

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年1月13日(13.01.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/009975 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 33/68 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/025904

(22) 国際出願日: 2021年7月9日(09.07.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2020-119026 2020年7月10日(10.07.2020) JP

(71) 出願人: 積水メディカル株式会社(SEKISUI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1030027 東京都中央区日本橋二丁目1番3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 藤村 建午 (FUJIMURA Kengo); 〒1030027 東京都中央区日本橋二丁目1番3号 積水メディカル株式会社内 Tokyo (JP). 臼井 智之(USUI Tomoyuki); 〒1030027 東京都中央区日本橋二丁目1番3号 積水メディカル株式会社内 Tokyo (JP). 鈴木 由香(SUZUKI Yuka); 〒1030027 東京都中央区日本橋二丁目1番3号 積水メディカル株式会社内 Tokyo (JP). 松本 明子(MATSUMOTO Akiko); 〒1030027 東京都中央区日本橋二丁目1番3号 積水メディカル株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 もえぎ特許事務所(MOEGI PATENT OFFICE); 〒1600007 東京都新宿区荒木町20番地21インテック88ビル4階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, KE, 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, NG, 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.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: COMPOSITION CONTAINING TARC, AND METHOD FOR IMPROVING STORAGE STABILITY OF TARC

(54) 発明の名称: TARCを含有する組成物、及びTARCの保存安定性向上方法

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a TARC-containing composition having high storage stability. The above-mentioned problem can be solved by a composition that contains thymus and activation-regulated chemokine (TARC), said composition being a liquid and containing TARC and a polymer having 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine as constituent units.

(57) 要約: 本発明の課題は、保存安定性の高いTARC含有組成物を提供することである。TARC (Thymus and activation-regulated chemokine) を含む組成物であって、TARC、及び2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を含み、そして液状である、前記組成物により、前記課題を解決することができる。



WO 2022/009975 A1

明 細 書

発明の名称：

T A R Cを含有する組成物、及びT A R Cの保存安定性向上方法

技術分野

[0001] 本発明は、T A R Cを含有する組成物に関する。より詳細には、本発明は、T A R Cを安定に長期間保存することが可能な組成物に関する。本発明は、T A R Cの測定方法及びキット、T A R Cの保存安定性向上方法、並びにT A R Cの吸着防止剤にも関する。

背景技術

[0002] Thymus and activation-regulated chemokine（以下、T A R Cと称することがある）は、C-Cケモカイン リガンド17（CCL17）であり、白血球遊走作用を持つケモカインの一種である。T A R Cは、リンパ球の1つであるTh2細胞を病変局所に引き寄せて、IgE産生や好酸球の浸潤・活性化を引き起こす。このようにして、アレルギー反応を亢進させることで、T A R Cはアトピー性皮膚炎の症状を増悪させると考えられている（非特許文献1）。

[0003] アトピー性皮膚炎の炎症に対しては、速やかにかつ確実に鎮静させることが重要とされている。T A R Cは、他のアトピー性皮膚炎の病勢を示す指標として用いられてきた血清IgE値、末梢血好酸球数、血清LDH値と比較して、アトピー性皮膚炎の重症度によく一致し、病勢をより鋭敏に反映すると考えられている（非特許文献2）。したがって、T A R Cをバイオマーカーとして使用することで、アトピー性皮膚炎に対する治療薬を選択又は変更する際に、客観的に且つ迅速に重症度を把握し、効果を判定することができる。

[0004] 生体試料中の測定対象成分の定量を行うには、校正用試料を用いる必要がある。校正用試料は、内部標準又は濃度校正用基準（キャリブレーション）等の用途で用いられる、測定対象成分を含む試料である。正確な定量値を得るた

めには、時間経過や温度に対して安定した校正用試料が求められる。校正用試料は、操作の簡便さから、流動性のある溶液の状態（以下、「液状」ということがある）であることが好ましい。この場合に校正用試料に望まれる事項としては、生物学的活性（例えば、特異抗体に対する抗原性、抗体やレクチンなどが有する特異的結合相手に対する結合活性、ペプチドホルモンなどが有する生理活性、酵素活性、前記各活性を支持するためのタンパク質としての立体構造など）の維持、容器への吸着防止、防腐能力の維持などが挙げられる。

[0005] 免疫学的測定方法での使用を意図した、校正用試料の液状での保存方法としては、校正用試料にカゼイン及び／又はホエイ蛋白を共存させて抗原を安定化する方法（特許文献1）、胆汁酸アミド誘導体を共存させてインスリンを安定化する方法（特許文献2）、キレート剤を共存させて可溶性インターロイキン-2受容体（sIL-2R）を安定化する方法（特許文献3）が知られている。安定化対象物質の性質に応じて安定化方法を検討する必要があるが、TARCに関しては、液状の校正用試料についての詳細な検討はなされていないのが現状である。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開平08-005634

特許文献2：特開平08-012593

特許文献3：特開2010-230660

非特許文献

[0007] 非特許文献1：J Allergy Clin Immunol 107:535-541, 2001

非特許文献2：日本皮膚科学会雑誌 116(1):27-39, 2006

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、保存安定性の高いT A R C含有組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、保存安定性の高いT A R C含有組成物を作製しようと試みた。そして、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を含む溶液にT A R Cを添加した場合に、T A R Cの安定性が向上することを見出した。本発明は、このような知見に基づくものである。

具体的に、本発明は以下のとおりである。

<1>T A R C (Thymus and activation-regulated chemokine)を含む組成物であって、T A R C、及び2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を含み、そして液状である、前記組成物。

<2>T A R Cを測定するための校正用試料溶液である、<1>に記載の組成物。

<3>保存容器に充填されている、<1>又は<2>に記載の組成物。

<4>保存容器が、プラスチック又はガラスである、<3>に記載の組成物。

<5>T A R Cの濃度が、前記組成物に対して、 $10\text{ pg/mL} \sim 1\text{ }\mu\text{g/mL}$ である、<1>～<4>のいずれかに記載の組成物。

<6>前記重合体の濃度が、前記組成物に対して、 $0.001\text{ 質量}\% \sim 5\text{ 質量}\%$ である、<1>～<5>のいずれかに記載の組成物。

<7>前記重合体の重量平均分子量が、 $1000 \sim 2000000$ である、<1>～<6>のいずれかに記載の組成物。

<8>T A R Cの濃度が、前記組成物に対して 500 pg/mL の場合に、 37°C で28日間、プラスチック容器において保存した後のT A R Cの残存率が、 80% 以上である、<1>～<7>のいずれかに記載の組成物。

<9>T A R Cの濃度が、前記組成物に対して 500 pg/mL の場合に、

4℃で28日間、プラスチック容器において保存した後のTARCの残存率が、80%以上である、＜1＞～＜8＞のいずれかに記載の組成物。

＜10＞TARCの濃度が、前記組成物に対して500pg/mLの場合に10℃で12時間、ガラス容器において保存した後のTARCの残存率が30%以上である、＜1＞～＜9＞のいずれかに記載の組成物。

＜11＞前記重合体の重量平均分子量が、10000～70000である、＜1＞～＜10＞のいずれかに記載の組成物。

＜12＞＜1＞～＜11＞のいずれかに記載の組成物を使用する、TARCの測定方法。

＜13＞＜1＞～＜11＞のいずれかに記載の組成物を含む、TARCの測定キット。

＜14＞2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を含む溶液にTARCを接触させる工程を含む、TARCの保存安定性向上方法。

＜15＞前記TARCの濃度が、前記溶液に対して、10pg/mL～1μg/mLとなるように調整する工程を含む、＜14＞に記載のTARCの保存安定性向上方法。

＜16＞前記重合体の濃度が、前記溶液に対して、0.001質量%～5質量%である、＜14＞又は＜15＞に記載のTARCの保存安定性向上方法。

＜17＞前記重合体の重量平均分子量が、10000～70000である、＜14＞～＜16＞のいずれかに記載のTARCの保存安定性向上方法。

＜18＞TARCを含む溶液中のTARCの容器への吸着防止剤であって、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を有効成分として含有する前記吸着防止剤。

＜19＞前記TARCを含む溶液中のTARCの濃度が、前記溶液に対して、10pg/mL～1μg/mLである、＜18＞に記載の吸着防止剤。

＜20＞前記重合体の濃度が、前記溶液に対して、0.001質量%～5質

量％となるように使用する、＜１８＞又は＜１９＞に記載の吸着防止剤。

＜２１＞前記重合体の重量平均分子量が、１００００～７００００である、
＜１８＞～＜２０＞のいずれかに記載の吸着防止剤。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、保存安定性の高いＴＡＲＣ含有組成物、特に、ＴＡＲＣ含有校正用試料を提供することができる。したがって、本発明によれば、生体試料中のＴＡＲＣを正確に定量することができ、アトピー性皮膚炎の重症度を正確に把握することができる。

発明を実施するための形態

[0011] （ＴＡＲＣ）

本明細書において「ＴＡＲＣ」は、Thymus and activation-regulated chemokine（ＣＣＬ１７）を意味する。ＴＡＲＣは、白血球遊走作用を持つケモカインの一種である。ＴＡＲＣは、リンパ球の１つであるＴｈ２細胞を病変局所に引き寄せて、ＩｇＥ産生又は好酸球の浸潤・活性化をする機能を有する。ＴＡＲＣをバイオマーカーとして使用することで、アトピー性皮膚炎に対する治療薬を選択又は変更する際に、客観的に且つ迅速に重症度を把握することができる。

[0012] ＴＡＲＣの測定は、公知の手法、例えば、免疫学的手法を使用して行うことができる。免疫学的手法としては、ＥＬＩＳＡ、酵素免疫測定法、表面プラズモン共鳴法、ラテックス凝集免疫測定法（ＬＴＩＡ）、化学発光免疫測定法、電気化学発光免疫測定法、蛍光抗体法、放射免疫測定法、ウェスタンブロット法、イムノクロマトグラフィー法、及び高速液体クロマトグラフィー法（ＨＰＬＣ法）等が挙げられる。

[0013] 本発明の組成物に含まれるＴＡＲＣとしては、市販のものを使用してもよく、自ら作製又は精製したものを使用してもよい。本発明の組成物に含まれるＴＡＲＣとしては、インビトロで作製したものを使用してもよく、生体から抽出したものを使用してもよい。

[0014] （ＴＡＲＣの濃度）

本発明の組成物に含まれるTARCの濃度としては、以下に限定されるものではないが、TARCの安定性を考慮して、組成物に対して、好ましくは $10\text{ pg/mL} \sim 1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、より好ましくは $50\text{ pg/mL} \sim 500\text{ ng/mL}$ 、さらに好ましくは $100\text{ pg/mL} \sim 100\text{ ng/mL}$ 、最も好ましくは $100\text{ pg/mL} \sim 50\text{ ng/mL}$ である。

[0015] (2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体)

本発明の組成物において、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体(以下、単に重合体と称することがある)は、構成モノマーが2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを有する限り特に限定されない。

2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体としては、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン単独の重合体であってもよく、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンと他のモノマーとの共重合体であってもよい。他のモノマーは、疎水性側鎖、親水性側鎖、アニオン性側鎖、カチオン性側鎖、又は水素結合性側鎖を有することができる。疎水性側鎖及び親水性側鎖の両方を有していてもよい。

[0016] 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンと他のモノマーとの構成比は、使用するモノマーの構造等によって異なるが、通常、共重合体に対して、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンの含量が5モル%以上が好ましい。

[0017] 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体は、例えば特開2004-189678に示されるような公知の合成方法に従って又は準じて製造したものをを用いてもよい。2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンモノマーは、例えば日油株式会社より販売されており、当業者は任意のモノマーと重合して、必要な性質を有する重合体を製造することができる。また、例えば日油株式会社より販売されている

L I P I D U R E（登録商標）シリーズを用いてもよく、診断薬分野製品として販売されているL I P I D U R E－BLシリーズが好ましいが、これに限定されることはない。L I P I D U R E－BLシリーズは、2－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンモノマーに対して、様々なモノマーを共重合させた重合体である。親水性基を有するモノマーを共重合させたL I P I D U R E－BL 1 0 0シリーズ、疎水性基を有するモノマーを共重合させたL I P I D U R E－BL 2 0 0シリーズ、負電荷を有するモノマーを共重合させたL I P I D U R E－BL 3 0 0シリーズ、正電荷を有するモノマーを共重合させたL I P I D U R E－BL 4 0 0シリーズ、水素結合性基を有するモノマーを共重合させたL I P I D U R E－BL 7 0 0シリーズ、疎水性基を有するモノマーを共重合させたL I P I D U R E－BL 8 0 0シリーズ、L I P I D U R E－BL 1 0 0 0シリーズ、L I P I D U R E－BL 1 1 0 0シリーズ、L I P I D U R E－BL 1 2 0 0シリーズ、L I P I D U R E－BL 1 3 0 0シリーズが好ましい。さらに、L I P I D U R E（登録商標）－BL 1 0 3、L I P I D U R E（登録商標）－BL 2 0 3、L I P I D U R E（登録商標）－BL 2 0 6（分子量約30万）、L I P I D U R E（登録商標）－BL 4 0 5、L I P I D U R E（登録商標）－BL 5 0 2、L I P I D U R E（登録商標）－BL 7 0 2、L I P I D U R E（登録商標）－BL 8 0 2、L I P I D U R E（登録商標）－BL 1 0 0 2、L I P I D U R E（登録商標）－BL 1 2 0 1（分子量約40万）、又はL I P I D U R E（登録商標）－BL 1 3 0 1がより好ましい。

[0018] 2－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体の重量平均分子量は、所望の性能が得られるならば、特に限定されるものではない。2－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体の重量平均分子量及びモノマー比は、日油株式会社製のL i p i d u r e－BLシリーズを参考に、当業者であれば目的に応じて選択可能である。

重量平均分子量の下限は、例えば1000、好ましくは2000、より好

ましくは5000、最も好ましくは10000である。重量平均分子量の上限は、例えば2000000、好ましくは1000000、さらに好ましくは700000、さらに好ましくは100000、最も好ましくは70000である。重量平均分子量は、ゲルパーミュエーションクロマトグラフィー等の方法により測定することができる。

[0019] 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体は、1種単独で用いることもできるし、任意の2種以上を組み合わせ用いることもできる。2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体に加えて、陽イオン性界面活性剤又は陰イオン性界面活性剤などの界面活性剤を添加することもできる。

本発明の組成物では、本発明の効果が得られる限りにおいて、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体とTARCの添加順序は特に限定されない。

[0020] (2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体の濃度)

本発明の組成物において、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体の濃度は、以下に限定されるものではないが、TARCの安定性を考慮して、組成物に対して、好ましくは0.0001質量%~5質量%、より好ましくは0.001質量%~5質量%、さらに好ましくは0.01質量%~5質量%、最も好ましくは0.01質量%~1質量%である。

[0021] (保存容器)

本発明の組成物は、好ましくは、保存容器に充填されている。保存容器の材質は、本発明の効果をj得ることができ、そして密封ができれば特に限定されないが、少なくとも組成物との接触部分の一部又は全部が、プラスチック[例えば、オレフィン系樹脂、スチレン系樹脂、アクリル系樹脂、ポリエステル系樹脂、ポリカーボネート系樹脂、フッ素樹脂、塩素系樹脂(ポリ塩化ビニルなど)、ポリアミド系樹脂、ポリアセタール系樹脂、ポリフェニレン

エーテル系樹脂（変性ポリフェニレンエーテルなど）、ポリアリレート、ポリスルホン、ポリイミド系樹脂、セルロース系樹脂（セルロースアセテートなど）、炭化水素系樹脂（ハロゲン原子置換品を含む）など」、金属（アルミニウムなど）、ガラスなどである。中でも、校正用試料の製造、輸送、保管の観点から、プラスチック又はガラスが好ましく、プラスチックの中ではオレフィン系樹脂が好ましく、ポリプロピレンがより好ましい。

[0022] 保存容器は、単独又は2種以上の材質で構成されていてもよいが、単独の材質で構成されていることが好ましい。保存容器は、容器本体部分とキャップとを含むことができる。この場合、容器本体部分とキャップとは異なる材質で構成されていてもよい。また、保存容器、特に本体部分は、外部から内容液が見える程度の透明性を有していることが好ましい。

保存容器の形態としては、ハードタイプまたはソフトタイプのいずれでもよく、アンプル、バイアル、ソフトバッグ、注射型容器、ガラス瓶などが例示される。保存容器は、容器本体部分とキャップ部分を含む、プラスチック製の点眼瓶の形態、特に円筒形状の点眼瓶の形態であることが、使用しやすさ及びT A R Cの安定性の観点から好ましい。また、保存容器は、ガラス製のアンプル、またはガラス製の容器本体部分とキャップを含む形態、特に円筒形状のガラス容器およびゴム製のキャップを含む形態であることが、使用しやすさ及びT A R Cの安定性の観点から好ましい。

[0023] （組成物）

本発明の組成物は、T A R Cの測定において、校正用試料溶液として用いることができる。本明細書において、校正用試料溶液とは、測定対象物質の測定を正確に行うために使用する、測定対象物質を一定の濃度で含有する試料溶液を意味し、標準物質、キャリブレーター、コントロール、及び内部標準物質などが該当する。本発明の組成物の供給の形態としては、T A R Cと2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体とを溶媒に混合した、あらかじめ溶液状態にした形態が挙げられる。

なお、T A R Cの測定方法において「組成物を使用する」とは、T A R C

の測定を正確に行うために組成物を使用することを意味し、例えば、T A R Cを含む液状組成物を校正用試料溶液（標準物質、キャリブレーター、コントロール、及び内部標準物質など）として使用することを意味する。

[0024] 本発明の組成物のpHは、例えば、4.0～9.5、5.0～9.0、6.0～8.5、6.5～8.0、又は7.0～8.0である。

pHの調整は、当業者に周知のpH調整用試薬、例えば水酸化ナトリウム又は塩酸などを用いて行うことができる。

[0025] 本発明の組成物の組成は、本発明の効果を損なわないことを限度として特に制限はない。T A R Cを免疫学的測定方法により測定するのであれば、本発明の効果を損なわず、かつ、抗原抗体反応、ビオチン・アビジンによる検出のための標識反応、酵素反応などの測定系を構成する反応の全部又は一部を妨害しなければよい。免疫学的測定方法において通常使用される各種成分、例えば、酢酸、クエン酸、リン酸、P B S（リン酸緩衝生理食塩水）、H E P E S、M E S、T r i s、グリシン、ホウ酸、炭酸やグッドバッファーなどの各種緩衝液、抗原抗体反応を促進する成分（ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドンなどの高分子など）、糖タンパク質やペプチド（B S A、カゼインなど）、アミノ酸、塩類（塩化ナトリウム、塩化カリウムなど）、糖類（ショ糖、シクロデキストリンなど）、防腐剤（アジ化ナトリウム、P r o C l i n 3 0 0など）などを目的に応じ、適宜選択して使用することができる。pHが6.5～8.0のP B Sを用いることが好ましい。

[0026] 本明細書において「保存安定性向上」又は「保存安定性が向上する」とは、T A R Cを含む溶液中に含有されるT A R Cの大部分が長期間分解されずに、構造を変化させずに、又は容器に吸着せずに維持されることにより、当該溶液中のT A R Cの初期値と保存後の測定値とにおいて、大きな差異がなくなることを意味する。

より具体的には、「保存安定性向上」又は「保存安定性が向上する」とは、例えば、濃度が10pg/mL～1μg/mLのT A R Cを含む溶液中に含有されるT A R Cの80%以上が、37℃で28日間の間分解されずに、

構造を変化させずに、又は容器に吸着せずに維持されることにより、37℃で28日間のプラスチック製容器における保存後の当該溶液中のTARCの測定値が、初期値の80%以上となることを意味することができる。

また、「保存安定性向上」又は「保存安定性が向上する」とは、例えば、濃度が10 pg/mL～1 μg/mLのTARCを含む溶液中に含有されるTARCの80%以上が、4℃で28日間の間分解されずに、構造を変化させずに、又は容器に吸着せずに維持されることにより、4℃で28日間のプラスチック製容器における保存後の当該溶液中のTARCの測定値が、初期値の80%以上となることを意味することができる。

また、「保存安定性向上」又は「保存安定性が向上する」とは、例えば、濃度が10 pg/mL～1 μg/mLのTARCを含む溶液中に含有されるTARCの30%以上が、10℃で12時間分解されずに、構造を変化させずに、又は容器に吸着せずに維持されることにより、10℃で12時間のガラス製容器における保存後の当該溶液中のTARCの測定値が、初期値の30%以上となることを意味することができる。

[0027] (TARCの測定を行うための生体試料)

TARCの測定を行うための生体試料としては、TARCの測定が可能であれば特に限定されることはないが、血液、血清、又は血漿を用いることが好ましい。生体試料には、必要に応じて適宜前処理を実施してもよい。生体試料は、好ましくは、ヒトから採取された生体試料である。

[0028] (TARCの測定キット)

本発明のTARCの測定キットでは、本発明の組成物を使用することにより、TARCの測定を簡便に及び正確に行うことが可能である。TARCの測定キットとしては、例えば免疫学的手法を用いたキットを挙げることができる。本発明のTARCの測定キットは、免疫学的手法によりヒト体内のTARCの濃度を測定するための試薬を含むことができる。免疫学的手法としては、ELISA、酵素免疫測定法、表面プラズモン共鳴法、ラテックス凝集免疫測定法(LTIA)、化学発光免疫測定法、電気化学発光免疫測定法

、蛍光抗体法、放射免疫測定法、ウエスタンブロット法、イムノクロマトグラフィー法、及び高速液体クロマトグラフィー法（HPLC法）等が挙げられる。

本発明のTARCの測定キットは、アトピー性皮膚炎の治療方法又は薬の選択、そして治療の効果を判定する際に、アトピー性皮膚炎の重症度を把握するために用いることができる。

[0029] 本発明のTARC測定キットには、他に使用説明書などを含むこともできる。TARC測定キットは、任意の構成要素、例えば緩衝剤、安定化剤、検体希釈液、pH調整剤、反応容器等を含んでいてもよい。

[0030] （TARCの保存安定性向上方法）

本発明のTARCの保存安定性向上方法は、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を含む溶液にTARCを接触させる工程を含む。溶液に2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を添加した後に、TARCを添加してもよく、TARCを溶液に添加した後に、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を添加してもよい。溶液は、PBS、HEPES、MES、CHES及びTris等の緩衝液であることが好ましい。pHが6.5～8.0のPBSを用いることがより好ましい。

[0031] （TARCの濃度）

本発明のTARCの保存安定性向上方法において、溶液に含まれるTARCの濃度としては、以下に限定されるものではないが、TARCの安定性を考慮して、好ましくは10pg/mL～1μg/mL、より好ましくは50pg/mL～500ng/mL、さらに好ましくは100pg/mL～1000ng/mL、最も好ましくは100pg/mL～50ng/mLである。

[0032] （2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体）

本発明のTARCの保存安定性向上方法において、2-メタクリロイルオ

キシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体は、構成モノマーとして２－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを有する限り特に限定されない。

２－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体としては、２－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン単独の重合体であってもよく、２－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンと他のモノマーとの共重合体であってもよい。他のモノマーは、疎水性側鎖、親水性側鎖、アニオン性側鎖、カチオン性側鎖、又は水素結合性側鎖を有することができる。疎水性側鎖及び親水性側鎖の両方を有していてもよい。

[0033] ２－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンと他のモノマーとの構成比は、使用するモノマーの構造等によって異なるが、２－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンの含量が５モル％以上が好ましい。

[0034] ２－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体は、公知の合成方法に従って又は準じて製造したものを用いてもよいし、市販品、例えば日油株式会社製のＬＩＰＩＤＵＲＥ（登録商標）シリーズを用いてもよい。ＬＩＰＩＤＵＲＥ－ＢＬシリーズが好ましく、ＬＩＰＩＤＵＲＥ（登録商標）－ＢＬ１０３、ＬＩＰＩＤＵＲＥ（登録商標）－ＢＬ２０３、ＬＩＰＩＤＵＲＥ（登録商標）－ＢＬ２０６（分子量約３０万）、ＬＩＰＩＤＵＲＥ（登録商標）－ＢＬ４０５、ＬＩＰＩＤＵＲＥ（登録商標）－ＢＬ５０２、ＬＩＰＩＤＵＲＥ（登録商標）－ＢＬ７０２、ＬＩＰＩＤＵＲＥ（登録商標）－ＢＬ８０２、ＬＩＰＩＤＵＲＥ（登録商標）－ＢＬ１００２、ＬＩＰＩＤＵＲＥ（登録商標）－ＢＬ１２０１（分子量約４０万）、又はＬＩＰＩＤＵＲＥ（登録商標）－ＢＬ１３０１がより好ましい。

[0035] ２－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体の重量平均分子量は、所望の性能が得られるならば、特に限定されるものではない。該分子量の下限は、例えば１０００、好ましくは２０００、より好ましくは５０００、最も好ましくは１００００である。該分子量の

P I D U R E（登録商標）－B L 1 2 0 1（分子量約40万）、又はL I P I D U R E（登録商標）－B L 1 3 0 1がより好ましい。

[0037]（T A R Cの吸着防止剤）

本発明のT A R Cの吸着防止剤は、2－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を含む。T A R Cを含む溶液を接触させる前に、保存容器に2－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を添加してもよく、T A R Cを含む溶液に吸着防止剤として2－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を添加しておき、これを保存容器に添加してもよい。

[0038] 次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。なお、実施例で使用した添加剤の製品名、成分名および販売元は以下のとおりである。

- ・L i p i d u r e－B Lシリーズ、日油株式会社製
- ・アセタミン（登録商標）24 成分名：ココナットアミンアセテート、花王株式会社
- ・エマノーン（登録商標）1112 成分名：ポリエチレングリコールモノラウレート、花王株式会社
- ・B r i j（登録商標）35 成分名：ポリオキシエチレンラウリルエーテル、キシダ化学株式会社
- ・T r i t o n（登録商標）X－100 成分名：ポリエチレングリコールモノp－イソオクチルフェニルエーテル、キシダ化学株式会社
- ・M E G A－9 成分名：n－ノナノイル－N－メチル－D－グルカミン、株式会社同仁化学研究所
- ・C H A P S 成分名：3－[（3－C h o l a m i d o p r o p y l）d i m e t h y l a m m o n i o] p r o p a n e s u l f o n a t e、株式会社同仁化学研究所

実施例

[0039] 《実施例 1：ガラスバイアルにおける保存安定性試験結果》

ガラスバイアルにおける T A R C の保存安定性を試験した。試験方法及び評価方法は以下のとおりである。保存液としては以下の組成の溶液を使用した。

- ・ P B S (p H 7 . 2)
- ・ 1 質量 % B S A
- ・ 添加剤 (濃度、製品名、種類は表 1 に記載)

[0040] (1) 保存条件

各濃度の T A R C の液状保存液をガラス容器に 0 . 5 m L ずつ分注し、10℃で12時間保存した。対照として、ガラス容器に分注前の試料も測定に供した。T A R C の濃度は、500 p g / m L、2000 p g / m L、及び10000 p g / m L で試験した。

[0041] (2) 測定方法

2種類の抗体を使用するラテックス免疫比濁法により測定した。以下に試薬の組成および測定方法を示す。第一試薬と第二試薬を用い、日立自動分析装置により測定した。

- ・ 第一試薬
 - 100 m M M O P S - N a O H (p H 7 . 5)
 - 500 m M N a C l
 - 0 . 5 % B S A

- ・ 第二試薬
 - 抗ヒト T A R C モノクローナル抗体感作ラテックス (2種類)
 - 5 m M M O P S - N a O H (p H 7 . 0)

なお、抗ヒト T A R C モノクローナル抗体は、市販の T A R C 抗原を使用し、当業者周知の方法にて取得した。市販の T A R C 抗原には、C C L 17 , t h y m u s a n d a c t i v a t i o n r e g u l a t e d c h e m o k i n e (S h e n a n d o a h B i o t e c h n o l o g y , I n c .) 、 C C L 17 / T A R C , H u m a n (L i f e S p a n

Bioscience, Inc.)、Human TARC (CCL17) (Abeomics, Inc.)があった。さらに、TARC抗原に対してサンドイッチ測定が可能であるモノクローナル抗体の組み合わせを、当業者周知の方法にて選定した。抗ヒトTARCモノクローナル抗体感作ラテックスは、特開2017-181377記載の方法を参考に調製した。

まず、各濃度のTARC液状保存液2.4 μL に、第一試薬を120 μL ずつ加えて、37℃で5分間加温した。その後、第二試薬を40 μL ずつ加えて攪拌した。その後5分間の吸光度変化を、主波長570 nm、副波長800 nmにて測定した。測定された吸光度の変化量を濃度既知の標準物質を測定して得られる検量線を用いてTARC濃度に換算した。

[0042] (3) TARC残存率(%)の算出

10℃、12時間保存後の各TARC液状保存液のTARC濃度について、次式を用いて、TARC残存率(%)を算出した。

[0043] $\text{TARC残存率}(\%) = \text{ガラス容器で10℃、12時間保存後の各TARC液状保存液のTARC濃度}(\text{pg/mL}) / \text{ガラス容器分注前のTARC液状保存液のTARC濃度}(\text{pg/mL}) \times 100$

[0044] (4) 各条件において使用した添加剤、濃度を表1に、評価結果を表2に示した。なお、TARC残存率(%)は3回の実験の平均値を元に算出した。

[0045]

[表1]

各条件において使用した添加剤の濃度、製品名および種類

条件	添加剤		
	濃度（質量％）	製品名	共重合するモノマーが有する側鎖の性質
1	—	なし	なし
2	0.01%	Lipidure-BL206	疎水性側鎖
3	0.05%		
4	0.1%		
5	0.5%		
6	1.0%		
7	0.1%	Lipidure-BL103	親水性側鎖
8	0.1%	Lipidure-BL405	アニオン性側鎖
9	0.1%	Lipidure-BL502	カチオン性側鎖
10	0.1%	Lipidure-BL702	水素結合性側鎖
11	0.1%	Lipidure-BL802	疎水性・水素結合性側鎖
12	0.1%	Lipidure-BL1002	疎水性側鎖
13	0.1%	Lipidure-BL1201	疎水性側鎖
14	0.1%	Lipidure-BL1301	疎水性側鎖
15	0.1% 0.01%	Lipidure-BL206 アセタミン24	Lipidure-BL206と 陽イオン性界面活性剤を併用

[0046]

[表2]

評価結果（10℃で12時間保存した場合のTARC残存率（%））

条件	TARC 500pg/mL サンプル	TARC 2000pg/mL サンプル	TARC 10000pg/mL サンプル
1	0.0	5.2	10.2
2	30.1	72.5	70.9
3	33.9	67.1	70.2
4	60.3	83.6	81.6
5	77.3	80.7	82.1
6	76.9	82.1	80.9
7	68.0	89.4	88.8
8	32.3	51.3	51.9
9	89.7	100.8	99.2
10	48.5	76.9	81.9
11	50.4	73.0	75.5
12	73.2	81.7	88.2
13	57.9	77.5	76.4
14	74.6	81.4	85.2
15	83.1	96.6	98.7

[0047] TARC濃度が500pg/mLの場合、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を添加していない条件1では、12時間経過後の残存率が0.0%となり、すべてのTARCがガラス容器に吸着した、または構造が変化したと考えられた。これに対し、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体である、Lipidure-BL206を0.01、0.05%添加した条件2、3においては残存率が30.1、33.9%と改善された。さらにLipidure-BL206を0.1%添加した条件4では残存率は60.3%、Lipidure-BL206を0.5%、1.0%添加した条件5、6では残存率は75%以上と、大幅に改善された。また、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体であって、さまざまな側鎖構造を有する化合物を0.1%添加した条件7～14に

においても、T A R C 残存率は32.3%~89.7%と、条件1に対して大幅に改善された。

T A R C 濃度が2000 pg/mL、10000 pg/mLの場合も同様にT A R C 残存率を評価した。2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を添加していない条件1では、12時間経過後の残存率が5.2%、10.2%であったのに対して、本発明で見いだされた条件2~14では、51.3%~100.8%と、T A R C 残存率が大幅に改善された。2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体であれば、共重合するモノマーが有する側鎖の性質に依らず、T A R C 残存率が改善することが示された。

さらに、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有するL i p i d u r e - B L 206に対して陽イオン性界面活性剤を併用した条件15においても、条件1と比較してT A R C 残存率が大幅に改善された。また、同濃度のL i p i d u r e - B L 206を単独で使用した条件4と比較して、界面活性剤を併用したほうが、T A R C 残存率が高いという結果が得られた。

以上より、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体とT A R C とを共存させることで、ガラスバイアル保存時におけるT A R C の保存安定性が改善することが示された。これは、条件2~15において、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体の添加により、容器の壁面へのT A R C の吸着を防止できたため、または保存中のT A R C の構造変化を抑制できたためと考えられた。さらに、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体に対して任意の界面活性剤を併用することで、さらに高い効果が得られることが示唆された。

[0048] 《実施例2：プラスチック製点眼瓶における保存安定性試験結果》

プラスチック製点眼瓶におけるT A R C の保存安定性を試験した。試験方法及び評価方法は以下のとおりである。

[0049] (1) 保存条件

各濃度のTARCの液状保存液をプラスチック製点眼瓶に0.5 mL分注し、37℃で28日間、あるいは4℃で28日間保存した。TARCの濃度は、500 pg/mL、2000 pg/mL、及び10000 pg/mLで試験した。

[0050] (2) 測定方法

実施例1と同一の方法で測定した。

[0051] (3) TARC残存率(%)の算出

37℃で28日間、あるいは4℃で28日間保存後の各TARCの液状保存液のTARCの濃度について、次式を用いて、TARC残存率(%)を算出した。

[0052]
$$\text{TARC残存率(\%)} = \frac{\text{点眼瓶で37℃で28日、あるいは4℃で28日間保存後の各TARC液状保存液のTARC濃度 (pg/mL)}}{\text{調製直後のTARC液状保存液のTARC濃度 (pg/mL)}} \times 100$$

[0053] (4) 表1と同一の条件で検討を実施し、評価結果を表3、4に示した。なお、TARC残存率(%)は3回の実験の平均値を用いて算出した。

[0054]

[表3]

評価結果（37℃で28日間保存した場合のTARC残存率（%））

条件	TARC 500pg/mL サンプル	TARC 2000pg/mL サンプル	TARC 10000pg/mL サンプル
1	47.2	86.4	87.3
2	94.8	97.4	91.5
3	88.5	98.0	93.9
4	92.6	94.9	95.5
5	84.9	94.6	91.6
6	90.2	88.8	88.3
7	90.3	94.5	94.9
8	90.7	100.6	97.9
9	89.0	95.8	93.3
10	96.1	97.2	95.3
11	88.2	97.5	96.8
12	91.2	91.9	100.7
13	87.9	102.4	94.9
14	92.5	92.6	92.5
15	83.9	93.0	93.7

[0055] TARC濃度が500pg/mLの場合、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を添加していない条件1では、28日経過後の残存率は47.2%であった。一方、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を添加した条件2～15では、残存率は83.9～96.1と高い値を維持した。同様に、TARC濃度が2000pg/mL、10000pg/mLの場合も、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を添加していない条件1に対して、本願で見いだされた2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を添加した条件2～15では、TARC残存率が改善された。これは、条件2～15では、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体の添加により、容器の壁面へのTARCの吸着を防止でき

たため、または保存中のTARCの構造変化を抑制できたためと考えられた。
。

[0056] [表4]

評価結果（4℃で28日間保存した場合のTARC残存率（%））

条件	TARC 500pg/mL サンプル	TARC 2000pg/mL サンプル	TARC 10000pg/mL サンプル
1	65.7	86.6	92.6
2	88.6	98.4	97.4
3	88.9	97.8	100.3
4	93.8	100.3	99.8
5	88.5	95.6	102.0
6	87.4	96.7	100.7
7	95.3	97.6	100.9
8	96.6	97.0	101.4
9	82.1	97.7	99.1
10	92.2	96.5	99.6
11	81.1	95.4	101.1
12	87.3	97.2	100.9
13	83.1	99.0	101.0
14	95.7	95.8	101.1
15	88.4	94.3	97.8

[0057] TARC濃度が500pg/mLの場合、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を添加していない条件1では、28日経過後の残存率が65.7%となり、低い結果となった。一方、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を添加した条件2～15では、残存率は81.1～96.6%と高い値を維持した。同様に、TARC濃度が2000pg/mL、10000pg/mLの場合も、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を添加していない条件1に対して、本願で見いだされた2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を添加した条件2～15では、TARC残存率が改善された。

。これは、条件2～15では、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体の添加により、容器の壁面へのTARCの吸着を防止できたため、または保存中のTARCの構造変化を抑制できたためと考えられた。

[0058] 《比較例1：ガラスバイアルにおける保存安定性試験結果》

ガラスバイアルにおけるTARCの保存安定性を試験した。保存液としては以下の組成の溶液を使用した。

- ・PBS (pH 7.2)
- ・1質量% BSA
- ・界面活性剤（濃度、製品名、種類は表5に記載）

添加剤として界面活性剤を使用したこと、及び保存時間を6時間としたこと以外は、実施例1と同様の手順で実験を行った。

[0059] [表5]

各条件において使用した添加剤の濃度、製品名および種類

条件	界面活性剤			
	濃度 (質量%)	製品名	種類	
1	—	なし	なし	
16	0.01%	イマノ1112	非イオン性	ポリエチレングリコール脂肪酸エステル型
17	0.01%	Brij35	非イオン性	アルコール型
18	0.01%	TritonX-100	非イオン性	アルキルフェノール型
19	0.01%	MEGA-9	非イオン性	糖アミド型
20	0.01%	CHAPS	両性	胆汁酸型

[0060] [表6]

評価結果（10℃で6時間保存した場合のTARC残存率（%））

条件	TARC 500pg/mL サンプル	TARC 2000pg/mL サンプル	TARC 10000pg/mL サンプル
1	4.4	42.7	65.4
16	4.1	49.9	69.2
17	1.4	51.9	74.5
18	7.8	52.5	72.8
19	0.6	50.9	69.4
20	3.9	48.6	69.2

[0061] T A R C濃度が5 0 0 p g / m Lの場合、界面活性剤を添加していない条件 1 では、6 時間経過後の残存率が4 . 4 %となり、大部分のT A R Cがガラス容器に吸着した、または構造が変化したと考えられた。これに対して、特定の構造を有する非イオン性界面活性剤、又は両性界面活性剤を添加した条件 1 6 ~ 2 0 では、6 時間経過後の残存率が0 . 6 % ~ 7 . 8 となり、界面活性剤を添加していない条件 1 と比較し、残存率は改善しなかった。同様に、T A R C濃度が2 0 0 0 p g / m L、1 0 0 0 0 p g / m Lの場合も、界面活性剤を添加していない条件 1 に対して、特定の構造を有する非イオン性界面活性剤、又は両性界面活性剤を添加した条件 1 6 ~ 2 0 において、T A R C残存率は改善しなかった。

したがって、2 -メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体は、比較例 1 で使用した特定の構造を有する非イオン性界面活性剤および両性界面活性剤よりも、良好なT A R Cの保存安定性向上効果を有すると考えられた。特に条件 2 0 は、特許文献 2 に示された化合物を添加しているが、検討したすべてのT A R C濃度において、保存安定性向上の効果は認められなかった。

産業上の利用可能性

[0062] 本発明によれば、保存安定性の高いT A R C含有組成物、特に、T A R C含有校正用試料を提供することができる。

請求の範囲

- [請求項1] T A R C (T h y m u s a n d a c t i v a t i o n - r e g u l a t e d c h e m o k i n e) を含む組成物であって、
T A R C、及び
2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として
有する重合体を含み、そして
液状である、前記組成物。
- [請求項2] T A R C を測定するための校正用試料溶液である、請求項1に記載
の組成物。
- [請求項3] 保存容器に充填されている、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項4] 保存容器が、プラスチック又はガラスである、請求項3に記載の組
成物。
- [請求項5] T A R C の濃度が、前記組成物に対して、 $10 \text{ pg/mL} \sim 1 \mu \text{g/mL}$ である、請求項1～4のいずれかに記載の組成物。
- [請求項6] 前記重合体の濃度が、前記組成物に対して、 $0.001 \text{ 質量}\% \sim 5 \text{ 質量}\%$ である、請求項1～5のいずれかに記載の組成物。
- [請求項7] 前記重合体の重量平均分子量が、 $1000 \sim 2000000$ である
、請求項1～6のいずれかに記載の組成物。
- [請求項8] T A R C の濃度が、前記組成物に対して 500 pg/mL の場合に
、 37°C で28日間、プラスチック容器において保存した後のT A R C
Cの残存率が、 80% 以上である、請求項1～7のいずれかに記載の
組成物。
- [請求項9] T A R C の濃度が、前記組成物に対して 500 pg/mL の場合に
、 4°C で28日間、プラスチック容器において保存した後のT A R C
の残存率が、 80% 以上である、請求項1～8のいずれかに記載の組
成物。
- [請求項10] T A R C の濃度が、前記組成物に対して 500 pg/mL の場合に
 10°C で12時間、ガラス容器において保存した後のT A R C の残存

率が30%以上である、請求項1～9のいずれかに記載の組成物。

[請求項11] 前記重合体の重量平均分子量が、10000～70000である、請求項1～10のいずれかに記載の組成物。

[請求項12] 請求項1～11のいずれかに記載の組成物を使用する、TARCの測定方法。

[請求項13] 請求項1～11のいずれかに記載の組成物を含む、TARCの測定キット。

[請求項14] 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を含む溶液にTARCを接触させる工程を含む、TARCの保存安定性向上方法。

[請求項15] 前記TARCの濃度が、前記溶液に対して、10pg/mL～1μg/mLとなるように調整する工程を含む、請求項14に記載のTARCの保存安定性向上方法。

[請求項16] 前記重合体の濃度が、前記溶液に対して、0.001質量%～5質量%である、請求項14又は15に記載のTARCの保存安定性向上方法。

[請求項17] 前記重合体の重量平均分子量が、10000～70000である、請求項14～16のいずれかに記載のTARCの保存安定性向上方法。

[請求項18] TARCを含む溶液中のTARCの容器への吸着防止剤であって、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を有効成分として含有する前記吸着防止剤。

[請求項19] 前記TARCを含む溶液中のTARCの濃度が、前記溶液に対して、10pg/mL～1μg/mLである、請求項18に記載の吸着防止剤。

[請求項20] 前記重合体の重量平均分子量が、10000～70000である、請求項18又は19に記載の吸着防止剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/025904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. G01N33/68 (2006.01) i FI: G01N33/68 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) Int.Cl. G01N33/68 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), 医中誌 WEB (Ichushi WEB)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HISCL TARC 試薬, 添付文書, SYSMEX CORPORATION, October 2019, pp. 1-4, [online], [retrieved on 03 August 2021], Internet: <URL:https://www.sysmex.co.jp/pdf/documents/G005_RPI.pdf>, particularly, 「形状・構造等(キットの構成)」, 「用法・用量(操作方法)」, non-official translation (HISCL TARC reagent, Package Insert, "Shape, structure, etc. (kit configuration)", "Usage, dose (operation method)")	18-20
Y	JP 2015-117269 A (NOF CORPORATION) 25 June 2015 (2015-06-25), paragraphs [0001]-[0003], [0032]-[0053]	18-20
Y	JP 7-083923 A (NIPPON OIL & FATS CO., LTD.) 31 March 1995 (1995-03-31), claims, paragraphs [0024]-[0039]	18-20
☒ 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 03 August 2021		Date of mailing of the international search report 17 August 2021
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/025904

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 2013/0171659 A1 (MOROTA, Kaori) 04 July 2013 (2013-07-04), claims, paragraphs [0125]-[0128]	1-20
A	アキュラシード TARC, 添付文書, FUJIFILM TECHNO PRODUCTS CO., LTD., October 2019, particularly, 「用法・用量 (操作方法)」, non-official translation (Acura seed TARC, Package Insert, "Usage, dose (operation method)")	1-20
A	JP 2010-156681 A (KYOWA MEDEX CO., LTD.) 15 July 2010 (2010-07-15), claims, paragraphs [0001]-[0009]	1-20
A	WO 2019/189642 A1 (DENKA SEIKEN CO., LTD.) 03 October 2019 (2019-10-03), paragraph [0010]	1-20
	WO 2003/100386 A1 (NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE & TECHNOLOGY) 04 December 2003 (2003-12-04), page 7, lines 4-26	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/025904

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.:
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:

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 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 SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/025904

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:

(Invention 1) Claims 1-13

The inventions in claims 1-13 have a special technical feature of a "composition comprising TARC (thymus and activation-regulated chemokine), wherein the composition comprises TARC and a polymer having 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine as a structural unit and is liquid", and thus are classified as invention 1.

(Invention 2) Claims 14-17

Claims 14-17 share the common technical feature (hereinafter referred to as "technical feature 1") of "TARC" and the common technical feature (hereinafter referred to as "technical feature 2") of a "polymer having 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine as a structural unit" with claim 1 classified as invention 1.

However, the technical feature 1 and the technical feature 2 are not considered to make a contribution over the prior art in light of the disclosures in document 1 (particularly, see "形状・構造等 (キットの構成)", "用法・用量 (操作方法)", non-official translation ("Form, structure, etc. (components of kit)", "Dosage and administration (operation procedure)")) and document 2 (paragraphs [0001]-[0003] and [0032]-[0053]), respectively, and thus are not considered to be special technical features of invention. Moreover, there is no other same or corresponding technical feature among the inventions.

Further, claims 14-17 are not dependent on claim 1. Furthermore, claims 14-17 are not substantially identical to or similarly closely related to any of the claims classified as invention 1.

Therefore, claim 14 and claims 15-17 dependent thereon cannot be classified as invention 1, and thus are classified as invention 2.

(Invention 3) Claims 18-20

Claims 18-20 share the common technical features of said technical features 1 and 2 with claim 1 classified as invention 1 and claim 14 classified as invention 2. However, the technical features are not considered to make a contribution over the prior art in light of the disclosures in documents 1 and 2, and thus are not considered to be special technical features of invention. Moreover, there is no other same or corresponding special technical feature among the inventions.

Further, claims 18-20 are not dependent on claim 1 or 14. Furthermore, claims 18-20 are not substantially identical to or similarly closely related to any of the claims classified as invention 1 or 2.

Therefore, claim 18 and claims 19-20 dependent thereon cannot be classified as invention 1 or 2, and thus are classified as invention 3.

Document 1: HISCL TARC 試薬, 添付文書, SYSMEX CORPORATION, [online], October 2019, pp. 1-4, [retrieved on 03 August 2021], Internet: <URL:https://www.sysmex.co.jp/pdf/documents/G005_RPI.pdf>, particularly, 「形状・構造等 (キットの構成)」, 「用法・用量 (操作方法)」, non-official translation (HISCL TARC reagent, Package Insert, "Shape, structure, etc. (kit configuration)", "Usage, dose (operation method)")

Document 2: JP 2015-117269 A (NOF CORPORATION) 25 June 2015 (2015-06-25), paragraphs [0001]-[0003], [0032]-[0053]

(Family: none)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/025904

JP 2015-117269 A	25 June 2015	(Family: none)
JP 7-083923 A	31 March 1995	(Family: none)
US 2013/0171659 A1	04 July 2013	(Family: none)
JP 2010-156681 A	15 July 2010	(Family: none)
WO 2019/189642 A1	03 October 2019	JP 2019-174257 A paragraph [0010]
WO 2003/100386 A1	04 December 2003	US 2005/0250222 A1 paragraphs [0062]-[0065] EP 1508793 A1 CN 1662804 A

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G01N 33/68(2006.01)i FI: G01N33/68		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） G01N33/68		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2021年 日本国実用新案登録公報 1996-2021年 日本国登録実用新案公報 1994-2021年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); 医中誌WEB (Ichushi WEB)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	HISCL TARC試薬, 添付文書, シスメックス株式会社, 2019.10, pp.1-4, [オンライン], [検索日 2021.08.03], インターネット:<URL: https://www.sysmex.co.jp/pdf/documents/G005_RPI.pdf> 特に、「形状・構造等（キットの構成）」、「用法・用量（操作方法）」	18-20
Y	JP 2015-117269 A (日油株式会社) 25.06.2015 (2015 - 06 - 25) 段落 [0001] - [0003]、[0032] - [0053]	18-20
Y	JP 7-083923 A (日本油脂株式会社) 31.03.1995 (1995 - 03 - 31) 特許請求の範囲、段落 [0024] - [0039]	18-20
A	US 2013/0171659 A1 (MOROTA KAORI) 04.07.2013 (2013 - 07 - 04) 特許請求の範囲、段落 [0125] - [0128]	1-20
A	アキュラシード TARC, 添付文書, 富士フイルム和光純薬株式会社, 2019.10 特に、「用法・用量（操作方法）」	1-20
A	JP 2010-156681 A (協和メデックス株式会社) 15.07.2010 (2010 - 07 - 15) 特許請求の範囲、段落 [0001] - [0009]	1-20
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献	
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの		
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）		
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献		
国際調査を完了した日 03.08.2021	国際調査報告の発送日 17.08.2021	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 倉持 俊輔 2J 4781 電話番号 03-3581-1101 内線 3252	

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2019/189642 A1 (デンカ生研株式会社) 03.10.2019 (2019 - 10 - 03) 段落 [0 0 1 0]	1-20
A	WO 2003/100386 A1 (独立行政法人産業技術総合研究所) 04.12.2003 (2003 - 12 - 04) 第 7 ページ第 4 行～第 2 6 行	1-20

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

（発明1）請求項1－13

請求項1－13に係る発明は、「TARC（Thymus and activation-regulated chemokine）を含む組成物であって、TARC、及び2－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体を含み、そして液状である、前記組成物」という特別な技術的特徴を有しているため、発明1に区分する。

（発明2）請求項14－17

請求項14－17は、発明1に区分された請求項1と、「TARC」という共通の技術的特徴（以下、「技術的特徴1」という。）、及び、「2－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成単位として有する重合体」という共通の技術的特徴（以下、「技術的特徴2」という。）を有している。

しかしながら、技術的特徴1については、文献1（特に、「形状・構造等（キットの構成）」、「用法・用量（操作方法）」を参照）の開示内容に照らして、また、技術的特徴2については、文献2（段落[0001]－[0003]、[0032]－[0053]）の開示内容に照らして、いずれも先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、発明の特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項14－17は、請求項1の従属請求項ではない。また、請求項14－17は、発明1に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項14及びこれに従属する請求項15－17は、発明1に区分できないので、発明2に区分する。

（発明3）請求項18－20

請求項18－20は、発明1に区分された請求項1及び発明2に区分された請求項14と、上記技術的特徴1－2の共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、文献1－2の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、発明の特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項18－20は、請求項1、14のいずれの従属請求項でもない。また、請求項18－20は、発明1又は2に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項18及びこれに従属する請求項19－20は発明1又は2のいずれにも区分できないので、発明3に区分する。

文献1：HISCL TARC試薬，添付文書，シスメックス株式会社，[オンライン]，2019.10，pp.1-4，
[検索日 2021.08.03]，インターネット:<URL:

https://www.sysmex.co.jp/pdf/documents/G005_RPI.pdf>

特に、「形状・構造等（キットの構成）」、「用法・用量（操作方法）」

文献2：JP 2015-117269 A（日油株式会社）25.06.2015(2015-06-25)

段落[0001]－[0003]、[0032]－[0053]（ファミリーなし）

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の
申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/025904

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	2015-117269	A	25.06.2015	(ファミリーなし)	
JP	7-083923	A	31.03.1995	(ファミリーなし)	
US	2013/0171659	A1	04.07.2013	(ファミリーなし)	
JP	2010-156681	A	15.07.2010	(ファミリーなし)	
WO	2019/189642	A1	03.10.2019	JP 2019-174257	A
				段落 [0 0 1 0]	
WO	2003/100386	A1	04.12.2003	US 2005/0250222	A1
				段落 [0 0 6 2] - [0 0 6 5]	
				EP 1508793	A1
				CN 1662804	A