

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-509658

(P2017-509658A)

(43) 公表日 平成29年4月6日(2017.4.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/43 (2006.01)	A 6 1 K 37/465	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/19	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-559417 (P2016-559417)	(71) 出願人	516247236
(86) (22) 出願日	平成27年3月30日 (2015.3.30)		アドヴァンテック・バイオサイエンス・フ
(85) 翻訳文提出日	平成28年11月24日 (2016.11.24)		アルマスーティカ・リミターダ
(86) 国際出願番号	PCT/BR2015/000045		ブラジル連邦共和国サンパウロ州, バルエ
(87) 国際公開番号	W02015/149144		リ O 6 4 5 4 - O 5 O, アルファヴィル,
(87) 国際公開日	平成27年10月8日 (2015.10.8)		エド・ムラーノ, アラメダ・グラジャウー
(31) 優先権主張番号	61/973, 280		, 1 2 9, デーシマ・オイターヴァ・アン
(32) 優先日	平成26年4月1日 (2014.4.1)		ダール, サラ・1 8 0 4
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100081514
			弁理士 酒井 一
		(74) 代理人	100082692
			弁理士 蔵合 正博

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルシウム添加剤を使用しない第 V I I I 因子の安定化

(57) 【要約】

本発明は、製剤添加剤としてのカルシウムイオンを必要としない新規なアルブミンフリーの組換え第 V I I I 因子製剤を提供する。製剤中に塩化カルシウムを存在させないことにより、多くの改善点及び利点を有する第 V I I I 因子製剤が得られる。本発明により、第 V I I I 因子製剤にカルシウムイオンを存在させないことによって、非晶質相の最大濃縮相ガラス転移温度が上昇し、従って凍結乾燥をより効率的に行うことが可能となる。また、製剤中に遊離カルシウムイオンが存在しないため、金属が仲介する酸化反応が回避され、従ってタンパク質分子が化学的不安定性を生じないため、安定性が改善される。最後に、カルシウムを存在させないことは、第 V I I I 因子製剤に添加される添加剤の種類を減らすことになるため、配合が一層単純になる。

【選択図】 図 1 A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水で再調製した場合、
NaCl を約 310 mM 以下と、
ヒスチジン (pH 6.5 ~ 7.5) を約 50 mM 以下と、
スクロース又はトレハロースを約 20 mM 以下と、
rVIIII 因子を約 50 ~ 2000 IU/mL と、
を含み、製剤添加剤としての Ca^{2+} 等の 2 価の陽イオンを含まない、アルブミンフリー
且つカルシウムフリーの安定な rFVIIII 凍結乾燥調製剤。

【請求項 2】

水で再調製した場合、
NaCl を約 308 mM と、
ヒスチジン (pH 6.5 ~ 7.0) を約 20 mM と、
スクロース又はトレハロースを約 9 mM と、
rVIIII 因子を約 50 ~ 2000 IU/mL と、
を含み、製剤添加剤としての Ca^{2+} 等の 2 価の陽イオンを含まない、アルブミンフリー
且つカルシウムフリーの安定な rFVIIII 凍結乾燥調製剤。

【請求項 3】

前記 rFVIIII は 8,000 ~ 15,000 IU/mg の比活性を有する B - ドメイン
切断タンパク質である、請求項 1 又は請求項 2 に記載の調製剤。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の調製剤の、血友病を治療するための使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014 年 4 月 1 日に出願された米国特許出願第 61/973,280 の関
連出願であり、米国特許法第 119 条の下でこの出願に基づく優先権を主張する。

【0002】

技術分野

本発明は、一般に医薬製剤に関し、詳細にはアルブミンを使用せず (アルブミンフリー
) 且つ塩化カルシウム等の 2 価陽イオンを最終製剤に添加することなく安定化させた rF
VIIII 凍結乾燥製剤に関する。

【背景技術】

【0003】

アルブミンフリーの rFVIIII 製剤に、安定化及び製剤化のためのマトリックス添加
剤として塩化ナトリウム、グリシン、マンニトール、スクロース、トレハロース、ヒスチ
ジン、塩化カルシウム等を添加し市販品は多数ある。第 VIIII 因子は、重鎖及び軽鎖が
カルシウムイオンや銅イオン等の 2 価陽イオンによる金属イオン架橋を介して結合してい
る大きなヘテロダイマー分子であることから、塩化カルシウムは rFVIIII 製剤に欠か
せない構成要素であると考えられている。塩化カルシウムは第 VIIII 因子の完全性及び
安定性を維持するために欠かせないという前提の下、現在使用されている製剤は全て塩化
カルシウムを含有している。各種製剤は塩化カルシウムを 1.7 mM ~ 5 mM と様々な濃
度で含有する。最近になって、カルシウム (Ca^{2+}) は第 VIIII 因子が補因子活性を
呈するために必要ではあるが、重鎖 - 軽鎖間の結合親和性には影響しないことが示された
。また、第 VIIII 因子が親和性の異なる 2 個の Ca^{2+} 結合部位を有することと、重鎖
及び軽鎖が両方共予め Ca^{2+} で活性化されている場合にのみ、補因子活性を呈する第 V
IIII 因子が再構成できることが示された。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 4 】

詳細な説明

目的

本発明の目的は、組換え第ⅤⅠⅠⅠ因子の製剤マトリックスに塩化カルシウムを添加しなくても安定な凍結乾燥製剤が得られるか否かを見極めることにあった。2価の陽イオン、特に塩化カルシウムを製剤マトリックス中に必須添加剤として添加することの重要性が多く文献及び先行技術において示唆されている。本発明者はこの仮説や仮定を検証し、塩化カルシウム含有製剤及び塩化カルシウム非含有製剤中におけるr F V I I Iの構造完全性及び安定性を評価することを試みた。タンパク質分子の流体力学的半径及びタンパク質の三次構造を高感度で測定する複数の解析ツールを用いてr F V I I Iの特性評価を行った。動的光散乱法を用いてタンパク質の流体力学的半径を測定することにより分子サイズの変化の有無を評価した。添加された塩化カルシウムの存在下又は塩化カルシウムの非存在下におけるタンパク質三次構造の変化の有無は、第ⅤⅠⅠⅠ因子分子の芳香族アミノ酸周囲の僅かな環境変化を検出する紫外二次微分分光により分析した。驚くべきことに、塩化カルシウム含有r F V I I I製剤及び塩化カルシウム非含有r F V I I I製剤の間に有意差は認められなかった。更に驚くべきことに、2～8及び加速温度条件(40)下における安定性プロファイルは塩化カルシウム含有製剤も塩化カルシウム非含有製剤も互いに類似していた。

10

【 0 0 0 5 】

添加剤として塩化カルシウムを含まないr F V I I I製剤には幾つかの有益な利点がある。まず第1に、分析が必要となる製剤添加剤が1種減ることにより配合が単純になると共に、カルシウムイオンを析出させる添加剤やカルシウムイオンと強力な錯体を形成する添加剤の選択が制限されなくなる。第2に、製剤をカルシウムフリーとすることにより最大濃縮相ガラス転移温度が上昇し、凍結乾燥時における製品の一次乾燥をより高い棚温で行うことができ、従って、凍結乾燥を簡便に且つより短い時間で行うことが可能になる。第3に、製剤中に遊離カルシウムイオンが存在しないため、金属イオンが加速するタンパク質の酸化(この酸化は、化学的不安定性を生じさせる機構により分子の安定性に影響を及ぼす)が回避されるという利点も有する。

20

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

30

サマリー

本発明のアルブミンフリー且つカルシウムフリーの第ⅤⅠⅠⅠ因子製剤は、血友病の治療に適した医薬的に許容される薬剤である凍結乾燥製剤であるため、血友病治療用の医薬品の調製に使用することができる。本発明の凍結乾燥品は、分子の完全性、流体力学的半径、補因子活性及び三次構造に関し安定である。本発明の製剤は、患者に投与する際に簡便に且つ短時間で(30秒以内に)再調製することができる。本発明の製剤は、塩、アミノ酸及び糖(スクロース、トレハロース等)の混合物を含むものの、従来技術と異なり、製剤添加剤としての塩化カルシウムを含まない。塩化カルシウムが存在しないことによって製剤の非晶質相の最大濃縮相ガラス転移温度が上昇し、従って、凍結乾燥プロセスが効率化される。同時に、製剤中に遊離カルシウムイオンが存在しないことは、カルシウムイオンを析出させる可能性又はカルシウムイオンと強力な錯体を形成する可能性のある添加剤の選択が制限されないため有利である。この種の添加剤としては、例えば、第ⅤⅠⅠⅠ因子製剤に使用され得る緩衝剤及び安定剤であるヒスチジン、アルギニン、リシン等のアミノ酸が挙げられる。カルシウムイオンが存在しないことは、金属イオンにより支援されるタンパク質の酸化(この酸化は、化学的不安定性を生じさせる機構によってタンパク質分子の安定性に影響を及ぼす可能性がある)の回避にも有利である。

40

【 0 0 0 7 】

好ましい製剤は、水で再調製した場合、NaClを約310mM以下と、pHを約6.5～7.5とするヒスチジンを約50mM以下と、スクロース又はトレハロースを約20mM以下と、組換え第ⅤⅠⅠⅠ因子を約50～2000IU/mLとを含むが、製剤添加

50

剤としてのカルシウム (2 +) イオン等の 2 価の陽イオンを含まない、アルブミンフリー且つカルシウムフリーの安定な r F V I I I 凍結乾燥調製剤である。特に好ましい安定なアルブミンフリー且つカルシウムフリーの r F V I I I 凍結乾燥調製剤は、NaCl を 308 mM と、pH を約 6 . 5 ~ 7 . 5 とすることができるヒスチジンを 20 mM と、スクロース又はトレハロースを約 9 mM と、組換え F V I I I を約 50 ~ 2000 IU / mL とを含むが、製剤添加剤としての Ca^{2+} 等の 2 価の陽イオンを含まない。好ましい組換え第 V I I I 因子は、8000 ~ 15000 IU / mg の比活性を有する B ドメイン切断第 V I I I 因子である。

【図面の簡単な説明】

【0008】

10

【図 1 A】図 1 A 及び図 1 B は、製剤 F 8 - E (A) 及び製剤 F 8 - F (B) の動的光散乱測定により得られたヒストグラムである。製剤 F 8 - E は、NaCl (308 mM)、ヒスチジン (10 mM、pH 6 . 5)、スクロース (9 mM)、ポリソルベート 80 (100 ppm) を含み、 $CaCl_2$ は添加されていない。製剤 F 8 - F は、NaCl (308 mM)、ヒスチジン (10 mM、pH 6 . 5)、スクロース (9 mM)、ポリソルベート 80 (100 ppm) 及び $CaCl_2$ (1 . 7 mM) を含む。このヒストグラムは、分子量 (MW) で規格化したタンパク質の流体力学的半径の分布を示している。

【図 1 B】図 1 A 及び図 1 B は、製剤 F 8 - E (A) 及び製剤 F 8 - F (B) の動的光散乱測定により得られたヒストグラムである。製剤 F 8 - E は、NaCl (308 mM)、ヒスチジン (10 mM、pH 6 . 5)、スクロース (9 mM)、ポリソルベート 80 (100 ppm) を含み、 $CaCl_2$ は添加されていない。製剤 F 8 - F は、NaCl (308 mM)、ヒスチジン (10 mM、pH 6 . 5)、スクロース (9 mM)、ポリソルベート 80 (100 ppm) 及び $CaCl_2$ (1 . 7 mM) を含む。このヒストグラムは、分子量 (MW) で規格化したタンパク質の流体力学的半径の分布を示している。

20

【図 2 A】図 2 A 及び図 2 B は、製剤 F 8 - G (A) 及び製剤 F 8 - H (B) の動的光散乱測定により得られたヒストグラムである。製剤 F 8 - E は、NaCl (308 mM)、ヒスチジン (10 mM、pH 7 . 0)、スクロース (9 mM)、ポリソルベート 80 (100 ppm) を含み、 $CaCl_2$ は添加されていない。製剤 F 8 - F は、NaCl (308 mM)、ヒスチジン (10 mM、pH 7 . 0)、スクロース (9 mM)、ポリソルベート 80 (100 ppm) 及び $CaCl_2$ (1 . 7 mM) を含む。このヒストグラムは、分子量 (MW) で規格化したタンパク質の流体力学的半径の分布を示している。

30

【図 2 B】図 2 A 及び図 2 B は、製剤 F 8 - G (A) 及び製剤 F 8 - H (B) の動的光散乱測定により得られたヒストグラムである。製剤 F 8 - E は、NaCl (308 mM)、ヒスチジン (10 mM、pH 7 . 0)、スクロース (9 mM)、ポリソルベート 80 (100 ppm) を含み、 $CaCl_2$ は添加されていない。製剤 F 8 - F は、NaCl (308 mM)、ヒスチジン (10 mM、pH 7 . 0)、スクロース (9 mM)、ポリソルベート 80 (100 ppm) 及び $CaCl_2$ (1 . 7 mM) を含む。このヒストグラムは、分子量 (MW) で規格化したタンパク質の流体力学的半径の分布を示している。

【図 3 A】図 3 A 及び図 3 B は、製剤 F 8 - I 及び製剤 F 8 - J (A) 並びに製剤 F 8 - K 及び製剤 F 8 - L (B) の動的光散乱測定により得られたヒストグラムである。製剤 F 8 - I 及び製剤 F 8 - J は、NaCl (308 mM)、ヒスチジン (10 mM)、トレハロース (9 mM)、ポリソルベート 80 (100 ppm) を含み、 $CaCl_2$ は添加されておらず、pH はそれぞれ 6 . 5 及び 7 . 0 である。製剤 F 8 - K 及び製剤 F 8 - L は、NaCl (308 mM)、ヒスチジン (10 mM、pH 7 . 0)、トレハロース (9 mM)、ポリソルベート 80 (100 ppm) 及び $CaCl_2$ (1 . 7 mM) を含み、pH はそれぞれ 6 . 5 及び 7 . 0 である。このヒストグラムは、MW で規格化したタンパク質の流体力学的半径の分布を示している。

40

【図 3 B】図 3 A 及び図 3 B は、製剤 F 8 - I 及び製剤 F 8 - J (A) 並びに製剤 F 8 - K 及び製剤 F 8 - L (B) の動的光散乱測定により得られたヒストグラムである。製剤 F 8 - I 及び製剤 F 8 - J は、NaCl (308 mM)、ヒスチジン (10 mM)、トレハ

50

ロース (9 mM)、ポリソルベート 80 (100 ppm) を含み、 CaCl_2 は添加されておらず、pH はそれぞれ 6.5 及び 7.0 である。製剤 F8-K 及び製剤 F8-L は、 NaCl (308 mM)、ヒスチジン (10 mM、pH 7.0)、トレハロース (9 mM)、ポリソルベート 80 (100 ppm) 及び CaCl_2 (1.7 mM) を含み、pH はそれぞれ 6.5 及び 7.0 である。このヒストグラムは、MW で規格化したタンパク質の流体力学的半径の分布を示している。

【図 4】図 4 は、 CaCl_2 含有製剤及び CaCl_2 非含有製剤中における rFVIIII の三次構造に関する分析結果を示すものである。F8-E (点線) 及び F8-G (実線) は塩化カルシウム非含有製剤であり、F8-F (破線) 及び F8-H (太破線) は塩化カルシウム含有製剤である。配合は図 1 及び図 2 に関し上に記載した通りである。x 軸は波長を表し、y 軸は吸光度の二次微分値を表す。

10

【図 5】図 5 は、 CaCl_2 含有製剤及び CaCl_2 非含有製剤中における rFVIIII の三次構造に関する分析結果を示すものである。F8-I (実線) 及び F8-K (破線) は塩化カルシウム非含有製剤であり、F8-J (点線) 及び F8-L (太破線) は塩化カルシウム含有製剤である。配合は図 3 に関し上に記載した通りである。x 軸は波長を表し、y 軸は吸光度の二次微分値を表す。

【図 6】図 6 は、製剤添加剤として CaCl_2 を含有する rFVIIII 製剤及び CaCl_2 を含有しない rFVIIII 製剤を加速保存温度 (40) で 8 週間保存した後の安定性プロファイルが互いに類似していることを示すものである。カルシウム含有製剤 (破線) には、 NaCl (18 mg/mL)、塩化カルシウム (0.25 mg/mL)、スクロース (3 mg/mL) 及びヒスチジン (20 mM) が配合されており、pH は 6.5 である。カルシウム非含有製剤 (実線) には、 NaCl (18 mg/mL)、スクロース (3 mg/mL) 及びヒスチジン (20 mM) が配合されており、pH は 6.5 である。x 軸は保存期間 (週) / 保存温度を表し、y 軸は初期活性 (t = 0) に対するパーセントを表す。

20

【図 7】図 7 は、製剤添加剤として CaCl_2 を含有する rFVIIII 製剤及び CaCl_2 を含有しない rFVIIII 製剤を加速保存温度 (40) で保存した後の安定性プロファイルが互いに類似していることを示すものである。カルシウム含有製剤 (実線) には、 NaCl (18 mg/mL)、塩化カルシウム (0.25 mg/mL)、スクロース (3 mg/mL) 及びヒスチジン (20 mM) が配合されており、pH は 7.0 である。カルシウム非含有製剤 (破線) には、 NaCl (18 mg/mL)、スクロース (3 mg/mL) 及びヒスチジン (20 mM) が配合されており、pH は 7.0 である。x 軸は保存期間 (週) / 保存温度を表し、y 軸は初期活性 (t = 0) に対するパーセントを表す。

30

【図 8】図 8 は、2 ~ 8 で保存した Ca^{2+} フリーの rFVIIII 製剤の安定性を示すものであり、FVIIII 活性が低下しなかったことを示している。白抜きの棒グラフは pH 6.5 の製剤であり、黒塗りの棒グラフは pH 7.0 の製剤である。x 軸は保存期間 (週) / 保存温度を表し、y 軸は初期活性 (t = 0) に対するパーセントを表す。

【図 9】図 9 は、 Ca^{2+} フリーの rFVIIII 製剤及び市販の CaCl_2 含有第 VIIII 因子製剤を加速温度 (40) で保存した場合の安定性を比較したものである。白抜きの棒グラフは Ca^{2+} フリー FVIIII 製剤 (pH 6.5) であり、黒塗りの棒グラフは Ca^{2+} フリー FVIIII 製剤 (pH 7.0) である。濃淡のある棒グラフは市販の CaCl_2 含有第 VIIII 因子製剤である。x 軸は保存期間 (週) / 保存温度を表し、y 軸は初期活性 (t = 0) に対するパーセントを表す。

40

【発明を実施するための形態】

【0009】

具体的な実施形態

実施例 1

実施例 1 は、凍結乾燥後の第 VIIII 因子の活性回復率に関し、 CaCl_2 含有製剤及び CaCl_2 非含有製剤の間に差が見られなかったことを示している。

【0010】

50

【表 1】

表1－コアテスト(COATEST)による第Ⅷ因子の生物活性(IU/mL):
凍結乾燥後の回復率

コアテスト	凍結後、 乾燥前	凍結乾燥 後(T=0)	凍結乾燥後 の回復率	配合(mg/mL) (NaCl/CaCl ₂ /スクロース/pH)
F8－E	1211	962	79%	18／－／スクロース3／6.5
F8－F	1148	891	78%	18／Ca0.25／スクロース3／6.5
F8－G	1289	971	75%	18／－／スクロース3／7.0
F8－H	1229	999	81%	18／Ca0.25／スクロース3／7.0

10

F8－E及びF8－Gは製剤添加剤としてのCaCl₂を含まない。

【0011】

実施例 2

実施例 2 は、CaCl₂ 含有製剤中及びCaCl₂ 非含有製剤中の第Ⅷ因子の流体力学的半径の間に差が見られなかったことを示している。表 2 はスクロースを用いて製造した製剤に関する結果をまとめたものである。表 3 はトレハロースを用いて製造した製剤に関する結果をまとめたものである。図 1 ～ 3 に代表的なヒストグラムを示す。

20

【0012】

【表 2】

表2－製剤F8－E、F8－F、F8－G、及びF8－Hにおける
流体力学的半径

	F8－E	F8－F		F8－G	F8－H
	5.58	5.74		5.10	5.55
	5.36	5.59		5.22	5.32
	5.17	5.40		5.25	5.44
平均	5.37	5.58		5.19	5.44
標準偏差	0.21	0.17		0.08	0.12
pH	6.5	6.5		7.0	7.0
CaCl	－	＋		－	＋

30

【0013】

【表 3】

表3－製剤F8－I、F8－J、F8－K、及びF8－Lにおける
流体力学的半径

	F8－I	F8－J		F8－K	F8－L
	5. 59	4. 94		4. 54	4. 67
	5. 92	5. 03		4. 67	5. 11
平均	5. 76	4. 99		4. 61	4. 89
標準偏差	0. 23	0. 06		0. 09	0. 31
pH	6. 5	6. 5		7. 0	7. 0
CaCl	－	＋		－	＋

10

【 0 0 1 4 】

実施例 3

実施例 3 は、塩化カルシウム含有製剤中及び塩化カルシウム非含有製剤中の r F V I I I の三次構造の間に有意差がないことを示している。r F V I I I の三次構造は二次微分分光により評価した。3 種の芳香族アミノ酸、即ちフェニルアラニン、チロシン及びトリプトファンの周囲の僅かな環境変化をピーク位置及びピーク／トラフ間距離の相対値（比で表す）で定量化した。図 4 及び図 5 に、それぞれスクロース及びトレハロースを配合した塩化カルシウム含有 r F V I I I 製剤及び塩化カルシウム非含有 r F V I I I 製剤の 2 d U V データを示す。表 4 及び表 5 に 2 d U V データをまとめた。

20

【 0 0 1 5 】

【表 4】

表4－F8－E、F8－F、F8－G及びF8－H製剤の2dUVデータ

	F8－E	F8－F	F8－G	F8－H
ピーク比	F8－220－9	F8－220－11	F8－220－13	F8－220－15
A' / B	1. 14	1. 19	1. 15	1. 17
A' / C	3. 89	4. 10	3. 89	4. 06
B / C	3. 43	3. 45	3. 37	3. 48
ピーク位置				
Phe nm	257. 84	257. 84	257. 87	257. 84
Tyr－Trp nm	283. 28	283. 24	283. 34	283. 21
Trp nm	290. 78	290. 78	290. 78	290. 81
pH	6. 5	6. 5	7. 0	7. 0
CaCl ₂	－	9 mM	－	9 mM

30

40

【 0 0 1 6 】

50

【表 5】

表5－F8－I、F8－J、F8－K及びF8－L製剤の2dUVデータ

	F8－I(濃縮)	F8－J(濃縮)	F8－K(濃縮)	F8－L(濃縮)
ピーク比				
A'／B	1. 08	1. 09	1. 09	1. 10
A'／C	3. 68	3. 70	3. 64	3. 63
B／C	3. 40	3. 40	3. 34	3. 30
ピーク位置				
Phe nm	257. 84	257. 84	257. 81	257. 84
Tyr－Trp nm	283. 50	283. 56	283. 47	283. 47
Trp nm	290. 81	290. 81	290. 81	290. 81
pH	6. 5	6. 5	7. 0	7. 0
CaCl ₂	－	9 mM	－	9 mM

10

20

【 0 0 1 7 】

実施例 4

実施例 4 は、添加剤として塩化カルシウムを含有する製剤中又は塩化カルシウム非含有製剤中における r F V I I I の安定性プロファイルを示すものである。凍結乾燥した製剤を加速温度（40 ）で保存することにより評価を行った。

【 0 0 1 8 】

図 6 及び図 7 は、それぞれ pH 6 . 5 及び pH 7 . 0 のスクロース含有製剤における r F V I I I の安定性プロファイルを示すものである。塩化カルシウム含有製剤中及び塩化カルシウム非含有製剤中の F V I I I の活性は、保存期間において互いに似通った形の低下を示す。図 8 は、カルシウムフリー製剤を 2 ～ 8 で 8 週間保存した後も第 V I I I 因子活性の有意な低下が認められなかったことを示している。図 9 は、塩化カルシウム含有 r F V I I I 製剤及び塩化カルシウム非含有 r F V I I I 製剤の安定性を比較したものである。塩化カルシウム含有製剤は市販の第 V I I I 因子製剤である。

30

【 0 0 1 9 】

上の実施例は本発明の例示であり、当業者であれば種々の変形例を想起すると理解されたい。従って、本発明の範囲は添付の請求項によってのみ限定される。

【図 1 A】

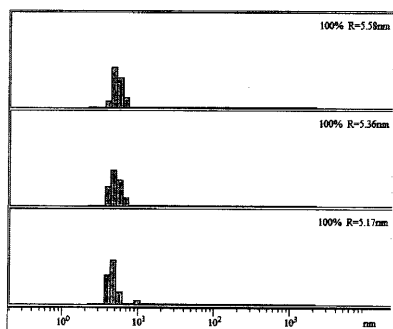


FIGURE 1A

【図 1 B】

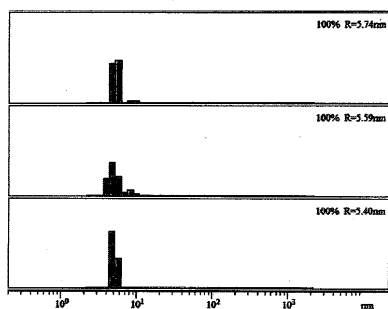


FIGURE 1B

【図 2 A】

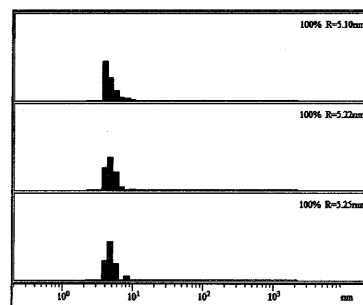


FIGURE 2A

【図 2 B】

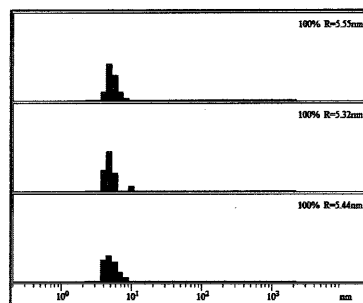


Figure 2B

【図 3 A】

A

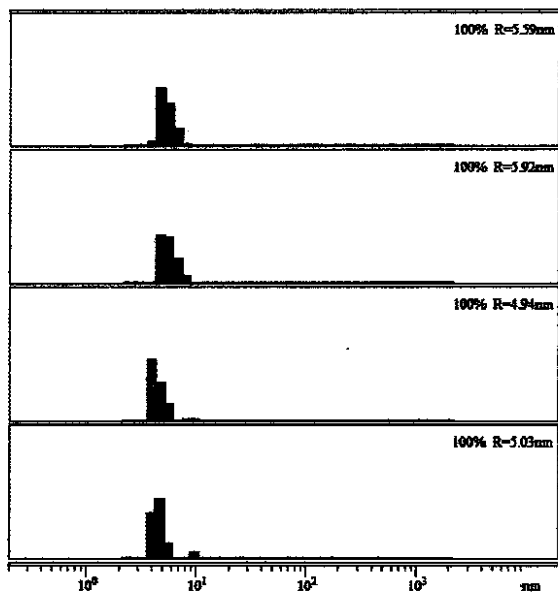


FIGURE 3A

【図 3 B】

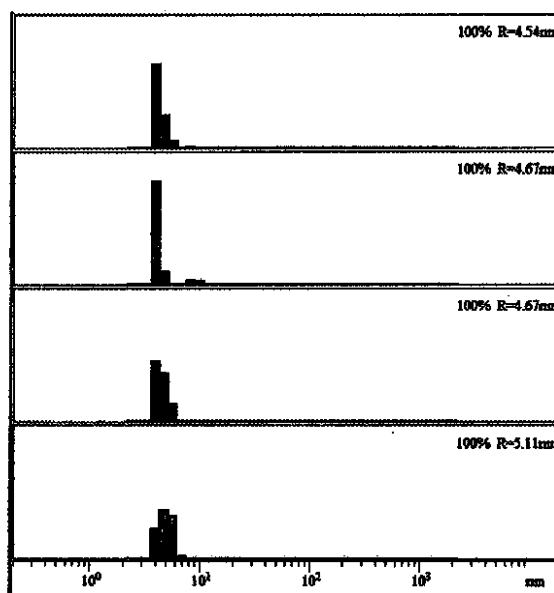


Figure 3B

【 図 4 】

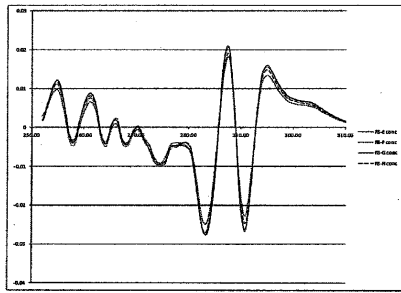


Figure 4

【 図 5 】

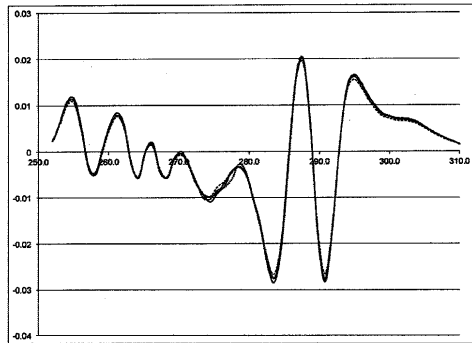


Figure 5

【 図 6 】

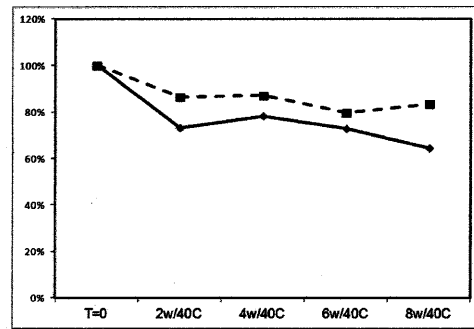


Figure 6

【 図 7 】

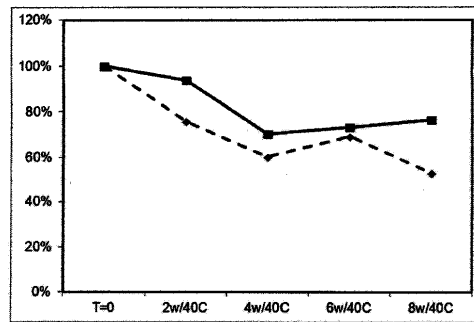


Figure 7

【 図 8 】

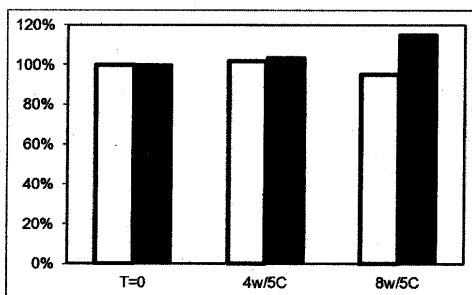


Figure 8

【 図 9 】

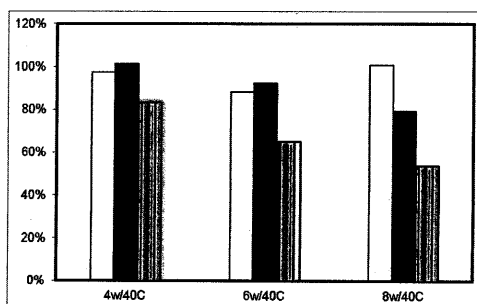


Figure 9

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/BR15/00045

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61P 7/04; A61K 47/34 (2015.01) CPC - A61K 47/02, 47/26 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) IPC(8): A61P 7/04; A61K 47/34 (2015.01) CPC: A61K 47/02, 47/26 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) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); ProQuest; Scifinder; Google/Google Scholar; KEYWORDS: factor viii, sugar, stable, NaCl, sucrose, lyophilized, water, calcium, Ca2+		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2013/0184216 A1 (BAXTER INTERNATIONAL INC.) 18 July 2013; paragraphs [0013]-[0015], [0021], [0039], [0041]-[0042], [0066]	1-2, 3/1-2
Y	CZ 290342 B6 (GENETICS INSTITUTE INC.) 17 July 2002; see English translation; paragraph [0039]	1-2, 3/1-2
Y	US 5,763,401 A (NAYAR, R) 09 June 1998; abstract	1-2, 3/1-2
A	US 6,887,852 B1 (PAIK, SH et al.) 03 May 2005; entire document	1-2, 3/1-2
A	US 5,874,408 A (NAYAR, R) 23 February 1999; entire document	1-2, 3/1-2
A	US 6,599,724 B1 (MIKAELSSON, M et al.) 29 July 2003; entire document	1-2, 3/1-2
☐ 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 September 2015 (03.09.2015)		Date of mailing of the international search report 06 OCT 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 P 7/04 (2006.01) A 6 1 P 7/04

(81) 指定国 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, 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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ナヤール, ラジヴ

ブラジル連邦共和国サンパウロ州, バルエリ 0 6 4 5 4 - 0 5 0, アルファヴィル, エド・ムラーノ, アラメダ・グラジャウー, 1 2 9, デーシマ・オイターヴァ・アンダール, サラ・1 8 0 4

F ターム (参考) 4C076 AA12 AA29 BB11 CC14 DD35Q DD60Q DD67Q FF36 GG45 GG47
 4C084 AA02 AA03 BA44 CA36 DC15 MA05 MA17 MA44 MA66 NA03
 ZA531 ZA532