

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-513039
(P2024-513039A)

(43)公表日 令和6年3月21日(2024.3.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	D	4 C 0 7 6
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	Z N A	4 C 0 8 5
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06		4 H 0 4 5
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00		
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全45頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-560534(P2023-560534)			(71)出願人	512302005
(86)(22)出願日	令和4年4月1日(2022.4.1)				ワンネス・バイオテック・カンパニー・
(85)翻訳文提出日	令和5年9月29日(2023.9.29)				リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/084711				ONENESS BIOTECH CO.
(87)国際公開番号	WO2022/206938				, LTD
(87)国際公開日	令和4年10月6日(2022.10.6)				台湾106タイペイ・シティ、ダアン・
(31)優先権主張番号	63/170,042				ディストリクト、シンイ・ロード、セク
(32)優先日	令和3年4月2日(2021.4.2)				ション4、ナンバー236、11フロア
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			(74)代理人	100145403
					弁理士 山尾 憲人
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA			(74)代理人	100156144
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(				弁理士 落合 康
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A			(74)代理人	100103230
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR				弁理士 高山 裕貢
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,			(72)発明者	チェン, ニエンイー
	最終頁に続く				最終頁に続く

(54)【発明の名称】 高濃度の抗体製剤

(57)【要約】
高濃度の抗体製剤は、約120～200mg／mlの濃度の抗体と、約5～15mMの濃度のヒスチジン緩衝剤と、約1～1.5％（w／v）の濃度のアミノ酸と、約50～100mMの濃度の塩化ナトリウムなどの張度調節剤と、約0.005～0.02％（w／v）の濃度のポリソルベート80などの非イオン性界面活性剤とを含む。一部の例では、該高濃度の抗体製剤は、約5.5～6.5のpHを有し得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗体製剤であって、

(a) 約 120～200 mg/ml の濃度で膜結合型 IgE の CεmX ドメインに結合する抗体と、

(b) 約 5～15 mM の濃度のヒスチジンと、

(c) 約 1～3.0 % (w/v) の濃度のアミノ酸（ここで、アミノ酸がアルギニンまたはスレオニン）と、

(d) 約 50～100 mM の濃度の塩化ナトリウムと、

(e) 約 0.005～0.02 % の濃度のポリソルベート 80 と、

を含み、

ここで、前記抗体製剤は、約 5.5～6.5 の pH を有する、前記抗体製剤。

【請求項 2】

前記製剤は、約 150 mg/ml の前記抗体、約 10 mM の前記ヒスチジン、約 1.25 % の前記アミノ酸、約 75 mM の前記塩化ナトリウム、及び約 0.01 % の前記ポリソルベート 80 を含む、請求項 1 に記載の抗体製剤。

【請求項 3】

前記アミノ酸は、アルギニンであり、前記抗体製剤の pH は、約 6.0～6.5 である、請求項 1 または 2 に記載の抗体製剤。

【請求項 4】

前記アミノ酸は、スレオニンであり、前記抗体製剤の pH は、約 6.0 である、請求項 1 または 2 に記載の抗体製剤。

【請求項 5】

前記抗体製剤は、(a)～(e) から本質的になる、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の抗体製剤。

【請求項 6】

前記抗体製剤には、糖または糖アルコールベースの安定剤を含まない、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の抗体製剤。

【請求項 7】

前記糖または糖アルコールベースの安定剤は、スクロース、ソルビトール、またはトレハロースである、請求項 6 に記載の抗体製剤。

【請求項 8】

膜結合型 IgE の前記 CεmX ドメインに結合する前記抗体は、抗体 FB825 と同じ重鎖相補性決定領域 (CDR)、及び／または抗体 FB825 と同じ軽鎖相補性決定領域 (CDR) を含む、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の抗体製剤。

【請求項 9】

前記抗体は、ヒト抗体またはヒト化抗体である、請求項 8 に記載の抗体製剤。

【請求項 10】

前記抗体は、完全長抗体である、請求項 8 または 9 に記載の抗体製剤。

【請求項 11】

前記抗体は、配列番号 2、配列番号 8、または配列番号 9 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 (VH)、及び配列番号 3 または配列番号 10 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 (VL) を含む、請求項 8～10 のいずれか 1 項に記載の抗体製剤。

【請求項 12】

前記抗体は、配列番号 9 の VH 及び配列番号 10 の VL を含む、請求項 11 に記載の抗体製剤。

【請求項 13】

前記抗体は、IgG1 分子である、請求項 8～12 のいずれか 1 項に記載の抗体製剤。

【請求項 14】

前記抗体は、配列番号 4 または配列番号 11 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号

10

20

30

40

50

5 または配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 3 に記載の抗体製剤。

【請求項 1 5】

請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体製剤を含む、プレフィルドシリンジ。

【請求項 1 6】

前記プレフィルドシリンジ中の前記抗体製剤の量は、約 1 ～ 2 m l である、請求項 1 5 に記載のプレフィルドシリンジ。

【請求項 1 7】

免疫グロブリン E (I g E) に関連する疾患を治療するための方法であって、前記方法は、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体製剤の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 1 8】

前記対象は、前記抗体製剤を 1 回投与される、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記対象は、前記抗体製剤を少なくとも 2 回投与され、2 回の連続投与は、少なくとも 3 か月の間隔をあけて行う、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記抗体製剤は、皮下投与される、請求項 1 7 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記対象は、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、または高 I g E 症候群を有するか、有する疑いのあるヒト患者である、請求項 1 7 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記ヒト患者は、アトピー性皮膚炎を有し、必要に応じて前記ヒト患者は血清 I g G 4 レベルが低い、請求項 2 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本願は、2 0 2 1 年 4 月 2 日に提出された米国仮出願第 6 3 / 1 7 0 , 0 4 2 号の出願日の利益を主張し、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0 0 0 2】

高濃度の組み換えタンパク質及びモノクローナル抗体などの生体分子を含む製剤は、通常、皮下注射などの特定の薬物送達経路に必要である。特定の抗体医薬品用に高濃度の抗体製剤が開発されているが、不可逆凝集、不可逆沈殿、及び／または高粘度など、高濃度の抗体製剤（例えば、 $> 1 0 0 \text{ mg} / \text{ml}$ ）を製造することは依然として困難である。

【発明の概要】

【0 0 0 3】

本開示は、少なくとも部分的に、様々な条件下及び 2 年間の保存期間にわたる優れた安定性及び優れた注入性を示す高濃度の抗体製剤の開発に基づいている。

【0 0 0 4】

従って、本開示の一態様は、(a) 約 $1 2 0 \sim 2 0 0 \text{ mg} / \text{ml}$ の濃度で膜結合型 I g E の C ϵ m X ドメインに結合する抗体、(b) 約 $5 \sim 1 5 \text{ mM}$ の濃度のヒスチジン、(c) 約 $1 \sim 3 . 0 \% (\text{w} / \text{v})$ の濃度のアミノ酸（ここで、アミノ酸がアルギニンまたはスレオニン）、(d) 約 $5 0 \sim 1 0 0 \text{ mM}$ の濃度の塩化ナトリウム、及び (e) 約 $0 . 0 0 5 \sim 0 . 0 2 \%$ の濃度のポリソルベート 8 0 を含む、抗体製剤を特徴とする。このような抗体製剤は、約 $5 . 5 \sim 6 . 5$ の pH を有し得る。いくつかの実施形態では、抗体製剤は、(a) ～ (e) の成分から本質的になる。この他にも、または加えて、抗体製剤には、糖または糖アルコールベースの安定剤を含まない。その例は、スクロース、ソルビトール、またはトレハロースを含む。

10

20

30

40

50

【0005】

いくつかの実施形態では、抗体製剤は、約150mg/mlの抗体、約10mMのヒスチジン、約1.25%のアミノ酸、約75mMの塩化ナトリウム、及び約0.01%のポリソルベート80を含み得る。いくつかの例では、抗体製剤中のアミノ酸は、アルギニンであり得、抗体製剤のpHは、約6.0~6.5である。別の例では、抗体製剤中のアミノ酸は、スレオニンであり、抗体製剤のpHは、約6.0である。

【0006】

本明細書に開示される抗体製剤のいずれかでは、そこに含まれる、膜結合型IgEのCεmXドメインに結合する抗体は、抗体FB825と同じ重鎖相補性決定領域(CDR)、及び／または抗体FB825と同じ軽鎖相補性決定領域(CDR)を含み得る。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト抗体またはヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、完全長抗体である。

【0007】

いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号2、配列番号8、または配列番号9のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域(VH)、及び配列番号3または配列番号10のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域(VL)を含む。いくつかの例では、抗体は、配列番号9のVH、及び配列番号10のVLを含む。いくつかの例では、抗体は、IgG1分子である。特定の例では、抗体は、配列番号4または配列番号11のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号5または配列番号12のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0008】

他の態様では、本明細書に提供されるのは、本明細書に開示される高濃度の抗体製剤のいずれかを含むプレフィルドシリンジである。いくつかの実施形態では、プレフィルドシリンジ中の抗体製剤の量は、約1~2mlである。

【0009】

更に、他の態様では、本開示は、免疫グロブリンE(IgE)に関連する疾患を治療するための方法の特徴とし、該方法は、本明細書に開示されるいずれかの抗体製剤の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、抗体製剤を1回投与される。いくつかの実施形態では、対象は、抗体製剤を少なくとも2回投与される。一部の例では、2回の連続用量は、少なくとも3か月の間隔をあけて対象に投与される。本明細書に開示されるいずれの方法においても、抗体製剤は、皮下投与される。

【0010】

いくつかの実施形態では、対象は、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、または高IgE症候群を有するか、有する疑いのあるヒト患者である。いくつかの例では、ヒト患者は、アトピー性皮膚炎を有する。

【0011】

また、本明細書に開示されるものなどの免疫グロブリンE(IgE)に関連する疾患を治療するための本明細書に開示される抗体製剤のいずれか、及び標的疾患を治療するための薬剤を製造するための抗体製剤の使用も本開示の範囲内である。

【0012】

本発明の1つ以上の実施形態の詳細は、以下で説明される。本発明の他の特徴または利点は、以下の図面及びいくつかの実施形態の詳細な説明、また添付の特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0013】

アレルギーを発症するリスクが高いアトピー性のヒトでは、循環系内のIgE濃度が、例えば、正常レベルより少なくとも10倍高いレベルに上昇する可能性がある。アレルギー特異的IgE抗体の濃度は、臨床症状と密接に関連し、アレルギー疾患患者では、健康なヒトに比べて1000倍以上高くなる可能性がある。免疫グロブリンEは、好塩基球、マスト細胞、活性化好酸球などのエフェクター細胞が発現する高親和性IgE受容体Fc

10

20

30

40

50

ϵ R I を占有することにより、エフェクター細胞を感作する。I 型過敏症では、アレルゲンが F c ϵ R I に結合した I g E 分子を架橋し、その後、エフェクター細胞の脱顆粒を引き起こし、ヒスタミン及びロイコトリエンなどの炎症誘発性メディエーターを放出する。メディエーター関連のアレルギー症状を引き起こす I g E 媒介アレルギー経路は、局所的または全身的に免疫活動を引き起こす。好塩基球及びマスト細胞はまた、広範囲の炎症性サイトカイン及びケモカインを放出し、それらは、臨床症状を直接引き起こすだけでなく、様々な種類の細胞を活性化して動員し、炎症状態を増大させる。従って、抗 I g E 療法は、I g E 媒介経路と炎症状態との両方を軽減することができる。

【0014】

I g E 関連アレルギー疾患を治療するために、複数の抗 I g E 抗体が開発されている。ただし、非静脈内注入経路を介して、例えば、皮下注射を介してそのような抗体を送達するための高濃度の抗体製剤を開発することは依然として困難である。

【0015】

本開示は、少なくとも部分的に、例示的な抗 I g E 抗体 (F B 8 2 5) を含む高濃度の抗体製剤の開発に基づいており、それは、様々な条件下及び2年間の保存期間にわたる優れた安定性を示し、優れた注入性も示す。従って、本明細書は、I g E 関連アレルギー疾患を治療するための高濃度の抗体製剤及びその使用を提供する。

【0016】

I. 高濃度の抗体製剤

いくつかの態様では、本明細書に提供されるのは、本明細書で開示される抗 I g E 抗体のいずれかを含む高濃度の抗体製剤である。本明細書で使用される場合、「高濃度の製剤」は、少なくとも100mg/mlの濃度で抗体などの生体分子を含む製剤を指す。高濃度の抗体製剤は、抗 I g E 抗体に加えて、適切な緩衝剤、適切なアミノ酸賦形剤、適切な張度調節剤、及び適切な非イオン性界面活性剤を含み得る。このような高濃度の抗体製剤は、約5.5~6.5のpHを有し得る。

【0017】

本明細書に開示される高濃度の抗体製剤は、以下の優れた特徴のうちの1つ以上を有し得る。(a) 攪拌 (例えば、室温で4時間)、凍結/解凍 (例えば、連続5サイクル以上)、UV 光照射などの条件下で安定であり、(b) 短期保存 (例えば、40℃で8週間、45℃で2週間、及び/または55℃で1週間) 及び/または長期保存 (例えば、様々な温度条件下で2年間) でも安定であり、(c) 濁度 (例えば、 $A_{650} < 0.01$ 、例えば、約0.006~0.008)、オスモル濃度 (例えば、等張、約300mOsm)、粘度、及び/または注入性 (例えば、1mlの製剤を5~10秒間で排出するには、2lbf未満が必要、または3~5lbfを使用して1mlの製剤を送達するには、5秒間未満が必要) などの適切な物理的特徴。一部の例では、安定性は、日常的实施及び/または以下の実施例に提供される開示に従って、SEC-HPLCで分析した場合のメインピーク、低分子量ピーク、及び/または高分子量ピークの変化率、ならびにSCX-HPLCで分析した場合のメインピーク、酸性ピーク、塩基性ピークの変化率によって示される。

【0018】

A. 膜結合型 I g E の C ϵ m X ドメインに結合可能な抗体

一部の例では、本明細書に開示される高濃度の抗体製剤中の抗 I g E 抗体は、膜結合型 I g E 分子の C ϵ m X ドメインに結合する抗体であり得る。C ϵ m X は、ヒト膜結合型 ϵ 鎖 (m ϵ) の CH4 ドメインと C 末端膜固定セグメントとの間に位置する52アミノ酸のセグメントである。ヒト m I g E の例示的な C ϵ m X フラグメントのアミノ酸配列を以下に提供する (配列番号6)。

GLAGGSAQSQRAPDRVLC HSGQQQGLPRAAGGSVPHP
RCHCGAGRADWPGPP

【0019】

本明細書に記載の抗体は、m I g E、例えば、B細胞の表面に発現されるm I g E の C

10

20

30

40

50

$\epsilon m X$ ドメインに結合することができる。このような抗体は、例えば、抗体依存性細胞傷害性及び／または細胞アポトーシスを介して、 $m I g E$ を発現する B 細胞の細胞死を誘導し、それによって B 細胞を除去し、遊離 $I g E$ の産生の減少をもたらす可能性がある。従って、本明細書に記載の抗 $C \epsilon m X$ 抗体は、該抗体で治療される対象（例えば、ヒト患者）における総 $I g E$ のレベルを低下させることができる。

【0020】

抗体（複数形で同義で用いられる）は、免疫グロブリン分子の可変領域に位置する少なくとも 1 種の抗原認識部位を介して、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、及びポリペプチドなどの標的に特異的に結合することができる免疫グロブリン分子である。本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、インタクト（即ち、完全長）なポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体だけではなく、その抗原結合フラグメント（例えば、 $F a b$ 、 $F a b'$ 、 $F(a b')_2$ 、 $F v$ など）、一本鎖（ $s c F v$ ）、その変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、ヒト化抗体、キメラ抗体、ディアボディ、線状抗体、一本鎖抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ならびに、抗体のグリコシル化変異体、抗体のアミノ酸配列変異体、及び共有結合修飾抗体を含む、所望の特異性の抗原認識部位を含む免疫グロブリン分子の任意の他の修飾形態もまた包含する。抗体としては、 $I g D$ 、 $I g E$ 、 $I g G$ 、 $I g A$ 、または $I g M$ （もしくはそのサブクラス）などの任意のクラスの抗体が挙げられ、抗体は、任意の特定のクラスのものである必要はない。抗体の重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンを異なるクラスへと割り当てることができる。5 種の主なクラスの免疫グロブリン（ $I g A$ 、 $I g D$ 、 $I g E$ 、 $I g G$ 、及び $I g M$ ）が存在しており、これらのうちの数種を、サブクラス（アイソタイプ）、例えば、 $I g G 1$ 、 $I g G 2$ 、 $I g G 3$ 、 $I g G 4$ 、 $I g A 1$ 、及び $I g A 2$ へと更に分類することができる。異なるクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常ドメインはそれぞれ、アルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、及びミューと呼ばれている。異なるクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造及び三次元構造は周知である。

【0021】

本明細書に記載の方法で使用される抗体は、マウス、ラット、ヒト、または他の任意の起源（キメラ抗体もしくはヒト化抗体を含む）であり得る。

【0022】

本明細書に記載の抗体のいずれかは、モノクローナルまたはポリクローナルのいずれかであり得る。「モノクローナル抗体」は、同種抗体の集団を指し、「ポリクローナル抗体」は、異種抗体の集団を指す。それら 2 つの用語は、抗体の供給源または抗体の作製方法を限定しない。

【0023】

一例では、本明細書に記載の方法に使用される抗体は、ヒト化抗体である。ヒト化抗体とは、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含有する、特定のキメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖、またはその抗原結合フラグメントである、非ヒト（例えば、マウス）抗体の形態を指す。多くの場合、ヒト化抗体は、レシピエントの相補性決定領域（ $C D R$ ）に由来する残基が、所望の特異性、親和性、及び性能を有するマウス、ラット、またはウサギなどの非ヒト種（ドナー抗体）の $C D R$ に由来する残基によって置き換えられるヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。一部の例では、ヒト免疫グロブリンの $F v$ フレームワーク領域（ $F R$ ）残基は、対応する非ヒト残基によって置き換えられている。更に、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にも、導入した $C D R$ 配列またはフレームワーク配列にも存在していないが、抗体性能を更に改良及び最適化するために含ませる残基を含んでいてもよい。一般的に、ヒト化抗体は、全てまたはほぼ全ての $C D R$ 領域が非ヒト免疫グロブリンの $C D R$ 領域に対応し、全てまたはほぼ全ての $F R$ 領域がヒト免疫グロブリンコンセンサス配列の $F R$ 領域である、少なくとも 1 つの、通常は 2 つの可変ドメインのほぼ全てを含む。ヒト化抗体はまた、最適には、免疫グロブリン定常領域またはドメイン（ $F c$ ）の少なくとも一部（典型的には、ヒト免疫グロブリンのもの）を含む。抗体は、 $W O 9 9 / 5 8 5 7 2$ に記載されるように修飾された $F c$ 領域を有し得る。ヒ

ト化抗体の他の形態は、元の抗体を基準として変化させた1つ以上のCDR（1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ）を有し、それらはまた、元の抗体の1つ以上のCDR「に由来する」1つ以上のCDRと呼ばれる。ヒト化抗体はまた、親和性成熟を伴っていてもよい。

【0024】

別の例では、本明細書に記載の抗体は、ヒト抗体に由来する重鎖定常領域及び軽鎖定常領域を含んでいてもよいキメラ抗体である。キメラ抗体は、第1の種に由来する可変領域または可変領域の一部、及び第2の種に由来する定常領域を有する抗体を指す。典型的には、それらのキメラ抗体では、軽鎖と重鎖の両方の可変領域は、1種の哺乳動物（例えば、マウス、ウサギ、及びラットなどの非ヒト哺乳動物）に由来する抗体の可変領域を模倣するが、定常部分は、ヒトなどの別の哺乳動物に由来する抗体の配列に相同である。いくつかの実施形態では、アミノ酸修飾を、可変領域及び／または定常領域で行うことができる。

10

【0025】

いくつかの例では、本明細書に開示される抗体は、B細胞の表面に発現し得る膜結合型IgEのCεmXドメインに特異的に結合する。標的またはエпитープに「特異的に結合する」（本明細書では互換的に使用される）抗体は、当技術分野でよく理解される用語であり、そのような特異的結合を決定する方法も当技術分野で周知である。分子が、別の標的に比べて、特定の標的抗原とより頻繁に、より迅速に、より長い期間、及び／またはより高い親和性で反応または結合する場合、その分子は、「特異的結合」を示すと言われる。抗体は、他の物質に結合するよりも高い親和性、結合力で、より容易に、及び／またはより長い期間で結合する場合、標的抗原に「特異的に結合する」。例えば、CεmXドメインエпитープに特異的に（または優先的に）結合する抗体は、他のCεmXドメインエпитープまたは非CεmXドメインエпитープに結合するよりも、より高い親和性、結合力で、より容易に、及び／またはより長い期間でそのCεmXドメインエпитープに結合するものである。この定義を読むことによって、例えば、第1の標的抗原に特異的に結合する抗体が第2の標的抗原に特異的または優先的に結合する場合もあればしない場合もあることが理解される。従って、「特異的結合」または「優先的結合」は、必ずしも排他的結合を（含み得るが）必要とするものではない。通常、必ずしもではないが、結合への言及は、優先的結合を指す。

20

30

【0026】

本明細書に記載の抗CεmX抗体の結合親和性は、約100nM未満、例えば、約50nM未満、約10nM、約1nM、約500pM、約100pM、または約50pM～約2pMのいずれかであり得る。結合親和性は、KDまたは解離定数で表すことができ、結合親和性の増加は、KDの減少に対応する。CεmXに対する抗体の結合親和性を決定する1つの方法は、抗体の単官能性Fabフラグメントの結合親和性を測定することである。単官能性Fabフラグメントを取得するために、抗体（IgGなど）をパパインで切断するか、組み換えによって発現させることができる。抗体の抗CεmX Fabフラグメントの親和性は、表面プラズモン共鳴（BIAcore3000TM表面プラズモン共鳴（SPR）システム、BIAcore, INC, Piscaway N. J.）によって決定することができる。動力学的結合速度（kon）及び動力学的解離速度（koff）（通常、25℃で測定）を取得し、平衡解離定数（KD）値をkoff/konとして計算する。

40

【0027】

いくつかの実施形態では、該抗体は、ヒトIgEのCεmXドメインに結合するが、別の哺乳動物種のIgEに有意には結合しない。いくつかの実施形態では、該抗体は、ヒトIgEだけでなく、別の哺乳動物種由来の1つ以上のIgEにも結合する。該抗体が結合するエпитープ（複数可）は、連続的でも不連続的でもよい。

【0028】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗CεmX抗体は、CεmXドメインのN

50

末端部分、例えば、GLAGGSAQSQRAPDRV L（配列番号1）またはGLAGGSAQSQRA（配列番号7）に結合する。このような抗体は、抗体FB825と同じ重鎖及び／または軽鎖CDRを有し得る。米国特許出願第8,460,664号も参照（それに含まれる関連の開示は、参照により本明細書に組み込まれる）。抗CεmX抗体は、ヒト化抗体であり得る。いくつかの例では、本明細書に記載の方法で使用する抗CεmX抗体は、FB825またはその機能的変異体である。米国特許出願第8,460,664号及びUS20200297815も参照（それらに含まれる関連の開示は、参照により本明細書に組み込まれる）。

【0029】

同じV_H及び／またはV_L CDRを有する2つの抗体は、同じアプローチで測定した場合、それらのCDRが同じであることを意味する（例えば、当技術分野で既知のKabattアプローチ、Chothiaアプローチ、AbMアプローチ、Contactアプローチ、またはIMGTアプローチ。例えば、bioinf.org.uk/abs/を参照）。

【0030】

FB825の機能的変異体（同等物）は、FB825と本質的に同じエピトープ結合特異性を有し、mIgEを発現するB細胞を除去して対象における総IgEレベルを低下させる活性を含む、FB825と実質的に同様の生物活性を示す。いくつかの実施形態では、FB825の機能的変異体は、CDRまたはCDR全体における同じ特異性決定残基など、抗原結合に関与するFB825と同じ領域／残基を含有する。別の実施形態では、FB825の機能的変異体は、FB825の対応するV_H CDRと少なくとも75%（例えば、80%、85%、90%、95%、または98%）同一のV_H CDR1、V_H CDR2、及びV_H CDR3を含むV_H鎖と、FB825の対応するV_H CDRと少なくとも75%（例えば、80%、85%、90%、95%、または98%）同一のV_L CDR1、V_L CDR2、及びV_L CDR3を含むV_L鎖とを含む。例えば、FB825の機能的変異体は、FB825のV_H CDRと比べて、V_H CDR領域（V_H CDR1、CDR2、及び／またはCDR3の合計）に最大5個（例えば、1、2、3、4、または5個）のアミノ酸残基変異を含むV_H鎖、及び／またはFB825のV_H CDRと比べて、V_L CDR領域（V_L CDR1、CDR2、及び／またはCDR3の合計）に最大5個（例えば、1、2、3、4、または5個）のアミノ酸残基変異を含むV_L鎖を含む。

【0031】

あるいは、FB825の機能的変異体は、FB825のV_H鎖と少なくとも75%（例えば、80%、85%、90%、95%、または98%）同一のV_H鎖、及びFB825のV_L鎖と少なくとも75%（例えば、80%、85%、90%、95%、または98%）同一のV_L鎖を含む。アミノ酸配列の変異は、V_H及び／またはV_Lフレームワーク領域のうちの1つ以上でのみ発生する可能性がある。

【0032】

2つのアミノ酸配列の「パーセント同一性」は、Karlin and Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-68, 1990のアルゴリズム（Karlin and Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-77, 1993のように変更）を使用して測定される。このようなアルゴリズムは、Altschul, et al. J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990のNBLASTプログラム及びXBLASTプログラム（バージョン2.0）に組み込まれる。XBLASTプログラム、スコア=50、ワード長=3でBLASTタンパク質検索を実行して、目的のタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を取得することができる。2つの配列間にギャップが存在する場合、Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402, 1997に記載されるように、Gapped BLASTを利用することができる。BLASTプログラム及びGapped BLASTプログラムが利用され

10

20

30

40

50

る場合、対応するプログラム（例えば、XBLAST及びNBLAST）のデフォルトパラメータを使用することができる。

【0033】

この他にも、または加えて、アミノ酸残基のバリエーションは、保存的アミノ酸残基置換であり得る。本明細書で使用される場合、「保存的アミノ酸置換」とは、アミノ酸置換が生じたタンパク質における相対的な電荷またはサイズの特徴を変化させないアミノ酸置換を指す。当業者に周知のポリペプチド配列を変化させるための方法、例えば、このような方法を集めた参考文献、例えば、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook, et al., eds., Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1989, またはCurrent Protocols in Molecular Biology, F. M. Ausubel, et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., New Yorkに記載の方法などに従って、バリエーションを調製することができる。アミノ酸の保存的置換としては、以下のグループ内のアミノ酸内で生じた置換が挙げられる。(a) M、I、L、V、(b) F、Y、W、(c) K、R、H、(d) A、G、(e) S、T、(f) Q、N、及び(g) E、D。

10

【0034】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される治療方法で使用するための抗CεmX抗体は、以下の重鎖可変領域のうちの1つを有し得る（Kabatt定義に従うCDRは太字で下線が引かれる。配列番号13～15は、それぞれ重鎖CDR1～3である）。

20

【化1】

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGSISYSGITGYNPSL
KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMGYDGLAYWGQGLTVTVSS（配列番号2）

【化2】

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWMISISYSGITGYNPSL
KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMGYDGLAYWGQGLTVTVSS（配列番号8）

30

【化3】

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGSISYSGITGYNPSL
KSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMGYDGLAYWGQGLTVTVSS（配列番号9）

【0035】

この他にも、または加えて、本明細書に開示される治療方法で使用するための抗CεmX抗体は、以下の軽鎖可変領域のうちの1つを有し得る（Kabatt定義に従うCDRは太字で下線が引かれる。配列番号16～18は、それぞれ軽鎖CDR1～3である）。

40

【化4】

DIVMTQTPLSLSVTPGPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQQLLIYKVSNRFSGVP
DRFSGSGSGTEFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPPTFGGGTKVEIKR（配列番号3）

50

【化 5】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPPTFGGGTKVEIKR (配列番号 10)

【0036】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 I g E 抗体のいずれかの重鎖は、重鎖定常領域 (C H) またはその一部 (例えば、C H 1、C H 2、C H 3、もしくはそれらの組み合わせ) を更に含み得る。重鎖定常領域は、ヒト、マウス、ラット、またはウサギなどの任意の適切な起源であり得る。いくつかの例では、重鎖定常領域は、ヒト起源である。この他にも、または加えて、抗 I g E 抗体の軽鎖は、軽鎖定常領域 (C L) を更に含み得、それは、当技術分野で周知の任意の C L、例えば、ヒト軽鎖定常領域であり得る。いくつかの例では、C L は、カッパ軽鎖である。別の例では、C L は、ラムダ軽鎖である。抗体の重鎖及び軽鎖の定常領域は、当技術分野で周知であり、例えば、I M G T データベース ([www. imgt. org](http://www.imgt.org)) または [www. vbase2. org / vbstat. php](http://www.vbase2.org/vbstat.php) で提供されるものであり、これらは両方とも参照により本明細書に組み込まれる。

【0037】

一部の例では、抗 I g E 抗体は、F B 8 2 5 であり、それは、以下に提供される重鎖及び軽鎖を有する I g G 1 分子であり、それぞれ配列番号 2 の V_H 及び配列番号 3 の V_L を含む。完全長形式の F B 8 2 5 の重鎖 (上) 及び軽鎖 (下) のアミノ酸配列を以下に示す (イタリック体の N 末端シグナルペプチド配列を含む)。

【化 6】

MEFGLSWLFLVAILKGVQCQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIQPPGKGLEWIGS
ISYSGITGYNPSLKRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMGYDGLAYWGQGTLLTVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 11)

【化 7】

MRVPAQLLGLLLLWLPGARCDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQ
LLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFENRGE (配列番号 12)

【0038】

配列番号 4 は、F B 8 2 5 の成熟重鎖のアミノ酸配列を表し (N 末端シグナルペプチド配列を含まない)、配列番号 5 は、F B 8 2 5 の成熟軽鎖のアミノ酸配列を表す (N 末端シグナルペプチド配列を含まない)。

【0039】

いくつかの例では、F B 8 2 5 抗体は、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含み得る。あるいは、F B 8 2 5 の重鎖及び／または軽鎖は、N 末端シグナルペプチド、例えば、上記のものを含み得る。一部の例では、F B 8 2 5 抗体は、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 12 のアミノ酸配

列を含む軽鎖とを含み得る。

【0040】

B. 抗体の調製

本明細書に記載の膜結合型IgEのCεmXドメインに結合できる抗体は、当技術分野で公知の任意の方法によって作製することができる。例えば、Harlow and Lane, (1988) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New Yorkを参照のこと。

【0041】

いくつかの実施形態では、標的抗原（例えば、ヒトmIgEなどのmIgEのCεmXドメイン）に特異的な抗体は、従来のハイブリドーマ技術によって作製することができる。必要に応じて、目的の抗体（モノクローナルまたはポリクローナル）（例えば、ハイブリドーマによって産生される）の配列を決定することができ、次に、ポリヌクレオチド配列を発現または増殖のためにベクターにクローニングすることができる。目的の抗体をコードする配列は、宿主細胞内のベクター内に維持され、その後、宿主細胞を増殖させ、将来の使用のために凍結することができる。また、ポリヌクレオチド配列は、抗体を「ヒト化」するため、または抗体の親和性（親和性成熟）もしくは他の特性を改善するための遺伝子操作に使用することができる。例えば、抗体がヒトの臨床試験及び治療に使用される場合、免疫反応を回避するために、定常領域は、ヒトの定常領域により類似するように調整することができる。標的抗原に対する親和性を高め、総IgEを減少させる効果を高めるために、抗体配列を遺伝子操作することが望ましい可能性がある。1つ以上のポリヌクレオチドの変更を抗体に加えても、標的抗原に対するその結合特異性を依然として維持できることは、当業者には明らかであろう。

【0042】

別の実施形態では、完全ヒト抗体は、特定のヒト免疫グロブリンタンパク質を発現するように操作された市販のマウスを使用して取得することができる。より望ましい（例えば、完全ヒト抗体）またはより強力な免疫応答を産生するように設計されたトランスジェニック動物も、ヒト化抗体もしくはヒト抗体の生成に使用され得る。このような技術の例としては、Amgen, Inc. (Fremont, Calif.) からのXenomouse RTM、ならびにMedarex, Inc. (Princeton, N. J.) からのHuMAb-Mouse RTM及びTC Mouse TMが挙げられる。また、抗体は、ファージディスプレイ技術によって組み換え的に作製することができる。例えば、米国特許第5,565,332号、同第5,580,717号、同第5,733,743号、及び同第6,265,150号、ならびにWinter et al., (1994) Annu. Rev. Immunol. 12:433-455を参照のこと。あるいは、ファージディスプレイ技術(McCafferty et al., (1990) Nature 348:552-553)を使用して、非免疫化ドナーからの免疫グロブリン可変(V)ドメイン遺伝子レパートリーから、ヒト抗体及び抗体フラグメントを生体外で産生することができる。

【0043】

インタクトな抗体の抗原結合フラグメント（完全長抗体）は、日常的な方法で調製することができる。例えば、F(ab')₂フラグメントは抗体分子のペプシン消化によって生成し、Fabフラグメントは、F(ab')₂フラグメントのジスルフィド架橋を還元することによって産生することができる。

【0044】

ヒト化抗体、キメラ抗体、一本鎖抗体、及び二重特異性抗体などの遺伝子操作された抗体は、例えば、従来の組み換え技術を介して産生することができる。一例では、標的抗原に特異的なモノクローナル抗体をコードするDNAは、従来の手順を使用して（例えば、モノクローナル抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合できるオリゴヌクレオチドプローブを使用して）、容易に単離及び配列決定することができる。ハイブリド

ーマ細胞は、そのようなDNAの好ましい供給源として機能する。単離されると、DNAは、1つ以上の発現ベクター内に配置され得、その後、免疫グロブリンタンパク質を産生しない宿主細胞、例えばE. coli細胞、サルCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、または骨髓腫細胞などにトランスフェクトされ、組み換え宿主細胞内でのモノクローナル抗体の合成が得られる。例えば、PCT公開第WO87/04462号を参照のこと。次いで、DNAは、例えば、相同なマウス配列の代わりにヒト重鎖及び軽鎖定常ドメインのコード配列を置換すること（Morrison et al., (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. 81:6851）、または非免疫グロブリンポリペプチドのコード配列の全部もしくは一部を免疫グロブリンコード配列に共有結合させることによって、修飾され得る。そのようにして、「キメラ」または「ハイブリッド」抗体などの遺伝子操作された抗体は、標的抗原の結合特異性を有するように調製され得る。

10

【0045】

「キメラ抗体」の産生のために開発された技術は、当技術分野で周知である。例えば、Morrison et al. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 6851、Neuberger et al. (1984) Nature 312, 604、及びTakeda et al. (1984) Nature 314:452を参照のこと。

【0046】

ヒト化抗体を構築する方法も当技術分野で周知である。例えば、Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:10029-10033 (1989)を参照のこと。一例では、親非ヒト抗体のV_H及びV_Lの可変領域は、当技術分野で既知の方法に従って三次元分子モデリング分析に供される。次に、正しいCDR構造の形成に重要であると予測されるフレームワークアミノ酸残基が、同じ分子モデリング分析を使用して同定される。同時に、親非ヒト抗体のアミノ酸配列と相同なアミノ酸配列を有するヒトV_H及びV_L鎖は、親V_H及びV_L配列を検索クエリとして使用して、任意の抗体遺伝子データベースから同定される。次に、ヒトV_H及びV_Lアクセプター遺伝子が選択される。

20

【0047】

選択されたヒトアクセプター遺伝子内のCDR領域は、親非ヒト抗体またはその機能的変異体からのCDR領域で置換することができる。必要に応じて、CDR領域との相互作用において重要であると予測される親鎖のフレームワーク領域内の残基（上記説明を参照）は、ヒトアクセプター遺伝子の対応する残基を置換するために使用され得る。

30

【0048】

あるいは、本明細書に記載の標的抗原に結合できる抗体（IgE分子またはそのフラグメント）は、日常的な実践によって適切な抗体ライブラリーから単離され得る。抗体ライブラリーは、日常的なスクリーニングプロセスによって標的抗原（例えば、ヒトIgE、例えばそのCεmXフラグメント）に結合するタンパク質を同定するために使用され得る。選択プロセスでは、ポリペプチド成分が標的抗原またはそのフラグメントでプローブされ、ポリペプチド成分が標的に結合する場合、抗体ライブラリーのメンバーは、典型的には支持体に保持されることで、同定される。保持されたディスプレイライブラリーのメンバーは、支持体から回収され、分析される。分析は、類似または異なる条件下での増幅及びその後の選択を含み得る。例えば、正の選択と負の選択を交互に行うことができる。分析は、ポリペプチド成分のアミノ酸配列の決定、及び詳細な特性評価のためのポリペプチド成分の精製を更に含み得る。

40

【0049】

ファージディスプレイ、酵母ディスプレイ、リボソームディスプレイ、または哺乳動物ディスプレイ技術を含む、本明細書に記載の標的抗原に結合できる抗体を同定及び単離するための当技術分野で既知の多くの日常的な方法が存在する。

【0050】

50

当技術分野で既知の方法に従って得られ、本明細書に記載される抗体は、当技術分野で周知の方法を使用して特性評価することができる。例えば、1つの方法は、抗原が結合するエピトープを同定すること、または「エピトープマッピング」である。タンパク質におけるエピトープの位置をマッピングして特性評価するための多くの方法が当分野で公知であり、例えば、Harlow and Lane, Using Antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 1999の第11章で説明されているような抗体-抗原複合体の結晶構造の解明、競合アッセイ、遺伝子フラグメント発現アッセイ、及び合成ペプチドベースのアッセイが挙げられる。更なる例では、エピトープマッピングを使用して、抗体が結合する配列を決定し得る。エピトープは、直線状エピトープ（即ち、アミノ酸の単一のストレッチに含まれる）、または必ずしも単一のストレッチに含まれるとは限らないアミノ酸の三次元相互作用によって形成される立体構造エピトープ（一次構造の直線状配列）であり得る。様々な長さのペプチド（例えば、少なくとも4〜6アミノ酸長）を単離または合成（例えば、組み換え）し、抗体との結合アッセイに使用することができる。別の例では、抗体が結合するエピトープは、標的抗原配列に由来する重複ペプチドを使用し、抗体による結合を決定することによる体系的なスクリーニングで決定することができる。遺伝子フラグメント発現アッセイによれば、標的抗原をコードするオープンリーディングフレームがランダムまたは特定の遺伝子構造によって断片化され、発現された抗原フラグメントと試験抗体との反応性が決定される。遺伝子フラグメントは、例えば、PCRによって産生され、その後、放射性アミノ酸の存在下で生体外で転写され、タンパク質に翻訳され得る。次いで、放射性標識された抗原フラグメントへの抗体の結合は、免疫沈降及びゲル電気泳動によって決定される。特定のエピトープは、また、ファージ粒子の表面に表示されるランダムペプチド配列の大きなライブラリー（ファージライブラリー）によって同定され得る。あるいは、重複ペプチドフラグメントの定義されたライブラリーを、単純な結合アッセイで試験抗体への結合について試験することもできる。更なる例では、抗原結合ドメインの突然変異誘発、ドメイン交換実験及びアラニン走査突然変異誘発を実行して、エピトープ結合に要求される、十分な、及び／または必要な残基を同定することができる。例えば、ドメイン交換実験は、IgEポリペプチドの様々なフラグメントが、密接に関連するが抗原的に異なるタンパク質（免疫グロブリンタンパク質ファミリーの別のメンバーなど）の配列で置換された（スワップされた）標的抗原の変異体を使用して実行することができる。変異免疫グロブリンへの抗体の結合を評価することにより、抗体結合に対する特定の抗原フラグメントの重要性を評価することができる。

10

20

30

40

50

【0051】

あるいは、競合アッセイは、同じ抗原に結合することが公知の他の抗体によって実行し、抗体が当該他の抗体と同じエピトープに結合するかどうかを決定することができる。競合アッセイは、当業者には周知である。

【0052】

いくつかの例では、FB825などの本明細書に開示される抗IgE抗体は、以下に例示するような組み換え技術によって調製することができる。

【0053】

本明細書に記載の抗CεmX抗体の重鎖及び軽鎖をコードする核酸は、1つの発現ベクターにクローニングすることができ、各ヌクレオチド配列は、適切なプロモーターに作動可能に結合する。一例では、重鎖及び軽鎖をコードするヌクレオチド配列のそれぞれは、別個のプロモーターに作動可能に結合する。あるいは、重鎖と軽鎖との両方が同じプロモーターから発現されるように、重鎖及び軽鎖をコードするヌクレオチド配列は、単一のプロモーターに作動可能に結合することができる。必要に応じて、内部リボソーム侵入部位（IRES）は、重鎖及び軽鎖をコードする配列の間に挿入され得る。

【0054】

いくつかの例では、抗体の2本の鎖をコードするヌクレオチド配列は、2つのベクター

にクローニングされ、それは、同じ細胞または異なる細胞に導入され得る。2本の鎖が異なる細胞で発現される場合、それらのそれぞれは、そのような鎖を発現する宿主細胞から単離され得、単離された重鎖及び軽鎖が混合され得、抗体の形成を可能にする適切な条件下でインキュベートされ得る。

【0055】

通常、抗体の1つまたは全ての鎖をコードする核酸配列は、当技術分野で公知の方法を使用して、適切なプロモーターに作動可能に結合した適切な発現ベクターにクローニングされ得る。例えば、ヌクレオチド配列とベクターは、適切な条件下で制限酵素と接触し、相互に対合してリガーゼで結合できる相補的末端を各分子に形成することができる。あるいは、合成核酸リンカーを、遺伝子の末端に結合することができる。それらの合成リンカーは、ベクターにおける特定の制限部位に対応する核酸配列を含有する。発現ベクター／プロモーターの選択は、抗体の産生用の宿主細胞の種類に依存する。

【0056】

様々なプロモーターが、本明細書に記載の抗体の発現のために使用され得、該プロモーターは、サイトメガロウイルス (CMV) 中間初期プロモーター、ラウス肉腫ウイルスLTR、HIV-LTR、HTLV-1 LTRなどのウイルスLTR、シミアンウイルス40 (SV40) 初期プロモーター、E. coli lac UV5プロモーター、及び単純ヘルペス tkウイルスプロモーターを含むが、それらに限定されない。

【0057】

調節可能なプロモーターも使用され得る。このような調節可能なプロモーターは、E. coli 由来の lac リプレッサーを転写調節因子として使用して、lac オペレーターを有する哺乳動物細胞プロモーターからの転写を調節するプロモーター [Brown, M. et al., Cell, 49: 603-612 (1987)] と、テトラサイクリンリプレッサー (tetR) を使用するプロモーター [Gossen, M., and Bujard, H., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 5547-5551 (1992)、Yao, F. et al., Human Gene Therapy, 9: 1939-1950 (1998)、Shockelt, P., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 6522-6526 (1995)] とを含む。他の系は、アストラジオール、RU486、ジフェノールムリスレノン、もしくはラパマイシンを使用する FK506 二量体、VP16 または p65 を含む。誘導系は、Invitrogen、Clontech、及び Ariad から入手することができる。

【0058】

オペロンを有するリプレッサーを含む調節可能なプロモーターを使用することができる。一実施形態では、E. coli 由来の lac リプレッサーは、lac オペレーターを有する哺乳動物細胞プロモーターからの転写を調節する転写調節因子として機能することができる [M. Brown et al., Cell, 49: 603-612 (1987)、Gossen and Bujard (1992)、M. Gossen et al., Natl. Acad. Sci. USA, 89: 5547-5551 (1992)]、テトラサイクリンリプレッサー (tetR) と転写活性化因子 (VP16) を組み合わせて tetR-哺乳動物細胞転写活性化因子融合タンパク質、即ち、tTa (tetR-VP16) を形成し、ヒトのサイトメガロウイルス (hCMV) の主要前初期プロモーター由来の tetO を有する最小プロモーターと組み合わせて tetR-tet オペレーター系を形成し、哺乳動物細胞における遺伝子発現を制御する。一実施形態では、テトラサイクリン誘導スイッチを使用する。tetR 哺乳動物細胞転写因子融合誘導体ではなく、テトラサイクリンリプレッサー (tetR) 単独で、テトラサイクリンオペレーターが CMV IE プロモーターの TATA 要素の下流に適切に位置する場合に、哺乳動物細胞における遺伝子発現を調節するための強力なトランス調節因子として機能することができる (Yao et al., Human Gene Therapy, 10 (16): 1392-1399 (2003))。該テトラサイクリン誘導スイッチの1つの特定の利点は、それがそ

の調節作用を達成するために、場合によっては細胞に有毒な場合があるテトラサイクリンリプレッサー—哺乳動物細胞転写活性化因子またはリプレッサー融合タンパク質の使用を必要としない点である (Gossen et al., Natl. Acad. Sci. U S A, 89: 5547-5551 (1992)、Shockett et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 92: 6522-6526 (1995))。

【0059】

また、ベクターは、例えば、哺乳動物細胞における安定または一過性の形質移入体の選択のためのネオマイシン遺伝子などの選択可能マーカー遺伝子、高レベルの転写のためのヒトCMV前初期遺伝子からのエンハンサー／プロモーター配列、mRNA安定性のため

10

【0060】

本明細書に記載の方法を実施するのに有用なポリアデニル化シグナルの例としては、ヒトコラーゲンIポリアデニル化シグナル、ヒトコラーゲンIIポリアデニル化シグナル及びSV40ポリアデニル化シグナルが挙げられるが、それらに限定されない。

20

【0061】

抗体のいずれかをコードする核酸を含む1つ以上のベクター（例えば、発現ベクター）は、抗体を産生するために適切な宿主細胞に導入され得る。該宿主細胞は抗体またはその任意のポリペプチド鎖の発現に適した条件下で培養され得る。そのような抗体またはそのポリペプチド鎖は、従来方法、例えば親和性精製で、培養細胞によって（例えば、細胞または培養物上清から）回収され得る。必要に応じて、抗体のポリペプチド鎖は、抗体の産生を可能にする適切な条件下及び適切な期間でインキュベートされ得る。

【0062】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗体の調製方法は、同様に本明細書に記載されるように、抗CεmX抗体の重鎖及び軽鎖の両方をコードする組み換え発現ベクターを必要とする。組み換え発現ベクターは、従来方法、例えば、リン酸カルシウムによって媒介される形質移入によって、適切な宿主細胞（例えば、dhfr-CHO細胞）に導入され得る。陽性の形質転換体宿主細胞は選択され得、抗体を形成する2本のポリペプチド鎖の発現を可能にする適切な条件下で培養され得、それは、細胞または培地から回収され得る。必要に応じて、宿主細胞から回収した2本の鎖は、抗体の形成を可能にする適切な条件下でインキュベートされ得る。

30

【0063】

一例では、一方が抗IgE抗体の重鎖をコードし、他方が抗IgE抗体の軽鎖をコードする2つの組み換え発現ベクターが提供される。2つの組み換え発現ベクターの両方は、従来方法、例えば、リン酸カルシウムによって媒介される形質移入によって、適切な宿主細胞（例えば、dhfr-CHO細胞）に導入され得る。あるいは、発現ベクターのそれぞれは、適切な宿主細胞に導入され得る。陽性の形質転換体は選択され得、抗体のポリペプチド鎖の発現を可能にする適切な条件下で培養され得る。2つの発現ベクターが同じ宿主細胞に導入される場合、そこで産生される抗体は、宿主細胞または培地から回収され得る。必要に応じて、ポリペプチド鎖は、宿主細胞または培地から回収され得、次いで抗体の形成を可能にする適切な条件下でインキュベートされ得る。2つの発現ベクターが異なる宿主細胞に導入される場合、それらのそれぞれは、対応する宿主細胞または対応する培地から回収され得る。次いで、この2つのポリペプチド鎖は、抗体の形成に適した条件下でインキュベートされ得る。

40

【0064】

50

標準的な分子生物学技術が、組み換え発現ベクターを調製し、宿主細胞を形質移入し、形質転換体を選択し、宿主細胞を培養し、及び抗体を培地から回収するために使用される。例えば、いくつかの抗体は、タンパク質 A またはタンパク質 G 結合マトリックスを使用した親和性クロマトグラフィーによって単離され得る。

【0065】

本明細書に記載の抗 C ε m X 抗体の重鎖、軽鎖またはその両方をコードする核酸のいずれか、それを含むベクター（例えば、発現ベクター）及びそのベクターを含む宿主細胞は本開示の範囲内である。

【0066】

C. 高濃度の抗体製剤

本明細書に開示される抗 I g E 抗体のいずれか、例えば、F B 8 2 5 は、高濃度の抗体製剤を調製するために使用され得る。抗 I g E 抗体に加えて、本明細書に開示される高濃度の抗体製剤は、適切な緩衝剤（例えば、約 5 ~ 1 5 m M の濃度のヒスチジン）、アミノ酸賦形剤（例えば、約 1 ~ 3 % w / v の濃度のアルギニンまたはスレオニン）、張度調節剤（例えば、約 5 0 ~ 1 0 0 m M の濃度の塩化ナトリウム）、及び非イオン性界面活性剤（例えば、約 0 . 0 0 5 ~ 0 . 0 2 % の濃度のポリソルベート 8 0）を更に含み得る。該抗体製剤は、約 5 . 5 ~ 6 . 5 の p H を有し得る。いくつかの例では、該抗体製剤は、約 6 . 0 ~ 約 6 . 5 の p H 値を有し得る。特定の例では、該抗体製剤の p H 値は、約 6 . 0 である。

【0067】

「約」または「およそ」という用語は、当業者が測定した特定の値の許容誤差範囲内であることを意味し、それは、値の測定または決定方法、即ち、測定システムの制限に部分的に依存する。例えば、「約」は、当技術分野における実施あたり、許容標準偏差内であることを意味し得る。あるいは、「約」は、任意の値の最大 ± 2 0 %、好ましくは最大 ± 1 0 %、より好ましくは最大 ± 5 %、及び更により好ましくは最大 ± 1 % の範囲ことを意味し得る。あるいは、特に生物学的な系またはプロセスに関して、この用語は、値の桁内、好ましくは 2 倍以内を意味し得る。本出願及び特許請求の範囲に特定の値が記載される場合、特に明記しない限り、「約」という用語は、暗黙の意味であり、この文脈では、特定の値の許容誤差範囲内を意味する。

【0068】

高濃度の製剤中の抗 I g E 抗体は、少なくとも 1 0 0 m g / m l の濃度であり得る。いくつかの実施形態では、高濃度製剤は、約 1 0 0 m g / m l ~ 約 2 5 0 m g / m l、例えば約 1 0 0 m g / m l ~ 約 1 5 0 m g / m l、約 1 2 5 m g / m l ~ 約 1 5 0 m g / m l、約 1 5 0 m g / m l ~ 約 1 8 0 m g / m l、約 1 5 0 m g / m l ~ 約 2 0 0 m g / m l、約 1 8 0 m g / m l ~ 約 2 0 0 m g / m l、または約 2 0 0 m g / m l ~ 約 2 5 0 m g / m l の濃度で抗体を含有する。いくつかの例では、高濃度の抗体製剤は、約 1 3 0 ~ 1 6 5 m g / m l、例えば、約 1 5 0 m g / m l の濃度で抗体（例えば、F B 8 2 5）を含有し得る。

【0069】

本明細書に開示される高濃度の抗体製剤は、緩衝剤を更に含む。緩衝剤とは、水溶液の p H を維持するのに役立つ弱酸または弱塩基を指す。一部の例では、高濃度の抗体製剤に使用される緩衝剤は、ヒスチジンであり、その濃度は約 5 ~ 1 5 m M であり得る。いくつかの例では、ヒスチジンの濃度は、約 5 ~ 8 m M、5 ~ 1 0 m M、1 0 ~ 1 5 m M、または 1 2 ~ 1 5 m M である。特定の例では、ヒスチジンの濃度は、約 1 0 m M である。

【0070】

更に、高濃度の抗体製剤は、アミノ酸賦形剤を含み得、その濃度は、約 1 ~ 3 % (w / v) であり得る。いくつかの実施形態では、アミノ酸賦形剤は、アルギニンである。いくつかの例では、アルギニンの濃度は、約 1 ~ 1 . 3 % (w / v)、例えば、約 1 . 2 5 % (w / v) である。いくつかの例では、アルギニンの濃度は、約 2 ~ 3 % (w / v)、例えば、約 2 . 5 % (w / v) であり得る。いくつかの実施形態では、アミノ酸賦形剤は、

10

20

30

40

50

スレオニンである。いくつかの例では、スレオニンの濃度は、約 1 ~ 1.3 % (w / v)、例えば、約 1.25 % (w / v) である。他の例では、スレオニンの濃度は、約 2 ~ 3 % (w / v)、例えば、約 2.5 % (w / v) である。

【0071】

また、本明細書に開示される高濃度の抗体製剤は、張度調節剤を更に含む。溶液に関し
て言えば、張度は、特定の膜（例えば、細胞膜）に関する特性であり、溶液中の溶質の濃
度の合計に等しく（例えば、水性製剤）、それは、膜全体に浸透力を及ぼす性能を有する
。張度調節剤は、製剤の張度を調節する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示され
る高濃度の抗体製剤に含まれる張度調節剤は、塩化ナトリウムであり、その濃度は、約 5
0 ~ 100 mM であり得る。いくつかの例では、張度調節剤（例えば、塩化ナトリウム）
の濃度は、約 50 ~ 80 mM、約 60 ~ 80 mM、または約 70 ~ 80 mM である。特定
の例では、張度調節剤は、約 75 mM の濃度の塩化ナトリウムである。

10

【0072】

加えて、本明細書に開示される高濃度の抗体製剤は、非イオン性界面活性剤を更に含む
。非イオン性界面活性剤は、親水性頭部基に電荷を持たないタイプの界面活性剤であり、
そのため、製剤中に正味の電荷を有しない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示され
る高濃度の抗体製剤中の非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート 80 であり、その濃
度は、約 0.005 ~ 0.02 % (w / v) であり得る。いくつかの例では、ポリソルベ
ート 80 などの非イオン性界面活性剤の濃度は、0.008 ~ 0.015 % の範囲であり
得る。特定の例では、非イオン性界面活性剤は、約 0.01 % の濃度のポリソルベート 8
0 である。

20

【0073】

いくつかの例では、本明細書に開示される高濃度の抗体製剤は、約 150 mg / ml の
抗 Ig E 抗体（例えば、FB825）、約 10 mM のヒスチジン、約 1.25 % のアミノ
酸、約 75 mM の塩化ナトリウム、及び約 0.01 % のポリソルベート 80 を含み得る。

【0074】

いくつかの例では、本明細書に開示される高濃度の抗体製剤は、抗 Ig E 抗体、緩衝剤
、アミノ酸賦形剤、張度調節剤、及び非イオン性界面活性剤から本質的になる。このよう
な製剤は、製剤の基本的かつ新規な特性に実質的に影響を与える成分を含まない。

【0075】

いくつかの例では、高濃度の抗体製剤は、糖ベースまたは糖アルコールベースの安定剤
を実質的に含まない（例えば、完全に含まない）。例えば、製剤は、実質的にスクロース
を含まない（例えば、完全に含まない）。あるいは、製剤は、実質的にソルビトールを含
まない（例えば、完全に含まない）。更に、別の例では、製剤は、実質的にトレハロース
を含まない（例えば、完全に含まない）。

30

【0076】

D. 高濃度の抗体製剤を含む送達装置

本明細書に開示される高濃度の抗体製剤のいずれも、送達装置、例えば、ガラスバイアル
、シリンジ、プレフィルドシリンジ、ペン型送達装置、または自己注射器に入れられ得
る。いくつかの実施形態では、高濃度の抗体製剤（例えば、約 150 mg / ml の FB8
25 などの抗 Ig E 抗体、約 10 mM のヒスチジン、約 1.25 % のアミノ酸、約 75 m
M の塩化ナトリウム、及び約 0.01 % のポリソルベート 80 を含む、またはそれらから
本質的になる）は、プレフィルドシリンジに収容され得る。いくつかの例では、プレフィ
ルドシリンジは、単回用量のプレフィルドシリンジである。別の例では、高濃度の抗体製
剤は、自己注射器に収容される。更に、別の例では、高濃度の抗体製剤は、ペン型送達デ
バイス（例えば、プレフィルドペン）に収容される。

40

【0077】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される高濃度の抗体製剤は、例えば、標準針
及びシリンジによって皮下に送達され得る。いくつかの実施形態では、シリンジは、プレ
フィルドシリンジである。いくつかの実施形態では、ペン型送達装置または自己注射器が

50

、高濃度の抗体製剤を送達するために使用される（例えば、皮下送達用）。ペン型送達装置は、再利用可能または使い捨て可能である。典型的には、再利用可能なペン型送達装置は、高濃度の抗体製剤を収容する交換可能なカートリッジを利用する。カートリッジ内の抗体製剤が投与され、カートリッジが空になると、空のカートリッジは容易に廃棄して、抗体製剤を収容する新しいカートリッジと交換することができる。その後、ペン型送達装置は、再利用可能である。使い捨てペン型送達装置には、交換可能なカートリッジがない。使い捨てペン型送達装置では、装置内のリザーバーに収容される抗体製剤が予め充填される。リザーバーから抗体製剤が空になると、装置全体が廃棄される。

【0078】

適切なペン型送達装置及び自己注射器の例としては、AUTOPEN（商標）（Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK）、DISETRONIC（商標）ペン（Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland）、HUMALOG MIX 75/25（商標）ペン、HUMALOG（商標）ペン、HUMALIN 70/30（商標）ペン（Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind.）、NOVOPEN（商標）I、II及びIII（Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark）、NOVOPEN JUNIOR（商標）（Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark）、BDMペン（Becton Dickinson, Franklin Lakes, N. J.）、OPTIPEN（商標）、OPTIPEN PRO（商標）、OPTIPEN STARLET（商標）、及びOPTICLIK（商標）（Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany）が挙げられるが、それらに限定されない。本明細書に開示される高濃度の抗体製剤の皮下送達に適用される使い捨てペン型送達デバイスの例としては、SOLOSTAR（商標）ペン（Sanofi-Aventis）、FLEXPEN（商標）（Novo Nordisk）、及びKWIKPEN（商標）（Eli Lilly）、SURECLICK（商標）自己注射器（Amgen, Thousand Oaks, Calif.）、PENLET（商標）（Haselmeier, Stuttgart, Germany）、EPIPEN（商標）（Dey, L. P.）、及びHUMIRA（商標）ペン（Abbott Labs, Abbott Park Ill.）が挙げられるが、それらに限定されない。

【0079】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される高濃度の抗体製剤は、制御放出システムによって送達される。一実施形態では、ポンプが使用され得る（Langer, 上記、Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201を参照のこと）。別の実施形態では、ポリマー材料が使用され得、Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Flaを参照のこと。更に、別の実施形態では、放出制御システムは、組成物の標的に近接して配置され得るため、全身用量のほんの一部しか必要としない（例えば、Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, 上記, vol. 2, pp. 115-138を参照のこと）。他の制御放出システムは、Langer, 1990, Science 249:1527-1533による総説で論じられている。

【0080】

本明細書に開示される高濃度の抗体製剤を収容する送達装置のいずれもまた、本開示の範囲内である。

【0081】

II. 高濃度の抗体製剤の医療応用

本明細書に開示される方法を実施するために、本明細書に開示される高濃度の抗IgE抗体製剤のいずれかの有効量は、皮下注射または筋肉内注射などの適切な経路を介して、治療を必要とする対象（例えば、ヒト）に投与され得る。

【0082】

本明細書に記載の方法によって治療される対象は、哺乳動物、より好ましくはヒトであり得る。哺乳動物は、家畜、スポーツ用動物、ペット、霊長類、ウマ、イヌ、ネコ、マウス及びラットを含むが、それらに限定されない。治療を必要とするヒト対象は、IgEに関連する疾患を有するか、そのリスクを有するか、または有する疑いのあるヒト患者であり得る（例えば、アレルギー性喘息、ならびに当技術分野で公知の及び／または本明細書に開示される他の疾患）。アレルギー性喘息などのIgE関連疾患を有する対象は、日常的な健康診断、例えば、臨床検査によって同定され得る。IgE関連疾患を有する疑いのある対象は、例えば、IgEレベルの上昇及び／またはアレルゲン及び／もしくは抗原に対する過敏性などの、当該疾患の1つ以上の症状を示し得る。疾患のリスクを有する対象は、その疾患のリスク因子の1つ以上を有する対象であり得る。

10

【0083】

例示的なIgE関連疾患としては、喘息、アレルギー性鼻炎、高IgE症候群、アトピー性皮膚炎、寒冷蕁麻疹、慢性蕁麻疹、コリン性蕁麻疹、慢性鼻副鼻腔炎、全身性肥満細胞症、皮膚肥満細胞症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、再発性特発性血管浮腫、及び間質性膀胱炎、好酸球性消化管疾患、食物アレルギー、または薬物アレルギーが挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの例では、標的のIgE関連疾患は、アトピー性皮膚炎である。

【0084】

本明細書で使用する「有効量」は、単独で、または1つ以上の他の活性薬剤と組み合わせて、対象に治療効果を与えるのに必要な各活性薬剤の量を指す。有効量は、当業者が認識しているとおり、治療する特定の症状、症状の重症度、個々の患者の特性（年齢、健康状態、サイズ、性別、及び体重を含む）、治療期間、併用療法（存在する場合）の性質、特定の投与経路、ならびに、医療従事者の知見及び専門知識の範囲内の類似因子によって様々である。それらの因子は、当業者には周知であり、日常的な実験のみで対処され得る。通常、好ましくは、個々の成分またはそれらの組み合わせの最大用量、即ち、健全な医学的判断に従った最高安全用量を使用する。ただし、患者が医学的理由、心理的理由、または事実上あらゆる理由で、より低い用量または耐容用量を主張できることは、当業者には理解されよう。

20

【0085】

通常、半減期などの経験的考慮事項は投与量の決定に寄与する。例えば、ヒト化抗体や完全ヒト抗体など、ヒトの免疫系と適合する抗体は、抗体の半減期を延長し、抗体が宿主の免疫系によって攻撃されることを防止するために使用され得る。投与頻度は、治療の過程にわたって決定及び調整することができ、必ずしもではないが、通常、IgEに関連する疾患の治療及び／または抑制及び／または改善及び／または遅延を基にする。あるいは、抗CεmX抗体の徐放性製剤が適切な場合がある。徐放を達成するための様々な製剤及び装置は当技術分野で公知である。

30

【0086】

一例では、本明細書に記載の抗CεmX抗体の用量は、抗CεmX抗体を1回以上投与された個体において経験的に決定され得る。個体には、抗CεmX抗体の漸増用量が与えられる。抗CεmX抗体の有効性を評価するには、IgEに関連する疾患の指標（IgEレベルなど）を追跡することができる。

40

【0087】

本開示の目的のために、抗CεmX抗体の適切な用量は、使用する特定の抗CεmX抗体（複数可）（またはその組成物）、IgEに関連する疾患の種類及び重症度、抗体が予防目的で投与されるか治療目的で投与されるか、以前の療法、患者の病歴及び抗体に対する応答、ならびに、主治医の裁量に依存する。典型的には、臨床医は、所望の結果が得られる用量に達するまで、FB825などの抗CεmX抗体を投与する。抗CεmX抗体の投与は、例えば、レシピエントの生理学的状態、投与の目的が治療であるか予防であるか、及び当業者に公知の他の因子に応じて、連続的または断続的であり得る。

50

【0088】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗CεmX抗体（例えば、FB825）は、総IgEレベルを少なくとも20%（例えば、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上）低下させるのに十分な量で、治療を必要とする対象に投与される。

【0089】

本明細書で使用される場合、「治療する」という用語は、疾患、病気の症状、または病気の素因を治す、治癒する、緩和する、軽減する、変更する、治療する、改良する、改善する、または影響を与えるために、IgEに関連する疾患、IgEに関連する疾患の症状、または疾患に対する素因を有する対象に、1つ以上の活性薬剤を含む組成物を適用または投与することを指す。

10

【0090】

IgEに関連する疾患の緩和は、疾患の発症または進行を遅らせること、または疾患の重症度を緩和することを含む。病気の軽減には、必ずしも治療結果が必要ではない。本明細書で使用される場合、疾患（IgEに関連する疾患など）の発症を「遅延させること」は、疾患の進行を遅らせる、妨害する、遅くする、遅延させる、安定化させる、及び／または延期することを意味する。この遅延は、病歴及び／または治療されている個体依存して、種々の長さの時間であり得る。疾患の発症を「遅らせる」もしくは緩和する方法、または疾患の発症を遅らせる方法は、その方法を使用しない場合に比べて、所定の時間枠内で疾患の1つ以上の症状が発症する確率を低減する、及び／または所定の時間枠内での症状の程度を低減する方法である。このような比較は、通常、統計的に有意な結果が得られるのに十分な数の対象を使用した臨床研究を基にする。

20

【0091】

疾患の「発症」または「進行」は、疾患の初期症状及び／またはその後の進行を意味する。疾患の発症は、当技術分野で周知の標準臨床技術を使用して検出して評価することができる。ただし、発症は、検出できない可能性のある進行も指す。本開示の目的のために、発症または進行は、症状の生物学的経過を指す。「発症」は、発生、再発、発病を含む。本明細書で使用される場合、IgEに関連する疾患の「発病」または「発生」は、発病初期及び／または再発初期を含む。

【0092】

本明細書に記載の方法を実施するために、FB825などの抗CεmX抗体のいずれも、静脈内注入または皮下注射などの適切な経路を介して、単回用量または数回用量によって治療を必要とする対象（例えば、ヒト患者）に投与され得る。各投与における抗CεmX抗体の用量は、本明細書に記載のものを含む様々な因子に応じて、約0.5mg/kg～約25mg/kg（例えば、約1mg/kg～約20mg/kg、約5mg/kg～約15mg/kg、または約10mg/kg～約20mg/kg）の範囲であり得る。状況に応じて、数日以上にわたる反復投与の場合、症状の所望の抑制が起こるまで、またはIgEに関連する疾患もしくはその症状を緩和するのに十分な治療レベルが達成されるまで、治療は継続される。

30

【0093】

抗CεmX抗体（例えば、FB825）の投与は、事前に選択された期間にわたって本質的に連続的であり得、または、例えば、IgEに関連する疾患の発症前、発症中、発症後のいずれかに、一連の間隔をあけて投与され得る。例示的な投与計画は、治療を必要とする対象に抗CεmX抗体の初回用量（例えば、3mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、または25mg/kg）を投与し、その後、初回用量の少なくとも3か月後（例えば、4か月、5か月、または6か月）に抗体の2回目の用量を投与することを含む。2回目の投与用量は、1回目の投与用量よりも多くても、同じでも、または少なくともよい。医師が達成したい薬物動態学的減衰のパターンに応じて、他の投与計画も有用な場合がある。

40

【0094】

50

いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象（例えば、アトピー性皮膚炎などの I g E 関連アレルギー疾患を有するヒト患者）には、適切な量の抗体の初回用量を投与することができる（例えば、3 m g / k g、5 m g / k g、1 0 m g / k g、1 5 m g / k g、2 0 m g / k g、または 2 5 m g / k g）。次いで、対象は、I g E 関連疾患を示す症状、例えば、アレルギー反応及び／または総 I g E レベルの上昇について定期的に監視される。このような症状が観察された場合、抗体の 2 回目の用量が、対象に投与され得る。初回用量及び 2 回目の用量は、少なくとも 3 か月の間隔、例えば、3 か月の間隔、4 か月の間隔、5 か月の間隔、6 か月の間隔、9 か月の間隔、または 1 2 か月の間隔で対象に投与され得る。

【0095】

10

いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象（例えば、アトピー性皮膚炎などの I g E 関連アレルギー疾患を有するヒト患者）には、高濃度の抗体製剤が 1 回だけ投与される。抗体製剤は、F B 8 2 5 の抗 I g E 抗体を含み得る。

【0096】

また、I g E 関連疾患の発生のリスクを低減するための抗 C ε m X 抗体のいずれかを使用した I g E 関連疾患の予防的治療も本開示の範囲内である。このような予防的治療に適した対象は、I g E 関連疾患の病歴及び／または I g E 関連疾患の家族歴を有するヒト患者であり得る。

【0097】

治療される疾患の種類または疾患の部位に応じて、医薬分野の当業者に公知の従来方法を使用して、医薬組成物を対象に投与することができる。この組成物は、また、経口、非経口、吸入スプレー、局所、直腸、鼻腔、頬側、腔内、または埋め込みリザーバーなどを介して投与され得る。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、病変内、及び頭蓋内注射または注入技術を含む。更に、それは、1、3、または 6 か月の蓄積注射可能または生分解性材料及び方法を使用するなど、注射可能な蓄積投与経路を介して対象に投与され得る。

20

【0098】

本明細書に記載の方法で使用される特定の投与計画、即ち、用量、タイミング及び頻度は、特定の対象及びその対象の病歴に依存する。本明細書に記載の抗 C ε m X 抗体のいずれも、薬剤の有効性を増強及び／または補完する役割を果たす他の薬剤（例えば、I g E 関連疾患を治療するための他の薬剤）と併用することができる。

30

【0099】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 C ε m X 抗体、例えば、F B 8 2 5 は、以下のようにアトピー性皮膚炎を治療するために使用される。湿疹としても知られるアトピー性皮膚炎は、発赤及び／またはかゆみの特徴とする慢性皮膚疾患である。小児によく見られるが、どの年齢でも発生する可能性がある。治療が必要な患者は、日常の医療業務により、皮膚が乾燥してかゆくて、赤から茶色がかった灰色の斑点、引っかくと体液が漏れたり、かさぶたができたりする小さな隆起した隆起、肥厚、ひび割れ、鱗状の皮膚、及び／または引っかけ傷による生々しい敏感な腫れた皮膚などを含むアトピー性皮膚炎の 1 つ以上の症状を有すると特定される。一部の例では、候補対象の総 I g E レベル及びアレゲン特異的 I g E レベルは、日常的な実践によって検査され得る。例えば、候補対象の I g E レベル（例えば、総 I g E、アレゲン特異的 I g E、またはその両方）は、正常レベル（アトピー性皮膚炎及び I g E に関連する他のアレルギー疾患がない、同じ種（例えば、ヒト）の対象の平均 I g E レベルを表す）よりも高い。

40

【0100】

治療が必要なヒト患者には、本明細書に記載の従来の経路を介して、初回用量の抗体を投与することができ、その用量は、3 m g / k g ~ 8 m g / k g の範囲であり得る。一部の例では、初回用量は、5 m g / k g である。初回投与後、患者の総 I g E レベルを監視することができる。初回投与後の 3 ~ 4 週間の I g E レベルの低下が 5 0 % 未満の場合、

50

初回投与の3～4週間後に2回目の容量の抗体が患者に投与され得る。2回目の用量は、初回用量と同じでもよいし、1回目の用量より少なくてもよい。一部の例では、初回用量と2回目の用量は両方とも5mg/kgで、1～2時間の期間でIV注入を介して投与される。有効性及び／または安全性を示す他のバイオマーカーも、治療の過程で監視される。このようなバイオマーカーとしては、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、エオタキシン-3、胸腺間質リンホポエチン（TSLP）、ペリオスチン、IL-1a、IL-4、IL-5、IL-13、IL-16、IL-31、M-CSF、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。

【0101】

上述の治療を受けるヒト患者は、日常的な医療業務によって診断される（例えば、Hannifin and RajkaのEisshenfield改訂基準によって定義され、陽性アレルギー特異的IgEによって支持されるもの）、慢性アトピー性皮膚炎を少なくとも3年間有しうる。患者は、以下の特徴のうち1つ以上を有し得る：（i）湿疹面積及び重症度指数（EASI）スコアが14を超える、（ii）治療責任医師の総合評価（IGA）スコアが3（5段階評価）を超える、（iii）体表面積（BSA）が10%を超える、（iv）治療前の少なくとも1か月間、または少なくとも3か月間、局所コルチコステロイドまたはカルシニューリン阻害剤の安定した投与計画に対する応答が不十分である病歴を有する。更に、ヒト患者には、治療前の少なくとも7日間、安定した用量の皮膚軟化剤を1日2回投与され得る。

【0102】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される治療の対象は、低いIgG4レベル（例えば、低い血清IgG4レベル）を有するヒト患者である。必要に応じて、IgEレベルとIgG4レベルを同時に測定する。ヒト患者は、アトピー性皮膚炎などのIgE関連アレルギー疾患を患っている、またはその疑いがある可能性がある。

【0103】

血清などの体液中のIgG4は、当技術分野で公知の方法、例えば、酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）、EVEVITULITE（登録商標）システム（Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany）などのアルカリホスファターゼイムノアッセイ自動分析装置、放射性アレルギー吸着剤検査（RAST）、またはImmunoCAP（登録商標）システムなどの蛍光酵素イムノアッセイ自動分析装置（Thermo Fisher Scientific/Phadia, Uppsala, Sweden）を含む、WO2019/089978で議論される定量的アッセイによって検出され得る。追加の適切な方法は、蛍光酵素イムノアッセイ（FEIA）自動分析装置（ImmunoCAP（登録商標）システムなど）を含む。他の技術を使用してもよく、その技術によって決定された抗体（例えば、IgEまたはIgG4）のレベルは、蛍光酵素イムノアッセイ自動分析装置による測定に対して正規化され得る。即ち、抗体（例えば、IgEまたはIgG4）のレベルは、ある手法によって決定され得、蛍光酵素イムノアッセイ自動分析装置によって測定されるレベルに対応し得る。好ましくは、バイオマーカーのレベルは、生体外で決定される。

【0104】

患者候補から得られたIgG4レベルは、抗IgE療法に応答する患者とその療法に対する応答性が低い患者とを区別するIgG4レベルを表す所定の値と比較され得る。このような所定の値は、抗IgE療法応答者対非抗IgE療法応答者における代表的なIgG4レベルの分析に基づいて示され得る。所定の値は、対象と一致する生理的特徴、例えば、年齢、性別、民族的背景などを考慮し得る。

【0105】

一部の例では、本明細書に記載の抗CεmX抗体（例えば、FB825）は、保湿剤（例えば、少なくとも1日2回などの安定した用量で）及び／または局所コルチコステロイド（TCS）と併用することができる。中効力のTCSは、活動性病変のある領域に適用でき、病変が制御された後に低効力のTCSに切り替えられ得る。病変が再発した場合、

10

20

30

40

50

段階的なアプローチで中効力の T C S による治療を再開することができる。中効力の T C S による連日の治療後に病変が持続または悪化する場合、安全でないと見なされない限り、高効力または超高効力の T C S が使用され得る。低効力の T C S は、皮膚の薄い領域（例えば、顔、首、間擦部、生殖器領域、もしくは皮膚萎縮領域）、または中効力の T C S の継続使用が安全でないと考えられる領域に使用され得る。

【0106】

低、中、高または超高効力を有する T C S は、当技術分野で周知である。例示的な中効力 T C S は、0.05% のプロピオン酸フルチカゾンクリーム、0.1% のフロ酸モメタゾンクリーム、または 0.06% の吉草酸ベタメタゾンクリームを含む。例示的な低効力の T C S は、1% のヒドロコルチゾン軟膏を含む。例示的な高効力の T C S は、0.05% のフルオシノニドクリームまたは 0.25% のデスオミメタゾン軟膏であり得る。例示的な超高効力の T C S は、0.05% のプロピオン酸クロベタゾール軟膏であり得る。

10

【0107】

一部の例では、本明細書に記載の治療を受ける患者は、以下の療法の 1 つ以上を受けていない：(i) 局所タクロリムス及びピメクロリムス、(ii) コルチコステロイドの全身療法、(iii) ロイコトリエン阻害剤、(iv) アレルゲン免疫療法、(v) 免疫抑制剤または免疫調節剤（例えば、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、IFN- γ 、アザチオプリン、メトトレキサート、または生物学的製剤）による全身療法、(vi) 生（弱毒化）ワクチン、及び／または (vii) 伝統的な漢方薬。患者はまた、いかなる外科的処置及び／または UV 処置も受けていない可能性がある。

20

【0108】

本明細書に記載の方法のいずれかは、初回投与後の対象におけるヘモグロビン減少、上気道感染症、尿路感染症、またはそれらの組み合わせの発生を評価することを更に含む得る。1 回以上の発生が観察された場合、2 回目の用量の抗 C ϵ m X 抗体（例えば、F B 8 2 5）の量を減らすことができる。あるいは、治療は中止され得る。

【0109】

I I I . I g E 関連疾患の治療に使用するキット

本開示はまた、本明細書に開示される高濃度の抗体製剤のいずれかを使用して I g E 関連疾患を治療する場合に使用するためのキットも提供する。このようなキットは、高濃度の抗体製剤を含む 1 つ以上の容器を含み得る（例えば、約 150 mg / mL の F B 8 2 5 などの抗体、約 10 mM のヒスチジン、約 1.25% のアミノ酸、約 75 mM の塩化ナトリウム、及び約 0.01% のポリソルベート 80 を含む製剤）。

30

【0110】

いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載の方法のいずれかに従って使用するための使用説明書を含み得る。付属の使用説明書は、本明細書に記載の方法のいずれかに従って I g E 関連疾患を治療、発病遅延、または緩和するための高濃度の抗体製剤の投与の説明を含み得る。キットは、個体が疾患を有するか、有する疑いがあるか、そのリスクがあるかを特定することに基づいて、治療に適した個体を選択する説明を更に含む得る。更に、別の実施形態では、使用説明書は、I g E 関連疾患を発症するリスクを低減するために、治療を必要とする対象に高濃度の抗体製剤を投与することの説明を含む。

40

【0111】

高濃度の抗体製剤の使用に関する使用説明書は、通常、目的の治療のための用量、投与スケジュール、及び投与経路に関する情報を含む。容器は、単位用量、バルクパッケージ（例えば、数回用量パッケージ）、または小単位用量であり得る。本発明のキットに提供される説明書は、典型的には、ラベルまたは添付文書（例えば、キットに含まれる紙シート）に書かれた使用説明書であるが、機械読み取り可能な使用説明書（例えば、磁気または光学記憶ディスクに記録された使用説明書）も許容される。

【0112】

ラベルまたは添付文書は、組成物が I g E 関連疾患の治療、発病の遅延、及び／または緩和に使用されることを示す。使用説明書は、本明細書に記載の方法のいずれかを実施す

50

るために提供され得る。

【0113】

本開示のキットは、適切なパッケージに入れられる。適切なパッケージとしては、バイアル、ボトル、瓶、可撓性パッケージ（例えば、密封されたマイラーまたはビニール袋）などが挙げられるが、それらに限定されない。また、吸入器、経鼻投与装置（例えば、アトマイザー）、またはミニポンプなどの注入装置などの特定の装置と組み合わせて使用するためのパッケージも考えられる。

【0114】

キットは、必要に応じて、緩衝物及び説明情報などの追加の構成要素を提供し得る。通常、キットは、容器、及び、容器上または容器に付随したラベルまたは添付文書（複数可）を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、上記のキットの内容物を含む製品を提供する。

10

【0115】

一般的な技術

本開示の実施では、特に明記しない限り、当業者の範囲内である分子生物学（組み換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学、及び免疫学の従来技術が使用される。このような技術は、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, second edition (Sambrook, et al., 1989) Cold Spring Harbor Press、Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait, ed. 1984)、Methods in Molecular Biology, Humana Press、Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis, ed., 1989) Academic Press、Animal Cell Culture (R. I. Freshney, ed. 1987)、Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather and P. E. Roberts, 1998) Plenum Press、Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J. B. Griffiths, and D. G. Newell, eds. 1993-8) J. Wiley and Sons、Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.)、Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds.) : Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller and M. P. Calos, eds., 1987)、Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel, et al. eds. 1987)、PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis, et al., eds. 1994)、Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan et al., eds., 1991)、Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999)、Immunobiology (C. A. Janeway and P. Travers, 1997)、Antibodies (P. Finch, 1997)、Antibodies: a practice approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989)、Monoclonal antibodies: a practical approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000)、Using antibodies: a laboratory manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)、The Antibodies (M. Zanetti及びJ. D. Capra, eds. Harwood Academic Publishers, 1995)、DNA Cloning: A prac

20

30

40

50

tical Approach, Volumes I and II (D. N. Glover ed. 1985)、Nucleic Acid Hybridization (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. (1985>>、Transcription and Translation (B. D. Hames & S. J. Higgins, eds. (1984>>、Animal Cell Culture (R. I. Freshney, ed. (1986>>、Immobilized Cells and Enzymes (LRL Press, (1986>>、及び、B. Perbal, A practical Guide To Molecular Cloning (1984)、F. M. Ausubel et al. (eds.)などの文献で十分に説明される。

10

【0116】

当業者であれば、さらに詳しく説明することなく、上記の説明に基づいて本発明を最大限利用できると考えられる。従って、以下の特定の実施形態は、単に例示として解釈されるべきであり、いかなる形であっても本開示の残りの部分を限定しない。本明細書で引用される全ての刊行物は、本明細書で参照される用途及び主題のために参照により組み込まれる。

【0117】

実施例1：適切な界面活性剤のスクリーニング

10 kDa MWCO遠心濃縮機によってFB825を10 mg/mlに濃縮し、その後、様々な候補界面活性剤を加えて最終的な所望の濃度にした。得られた製剤を室温で4時間攪拌し、次に、SEC-HPLC及びMicro-Flow Imaging (MFI)によって分析した。目に見えない粒子のサイズ測定値及びカウントは、Brightwell TechnologiesのMFI機器によって収集した。デジタルフィルターをMFIデータに適用し、気泡及び静電気粒子を除去した。

20

【0118】

この研究では、ポリソルベート80 (P80、0.01%)、ポリソルベート20 (P20、0.01%)、及びプルロニックF68 (F68、0.1%)の3つの界面活性剤を調査した。MFI分析では、界面活性剤を加えずに攪拌したサンプルで粒子の蓄積が見られたが、界面活性剤の添加によって粒子の蓄積が減少したことが示された。0.01%のポリソルベート80は、最も少ない粒子数を示した。

30

【0119】

実施例2：適切な緩衝剤及び張度調節剤のスクリーニング

この実施例では、複数の緩衝剤（酢酸塩、ヒスチジン及びリン酸塩）、pH条件（pH 4.0、5.0、6.0、7.0及び8.0）、ならびに、張度調節剤（塩化ナトリウム及びソルビトール）を調査して、安定したFB825製剤を製造するための選択可能な成分及び濃度を特定した。以下の表1は、この実施例でテストした様々なF825製剤の成分を列挙する。

40

50

【表 1】

表 1. テストした F B 8 2 5 製剤

製剤	緩衝剤	pH	張度調節剤	界面活性剤 PS80 (%)
A4N	10mM の酢酸ナトリウム	4.0	150mM の NaCl	0.01
A4S	10mM の酢酸ナトリウム	4.0	5%のソルビトール	0.01
A5N	10mM の酢酸ナトリウム	5.0	150mM の NaCl	0.01
A5S	10mM の酢酸ナトリウム	5.0	5%のソルビトール	0.01
H6N	10mM のヒスチジン	6.0	150mM の NaCl	0.01
H6S	10mM のヒスチジン	6.0	5%のソルビトール	0.01
P6N	10mM のリン酸ナトリウム	6.0	150mM の NaCl	0.01
P6S	10mM のリン酸ナトリウム	6.0	5%のソルビトール	0.01
P7N	10mM のリン酸ナトリウム	7.0	150mM の NaCl	0.01
P7S	10mM のリン酸ナトリウム	7.0	5%のソルビトール	0.01
P8N	10mM のリン酸ナトリウム	8.0	150mM の NaCl	0.01
P8S	10mM のリン酸ナトリウム	8.0	5%のソルビトール	0.01

【 0 1 2 0 】

上記の表 1 に列挙した製剤を、S E C - H P L C 分析により、以下の表 2 に示す攪拌、凍結／解凍、光感受性、及び温度条件下での安定性について検査した。

【表 2】

表 2. 安定性テストの条件

ストレス条件及び分析時点		
ストレス	条件	時点（複数可）
攪拌	ボルテックス	4 時間
凍結／解凍	-70℃～周囲温度	連続 5 サイクル
光感受性	広域スペクトルの UV 光照射	24 時間
温度	-20℃、5℃、25℃、40℃	0、1、2、4、8 週間

【 0 1 2 1 】

結果は、p H 6 . 0 で 1 0 m M のヒスチジン、1 5 0 m M の N a C l 、 0 . 0 1 % の P S 8 0 を含有する製剤（H 6 N）が、上記のテスト条件下で最良の安定性を有することを示す。例えば、製剤 H 6 N は、4 0 ° C で 8 週間保存した後、最良の安定性を示す。表 3。

【表 3】

表 3. 安定性テストー温度（4 0℃で8週間）

スト レス	製剤	SEC-HPLC 分析			SCX-HPLC 分析		
		HMW (%)	メイン ピーク (%)	LMW (%)	酸性 ピーク (%)	メイン ピーク (%)	塩基性 ピーク (%)
40℃で 8 週間	DS 対象	0.3	98.9	0.8	27.2	61.1	11.6
	A4N	0.0	19.2	80.7	60.1	13.4	24.1
	A4S	0.1	76.3	19.5	58.4	19.4	21.7
	A5N	0.6	86.8	12.2	51.4	27.8	20.8
	A5S	0.5	93.6	5.3	57.9	27.7	14.3
	H6N	0.6	96.2	3.3	50.1	37.5	12.4
	H6S	0.5	96.0	3.5	57.3	30.5	12.2
	P6N	0.6	95.1	4.3	54.4	33.6	11.9
	P6S	0.6	96.1	3.4	61.6	28.0	10.4
	P7N	0.9	94.9	4.1	76.3	15.3	8.2
	P7S	0.9	95.2	3.8	76.0	15.2	8.8
	P8N	1.3	93.9	4.8	88.9	6.0	4.7
	P8S	1.1	94.5	4.4	82.6	11.8	5.6

【0 1 2 2】

実施例 3：アミノ酸賦形剤、安定剤、p Hの条件のスクリーニング

1 0 k D a M W C O 遠心濃縮器を使用して、F B 8 2 5 を約 2 0 0 m g / m l に濃縮した（2 0 m M のヒスチジン及び 1 4 0 m M の N a C l、p H 6 . 5 の 0 . 0 2 % の P S 8 0 中の 2 0 m g / m l の F B 8 2 5 原液）。濃縮された F B 8 2 5 製剤は、安定剤及び p H 効果のスクリーニングでは、1 0 m M のヒスチジン、7 5 m M の N a C l（p H 6 . 0）及び 0 . 0 1 % の P S 8 0 または 1 0 m M のヒスチジン（p H 6 . 0）、ならびに、0 . 0 1 % の P S 8 0 に対して透析した。透析したサンプルは、約 2 0 0 m g / m l の F B 8 2 5 まで濃縮し、任意のアミノ酸賦形剤、安定剤、及び p H 条件を特定するために使用した。

【0 1 2 3】

（i）アミノ酸賦形剤のスクリーニング

以下の表 5 に列挙する 1 9 個のアミノ酸のうちの 1 つをそれぞれ含む F B 8 2 5 製剤を、5 0℃で 4 8 時間保持した後、表 4 に同様に列挙する物理的特徴について検査した。

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4. アミノ酸賦形剤のスクリーニング条件

19 種類のアミノ酸賦形剤	
時間及び温度	分析方法
50℃で 48 時間	濁度 (A_{650})
	オスモル濃度
	SEC-HPLC
	DLS

10

【 0 1 2 4 】

結果は、以下の表 5 に示される。

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5. アミノ酸賦形剤のスクリーニング

アミノ酸 (w/v)	pH	緩衝剤	張度 調節剤	界面 活性剤	FB825 (mg/ml)	濁度 (A_{650})	HMW (%)	メイン ピーク (%)	LMW (%)
なし	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	10	NA	0.5	99.5	0.0
なし	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	10	NA	0.5	99.5	0.0
なし	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	NA	0.9	99.1	0.0
なし	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.001	1.8	98.1	0.1
1.25%の L- Ala	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.004	1.7	98.2	0.1
1.25%の L- Arg	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.003	1.4	98.5	0.1
0.75%の L- Asn	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.006	1.5	98.4	0.1
0.2%の L- Asp	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.003	2.0	97.9	0.1
0.5%の L- Gln	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.003	1.9	98.0	0.1
0.225%の L-Glu	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.004	1.8	98.1	0.2
1.25%の L- Gly	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.003	1.4	98.5	0.1
1.0%の L- His	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.003	1.7	98.1	0.3
0.75%の L- Ile	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.002	1.6	98.3	0.1
0.5%の L- Leu	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.002	1.7	98.2	0.2
1.25%の L- Lys	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.002	1.4	98.5	0.1
0.75%の L- Met	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.002	1.5	98.3	0.1
0.625%の L-Phe	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.003	1.6	98.3	0.1
1.25%の L- Pro	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.003	1.7	98.2	0.1
1.25%の L- Ser	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.002	1.4	98.4	0.1

10

20

30

40

50

【表 5－2】

1.25%の L-Thr	6.0	10mM のヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.002	1.4	98.5	0.1
0.25%の L-Trp	6.0	10mM のヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.003	1.6	98.3	0.1
0.0125%の L-Tyr	6.0	10mM のヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.002	1.7	98.1	0.1
1.25%の L-Val	6.0	10mM のヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	0.002	1.5	98.3	0.1

10

【 0 1 2 5 】

上記の表 4 に示すように、アルギニン、グリシン、リジン、セリン、及びスレオニンは、このアッセイにおいて優れた物理的安定性を示す。

【 0 1 2 6 】

(b) 安定剤及び p H の条件のスクリーニング

様々な安定剤及び p H 条件を含む、以下の表 7 に列挙する製剤を、以下の表 6 に列挙する物理的安定性の特徴について検査した。結果を、表 7 及び 8 に示す。

【表 6】

20

表 6．安定剤及び p H 条件のスクリーニングの条件

安定剤及び pH の影響	
時間及び温度	分析方法
55℃で 48 時間	濁度 (A_{650})
	オスモル濃度
	SEC-HPLC

30

40

50

【表 7 - 1】

表 7. 安定剤及び pH 条件のスクリーニング-SEC-HPLC

製剤 コード	アミノ酸 (w/v)	安定剤 (w/v)	pH	緩衝剤	張度 調節剤	界面 活性剤	FB825 (mg/ml)	SEC-HPLC メイン ピーク(%)
C20	なし	なし	6	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	20	98.8
C150	なし	なし	6	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	97.5
R5.5	1.25%の L- Arg	なし	5.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	98.1
G5.5	1.25%の L- Gly	なし	5.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	97.8
K5.5	1.25%の L- Lys	なし	5.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	97.8
S5.5	1.25%の L- Ser	なし	5.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	97.8
T5.5	1.25%の L- Thr	なし	5.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	97.8
R6.0	1.25%の L- Arg	なし	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	97.9
G6.0	1.25%の L- Gly	なし	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	97.8
K6.0	1.25%の L- Lys	なし	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	97.8
S6.0	1.25%の L- Ser	なし	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	97.8
T6.0	1.25%の L- Thr	なし	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	98.0
R6.5	1.25%の L- Arg	なし	6.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	97.9
G6.5	1.25%の L- Gly	なし	6.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	97.7
K6.5	1.25%の L- Lys	なし	6.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	97.7
S6.5	1.25%の L- Ser	なし	6.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	97.7
T6.5	1.25%の L- Thr	なし	6.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150	97.7
TT6.0	2.5%の L- Thr	なし	6.0	10mM の ヒスチジン	なし	0.01%の PS80	150	97.8

【表 7－2】

Suc5.5	なし	5%のスクロース	5.5	10mM のヒスチジン	なし	0.01%のPS80	150	97.3
Sor5.5	なし	2.5%のソルビトール	5.5	10mM のヒスチジン	なし	0.01%のPS80	150	97.3
Tre5.5	なし	5%のトレハロース	5.5	10mM のヒスチジン	なし	0.01%のPS80	150	97.0
Suc6.0	なし	5%のスクロース	6.0	10mM のヒスチジン	なし	0.01%のPS80	150	97.1
Sor6.0	なし	2.5%のソルビトール	6.0	10mM のヒスチジン	なし	0.01%のPS80	150	97.0
Tre6.0	なし	5%のトレハロース	6.0	10mM のヒスチジン	なし	0.01%のPS80	150	97.1
Suc6.5	なし	5%のスクロース	6.5	10mM のヒスチジン	なし	0.01%のPS80	150	96.9
Sor6.5	なし	2.5%のソルビトール	6.5	10mM のヒスチジン	なし	0.01%のPS80	150	96.8
Tre6.5	なし	5%のトレハロース	6.5	10mM のヒスチジン	なし	0.01%のPS80	150	96.7

【0127】

この研究によれば、テストした安定剤（スクロース、ソルビトール、またはトレハロース）を含む製剤は、対応する安定剤を含まない製剤に比べて低いメインピークのパーセンテージを示した。製剤 R 5 . 5、T 6 . 0、及び R 6 . 5 は、最も高いメインピークのパーセンテージを示し、5 5℃で4 8時間インキュベートした後の高い安定性を示す。全てのアルギニン含有製剤は、高いメインピークのパーセンテージと低い H M Wピークのパーセンテージの両方を示し、それらの製剤の安定性（例えば、分解及び凝集が少ない）を示す。

【表 8】

表 8. 安定剤及び pH 条件のスクリーニングーオスモル濃度

製剤コード	理論値の mOsm	測定値の mOsm	製剤コード	理論値の mOsm	測定値の mOsm
C20	180	155	K6.5	378	348
C150	310	311	S6.5	405	365
R5.5	367	364	T6.5	394	354
G5.5	443	404	TT6.0	369	335
K5.5	378	356	Suc5.5	306	279
S5.5	405	362	Sor5.5	297	240
T5.5	394	353	Tre5.5	292	255
R6.0	367	377	Suc6.0	306	253
G6.0	443	392	Sor6.0	297	270
K6.0	378	351	Tre6.0	292	265
S6.0	405	353	Suc6.5	306	274
T6.0	394	337	Sor6.5	297	243
R6.5	367	364	Tre6.5	292	254
G6.5	443	414			

10

20

【0128】

全ての製剤は、理論値に匹敵するオスモル濃度値を示した。ほとんどの製剤は、多少の違いがあるが、ほぼ等張であった。

【0129】

(c) ストレス最適化スクリーニング

高濃度 F B 8 2 5 製剤（約 1 5 0 m g / m l）を、4 5 ° C で 2 週間まで、または 5 5 ° C で 1 週間保存した。次に、これらのサンプルを、S E C - H P L C で分析した。以下の表 9 に示すように、4 5 ° C で 2 週間まで保存した製剤では、メインピーク値に有意な変化は見られなかったが、5 5 ° C で 1 週間保存した製剤では、メインピークのパーセンテージのより大きな減少（約 4 %）が示された。

30

【表 9】

表 9. ストレス最適化スクリーニング

サンプル	インキュベーション シヨン (°C)	HMW (%)	メインピーク (%)	LMW (%)
C150 T=0	NA	2.1	95.4	2.4
C150 T=1wk、45°C	45°C	3.1	93.3	3.6
C150 T=2wk、45°C	45°C	3.6	93.4	3.0
C150 T=1wk、55°C	55°C	4.8	91.5	3.8

40

【0130】

更に、表 1 0 に列挙する製剤を、5 5 ° C で 1 週間保存した後、同じ安定性分析に供し、その結果を、表 1 1 に示す。

50

【表 10】

表 10. ストレス最適化スクリーニングのための製剤

製剤コード	アミノ酸(w/v)	pH	緩衝剤	張度 調節剤	界面 活性剤	FB825 (mg/ml)
C20	なし	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	20
C150	なし	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150
R5.5	1.25%の L- Arg	5.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150
G5.5	1.25%の L-Gly	5.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150
K5.5	1.25%の L-Lys	5.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150
S5.5	1.25%の L-Ser	5.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150
T5.5	1.25%の L-Thr	5.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150
R6.0	1.25%の L- Arg	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150
G6.0	1.25%の L-Gly	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150
K6.0	1.25%の L-Lys	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150
S6.0	1.25%の L-Ser	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150
T6.0	1.25%の L-Thr	6.0	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150
R6.5	1.25%の L- Arg	6.5	10mM の ヒスチジン	75mM の NaCl	0.01%の PS80	150
TT6.0	2.50%の L-Thr	6.0	10mM の ヒスチジン	なし	0.01%の PS80	150
RR6.0	2.50%の L- Arg	6.0	10mM の ヒスチジン	なし	0.01%の PS80	150

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 1 1. ストレス最適化スクリーニングの結果

製剤コード	インキュベーション (55°C)	濁度 (A ₆₅₀)	HMW (%)	メイン ピーク (%)	LMW (%)
C20 T=0、55°C	NA	NA	0.8	99.2	0.0
C20 T=1wk、55°C	55°C	0.001	1.4	97.6	1.0
C150 T=0、55°C	NA	NA	0.8	99.2	0.0
C150 T=1wk、55°C	55°C	0.004	4.7	94.4	0.9
R5.5 T=1wk、55°C	55°C	0.008	3.0	96.2	0.9
RR6.0 T=1wk、55°C	55°C	0.003	3.3	95.7	1.0
R6.0 T=1wk、55°C	55°C	0.004	3.4	95.6	1.0
K5.5 T=1wk、55°C	55°C	0.004	3.6	95.5	1.0
R6.5 T=1wk、55°C	55°C	0.004	3.7	95.3	1.0
K6.0 T=1wk、55°C	55°C	0.003	3.8	95.3	0.9
T5.5 T=1wk、55°C	55°C	0.004	3.9	95.1	1.0
G5.5 T=1wk、55°C	55°C	0.003	4.0	95.1	1.0
G6.0 T=1wk、55°C	55°C	0.004	4.0	95.0	1.0
S5.5 T=1wk、55°C	55°C	0.004	4.4	94.5	1.0
T6.0 T=1wk、55°C	55°C	0.003	4.5	94.5	1.0
S6.0 T=1wk、55°C	55°C	0.004	4.7	94.4	1.0
TT6.0 T=1wk、55°C	55°C	0.004	5.0	94.0	1.1

10

20

【0 1 3 1】

表 1 1 に示すように、アルギニン含有製剤は、ストレス最適化スクリーニングアッセイで最も高い安定性を示した。アルギニン含有製剤（R 5 . 5、R 6 . 0、及び R R 6 . 0）は、透明で、低い濁度値を示し、等張であった。それらの製剤は、注入性の研究でも優れた注入可能な特徴を示した。

30

【0 1 3 2】

実施例 4：高濃度の製剤の加速安定性評価

製剤 C 1 5 0、R 5 . 5、R 6 . 0、及び R R 6 . 0 を、表 1 2 に示す条件の加速安定性アッセイで更に調査した。

【表 1 2】

表 1 2. 加速安定性分析の条件

ストレス	条件	時点（複数可）
温度	-20°C、5°C、25°C、40°C	0、2、4、8 週間
攪拌	ボルテックス	4 時間
凍結／解凍	-70°C～周囲温度	連続 5 サイクル
光感受性	UV 光照射(広域スペクトル)	8 ワット時/平方メートル

40

【0 1 3 3】

S E C - H P L C 分析は、製剤を攪拌及び凍結／解凍によって処理した後、有意な変化が観察されなかったことを示す。更に、UV 光照射後、4 つの製剤間に有意な差は観察されなかった。更に、製剤 R 5 . 5、R 6 . 0、及び R R 6 . 0 は優れた物理的安定性を示し、それら 3 つの製剤間で純度に有意な差は観察されなかった。

【0 1 3 4】

50

実施例 5：長期安定性の評価

表 1 3 に示すように、製剤 C 1 0、R 6 . 0、及び R R 6 . 0 を、目視検査、タンパク質濃度 (A₂₈₀)、pH、オスモル濃度、SEC-HPLC、SCX-HPLC、及び SDS-PAGE による長期安定性分析に供した。

【表 1 3】

表 1 3. 長期安定性の評価

ストレス	条件	時点 (複数可)
温度	-70℃	1、3、6、9、12、18 及び 24 か月
	5℃	0、1、3、6、9、12、18 及び 24 か月
	25℃	1、3 及び 6 か月
	40℃	1 及び 3 か月

10

【0 1 3 5】

SEC-HPLC 法は、以下の条件で実施した。

- ・ カラム：Tosoh TSK-Gel G3000W_XL、7.8mm ID X 30cm、5µm P/N08541
- ・ 移動相：4XダルベッコPBS (pH7.3)
- ・ 装置：Agilent 1100 HPLCシステム
- ・ 流量：0.4ml/分
- ・ カラム温度：周囲温度
- ・ 検出：280nm
- ・ サンプルロード：20µg (移動相で希釈)
- ・ 合計実行時間：30分間

20

【0 1 3 6】

SCX-HPLC 法は、以下の条件で実施した。

- ・ カラム：Dinoex MabPac SCX-10、4 X 250mm、10µm P/N074625
- ・ 移動相 A：20mMのトリス (pH7.2)
- ・ 移動相 A：20mMのトリス及び0.2MのNaCl (pH7.2)
- ・ 装置：Agilent 1100 HPLCシステム
- ・ 流量：0.5ml/分
- ・ カラム温度：40
- ・ オートサンプラー：4
- ・ 検出：215nm
- ・ サンプルロード：50µg (移動相 A で希釈)
- ・ 合計実行時間：90分間

30

40

【0 1 3 7】

以下の表 1 4 は、2 年間の製剤 C 1 0、R 6 . 0、及び R R 6 . 0 の SEC-HPLC 及び SCX-HPLC の結果を示す。高濃度の製剤 R 6 . 0 及び R R 6 . 0 は、2 年間の保存期間にわたって優れた安定性を示した。

【表 1 4】

表 1 4. 2 年間の F B 8 2 5 製剤の S E C - H P L C 及び S C X - H P L C の結果

時点	製剤 コード	SEC-HPLC分析(メインピーク%)								SCX-HPLC分析(メインピーク%)							
		T=0 M	T=1 M	T=3 M	T=6 M	T=9 M	T=12 M	T=18 M	T=24 M	T=0 M	T=1 M	T=3 M	T=6 M	T=9 M	T=12 M	T=18 M	T=24 M
-70℃	C10	99.0	98.9	99.1	99.0	99.0	98.9	98.8	98.8	53.5	52.4	53.8	54.5	55.3	54.7	55.4	54.3
	R6.0	99.3	99.2	99.3	99.2	99.3	99.3	99.2	99.2	54.7	53.5	54.0	54.9	55.5	54.8	54.8	54.1
	RR6.0	99.3	99.3	99.3	99.1	99.3	99.3	99.4	99.3	53.7	53.3	53.6	54.5	54.8	54.7	55.2	54.2
5℃	C10	99.0	99.0	99.1	98.9	99.0	99.0	98.4	97.5	53.5	53.8	53.9	54.1	54.9	54.3	54.0	53.9
	R6.0	99.3	99.0	98.9	98.5	98.7	98.6	97.5	97.0	54.7	53.0	53.7	53.8	54.3	53.6	52.5	51.0
	RR6.0	99.3	99.1	99.0	98.7	98.8	98.6	97.5	96.9	53.7	53.6	53.6	53.6	54.4	53.4	52.6	51.6
25℃	C10	99.0	99.0	98.8	95.3	-	-	-	-	53.5	54.7	50.2	45.7	-	-	-	-
	R6.0	99.3	98.5	97.9	93.7	-	-	-	-	54.7	52.4	47.2	41.3	-	-	-	-
	RR6.0	99.3	98.5	98.0	93.9	-	-	-	-	53.7	52.8	47.6	41.2	-	-	-	-
40℃	C10	99.0	97.8	93.4	-	-	-	-	-	53.5	47.7	24.3	-	-	-	-	-
	R6.0	99.3	95.0	90.2	-	-	-	-	-	54.7	37.8	17.3	-	-	-	-	-
	RR6.0	99.3	95.1	90.9	-	-	-	-	-	53.7	37.6	19.5	-	-	-	-	-

10

20

30

40

【 0 1 3 8 】

別の実施形態

本明細書に開示される特徴は全て、任意の組み合わせで組み合わせることができる。本明細書に開示される各特徴は、同じ、同等、または同様の目的を果たす代替の特徴に置き換えられ得る。従って、特に明記しない限り、開示する各特徴は、一般的な一連の同等または類似の特徴の一例に過ぎない。

【 0 1 3 9 】

上記の説明から、当業者は、本発明の本質的な特徴を容易に確認することができ、また、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、本発明を様々な用途及び条件に適合させ

50

るために様々な変更及び修正を行うことができる。従って、別の実施形態もまた本特許請求の範囲内である。

【0140】

均等物

本明細書では、いくつかの本発明の実施形態を説明して図示してきたが、当業者であれば、本明細書に記載される機能を実行し、及び／または結果及び／または1つ以上の利点を得るために、他の様々な手段及び／または構造を容易に想像し、また、そのような変形及び／または修正のそれぞれは、本明細書に記載の本発明の実施形態の範囲内であると見なされる。より一般的に言えば、当業者であれば、本明細書に記載の全てのパラメータ、寸法、物質、及び構成が例示的であることを意味し、実際のパラメータ、寸法、物質、及び／または構成が、本発明の教示を利用する一特定用途または複数の特定用途に依存することを容易に理解する。当業者は、本明細書に記載の特定の発明の実施形態に対する多くの均等物を日常の実験だけで認識するか、確認することができるであろう。従って、上記の実施形態が単なる例として提供され、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内であり、本発明の実施形態は、具体的に説明及び請求したものとは別の方法で実施することができることを理解されたい。本開示の発明の実施形態は、本明細書に記載の個々の特徴、システム、物品、物質、キット、及び／または方法を対象とする。更に、2つ以上のそのような特徴、システム、物品、物質、キット、及び／または方法の任意の組み合わせは、そのような特徴、システム、物品、物質、キット、及び／または方法が相互に矛盾しない場合、本開示の発明の範囲内である。

10

20

【0141】

本明細書で定義及び使用される全ての定義は、辞書の定義、参照により組み込まれる文書内の定義、及び／または定義された用語の通常の意味に優先されると理解されるべきである。

【0142】

本明細書に開示される全ての参考文献、特許及び特許出願は、それぞれが引用する主題に関して参照により組み込まれ、場合によっては文書全体を包含し得る。

【0143】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される不定冠詞「a（1つ）」及び「an（1つ）」は、明確に反対の指示がない限り、「少なくとも1つ」を意味すると理解されるべきである。

30

【0144】

本明細書及び特許請求の範囲において使用される語句「及び／または」は、そのように連結された要素、即ち、一部の例では接続的に示される要素、またその他の例では離散的に示される要素の「一方またはその両方」を意味するものと理解すべきである。「及び／または」と共に列挙される複数の要素は、同様に、即ち、そのように連結された要素のうちの「1つまたは複数」と解釈されるべきである。「及び／または」節によって具体的に特定される要素以外に、具体的に特定される要素に関連するか無関係であるかにかかわらず、他の要素が必要に応じて存在することができる。それゆえ、非限定例として、「A及び／またはB」への言及とは、「含む」などのオープンエンド用語と共に使用する場合、一実施形態ではAのみ（B以外の要素を任意選択的に含む）、別の実施形態ではBのみ（A以外の要素を任意選択的に含む）、更に別の実施形態ではAとBの両方（その他の要素を任意選択的に含む）、などのことを意味し得る。

40

【0145】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される「または」は、上で定義された「及び／または」と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、一覧の要素を分ける場合、「または」または「及び／または」は、包括的、即ち、要素のいくつかまたは一覧のうちの少なくとも1つ（それらのうちの2つ以上もまた含む）及び任意選択的に別の列挙されていない項目を含む、と解釈されるべきである。反対のことを明確に指し示す用語、例えば、「のうちの1つのみ」もしくは「のうちの厳密に1つ」など、または特許請求の範囲に

50

において用いられる「からなる」に限り、要素のいくつかまたは一覧のうちの厳密に1つの要素を含むことを意味する。一般的に、本明細書で使用する用語「または」は、「いずれか」、「のうちの1つ」、「のうちの1つのみ」、または「のうちの厳密に1つ」などの排他性の用語が先行する場合のみ、排他的な選択肢（即ち、「一方またはもう一方であるが両方ではない」）を指し示すと解釈されるべきである。「から本質的になる」は、特許請求の範囲において使用する場合、特許法の分野で使用されるその通常の意味を有するべきである。

【0146】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、1つ以上の要素のリストに関する「少なくとも1つ」というフレーズは、要素のリスト内の任意の1つ以上の要素から選択される少なくとも1つの要素を指すと理解されるべきであるが、要素のリスト内に具体的にリストされる各要素の少なくとも1つを必ずしも含む必要がなく、要素のリスト内の要素の組み合わせを除外する必要がない。この定義は、「少なくとも1つ」というフレーズが指す要素のリスト内で具体的に特定された要素以外の要素が、具体的に特定された要素に関連するか無関係であるかに関係なく、必要に応じて存在することも許可する。従って、非限定的な例として、「A及びBのうちの少なくとも1つ」（または同等に「AまたはBの少なくとも1つ」、または同等に「A及び／またはBの少なくとも1つ」）は、一実施形態では、Bが存在せず（及び任意でB以外の要素を含む）、少なくとも1つの（必要に応じて複数の）Aを含み、別の実施形態では、Aが存在せず、（及び任意でA以外の要素を含む）、少なくとも1つの（必要に応じて複数の）Bを含み、更に、別の実施形態では、少なくとも1つの（必要に応じて複数の）A、及び少なくとも1つの（必要に応じて複数の）Bを含む（及び必要に応じて他の要素を含む）ことを指す。

【0147】

反対のことを明確に示されない限り、複数のステップまたは行為を含む本発明で請求する任意の方法では、本方法のステップまたは行為の順序は、必ずしも本方法のステップまたは行為の列挙される順序に限定されないことも理解されるべきである。

【配列表】

2024513039000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2022/084711
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 39/395(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61K 47/18(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61K 47/02(2006.01)i 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 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) CNMED, CNABS, CPEA, DWPI, SIPOABS, AUABS, TWMED, ILABS, TWABS, HKABS, MOABS, SGABS, CNTXT, WOTXT, USTXT, GBXT, EPTXT, CATXT, CNKI, Pubmed, EMBL, Web of Science, GoogleScholar:FB825, IgE, antibody, C epsilon mX, asthma, rhinitis, dermatitis Retrieving System for Biological Sequence of Chinese Patent, NCBI, EMBL: sequence search based on SEQ ID NO:2-5, 8-12		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2020297815 A1 (ONENESS BIOTECH CO LTD) 24 September 2020 (2020-09-24) see the whole document, especially paragraph 11, 12 in description	1-22
A	WO 2010097012 A1 (CHANG TSEWENet al.) 02 September 2010 (2010-09-02) see the whole document	1-22
A	Jiun-Bo Chen et al. "Unique epitopes on C epsilon mX in IgE-B cell receptors are potentially applicable for targeting IgE-committed B cells" <i>J Immunol</i> , Vol. 184, No. 4, 15 February 2010 (2010-02-15), see the whole document	1-22
A	Lei Wan et al. "Genetic variations in the C epsilon mX domain of human membrane-bound IgE" <i>Immunogenetics</i> , Vol. 62, No. 5, 31 May 2010 (2010-05-31), see the whole document	1-22
A	US 2012207746 A1 (CHANG TSEWENet al.) 16 August 2012 (2012-08-16) see the whole document	1-22
☐ 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 24 May 2022		Date of mailing of the international search report 13 June 2022
Name and mailing address of the ISA/CN National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China		Authorized officer ZHANG, Yanxia
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No. 62089438

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2022/084711
Box No. I	Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)	
1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☒ forming part of the international application as filed: ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file. ☐ on paper or in the form of an image file. b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file. c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only: ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)). ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713). 2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished. 3. Additional comments:		10
		20
		30
		40
		50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2022/084711
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.: 17-22 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: [1] Claims 17-22 relate to subject matter of methods of treating diseases for living human or animal bodies which are not required to be searched by PCT Rule 39.1(iv). The search has been carried out and based on the use of the antibody formulation according to claims 1-14 for manufacturing pharmaceutical preparations.	10
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).	20
		30
		40
		50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/084711

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2020297815	A1	24 September 2020	WO	2019085902	A1	09 May 2019
				BR	112020008488	A2	20 October 2020
				EP	3703753	A1	09 September 2020
				KR	20200110302	A	23 September 2020
				TW	201929899	A	01 August 2019
				IL	277911	D0	30 November 2020
				ZA	202002247	B	26 January 2022
				AU	2018360999	A1	14 May 2020
				CN	111741768	A	02 October 2020
				RU	2020117749	A	02 December 2021
				JP	2021501213	A	14 January 2021
				CA	3079992	A1	09 May 2019
WO	2010097012	A1	02 September 2010	RU	2015109110	A	20 July 2015
				EP	2401300	A1	04 January 2012
				SG	174161	A1	28 November 2011
				MX	2011008971	A	21 February 2012
				CN	102482351	A	30 May 2012
				US	2013302314	A1	14 November 2013
				DK	2401300	T3	23 April 2018
				PL	2401300	T3	31 July 2018
				CN	104667271	A	03 June 2015
				RU	2011139083	A	10 April 2013
				HU	E036920	T2	28 August 2018
				ZA	201209640	B	28 August 2013
				PT	2401300	T	17 April 2018
				BR	PI1008317	A2	13 March 2018
				JP	2013520396	A	06 June 2013
				IN	7149DELNP2011	A	21 December 2012
				AU	2010217100	A1	13 October 2011
				KR	20120019429	A	06 March 2012
				ES	2665495	T3	26 April 2018
				US	2014220042	A1	07 August 2014
				IL	214836	D0	30 November 2011
				US	2012207746	A1	16 August 2012
US	2012207746	A1	16 August 2012	RU	2015109110	A	20 July 2015
				EP	2401300	A1	04 January 2012
				SG	174161	A1	28 November 2011
				MX	2011008971	A	21 February 2012
				CN	102482351	A	30 May 2012
				US	2013302314	A1	14 November 2013
				DK	2401300	T3	23 April 2018
				PL	2401300	T3	31 July 2018
				CN	104667271	A	03 June 2015
				RU	2011139083	A	10 April 2013
				HU	E036920	T2	28 August 2018
				ZA	201209640	B	28 August 2013
				PT	2401300	T	17 April 2018
				BR	PI1008317	A2	13 March 2018
				JP	2013520396	A	06 June 2013
				WO	2010097012	A1	02 September 2010

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			International application No. PCT/CN2022/084711
Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		IN 7149DELNP2011 A	21 December 2012
		AU 2010217100 A1	13 October 2011
		KR 20120019429 A	06 March 2012
		ES 2665495 T3	26 April 2018
		US 2014220042 A1	07 August 2014
		IL 214836 D0	30 November 2011

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 (2017.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
C 0 7 K 16/42 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 0 7 K 16/42	
	C 1 2 N 15/13	

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,JM,JO,J
P,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,N
A,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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. プルロニック

台湾106タイペイ・シティ、ダアン・ディストリクト、シンイ・ロード、セクション4、ナンバ
ー236、11フロア

(72)発明者 カオ, ウェーティン

台湾106タイペイ・シティ、ダアン・ディストリクト、シンイ・ロード、セクション4、ナンバ
ー236、11フロア

F ターム (参考) 4C076 AA11 BB16 CC07 DD23 DD46 DD51
4C085 AA13 AA14 BB31 CC22 EE01 GG04
4H045 AA10 AA30 BA09 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74