
5°C	12	5.7	5.8	5.8	5.7	5.8
5°C	18	5.7	5.8	5.8	5.8	5.7
5°C	24	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
5°C	36	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
25°C	0	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
25°C	1	5.8	---	5.7	---	5.7
25°C	3	5.8	5.7	5.8	5.8	5.7
25°C	6	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
25°C	9	5.8	---	5.8	---	5.8
25°C	12	5.7	5.8	5.7	5.7	5.8
40°C	0	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
40°C	1	5.8	---	5.8	---	5.7
40°C	3	5.7	5.7	5.7	5.8	5.7

【0440】

結果及び考察

【0441】

pH値の測定によって、pHが、本実施例に従った、テストされた製剤について全体的に一定に保たれていることが実証される。従って、全ての酢酸塩含量（酢酸塩を含まない製剤を含む）について、製剤はpH値に関して安定であった。

【0442】

8.3.8.摺動平衡応力及び摺動降伏応力の測定

【0443】

最大及び平均摺動平衡応力ならびに摺動降伏応力を、本実施例に従った異なる製剤を含むシリンジについて測定した。これらの測定の結果を以下に示す。

10

20

30

40

50

【表 5 4】

表 5 1 : 変動量の酢酸塩を含む製剤の、5 °C、25 °C、又は40 °Cでの初期の、及び示された保存時間後の最大摺動平衡応力 (N)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	6.9	6.3	6.6	7.1	6.7
5°C	3	7.3	7.0	6.3	7.4	7.6
5°C	6	7.5	6.9	6.6	7.0	6.4
5°C	9	8.1	---	7.1	---	6.6
5°C	12	7.5	7.0	7.1	6.7	7.1
5°C	18	7.9	8.8	6.1	5.9	7.0
5°C	24	8.8	7.7	7.1	7.4	5.9
5°C	36	7.8	9.3	7.0	7.4	7.1
25°C	0	6.9	6.3	6.6	7.1	6.7
25°C	1	8.1	---	5.9	---	5.9
25°C	3	9.9	8.2	6.9	7.8	7.3
25°C	6	12.5	12.5	8.5	8.2	7.1
25°C	9	13.9	---	11.8	---	10.5
25°C	12	18.4	14.7	14.5	13.1	10.8
40°C	0	6.9	6.3	6.6	7.1	6.7
40°C	1	11.8	---	11.5	---	7.6
40°C	3	25.1	24.0	16.4	15.6	14.2

【表 5 5】

表 5 2 : 変動量の酢酸塩を含む製剤の5 °C、25 °C、又は40 °Cでの初期の、及び示された保存時間後の平均摺動平衡応力 (N)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	6.3	6.0	6.2	6.6	6.2
5°C	3	6.5	6.4	6.0	6.8	6.9
5°C	6	7.0	6.5	6.2	6.6	6.1
5°C	9	7.2	---	6.6	---	6.2
5°C	12	6.9	6.5	6.6	6.3	6.7
5°C	18	7.2	7.9	5.8	5.7	6.6
5°C	24	8.2	7.2	6.6	7.0	5.6
5°C	36	7.0	8.1	6.6	6.8	6.7
25°C	0	6.3	6.0	6.2	6.6	6.2
25°C	1	7.3	---	5.5	---	5.7
25°C	3	8.2	7.5	6.5	6.9	6.7
25°C	6	10.5	10.5	7.6	7.6	6.7
25°C	9	11.1	---	9.5	---	9.1
25°C	12	14.0	11.9	11.5	10.2	8.9
40°C	0	6.3	6.0	6.2	6.6	6.2
40°C	1	9.5	---	8.8	---	6.8
40°C	3	17.2	16.2	11.9	12.0	10.4

10

20

30

40

50

【表56】

表53：変動量の酢酸塩を含む製剤の5°C、25°C、又は40°Cでの初期の、及び示された保存時間後の摺動降伏応力（N）

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	4.1	4.0	3.9	3.8	4.1
5°C	3	4.5	4.6	4.3	4.4	4.4
5°C	6	4.5	4.3	4.3	4.1	4.4
5°C	9	4.2	---	4.5	---	4.3
5°C	12	4.5	4.4	4.3	4.3	4.3
5°C	18	4.6	4.5	4.7	4.5	4.5
5°C	24	4.7	4.6	4.6	4.6	4.7
5°C	36	4.5	4.6	4.7	4.5	4.6
25°C	0	4.1	4.0	3.9	3.8	4.1
25°C	1	4.3	---	4.3	---	4.7
25°C	3	5.0	5.4	5.0	4.8	5.2
25°C	6	5.1	5.4	5.1	5.0	5.2
25°C	9	5.2	---	5.2	---	4.7
25°C	12	5.5	5.7	5.5	5.1	5.4
40°C	0	4.1	4.0	3.9	3.8	4.1
40°C	1	5.2	---	5.0	---	5.3
40°C	3	6.3	6.0	6.0	5.9	6.0

【0444】

結果及び考察

【0445】

摺動平衡応力及び摺動降伏応力の測定によって、全ての製剤が安定であり、摺動平衡応力及び摺動降伏応力が時間にわたり有意に増加しないことが示される。注目すべきことには、酢酸塩を含まない製剤（F1）又は非常に低い濃度の酢酸塩（F2）の製剤は、より高い応力を示し、特に、シリンジに適用される、要求される力を最小限に抑えることを目的とする場合、緩衝剤、例えば酢酸塩などを加えることが有用であることを示している。

【0446】

8.4.さらなる分析及び結果

【0447】

また、さらなる分析を、テストされた5つの製剤について実施し、以下の結果を伴った。保存時間及び温度は、上に記載する通りであった。

・IECのメインピーク、APG、及びBPGの含量は、5で24ヶ月間及び36ヶ月間にわたり一定のままであった。製剤間に差は、メインピーク、APG、BGPに関して観察されなかった。

・HICのメインピーク含量は、5で24ヶ月間にわたり96.8~97.2%の範囲で、ならびにプレピークの1.4~1.7%及びポストピークの1.5~1.9%で一定のままであった。5で36ヶ月間にわたり、96.3~97.2%の範囲のHICメインピーク含量、ならびにプレピークの1.4~1.7%及びポストピークの1.5~2.2%が得られた。25で、12ヶ月間までの保存時間にわたり、94.3~97.1%の間のメインピーク含量、ならびにプレピークの1.4~3.0%及びポストピークの1.5~2.7%が得られた。40で、3ヶ月間までの保存時間にわたり、92.0~97.1%の間のメインピーク含量、ならびにプレピークの1.4~4.6%及びポストピークの1.5~3.4%が得られた。製剤間の差は、メインピーク、プレピーク、及びポ

10

20

30

40

50

ストピークに関して観察されなかった。

・タンパク質濃度は、テストされた異なる保存温度で、24ヶ月間及び36ヶ月間の保存時間まで本質的に一定のままであった。タンパク質濃度の小さな逸脱は、分析変動に起因し、147～155mg/ml(24ヶ月)及び147～157mg/ml(36ヶ月)の範囲に導いた。

・動的粘度は、テストされた異なる保存温度で、24ヶ月間及び36ヶ月間の保存時間まで本質的に一定のままであった。動的粘度は8.9～10.0mPasの範囲であった。

・タンパク質関連粒子及び異物粒子は、テストされた異なる保存温度で、保存時間にわたり本質的に一定して低いままであった。

【0448】

8.5. 結果の概要

【0449】

テストされた製剤は、全体的に同等の高い安定性を示す。従って、酢酸塩含有製剤と緩衝剤不含製剤の両方が、本開示に従った製剤に適している。シリンジに適用される、要求される力の観点において、緩衝剤、例えば酢酸塩緩衝剤などを含む溶液は、緩衝液不含製剤を上回って有利であることが証明されている。さらに、310mOsm/kgの浸透圧を達成するために、10mMの酢酸塩含量が、本実施例に従った製剤中に存在する他の化合物を考慮し、適していることが証明された。

【0450】

I V. 実施例3：さらなる賦形剤の分析

【0451】

1. 振盪実験におけるPS20含量の影響

製剤を調製し(表54を参照のこと)、それにおいてPS20(ポリソルベート20)含量を0から、0.05、0.075、0.1、0.2、0.3、0.5mg/mlまで変動させ、0、1、5、7、14、及び21日間の振盪時間の間に分析した。

【表57】

表54：製剤の組成

製剤	PS20/mg/ml	酢酸塩	トレハロース	pH
F1	0.0	10 mM	185 mM	5.7
F2	0.05			
F3	0.075			
F4	0.1			
F5	0.2			
F6	0.3			
F7	0.5			

【0452】

1.1. 製剤の調製

【0453】

製剤を上に記載するように調製した。製剤は、各々の製剤について、ならびにコントロール製剤及び非振盪製剤について、2Rバイアル(1.0mL)又はプレフィルドシリンジ(PFS、Neopak、1.0mL)中に包装した。

【0454】

1.2. 分析

【0455】

サンプルの測定を、0、1、5、7、14、及び21日目に実施した。従って、合計振盪時間は、バイアル及びPFSの両方について21日間であった。振盪を、バイアルについては室温(25℃)で200U/分で実施し(オービタルシェーカー)、動きをそれぞ

10

20

30

40

50

れの粘度に調整し、PFS（傾斜シェーカー（Vari Mix Platform Rocker））についての気泡の動きを確実にする。全てのサンプルを光から保護した。製剤のオパレセンスを、示された測定点で測定した。利用した分析方法に関するさらなる詳細を、以下に記載する。

【0456】

1.3. 結果

【0457】

オパレセンスの測定

【0458】

変動量のPS20を含み、振盪ストレスに供した製剤の安定性を測定するために、オパレセンスを異なる時間点で測定した。オパレセンス測定により得られた結果を、以下に示す：

10

20

30

40

50

【表 5 8】

製剤	PS20, g/L	振盪時間(日)、保存／振盪条件					
		0 初期	1 ロッキングシェーカー	3 ロッキングシェーカー	7 ロッキングシェーカー	14 ロッキングシェーカー	21 ロッキングシェーカー
F1_S	0,00	8,18	8,26	8,48	11,00	15,20	19,95
F2_S	0,05	5,72	5,82	5,70	5,78	5,86	5,83
F3_S	0,08	5,90	5,95	5,68	6,53	6,13	5,67
F4_S	0,10	5,61	5,19	5,94	6,12	6,10	6,01
F5_S	0,20	6,32	5,93	5,60	6,12	6,33	6,30
F6_S	0,30	6,22	6,23	5,75	5,55	5,75	5,87
F7_S	0,50	6,10	5,77	5,61	6,01	7,33	5,78

表 5 5 : シリンジ中に変動量の PS 20 を有する製剤のオパレセンス (FNU)

表 5 6 : バイアルにさまざまな量の PS 20 を含む製剤のオパレセンス (FNU)

製剤	PS20, g/L	振盪時間(日)、保存／振盪条件					
		0 初期	1 水平シェーカー	3 水平シェーカー	7 水平シェーカー	14 水平シェーカー	21 水平シェーカー
F1_V	0,00	6,83	8,29	8,37	10,72	14,52	22,50
F2_V	0,05	6,70	5,70	6,10	5,45	5,91	5,72
F3_V	0,08	5,84	5,47	6,57	5,85	6,26	6,86
F4_V	0,10	5,67	5,10	6,24	5,39	5,75	6,28
F5_V	0,20	7,23	6,21	5,94	6,07	5,58	6,87
F6_V	0,30	6,60	5,20	5,89	5,36	5,78	5,61
F7_V	0,50	5,70	5,62	5,61	5,81	5,54	5,48

【0 4 5 9】

1 . 4 . 結果の概要

【0 4 6 0】

振盪試験によって、PS 20 を含まない製剤は、21日間の振盪時間にわたりオパレセンスにおいて有意に増加することが明らかになった。対照的に、PS 20 を含んだ全ての製剤、即ち、0 . 0 5 g / L の最も低い量でさえ、時間にわたるオパレセンスにおける増加を示さなかった。結果は、本開示に従った製剤、特に 1 5 0 mg / mL サンキズマブを含む製剤における、界面活性剤、例えば非イオン性界面活性剤 PS 20 などの重要性を実証する。

【0461】

2. 保存の間での P S 2 0 含量の影響

【0462】

調製された製剤（表54を参照のこと）を異なる時間点にわたり分析し、3つの異なる温度（5、25、及び40）で保存した。

【0463】

2.1. 分析

【0464】

サンプルの測定を、1、3、6、9、12、18、24、及び36ヶ月間の保存時、ならびに初期には保存前に実施した。U P - S E C 分析を、単量体、H M W、及びL M W の含量を決定するために実施した。さらに、目に見えない粒子の含量、摺動平衡応力及び摺動降伏応力を測定した。利用した分析方法に関するさらなる詳細を、以下に記載する。

10

【0465】

2.2. 結果

【0466】

2.2.1. 单量体含量の測定

【0467】

製剤の安定性を、U P - S E C 分析を使用して单量体含量を測定することにより評価した。結果を以下に示す。

20

【表59】

表57：変動量のP S 2 0 を含む製剤のU P - S E C - 单量体測定 (%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
初期	0	97.9	97.9	97.9	97.9	97.8	97.8	97.8
5°C	3	97.5	97.5	97.6	97.5	97.5	97.5	97.5
5°C	6	97.3	97.3	97.3	97.3	97.3	97.3	97.2
5°C	9	97.1	97.1	97.1	97.1	97.1	97.1	97.1
5°C	12	97.2	97.2	97.2	97.2	97.2	97.2	97.2
5°C	18	97.4	97.3	97.3	97.5	97.4	97.4	97.4
5°C	24	97.1	97.2	97.2	97.1	97.2	97.1	97.2
5°C	36	96.8	96.9	96.9	96.9	97.0	97.0	97.0
25°C	1	97.2	97.2	97.2	97.2	97.2	97.2	97.2
25°C	3	96.2	96.2	96.3	96.2	96.2	96.3	96.2
25°C	6	95.2	95.3	95.4	95.4	95.4	95.4	95.4
25°C	9	94.2	94.4	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5
25°C	12	93.5	93.8	93.9	93.9	94.0	94.0	93.9
40°C	1	94.9	94.9	94.9	94.9	94.9	94.8	94.8
40°C	3	89.6	90.1	90.4	90.3	90.4	90.4	89.7

30

40

【0468】

結果及び考察

【0469】

单量体測定によって、製剤がP S 2 0 含量の範囲にわたり安定であることが示される。特に高い单量体値が、0.2 mg/ml前後のP S 2 0 含量について得られた。

【0470】

2.2.2. H M W 含量の測定

【0471】

製剤の安定性を、再びU P - S E C を使用してH M W 含量を測定することによりさらに

50

評価した。結果を以下に示す。

【表60】

表58：変動量のP S 2 0 を含む製剤のU P - S E C HMW測定 (%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
初期	0	1.3	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
5°C	3	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
5°C	6	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
5°C	9	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
5°C	12	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
5°C	18	1.7	1.8	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7
5°C	24	2.1	2.1	2.0	2.1	2.1	2.1	2.1
5°C	36	2.3	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
25°C	1	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
25°C	3	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.5
25°C	6	2.9	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8
25°C	9	3.0	2.9	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8
25°C	12	3.2	3.1	3.1	3.1	3.0	3.0	3.1
40°C	1	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	3.0
40°C	3	5.1	4.9	4.7	4.7	4.7	4.7	5.3

【0472】

結果及び考察

【0473】

HMW含量は単量体測定値と相關する。全体的に、テストされた製剤は、P S 2 0 含量の範囲にわたり安定であった。HMW含量の特に低い増加が、0 . 2 mg / ml のP S 2 0 の含量について得られた。しかし、最も高い及び最も低い、テストされたP S 2 0 含量は、わずかにより高いHMW値に導いたように見える。

【0474】

2 . 2 . 3 . L M W 含量の測定

【0475】

また、L M W 含量を、U P - S E C を使用して測定し、以下の結果を得た：

10

20

30

40

50

【表61】

表59：変動量のPS20を含む製剤のUP-SEC-LMW測定(%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
初期	0	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	3	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	9	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
5°C	12	1.9	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
5°C	18	0.8	1.0	1.0	0.8	0.9	0.9	0.9
5°C	24	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	36	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
25°C	1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.9
25°C	3	1.4	1.3	1.3	1.4	1.4	1.3	1.3
25°C	6	1.9	1.9	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
25°C	9	2.8	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
25°C	12	3.3	3.1	3.1	3.1	3.0	3.0	3.0
40°C	1	2.2	2.3	2.2	2.2	2.2	2.3	2.3
40°C	3	5.3	5.1	5.0	5.0	4.9	4.9	5.0

【0476】

結果及び考察

【0477】

LMW含量は単量体測定値と相関する。全体的に、テストされた製剤は、PS20含量の範囲にわたり安定であった。LMW含量の特に低い増加が、0.2mg/mlのPS20含量について得られた。最も低い、テストされたPS20含量(F1を参照のこと)は、わずかにより高いLMW値に導いたように見える。

【0478】

2.2.4.オパレセンスの測定

【0479】

さらに、オパレセンスを、変動量のPS20を含む製剤について測定した。結果を以下に示す。

10

20

30

40

50

【表62】

表60：変動量のP S 2 0を含む製剤のオパレセンス(FNU)の測定

保存条件	保存時間(月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
初期	0	8	6	6	6	6	6	6
5°C	3	7	6	6	6	7	6	6
5°C	6	6	6	6	6	7	6	6
5°C	9	12	5	7	6	6	7	8
5°C	12	11	10	8	7	7	6	7
5°C	18	19	9	12	8	7	7	6
5°C	24	13	6	7	7	7	7	7
5°C	36	12	6	7	7	7	7	7
25°C	1	6	6	5	6	5	6	6
25°C	3	6	6	6	6	6	6	6
25°C	6	6	6	6	6	7	7	7
25°C	9	6	6	6	7	6	7	8
25°C	12	7	7	7	7	8	7	9
40°C	1	7	6	6	6	6	7	6
40°C	3	7	6	6	7	7	7	8

【0480】

結果及び考察

【0481】

測定によって、25及び40のより高い温度で、全ての製剤が、オパレセンスにおける増加に導かなかったことが示される。しかし、5の温度及び後の保存時間点(例、18、24、及び36ヶ月など)では、製剤F1(P S 2 0なし)は、オパレセンスにおける増加を示した。それ故に、界面活性剤、例えば非イオン性界面活性剤P S 2 0などを組み入れることが有利である。

【0482】

2.2.5.目に見えない粒子の含量の測定

【0483】

製剤を、24及び36ヶ月間にわたり、それらの目に見えない粒子の含量(2μm、10μm、及び25μm)に関して分析し、5で保存した。

10

20

30

40

50

【表63】

表61：変動量のP S 2 0を含む製剤の、5°Cで24及び36ヶ月間まで保存された、 ≥ 2 、 ≥ 10 、及び $\geq 25 \mu\text{m}$ のサイズを伴う目に見えない粒子の含量の測定

処理	粒子 サイズ	測定された粒子の数						
		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
初期	$\geq 2 \mu\text{m}$	58318	1876	4832	3607	7780	5121	6578
	$\geq 10 \mu\text{m}$	6061	70	99	88	312	111	278
	$\geq 25 \mu\text{m}$	183	9	5	2	31	9	26
5°C 、 3ヶ月	$\geq 2 \mu\text{m}$	41237	1442	4559	9475	14173	10810	4201
	$\geq 10 \mu\text{m}$	3650	48	170	225	177	224	94
	$\geq 25 \mu\text{m}$	196	2	6	15	1	3	1
5°C 、 6ヶ月	$\geq 2 \mu\text{m}$	51615	4949	3580	5282	11069	16838	18125
	$\geq 10 \mu\text{m}$	3501	38	48	45	71	105	131
	$\geq 25 \mu\text{m}$	29	0	2	0	1	6	1
5°C 、 9ヶ月	$\geq 2 \mu\text{m}$	70311	11911	6453	6982	35316	6358	10660
	$\geq 10 \mu\text{m}$	5195	42	17	60	60	33	79
	$\geq 25 \mu\text{m}$	122	1	0	2	0	2	9
5°C 、 12ヶ月	$\geq 2 \mu\text{m}$	58322	16911	9064	28517	7761	15372	41782
	$\geq 10 \mu\text{m}$	4529	121	183	360	141	132	295
	$\geq 25 \mu\text{m}$	184	2	7	7	1	0	6
5°C 、 18ヶ月	$\geq 2 \mu\text{m}$	28849	4496	5760	9250	7025	18772	20556
	$\geq 10 \mu\text{m}$	2939	79	84	123	56	181	232
	$\geq 25 \mu\text{m}$	181	2	6	1	3	2	6
5°C 、 24ヶ月	$\geq 2 \mu\text{m}$	61469	5862	9427	7969	17688	37040	3688
	$\geq 10 \mu\text{m}$	5407	84	163	197	355	290	148
	$\geq 25 \mu\text{m}$	66	1	9	9	6	3	5
5°C 、 36ヶ月	$\geq 2 \mu\text{m}$	17157	4306	7984	12335	16377	21911	14799
	$\geq 10 \mu\text{m}$	2255	49	54	146	172	136	65
	$\geq 25 \mu\text{m}$	257	1	2	8	5	2	3

【0484】

結果及び考察

【0485】

目に見えない粒子の含量の測定によって、全ての製剤が5で24及び36ヶ月間まで安定であることが示される。P S 2 0 (F1)を伴わない製剤だけが、一部の粒子形成をもたらすように見えたが、本開示に従った製剤に、界面活性剤、例えば非イオン性界面活性剤P S 2 0などを加えることが有利であることを実証している。

【0486】

2.2.6. 摺動平衡応力及び摺動降伏応力の測定

【0487】

最大及び平均摺動平衡応力ならびに摺動降伏応力を、変動量のP S 2 0を含む製剤について測定した。測定の結果を以下に示す。

10

20

30

40

50

【表64】

表62：最大摺動平衡応力（N）。製剤は変動量のPS20を含んでいた。

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
初期	0	7.2	7.1	6.2	6.5	6.4	6.3	6.9
5°C	3	7.8	7.4	8.1	6.8	6.8	6.5	6.4
5°C	6	7.7	7.0	6.7	6.6	6.1	6.5	6.7
5°C	9	8.7	6.4	7.4	7.6	6.7	6.6	8.2
5°C	12	7.1	7.5	6.7	7.2	5.9	6.7	7.3
5°C	18	8.9	7.4	6.1	6.9	6.1	7.4	7.1
5°C	24	8.1	6.2	7.6	8.0	7.2	6.7	7.1
5°C	36	9.2	8.5	9.1	7.0	7.5	6.7	7.2
25°C	1	7.4	6.5	6.4	6.8	6.6	6.1	6.2
25°C	3	8.1	7.0	7.4	7.7	7.0	7.7	7.7
25°C	6	8.1	7.3	9.4	8.9	9.9	9.6	10.8
25°C	9	7.2	11.9	10.2	9.8	11.2	11.3	12.6
25°C	12	8.4	11.1	12.0	13.6	12.8	15.1	16.1
40°C	1	7.7	8.1	9.2	11.2	8.7	9.5	8.6

10

20

30

40

【表65】

表63：平均摺動平衡応力（N）。製剤は変動量のPS20を含んでいた。

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
初期	0	6.5	6.5	5.8	6.1	5.9	5.9	6.4
5°C	3	7.1	6.7	7.3	6.3	6.2	6.0	6.0
5°C	6	6.8	6.5	6.3	6.2	5.7	6.1	6.2
5°C	9	7.5	6.1	6.7	6.9	6.3	6.1	7.2
5°C	12	6.4	6.8	6.4	6.8	5.7	6.2	6.7
5°C	18	7.9	7.0	5.8	6.4	5.8	6.8	6.6
5°C	24	7.2	5.9	7.0	7.3	6.7	6.4	6.6
5°C	36	7.8	7.7	8.2	6.6	6.8	6.4	6.6
25°C	1	6.7	6.0	6.0	6.4	6.2	5.8	5.8
25°C	3	7.4	6.5	6.9	7.2	6.3	7.0	7.2
25°C	6	7.3	6.9	8.4	7.8	8.0	8.3	9.2
25°C	9	6.4	10.0	8.5	8.6	9.1	9.5	9.9
25°C	12	7.7	9.6	10.0	11.2	10.5	12.1	12.4
40°C	1	6.9	7.0	7.9	9.2	7.0	8.0	7.5

50

【表66】

表64：摺動降伏応力（N）。製剤は変動量のPS20を含んでいた。

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
初期	0	4.1	4.3	4.2	4.1	4.2	4.3	4.1
5°C	3	4.7	4.6	4.8	4.8	4.6	4.7	4.7
5°C	6	4.6	4.3	4.5	4.5	4.5	4.5	4.7
5°C	9	3.8	4.1	4.0	4.1	3.9	4.2	4.2
5°C	12	4.5	4.5	4.5	4.7	4.7	4.3	4.5
5°C	18	4.6	4.9	4.8	4.6	4.7	4.6	4.7
5°C	24	5.0	5.1	4.8	4.7	4.8	4.6	4.8
5°C	36	4.2	4.3	4.3	4.0	4.0	4.5	4.6
25°C	1	4.8	4.8	4.6	4.7	4.7	4.4	4.7
25°C	3	5.1	5.4	5.3	5.5	5.4	5.2	5.4
25°C	6	5.1	5.1	5.1	5.3	4.9	5.1	5.3
25°C	9	4.4	4.9	4.4	5.0	5.0	4.9	5.0
25°C	12	5.4	5.4	5.4	5.7	5.3	5.6	5.3
40°C	1	5.0	5.0	5.0	5.2	5.1	4.9	5.0
40°C	3	5.9	5.8	6.1	6.3	6.0	6.0	6.4

10

20

30

40

50

【0488】

結果及び考察

【0489】

摺動平衡応力の測定によって、より低い含量と比較し、0.5 g/LのPS20の高い含量について比較的高い摺動平衡応力が明らかになった。0 g/Lの含量は摺動平衡応力におけるもっとも低い増加を示したが、0.2 g/Lの中間濃度は、高い摺動平衡応力と低い摺動平衡応力の間の良好な妥協点を示した。注目すべきことに、摺動降伏応力に関して、製剤間で本質的に差は観察されなかった。

【0490】

2.3.さらなる分析及び結果

【0491】

また、さらなる分析を、テストされた7つの製剤について実施し、以下の結果を伴った。保存時間及び温度は上に記載する通りであった。

- I ECのメインピーク、APG、及びBPGの含量は、5で24及び36ヶ月間にわたり一定のままであった。製剤間の差は、メインピーク、APG、BGPに関して観察されなかった。

- HICのメインピーク含量は、5で24ヶ月間にわたり96.5~97.3%の範囲で、ならびにプレピークの1.4~1.7%及びポストピークの1.4~1.9%で一定のままであった。5で36ヶ月間にわたり、95.9~97.3%の範囲のHICのメインピーク含量、ならびにプレピークの1.4~1.7%及びポストピークの1.4~2.4%が得られた。25で12ヶ月間までの保存時間にわたり、93.9~96.8%の間のメインピーク含量、ならびにプレピークの1.4~3.0%及びポストピークの1.7~2.7%が得られた。40で3ヶ月間までの保存時間にわたり、90.3~95.2%のメインピーク含量、ならびにプレピークの2.5~6.0%及びポストピークの2.3~3.7%が得られた。製剤間の差は、メインピーク、プレピーク、及びポストピークに関して観察されなかった。

- 特異的結合活性は、テストされた異なる保存温度で24及び36ヶ月間の保存時間まで本質的に一定のままであった。特異的結合活性は97~101%の範囲であった。

・タンパク質濃度は、テストされた異なる保存温度で24及び36ヶ月間の保存時間まで本質的に一定のままであった。タンパク質濃度の小さな逸脱は、分析の変動に起因し、147～155mg/ml(24ヶ月間)及び147～159mg/ml(36ヶ月間)の範囲に導く。

・pH値は、テストされた異なる保存温度で24及び36ヶ月間の保存時間まで本質的に一定のままであった。pHは5.7～5.9の範囲であった。

・浸透圧は、テストされた異なる保存温度で24及び36ヶ月間の保存時間まで本質的に一定のままであった。テストされた値は305～322mOsm/kgの範囲であった。

・動的粘度は、テストされた異なる保存温度で24及び36ヶ月間の保存時間まで本質的に一定のままであった。動的粘度は9.2～11.0mPasの範囲であった。

・タンパク質関連粒子及び異物粒子は、テストされた異なる保存温度での保存時間にわたり本質的に一定して低いままであった。

10

【0492】

2.4. 結果の概要

【0493】

まとめると、テストされた製剤は、5～40までの範囲の温度で24及び36ヶ月間までの長期保存にわたり安定していた。特に、界面活性剤、例えばPS20などを含む製剤は安定であることが見出されたのに対し、PS20を欠く製剤は、目に見えない粒子の一部の形成及びオパレセンスにおける増加を示した。また、LMW含量は、PS20を欠く製剤についてわずかに増加した。界面活性剤、例えば非イオン性界面活性剤PS20などの特に適した含量は、テスト条件下で0.2g/Lであるように見えた。

20

【0494】

3. トレハロース含量の変動

【0495】

この実施例において、トレハロース濃度を145から、165、185、205、225mMまで変動させ、異なる時間点にわたり分析し、3つの異なる温度(5、25、及び40)で保存した。調製した製剤を表65中に示す。

【表67】

表65：製剤の組成

30

製剤	トレハロース/ mM	PS20/ mg/mL	酢酸塩/mM	pH
F1	145	0.2	10	5.7
F2	165			
F3	185			
F4	205			
F5	225			

40

【0496】

3.1. 分析

【0497】

サンプルの測定を、1、3、6、9、12、18、24、及び36ヶ月間の保存時、ならびに初期には保存前に実施した。利用した分析方法に関するさらなる詳細を、以下に記載する。

【0498】

3.2. 結果

【0499】

3.2.1. 単量体含量の測定

【0500】

50

変動するトレハロース量を含む製剤の安定性を、U P - S E C 分析を使用して単量体含量を測定することにより評価し、以下に示す結果が明らかになった。

【表 6 8】

表 6 6 : 異なる量のトレハロースを含む製剤の U P - S E C - 単量体測定 (%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	98.1	98.0	98.0	98.1	98.0
5°C	3	97.7	97.7	97.7	97.7	97.6
5°C	6	97.6	97.5	97.5	97.5	97.5
5°C	9	97.2	---	97.2	---	97.1
5°C	12	97.2	97.3	97.2	97.3	97.2
5°C	18	97.5	97.5	97.4	97.4	97.3
5°C	24	97.2	97.1	97.2	97.2	97.1
5°C	36	97.0	97.0	97.0	97.0	96.9
25°C	0	98.1	98.0	98.0	98.1	98.0
25°C	1	97.2	---	97.3	---	97.2
25°C	3	96.5	96.5	96.4	96.4	96.3
25°C	6	95.7	95.6	95.6	95.6	95.6
25°C	9	94.6	---	94.6	---	94.6
25°C	12	94.1	94.1	94.1	94.1	94.1
40°C	0	98.1	98.0	98.0	98.1	98.0
40°C	1	95.0	---	95.0	---	95.0
40°C	3	90.7	90.8	90.8	90.7	90.8

【0 5 0 1】

結果及び考察

【0 5 0 2】

単量体測定によって、製剤がトレハロース含量の範囲にわたる安定であることが示され、トレハロース含量の範囲にわたる安定性を示している。

【0 5 0 3】

3 . 2 . 2 . H M W 含量の測定

【0 5 0 4】

製剤の H M W 含量を、U P - S E C を使用して測定した。分析の結果を以下に示す。

10

20

30

40

50

【表69】

表67：異なる量のトレハロースを含む製剤のUP-S EC HMW測定(%)

保存条件	保存時間 (月)	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2
5°C	3	1.4	1.4	1.5	1.4	1.5
5°C	6	1.5	1.6	1.6	1.6	1.6
5°C	9	1.7	---	1.7	---	1.8
5°C	12	1.8	1.8	1.8	1.8	1.9
5°C	18	1.7	1.7	1.7	1.7	1.8
5°C	24	2.0	2.0	2.0	2.0	2.1
5°C	36	2.1	2.1	2.2	2.2	2.2
25°C	0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2
25°C	1	1.7	---	1.7	---	1.7
25°C	3	2.2	2.2	2.2	2.2	2.3
25°C	6	2.4	2.4	2.5	2.4	2.5
25°C	9	2.7	---	2.7	---	2.8
25°C	12	2.9	3.0	3.0	3.0	3.0
40°C	0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2
40°C	1	2.8	---	2.7	---	2.8
40°C	3	4.4	4.3	4.3	4.3	4.4

【0505】

結果及び考察

【0506】

HMW含量の測定によって、製剤がトレハロース含量の範囲にわたり安定であることが示される。

【0507】

3.2.3. LMW含量の測定

【0508】

また、LMW含量を、変動量のトレハロースを含む製剤について、UP-S ECを介して測定した。結果を以下に示す。

10

20

30

40

50

【表70】

表68：異なる量のトレハロースを含む製剤のUP-SEC-LMW測定(%)

保存条件	保存時間(月)	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
5°C	3	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
5°C	6	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
5°C	9	1.1	---	1.1	---	1.1
5°C	12	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
5°C	18	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
5°C	24	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	36	0.9	0.8	0.9	0.9	0.9
25°C	0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
25°C	1	1.1	---	1.0	---	1.0
25°C	3	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
25°C	6	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
25°C	9	2.6	---	2.6	---	2.6
25°C	12	2.9	2.9	2.9	3.0	2.9
40°C	0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
40°C	1	2.3	---	2.3	---	2.3
40°C	3	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9

【0509】

結果及び考察

【0510】

L MW測定によって、製剤がトレハロース含量の範囲にわたり安定であることが示される。

30

【0511】

3.2.4. 結合活性の測定

【0512】

本開示に従った製剤中に含まれるリサンキズマブの結合活性を測定した。抗原結合の測定によって、全てのテストされた製剤について、92~122%の結合活性及び96~100%の特異的結合活性の範囲のIL-23への高い結合活性が示される。これらの結果は、テストされた製剤の有利な安定性を支持し、種々の濃度のトレハロース含有製剤が本開示に従って適用可能であることを示す。

30

【0513】

3.2.5. 浸透圧の測定

【0514】

浸透圧を、テストされた製剤が注射のための適した浸透圧を有することを保証するため測定した。結果を以下に示す：

40

50

【表71】

表69：変動量のトレハロースを含む製剤の測定された浸透圧 (mOsm/kg)

保存条件	保存時間(月)	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	246	274	309	337	376
5°C	3	247	277	307	340	378
5°C	6	247	275	309	338	375
5°C	9	251	---	310	---	380
5°C	12	245	274	305	335	375
5°C	18	248	271	303	340	370
5°C	24	248	277	308	339	376
5°C	36	248	275	307	338	374
25°C	0	246	274	309	337	376
25°C	1	248	---	307	---	373
25°C	3	252	287	311	338	378
25°C	6	246	276	310	335	371
25°C	9	253	---	310	---	380
25°C	12	241	278	302	336	377
40°C	0	246	274	309	337	376
40°C	1	245		310		373
40°C	3	249	278	312	340	379

【0515】

結果及び考察

【0516】

浸透圧値は、145～225mMのトレハロース濃度について、約245～380mOsm/kgの範囲である。最適な浸透圧は約310mOsm/kgであるため、そのような浸透圧を有する製剤を提供することが有利でありうる。これは、例えば、本実施例に従った製剤との組み合わせにおいて185mMのトレハロース濃度を使用して達成することができる。

【0517】

3.3.さらなる分析及び結果

【0518】

また、さらなる分析を、テストされた5つの製剤について実施した（保存時間及び温度は、上に記載する通りである）。

・IECのメインピーク、APG、及びBPGの含量は、5で24及び36ヶ月間にわたり一定のままであった。製剤間に差は、メインピーク、APG、及びBGPに関して観察されなかった。

・HICのメインピーク含量は、5で24ヶ月間にわたり96.4～97.4%の範囲で、ならびにプレピークの1.4～1.8%及びポストピークの1.2～2.0%で一定であった。5で36ヶ月間にわたり、96.0～97.4%の範囲のHICのメインピーク含量、ならびにプレピークの1.4～1.8%及びポストピークの1.2～2.3%が得られた。25で、12ヶ月間までの保存時間にわたり、94.2～97.4%の間のメインピーク含量、ならびにプレピークの1.4～3.0%及びポストピークの1.2～2.8%が得られた。40で、3ヶ月間までの保存時間にわたり、90.3～97.4%の間のメインピーク含量、ならびにプレピークの1.4～5.9%及びポストピークの1.2～3.7%が得られた。製剤間の差は、メインピーク、プレピーク、及びポスト

10

20

30

40

50

ピークに関して観察されなかった。

・タンパク質濃度は、テストされた異なる保存温度での24及び36ヶ月間の保存時間まで本質的に一定のままであった。タンパク質濃度の小さな逸脱は、分析の変動に起因し、145～153mg/ml(24ヶ月間)及び148～158mg/ml(36ヶ月間)の範囲に導く。

・pH値は、テストされた異なる保存温度で、24及び36ヶ月間の保存時間まで本質的に一定のままであった。pHは5.7～5.9の範囲であった。

・オパレセンスは、テストされた異なる保存温度で、24及び36ヶ月間の保存時間まで本質的に一定のままであった。オパレセンスは5～9FNUの範囲であった。

・動的粘度は、テストされた異なる保存温度で、24及び36ヶ月間の保存時間まで本質的に一定のままであった。動的粘度は8.9～10.3mPasの範囲であった。10

・摺動平衡応力は、5で24ヶ月間にわたり、6.5～7.7N(最大)及び5.8～7.4N(平均)の範囲で一定のままであり、ならびに摺動降伏応力については3.9～5.0Nであった。5で36ヶ月間にわたり、摺動平衡応力は6.1～8.5N(最大)及び5.8～7.7N(平均)の範囲で一定のままであり、摺動降伏応力については3.9～5.0Nであった。25で、12ヶ月間までの保存時間にわたり、摺動平衡応力は、6.7～15.7N(最大)と6.2～12.4N(平均)の間の範囲であり、ならびに摺動降伏応力については3.9～5.6Nであった。40で、3ヶ月間までの保存時間にわたり、摺動平衡応力は、8.7～23.1N(最大)と7.3～16.4N(平均)の間の範囲であり、摺動降伏応力については5.1～6.6Nであった。20

・タンパク質関連粒子及び異物粒子は、テストされた異なる保存温度での保存時間にわたり、本質的に一定に低いままであった。

【0519】

3.4. 結果の概要

【0520】

まとめると、全てのテストされた製剤は安定であったが、トレハロース濃度が、高い安定性を維持しながら変動させることができることを実証している。従って、示されたトレハロース濃度を、150mg/mlリサンキズマブの安定したタンパク質製剤を产生するために、柔軟に適用することができる。

【0521】

V. 実施例4：特定の製剤のさらなるパラメーターの分析30

【0522】

前の実施例の結果の観点において、特に適した製剤は、以下の化合物を含む：

- 150mg/mlリサンキズマブ、
- 10mM酢酸緩衝液、
- 185mMトレハロース、及び
- 0.2mg/mlPS20；

それにおいて、製剤のpHは5.7である。

【0523】

この製剤の外観は、透明からわずかに乳白色であり、本質的に異物粒子を含まない。浸透圧は約310mOsm/kgであった。この製剤は、注射用に、特に皮下注射用に特に適している。さらに、約9.6mPasの粘度が測定されており、シリンジを使用した注入用に適している。20での伝導度は約1.53mS/cmであり、20での密度は約1.067g/cm³であり、4での密度は約1.071g/cm³であった。40

【0524】

この150mg/mlリサンキズマブ製剤は、以下のように提供されうる：

【表 7 2】

成分	濃度 [mmol/L]	濃度[g/l]	機能	この製剤がシリソジ (V = 1ml) 中で提供される実施形態において、名目量 [mg/シリソジ] は以下の通りである。
リサンキズマブ	1.00	150	原薬	150
酢酸ナトリウム 三水和物	9.10	1.24	緩衝剤	1.24
酢酸	0.900	0.0540	緩衝剤	0.0540
トレハロース二 水和物	185	70.0	調整張性	70.0
ポリソルベート 20	0.163	0.200	界面活性剤	0.200

10

20

30

40

50

【表 7 3】

略語のリスト

略語	完全形態
APG	酸性ピーク群
AUC	曲線下面積
BPG	塩基性ピーク群
CGE	キャピラリーゲル電気泳動
FNU	ホルマジン比濁単位
F/T	凍結／融解
HIC	疎水性相互作用クロマトグラフィー
HMW	高分子量
HP-SEC	高圧サイズ排除クロマトグラフィー
IEC	イオン交換クロマトグラフィー
IL-23	インターロイキン 23
LMW	低分子量
MFI	マイクロフローイメージング
mOsm/kg	ミリオスモル/キログラム
mPas	ミリパスカル秒
mS/cm	ミリジーメンス/センチメートル
PS20	ポリソルベート 20
RALS	直角光散乱法
r.h.	相対湿度
rhIL-23	組換えヒトインターロイキン 23
SEC	サイズ排除クロマトグラフィー
SPR	表面プラズモン共鳴
STP	サンプリング時間点
SVP	目に見えない粒子
UF/DF	限外ろ過/ダイアフィルトレーション
U/min	回転数/分
UP-SEC	超高性能サイズ排除クロマトグラフィー
WCX	弱陽イオン交換クロマトグラフィー

10

20

30

40

50

【図面】

【図1】

図1

重鎖アミノ酸配列

DIQMTQSPSLSASVGDRTITCKASRDVAIAVWYQQKPGKVKPLLIWASTRHTGVPSRFSGSGSRTD
 FTLLSSLPQFEDVADYFCHQYSYYPTFFGSGTKLEIKRTVAAAPSVIFFPPSDEQLKSGTASVCLNNNFYP
 REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFRGEC

(配列番号1)

【図2】

図2

重鎖アミノ酸配列

QVQLVQSGAEVKRKPGSSVVKVSCKAAGSYTFIDQTIHWMRQAPGQGLEW/GYIYPRDPSKVNENFKGVITADK
 STSTAVMELSSLRSEDTAVYCYCAIPDRSGYAWFVWQGQTLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCL
 VKDYFPEPVTVSWNSGAUTSGVHTPPAVLOSSGLYLSVVVTVPSSSLGQTQYICNVNHPSPNTKVDKRVEPKS
 CDKHTCPCPAPAEAGGPSVFLPPKDTLMISRPEVTCVWDVSHEDPEYKFNMWYDGAEVHNMAKTKPRE
 EQVNISTRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVVSNIKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
 LVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHHNYTQKSL
 SLSPG

(配列番号2)

【配列表】

2022547162000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2020/058347

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/24 A61K39/395 A61P17/06 ADD.
--

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P C07K

10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/071504 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 19 April 2018 (2018-04-19) page 54, line 6 - line 16; example 2 -----	1-38
X	WO 2016/126638 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 11 August 2016 (2016-08-11) page 65, line 13 - page 69, line 2; example 4 -----	1-38
X	WO 2013/165791 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; NABOZNY GERALD HENRY [US]) 7 November 2013 (2013-11-07) page 20, line 18 - page 23, line 9 -----	1-38
X	WO 2014/093203 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; KASHI RAMESH S [US]; BADKAR ANIKET [US]) 19 June 2014 (2014-06-19) paragraphs [0055], [0085]; claims 4, 6-8 ----- -/-	1-38

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 12 January 2021	Date of mailing of the international search report 28/01/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Marinoni J-C

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 2

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2020/058347

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014/178383 A1 (BRIGE ANN [BE] ET AL) 26 June 2014 (2014-06-26) paragraph [1362]; tables 36,60 -----	1-38
A	WANG W ET AL: "ANTIBODY STRUCTURE, INSTABILITY, AND FORMULATION", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY AND AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, US, vol. 96, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 1-26, XP009084505, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.20727 -----	1-38
		10
		20
		30
		40
1		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2020/058347

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2018071504	A2	19-04-2018		EP 3526252 A2 EP 3677597 A1 JP 2019536756 A US 2018105588 A1 US 2020299378 A1 WO 2018071504 A2		21-08-2019 08-07-2020 19-12-2019 19-04-2018 24-09-2020 19-04-2018
WO 2016126638	A1	11-08-2016		AU 2016215535 A1 BR 112017014684 A2 CA 2972995 A1 CL 2017001960 A1 CN 107206081 A EA 201791734 A1 EP 3253794 A1 JP 6758304 B2 JP 2018505882 A JP 2020125338 A JP 2020125339 A JP 2020125340 A KR 20170120616 A PH 12017501378 A1 SG 11201705728R A US 2016222102 A1 WO 2016126638 A1		13-07-2017 09-01-2018 11-08-2016 20-04-2018 26-09-2017 31-01-2018 13-12-2017 23-09-2020 01-03-2018 20-08-2020 20-08-2020 20-08-2020 31-10-2017 08-01-2018 30-08-2017 04-08-2016 11-08-2016
WO 2013165791	A1	07-11-2013		AR 090923 A1 AU 2013256724 A1 AU 2018200239 A1 BR 112014027372 A2 CA 2871985 A1 CL 2014002954 A1 CN 104507497 A CN 109206516 A EA 201401204 A1 EP 2844284 A1 EP 3326649 A1 IL 258940 A JP 6293120 B2 JP 2015517465 A KR 20150013651 A MX 368653 B NZ 700802 A PH 12014502406 A1 TW 201406391 A TW 201840335 A US 2014178401 A1 UY 34779 A WO 2013165791 A1		17-12-2014 30-10-2014 01-02-2018 08-08-2017 07-11-2013 06-02-2015 08-04-2015 15-01-2019 29-05-2015 11-03-2015 30-05-2018 30-05-2019 14-03-2018 22-06-2015 05-02-2015 10-10-2019 30-06-2017 12-01-2015 16-02-2014 16-11-2018 26-06-2014 29-11-2013 07-11-2013
WO 2014093203	A1	19-06-2014		AU 2013359767 A1 BR 112015013540 A2 CA 2894869 A1 CL 2015001608 A1 CN 104870016 A DK 2931313 T3 EA 201591133 A1 EP 2931313 A1 ES 2732861 T3		23-07-2015 14-11-2017 19-06-2014 30-10-2015 26-08-2015 15-07-2019 30-10-2015 21-10-2015 26-11-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

page 1 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/IB2020/058347

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
	HK	1215194 A1	19-08-2016
	HR	P20191137 T1	20-09-2019
	HU	E045668 T2	28-01-2020
	IL	239150 A	30-11-2020
	JP	6266012 B2	24-01-2018
	JP	2016505572 A	25-02-2016
	KR	20150092763 A	13-08-2015
	LT	2931313 T	25-09-2019
	MX	357936 B	31-07-2018
	NZ	708443 A	25-05-2018
	PE	20151524 A1	06-11-2015
	PH	12015501296 A1	24-08-2015
	PL	2931313 T3	31-10-2019
	PT	2931313 T	10-07-2019
	SI	2931313 T1	30-09-2019
	TR	201909584 T4	22-07-2019
	UA	117466 C2	10-08-2018
	US	2015329632 A1	19-11-2015
	WO	2014093203 A1	19-06-2014
	ZA	201504408 B	27-09-2017
<hr/>			
US 2014178383	A1	26-06-2014	US 2014178383 A1 26-06-2014
			US 2016279242 A1 29-09-2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2020/058347

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-38 (partially) because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IB2020/ 058347

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-38(partially)

The present set of claims is neither clear nor concise contrary to the requirements of Art. 6 PCT. The reason are as follows:

the set of claims

comprises two independent claims (claim 1 and claim 22), wherein the claims have overlapping scope, and wherein the scope of claim 22 overlaps greatly with the scope of some of the claims depending on claim 1. This renders the scope of protection and hence the claims unclear.

the

dependent claims do not converge as some of the lower ranking claims contain optional features which are compulsory in the higher ranking dependent claims, rendering the whole set of claims unclear.

the

features of some dependent claims are defined in terms of a result to be achieved and in terms of unusual parameters. However, it appears from the application as originally filed, that said properties can only be obtained when specific technical features (such as presence and concentration of certain compounds in combination) are combined. The application does not instruct the reader how to achieve these results when only some of the requested specific features are present.

In

addition, risankizumab 90 mg/ml formulated with a polyol (sorbitol 225 mM), a surfactant (polysorbat 20 0.16 mM), in a succinate buffer (3.9 mM) at pH comprised between 5.5 to 6.5 for the treatment of Crohn disease is known from WO2018071504 (see paragraphs [0337] and [0338]). Similarly, risankizumab formulated with a polyol (sorbitol 225 mM), a surfactant (polysorbat 20 0.16 mM), in a succinate buffer (3.9 mM) at pH comprised between 5.5 to 6.5 for the treatment of Crohn disease is known from WO2016126638 (see paragraphs [0459] and [0460]).

The present

subject-matter of claims 1-38 differs from these disclosures of the prior art in that the concentration of risankizumab is 150 mg/ml.

It is

therefore not clear where the inventive contribution of the inventors resides, so that the claims comprise a multiplicity of inventions.

It

appears that the inventors have demonstrated the stability of a formulation of risankizumab 150 mg/ml comprising trehalose, polysorbate 20 and a succinate buffer at pH 5.7.

All other variations do not appear

to impart an inventive step since polyols such as trehalose, surfactants such as polysorbate, and buffers at pH 5.5-7.0 such as succinate have commonly used in the art for obtaining stable antibody formulations (see for instance WO2006044908).

Applicant is therefore requested to

indicated on which subject-matter the search should be carried out.

In

the absence of reply from the applicant within the given time limit of 14 days, the search will be carried out on the subject-matter mentioned at paragraph 4 above (stable formulation of risankizumab 150 mg/ml)

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/ IB2020/ 058347

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

comprising trehalose, polysorbate 20 and a succinate buffer at pH 5.7).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I テーマコード(参考)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
C 0 7 K 16/24 (2006.01)	C 0 7 K 16/24	Z N A

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

テン

ドイツ国、55216 イングルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラーセ 173、ベーリ
ンガー・イングルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレイト・パテンツ

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB16 CC04 CC09 CC16 CC20 DD09F DD38 DD41Z DD42Z

DD51Z DD67 EE23F FF14 FF16 FF43 FF61 FF65

4C085 AA14 CC23 DD62 EE01 EE07 GG04

4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 EA20 FA74 GA26