(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0017222
(43) 공개일자 2023년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 47/18* (2017.01)
A61K 47/22 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 9/19* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/39591 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7043601
(22) 출원일자(국제) 2021년05월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년12월13일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2021/020337
(87) 국제공개번호 WO 2021/241720
국제공개일자 2021년12월02일
(30) 우선권주장
JP-P-2020-094716 2020년05월29일 일본(JP)

(71) 출원인
추가이 세이야쿠 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 기타쿠 우키마 5쵸메 5반 1고
(72) 발명자
가메오카 다이스케
일본 도쿄도 기타쿠 우키마 5초메 5반 1고 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
야스타케 마사야
일본 도쿄도 기타쿠 우키마 5초메 5반 1고 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **항체 함유 제제**

(57) 요 약

비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, 항IL-6 수용체 항체를 유효 성분으로서 함유하는 제제로서, 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액, Poloxamer 188, 아르기닌을 포함하고, pH는 5.5~6.6인, 항체 함유 제제에 관한 것이다. 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, 항체 함유 용액을 안정화하는 방법, 항체의 회합화(예를 들면 이량체화)를 억제하는 방법, 및 불용성 입자의 생성을 억제하는 방법으로서, L-아스파트산 또는 L-글루탐산을 첨가하는 것, 및 임의로 Poloxamer 188을 첨가하는 것을 특징으로 하는, 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/183 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 9/19 (2013.01)
C07K 16/28 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
(72) 발명자
후쿠다 마사카즈
일본 도쿄도 기타쿠 우키마 5초메 5반 1고 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
와타나베 아쓰시
일본 도쿄도 기타쿠 우키마 5초메 5반 1고 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
이가와 도모유키
일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시무로마치 2초메 1반 1고 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
이마이 지후미
일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시무로마치 2초메 1반 1고 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
하야사카 아키라
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

50～250mg/mL의

서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역,

및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

10～100mM의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액;

0.1mg/mL～2.0mg/mL의 Poloxamer 188; 및

5mM～300mM의 아르기닌

을 포함하고, pH는 5.5～6.6인 항체 용액 제제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

동결건조 제제의 재용해액은 아닌 용액 제제인, 제제.

청구항 3

50～250mg/mL의

서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역,

및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

10～100mM의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액;

0.1mg/mL～2.0mg/mL의 Poloxamer 188; 및

5mM～300mM의 아르기닌

을 포함하는 용액이 동결건조된 조성물인 동결건조 제제이고, 물로 재용해시킨 후의 pH는 5.5～6.6인, 동결건조 제제.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

당류를 실질적으로 포함하지 않는, 제제

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체의 회합화가 억제되어 있는, 제제.

청구항 6

(i) 용기; 및

(ii) 상기 용기 내에 용액 1mL당

50～250mg의, 서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖

는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

0.9~52.3mg의 L-아르기닌;

1.6~15.5mg의 L-히스티딘;

0.1mg~2.0mg의 Poloxamer 188; 및

L-아스파트산 또는 L-글루탐산

을 포함하고, pH는 5.5~6.6인, 항체 용액 제제

를 포함하는, 주사용 제제.

청구항 7

(i) 용기; 및

(ii) 상기 용기 내에 용액 1mL당

60~200mg의, 서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

8.7~26.1mg의 L-아르기닌;

1.6~6.2mg의 L-히스티딘;

0.15mg~1.0mg의 Poloxamer 188; 및

L-아스파트산 또는 L-글루탐산

을 포함하고, pH는 5.5~6.3인, 항체 용액 제제

를 포함하는, 주사용 제제.

청구항 8

(i) 용기; 및

(ii) 상기 용기 내에 용액 1mL당

120mg의, 서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

26.1mg의 L-아르기닌;

3.1mg의 L-히스티딘;

0.5mg의 Poloxamer 188; 및

L-아스파트산 또는 L-글루탐산

을 포함하고, pH는 5.8~6.2인, 항체 용액 제제

를 포함하는, 주사용 제제.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가, 서열번호: 10의 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 9의 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 제제.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

피하 투여용인, 제제.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

2~8℃에서 적어도 6개월간 안정적인, 제제.

청구항 12

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

2~8℃에서 적어도 6개월간, 적어도 9개월간, 적어도 12개월간, 적어도 15개월간, 적어도 18개월간, 적어도 24개월간, 또는 적어도 30개월간에 걸쳐서, 회합체의 비율이 2.0% 이하, 1.4% 이하, 또는 0.8% 이하인, 제제.

청구항 13

항체를 함유하는 용액을 안정화하는 방법으로서, 해당 용액에 L-아스파트산 또는 L-글루탐산을 첨가하는 공정을 포함하고, 해당 항체가,

서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역,

및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체인, 방법.

청구항 14

항체의 회합화를 억제하는 방법으로서, 해당 항체를 함유하는 용액에 L-아스파트산 또는 L-글루탐산을 첨가하는 공정을 포함하고, 해당 항체가,

서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역,

및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체인, 방법.

청구항 15

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서,

용액 중의 농도가 0.1mg/mL~2.0mg/mL가 되도록 Poloxamer 188을 첨가하는 공정을 추가로 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 함유하는 안정된 제제에 관한 것이다. 또한, 본 발명은, 항IL-6 수용체 항체를 함유하는 용액을 안정화하는 방법, 당해 항체의 회합화(예를 들면 이량체화)를 억제하는 방법, 및 항체를 함유하는 용액에 있어서의 불용성 입자의 생성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] SA237(사트랄리주맙)은, IgG1 항체인 토실리주맙의 아미노산 서열을 개변하여, 혈장 중 반감기를 연장하도록 디자인한 개변 IgG2의 인간화 항인간 IL-6 리셉터 중화 항체이다. SA237은, 토실리주맙과 비교하여, 1) pH 의존적인 IL-6 리셉터로의 결합, 항체 등전점의 저하, 및 산성 조건하에서의 FcRn으로의 결합 증강에 의한, 혈장 중

반감기의 연장, 2) Fcγ 리셉터로의 결합능 저하와 IgG2 골격의 채용에 의한, ADCC·CDC 등의 이펙터 작용의 저감 등의 특징을 갖는다.

[0003] SA237에 대하여 시신경 척수염 스펙트럼 질환의 환자를 대상으로 한 임상 시험이 행해지고(비특허문헌 1~6), 일미유럽 3극에 있어서 제조 판매 승인 신청 단계에 있다.

[0004] 근년, 다양한 항체 제제가 개발되어 실제로 사용되고 있다. 이들 제제의 대부분은, 정맥 주사에 사용되고 있다. 한편, 만성적인 자기면역 질환의 경우는 피하 투여 제제가 바람직하다고 여겨지고 있다. 피하 투여에서는 1회의 투여당의 항체량이 크고(약 100mg~200mg), 피하 주사를 위한 용량은 일반적으로 제한되기 때문에, 피하 주사용의 항체 함유 제제를 설계하기 위해서는, 액체 중의 항체 농도를 증가시키는 것이 필요하다.

[0005] 고농도의 항체를 함유하는 용액에서는, 불용성 응집물 및/또는 가용성 응집물의 형성을 포함하는, 바람직하지 않은 분해가 일어난다. 그들 불용성 응집물 및 가용성 응집물은, 항체 분자의 회합에 의해, 액체 상태에 있어서 형성될 가능성이 높다. 액체 제제가 장기간 저장된 경우, 아스파라긴 잔기의 탈아마이드에 의해, 항체 분자의 생리 활성이 상실되거나, 또는 저하되는 경우가 있다. 동결 및 융해의 사이클도, 분해된 항체 분자 및 응집한 항체 분자의 형성을 야기한다.

[0006] 제제를 장기간 저장한 후라도, 활성 성분의 저감이 억제되어 있는, 안정화된 제제를 제공하기 위해, 다양한 개념이 제창되어 있다. 그와 같은 제제는, 완충 용액 중에 활성 성분 및 다양한 첨가제를 용해시키는 것에 의해 얻어진다. 장기 보관 중의 이량체 형성 및 탈아마이드화가 저해되어 있어, 안정적이고, 또한 피하 투여에 있어서 사용하는 데 적당한, 고농도 항체 함유 제제를 제공할 필요가 있다. 지금까지, 항체 함유 용액 제제의 안정화에 관련된 범용 기술로서, 히스티딘 완충액의 대(對)이온종, 및 안정화제로서 이용되는 아르기닌 등의 염기성 아미노산의 대이온종으로서, 산성 아미노산인 아스파트산 혹은 글루탐산을 이용하는 것에 의한 안정화 효과가 보고되어 있다(특허문헌 1). 또한, 제제에 첨가하는 계면활성제의 효과로서, 폴록사머 188은, 폴리소베이트류보다도 단백질 용액 제제의 산화를 억제하는 효과가 우수하다는 보고가 있다(특허문헌 2). 한편, SA237을 포함하는 제제에 관해서는, 완충제로서 히스티딘-HCl이나 시트르산, 안정화제로서 아르기닌이나 당류(트레할로스 등)를 이용한 예가 보고되어 있다(특허문헌 3). 그러나, 보관 조건하에서 장기간에 걸쳐서 회합체 형성 및/또는 불용성 입자의 생성이 억제되는, 보다 안정된 SA237 함유 제제의 개발에 대한 요구가 존재한다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 국제특허출원 공개번호 WO2011/090088

(특허문헌 0002) 국제특허출원 공개번호 WO2004/075913

(특허문헌 0003) 국제특허출원 공개번호 WO2010/106812

비특허문헌

[0008] (비특허문헌 0001) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02028884

(비특허문헌 0002) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02073279?show_locs=Y#locn

(비특허문헌 0003) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=SA-307JG

(비특허문헌 0004) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005431-41/HR

(비특허문헌 0005) https://s3.amazonaws.com/gjcf-wp-uploads/wp-content/uploads/2016/05/16162202/12_12_14_Chugai_Webinar_PPT_Complete_Deck_FINAL.pdf

(비특허문헌 0006) EAN the home of neurology EPR3103 (https://ipp-ean18.netkey.at/index.php?p=recorddetail&rid=f16c1ff3-f5ec-4b71-8a99-7c39bdc90418&t)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 목적은, 항IL-6 수용체 항체(사트랄리주맙: SA237)를 유효 성분으로서 함유하는, 장기간에 걸쳐서 안정된 제제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위해서 예의 연구한 결과, 본 발명자들은, 항IL-6 수용체 항체(사트랄리주맙: SA237)를 함유하는 제제에 등장화제로서 당류를 이용한 경우보다도 아르기닌을 이용한 경우에 양호한 회합체 생성 억제 효과가 얻어지는 것을 발견했다. 또한, 히스티딘 완충액의 대이온종으로서, 염화물 이온을 이용한 경우보다도 아스파트산이나 글루탐산을 이용한 경우에 양호한 회합체 생성 억제 효과가 얻어지는 것을 발견했다. 또, 당해 제제에 소정의 농도의 Poloxamer 188을 첨가하는 것에 의해, 당해 제제에 있어서 불용성 입자의 생성이 억제되는 것을 발견했다.

[0011] 본 개시는 이와 같은 지견에 기초하는 것으로, 구체적으로는 이하에 예시적으로 기재하는 실시태양을 포함하는 것이다.

[0012] 〔1〕 50~250mg/mL의

[0013] 서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역,

[0014] 및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

[0015] 10~100mM의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액;

[0016] 0.1mg/mL~2.0mg/mL의 Poloxamer 188; 및

[0017] 5mM~300mM의 아르기닌

[0018] 을 포함하고, pH는 5.5~6.6인 항체 용액 제제.

[0019] 〔2〕 동결건조 제제의 재용해액은 아닌 용액 제제인, 〔1〕에 기재된 제제.

[0020] 〔3〕 50~250mg/mL의

[0021] 서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역,

[0022] 및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

[0023] 10~100mM의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액;

[0024] 0.1mg/mL~2.0mg/mL의 Poloxamer 188; 및

[0025] 5mM~300mM의 아르기닌

[0026] 을 포함하는 용액이 동결건조된 조성물인 동결건조 제제이고, 물로 재용해시킨 후의 pH는 5.5~6.6인, 동결건조 제제.

[0027] 〔4〕 당류를 실질적으로 포함하지 않는, 〔1〕~〔3〕 중 어느 하나에 기재된 제제.

[0028] 〔5〕 항체의 회합화가 억제되어 있는, 〔1〕~〔4〕 중 어느 하나에 기재된 제제.

[0029] 〔6〕 항체의 이량체화가 저감되어 있는, 〔1〕~〔5〕 중 어느 하나에 기재된 제제.

[0030] 〔7〕 항체의 이량체화가 저해되어 있는, 〔1〕~〔6〕 중 어느 하나에 기재된 제제.

[0031] 〔8〕 이물의 생성이 억제되어 있는, 〔1〕~〔7〕 중 어느 하나에 기재된 제제.

[0032] 〔9〕 불용성 입자의 생성이 억제되어 있는, 〔1〕~〔8〕 중 어느 하나에 기재된 제제.

[0033] 〔10〕 불용성 가시 입자의 생성이 억제되어 있는, 〔1〕~〔9〕 중 어느 하나에 기재된 제제.

[0034] 〔11〕 (i) 용기; 및

[0035] (ii) 상기 용기 내에 용액 1mL당

[0036] 50~250mg의, 서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

[0037] 0.9~52.3mg의 L-아르기닌;

[0038] 1.6~15.5mg의 L-히스티딘;

[0039] 0.1mg~2.0mg의 Poloxamer 188; 및

[0040] L-아스파트산 또는 L-글루탐산

[0041] 을 포함하고, pH는 5.5~6.6인, 항체 용액 제제

[0042] 를 포함하는, 주사용 제제.

[0043] 〔12〕 (i) 용기; 및

[0044] (ii) 상기 용기 내에 용액 1mL당

[0045] 60~200mg의, 서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

[0046] 8.7~26.1mg의 L-아르기닌;

[0047] 1.6~6.2mg의 L-히스티딘;

[0048] 0.15mg~1.0mg의 Poloxamer 188; 및

[0049] L-아스파트산 또는 L-글루탐산

[0050] 을 포함하고, pH는 5.5~6.3인, 항체 용액 제제

[0051] 를 포함하는, 주사용 제제.

[0052] 〔13〕 (i) 용기; 및

[0053] (ii) 상기 용기 내에 용액 1mL당

[0054] 120mg의, 서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

[0055] 26.1mg의 L-아르기닌;

[0056] 3.1mg의 L-히스티딘;

[0057] 0.5mg의 Poloxamer 188; 및

[0058] L-아스파트산 또는 L-글루탐산

[0059] 을 포함하고, pH는 5.8~6.2인, 항체 용액 제제

[0060] 를 포함하는, 주사용 제제.

[0061] 〔14〕 상기 항체가, 서열번호: 8의 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 7의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 〔1〕~〔13〕 중 어느 하나에 기재된 제제.

[0062] 〔15〕 상기 항체가, 서열번호: 10의 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 9의 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 〔1〕~〔14〕 중 어느 하나에 기재된 제제.

[0063] 〔16〕 피하 투여용인, 〔1〕~〔15〕 중 어느 하나에 기재된 제제.

[0064] 〔17〕 2~8℃에서 적어도 6개월간 안정적인, 〔1〕~〔16〕 중 어느 하나에 기재된 제제.

[0065] 〔18〕 2~8℃에서 적어도 6개월간, 적어도 9개월간, 적어도 12개월간, 적어도 15개월간, 적어도 18개월간, 적어도 24개월간, 또는 적어도 30개월간에 걸쳐서, 회합체의 비율이 2.0% 이하, 1.4% 이하, 또는 0.8% 이하인, 〔1〕~〔17〕 중 어느 하나에 기재된 제제.

[0066] 〔19〕 항체를 함유하는 용액을 안정화하는 방법으로서, 해당 용액에 L-아스파트산 또는 L-글루탐산을 첨가하는 공정을 포함하고, 해당 항체가,

[0067] 서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역,

[0068] 및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체인, 방법.

[0069] 〔20〕 항체의 회합화를 억제하는 방법으로서, 해당 항체를 함유하는 용액에 L-아스파트산 또는 L-글루탐산을 첨가하는 공정을 포함하고, 해당 항체가,

[0070] 서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역,

[0071] 및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체인, 방법.

[0072] 〔21〕 항체의 이량체화를 억제하는 방법으로서, 해당 항체를 함유하는 용액에 L-아스파트산 또는 L-글루탐산을 첨가하는 공정을 포함하고, 해당 항체가,

[0073] 서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역,

[0074] 및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체인, 방법.

[0075] 〔22〕 항체를 함유하는 용액에 있어서의 불용성 입자의 생성을 억제하는 방법으로서, 해당 용액에 L-아스파트산 또는 L-글루탐산을 첨가하는 공정을 포함하고, 해당 항체가,

[0076] 서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역,

[0077] 및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1, 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체인, 방법.

[0078] 〔23〕 용액 중의 농도가 0.1mg/mL~2.0mg/mL가 되도록 Poloxamer 188을 첨가하는 공정을 추가로 포함하는, 〔19〕~〔22〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0079] 이하에, 본 개시의 바람직한 비한정적인 태양을 설명한다.

[0080] 후술하는 본 실시예에 기재되는 모든 실시태양은, 본 특허출원의 권리화를 의도하는 나라에 있어서의, 실시예에 기재된 내용을 한정적으로 해석하려고 할 수 있는 어떠한 특허 실무, 관습, 법령 등의 제한에 구속되지 않고, 본 「발명을 실시하기 위한 구체적인 내용」에 있어서도 동등하게 기재되어 있다고 당연히 간주되는 것을 의도하여 기재된다.

[0081] 본 개시에 있어서의 수치의 기재는, 최소 자릿수(예를 들면, 1의 자릿수)에 있어서의 수치는, 그 하나 아래의 자릿수(예를 들면, 최소 자릿수가 1의 자릿수인 경우는, 소수 첫째 자리)에 있어서, 반올림한 수치를 포함하는 경우가 있다. 예를 들면, 5라는 수치는, 4.5~5.4까지의 범위에 포함되는 수치가, 당해 수치에 포함되는 것이 의도된다.

[0082] 〔항IL-6 수용체 항체를 함유하는 안정된 항체 함유 제제〕

[0083] 본 발명자들은, 항IL-6 수용체 항체를 함유하는 시료의 보존 시의 안정성을 평가하기 위해서, 열가속 시험(예를

들면, 40℃에서의 과혹 시험, 또는 25℃에서의 가속 시험), 추천권장 보존 조건(예를 들면 2~8℃, 예를 들면 5℃)에서의 보존 시험, 및 동결 융해 시험에 의해 여러 가지 첨가제의 효과를 검토했다. 그 결과, 완충제로서 히스티딘 완충제를 이용하여 항IL-6 수용체 항체 함유 제제를 조제하는 것에 의해, 시트르산 완충제를 이용한 경우에 비해, 회합체 생성이 억제되는 것을 발견했다. 또한, 제제의 용액 상태에서의 pH를 5.5, 6.0, 6.3으로 한 경우에, pH가 4.5, 5.0인 경우보다도 회합체 억제 효과가 높은 것을 발견했다. 또, 등장화제로서 아르기닌을 첨가하여 항IL-6 수용체 항체 함유 제제를 조제하는 것에 의해, 당류를 이용한 경우에 비해 회합체 생성이 억제되는 것을 발견했다. 또한, 대이온종으로서 아스파트산, 글루탐산을 이용하면, 염산을 이용한 경우보다도 회합체 억제 효과가 높은 것을 발견했다. 또, 항체 함유 용액에 특정 농도 범위의 비이온성 계면활성제인 폴록사머 188을 첨가하는 것에 의해, 다른 비이온성 계면활성제(폴리소베이트 80)를 첨가한 경우에 비해, 불용성 미립자 생성이 억제되는 것을 발견했다.

[0084] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, 항IL-6 수용체 항체를 유효 성분으로서 함유하는 용액 제제로서, 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액, Poloxamer 188, 및 아르기닌을 포함하고, pH가 5.5~6.6인, 용액 제제에 관한 것이다. 본 개시의 용액 제제에는, 동결건조 제제의 재용해액은 아닌 용액 제제, 및 동결건조 제제의 재용해 후의 용액이 포함된다. 특정 태양에 있어서, 본 개시의 용액 제제는, 동결건조 제제의 재용해액은 아닌 용액 제제이다.

[0085] 비한정적인 다른 실시태양에 있어서, 본 개시는, 항IL-6 수용체 항체를 유효 성분으로서 함유하는 동결건조 제제로서, 히스티딘-아스파트산염 완충제 또는 히스티딘-글루탐산염 완충제, Poloxamer 188, 및 아르기닌을 포함하고, 물로 재용해시킨 후의 pH가 5.5~6.6인, 동결건조 제제에 관한 것이다.

[0086] 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제는, 염기성 아미노산(예를 들면 히스티딘 및/또는 아르기닌)의 아스파트산염 또는 글루탐산염을 함유하고, 염화물 이온 및 아세트산 이온을 실질적으로 포함하지 않는다. 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제는, 당류를 실질적으로 포함하지 않는다. 본 개시의 제제와의 관계에 있어서, 당류는, 예를 들면, 수크로스, 트레할로스, 메글루민, 및 소비톨이다. 본 개시의 제제와의 관계에 있어서 「실질적으로 포함하지 않는」이란, 당해 제제에 있어서 성분으로서 기능하는 양을 포함하지 않는 것을 의미한다. 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제의 침투압비는 0.9~1.3(생리 식염액에 대한 비)이다.

[0087] 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제에 있어서, 항체의 회합체 생성(예를 들면, 이량체화)이 억제(예를 들면 저감 또는 저해)되어 있다. 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제에 있어서, 이물(예를 들면 불용성 입자, 예를 들면 불용성 가시 입자)의 생성이 억제되어 있다. 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제는 피하 투여용이다. 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제는, 2~8℃에서 적어도 6개월간 안정적이다. 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제는, 2~8℃에서 적어도 6개월간, 적어도 9개월간, 적어도 12개월간, 적어도 15개월간, 적어도 18개월간, 적어도 24개월간, 또는 적어도 30개월간에 걸쳐서, 회합체의 비율이 2.0% 이하, 1.8% 이하, 1.6% 이하, 1.4% 이하, 1.2% 이하, 1.0% 이하, 0.8% 이하, 0.7% 이하, 0.6% 이하, 또는 0.5% 이하이다. 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제는, 25℃에서 적어도 1개월간, 적어도 3개월간, 또는 적어도 6개월간에 걸쳐서, 회합체의 비율이 2.0% 이하, 1.8% 이하, 1.6% 이하, 1.4% 이하, 1.2% 이하, 1.0% 이하, 0.9% 이하, 0.8% 이하, 또는 0.7% 이하이다. 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제는, 2~8℃에서 적어도 1개월간, 적어도 3개월간, 적어도 6개월간, 적어도 9개월간, 적어도 12개월간, 적어도 18개월간, 또는 적어도 24개월간에 걸쳐서, 불용성 입자(예를 들면 불용성 가시 입자)가 생성되는 비율이 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 7% 이하, 6% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 1% 이하, 또는 0.5% 이하이다.

[0088] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 제제는, 완충제로서 히스티딘 완충제를 포함한다. 히스티딘은, 바람직하게는, L-히스티딘이다. 본 개시의 제제에 있어서, 히스티딘은 염으로서 포함되어 있어도 되고, 그와 같은 염의 예로서, 히스티딘-염산염, 히스티딘-아스파트산염, 히스티딘-글루탐산염을 들 수 있다. 한편, 히스티딘이 중량(예를 들면, mg)으로 표기되는 경우, 당해 중량은, 히스티딘 단체(單體)의 중량, 히스티딘을 포함하는 염에 포함되는 히스티딘의 중량이어도 되는 것이, 당업자에 의해 이해된다. 또한, 본 개시에 있어서, 히스티딘의 중량이나 농도는, 히스티딘 단체의 중량 또는 농도와, 히스티딘을 포함하는 염에 포함되는 히스티딘의 중량 또는 농도의 합산이어도 된다.

[0089] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 제제는, 등장화제로서 아르기닌을 포함한다. 아르기닌은, 바람직하게는, L-아르기닌이다. 본 개시의 제제에 있어서, 아르기닌은 염으로서 포함되어 있어도 되고, 그와 같은 염의 예로서, 아르기닌-염산염, 아르기닌-아스파트산염, 아르기닌-글루탐산염을 들 수 있다. 한편, 아르기닌이 중량(예를 들면, mg)으로 표기되는 경우, 당해 중량은, 아르기닌 단체의 중량, 아르기닌을 포함하는 염에 포함

되는 아르기닌의 중량이어도 되는 것이, 당업자에 의해 이해된다. 또한, 본 개시에 있어서, 아르기닌의 중량이나 농도는, 아르기닌 단체의 중량 또는 농도와, 아르기닌을 포함하는 염에 포함되는 아르기닌의 중량 또는 농도의 합산이어도 된다.

[0090] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 제제는, 대이온(카운터 이온)으로서, 아스파트산 및/또는 글루탐산을 포함한다. 아스파트산, 글루탐산은, 바람직하게는, 각각, L-아스파트산, L-글루탐산이다. 본 개시의 제제에 있어서, 아스파트산 및 글루탐산은 염으로서 포함되어 있어도 되고, 그와 같은 염의 예로서, 히스티딘-아스파트산염, 아르기닌-아스파트산염, 히스티딘-글루탐산염, 아르기닌-글루탐산염을 들 수 있다. 한편, 아스파트산, 글루탐산이 중량(예를 들면, mg)으로 표기되는 경우, 당해 중량은, 당해 아미노산 단체의 중량, 당해 아미노산을 포함하는 염에 포함되는 당해 아미노산의 중량이어도 되는 것이, 당업자에 의해 이해된다. 또한, 본 개시에 있어서, 아스파트산, 글루탐산의 중량이나 농도는, 당해 아미노산 단체의 중량 또는 농도와, 당해 아미노산을 포함하는 염에 포함되는 당해 아미노산의 중량 또는 농도의 합산이어도 된다.

[0091] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 제제는, 비이온성 계면활성제로서, 폴록사머 188(Poloxamer 188)을 추가로 포함한다. 한편, 폴록사머 188은, 일본 약국방의 규격에 있어서, 「폴리옥시에틸렌(160) 폴리옥시프로필렌(30) 글라이콜」이라고 호칭되는 경우가 있다.

[0092] 본 개시의 제제에 포함되는 항IL-6 수용체 항체의 양 및 농도는 특별히 한정되지 않고, 투여하는 대상에 따라, 예를 들면, 성인용인지 혹은 소아용인지, 예방용인지 혹은 치료용인지, 또는 예방 혹은 치료해야 할 질환 혹은 증상의 종류 혹은 중증도 등에 따라, 적절히 조정할 수 있다. 따라서, 본 개시의 제제에 포함되는 항IL-6 수용체 항체와 다른 성분의 몰비 및 중량비는 다양한 값을 취할 수 있다. 비한정적인 일 태양에 있어서, 본 개시의 제제에 포함되는 항IL-6 수용체 항체의 용액 상태에서의 농도(즉, 용액 제제에 있어서의 농도, 동결건조 제제의 동결건조 전의 용액에 있어서의 농도, 또는 동결건조 제제의 재용해 후의 용액에 있어서의 농도)는, 10～500mg/mL, 예를 들면, 50～250mg/mL, 60～200mg/mL, 100～200mg/mL, 120～200mg/mL, 180～200mg/mL이고, 예를 들면, 60mg/mL, 100mg/mL, 120mg/mL, 180mg/mL, 200mg/mL이다.

[0093] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 제제에 포함되는 히스티딘 완충제(예를 들면, 히스티딘-아스파트산염 완충제 또는 히스티딘-글루탐산염 완충제)의 용액 상태에서의 농도는, 1～500mM(mmol/L), 예를 들면, 10～100mM, 10～40mM, 예를 들면 20mM이다.

[0094] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 제제에 포함되는 Poloxamer 188의 용액 상태에서의 농도는, 0.06～5.0mg/mL, 예를 들면, 0.1～2.0mg/mL, 0.15～1.0mg/mL, 0.2～0.5mg/mL, 예를 들면 0.2mg/mL, 0.5mg/mL이다.

[0095] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 제제에 포함되는 아르기닌 및/또는 그의 염의 용액 상태에서의 농도는, 3～500mM(mmol/L), 예를 들면, 5～300mM, 10～200mM, 50～150mM, 예를 들면 50mM, 100mM, 150mM이다.

[0096] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 제제의 용액 상태에서의 pH는, 5.2～6.9, 예를 들면 5.5～6.6, 5.8～6.2, 예를 들면 5.5, 6.0, 6.3이다.

[0097] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 제제는,

[0098] · 10～500mg/mL의 항IL-6 수용체 항체,

[0099] · 1～500mM의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액,

[0100] · 0.06～5.0mg/mL의 Poloxamer 188, 및

[0101] · 3～500mM의 아르기닌

[0102] 을 포함하고, pH가 5.2～6.9인, 용액 제제이다.

[0103] 특정 태양에 있어서, 본 개시의 용액 제제는,

[0104] · 50～250mg/mL의 항IL-6 수용체 항체,

[0105] · 10～100mM의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액,

[0106] · 0.1～2.0mg/mL의 Poloxamer 188, 및

[0107] · 5～300mM의 아르기닌

[0108] 을 포함하고, pH가 5.5～6.6이다.

[0109] 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제는,

[0110] (i) 용기(예를 들면, 바이알, 카트리지 또는 시린지); 및

[0111] (ii) 상기 용기 내에 용액 1mL당

[0112] · 50~250mg의 항IL-6 수용체 항체,

[0113] · 0.9~52.3mg의 L-아르기닌,

[0114] · 1.6~15.5mg의 L-히스티딘,

[0115] · 0.1~2.0mg의 Poloxamer 188, 및

[0116] · L-아스파트산 또는 L-글루탐산

[0117] 을 포함하고, pH가 5.5~6.6인, 항체 용액 제제

[0118] 를 포함하는, 주사용 제제이다.

[0119] 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제는,

[0120] (i) 용기(예를 들면, 바이알, 카트리지 또는 시린지); 및

[0121] (ii) 상기 용기 내에 용액 1mL당

[0122] · 60~200mg의 항IL-6 수용체 항체,

[0123] · 8.7~26.1mg의 L-아르기닌,

[0124] · 1.6~6.2mg의 L-히스티딘,

[0125] · 0.15mg~1.0mg의 Poloxamer 188, 및

[0126] · L-아스파트산 또는 L-글루탐산

[0127] 을 포함하고, pH가 5.5~6.3인, 항체 용액 제제

[0128] 를 포함하는, 주사용 제제이다.

[0129] 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제는,

[0130] (i) 용기(예를 들면, 바이알, 카트리지 또는 시린지); 및

[0131] (ii) 상기 용기 내에 용액 1mL당

[0132] · 120mg의 항IL-6 수용체 항체,

[0133] · 26.1mg의 L-아르기닌,

[0134] · 3.1mg의 L-히스티딘,

[0135] · 0.5mg의 Poloxamer 188, 및

[0136] · L-아스파트산 또는 L-글루탐산

[0137] 을 포함하고, pH가 5.8~6.2인, 항체 용액 제제

[0138] 를 포함하는, 주사용 제제이다.

[0139] 다른 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 제제는,

[0140] · 10~500mg/mL의 항IL-6 수용체 항체,

[0141] · 1~500mM의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액,

[0142] · 0.06~5.0mg/mL의 Poloxamer 188, 및

[0143] · 3~500mM의 아르기닌

[0144] 을 포함하는 용액이 동결건조된 조성물인 동결건조 제제이고, 물로 재용해시킨 후의 pH가 5.2~6.9인, 동결건조

제제이다.

[0145] 특정 태양에 있어서, 본 개시의 동결건조 제제는,

[0146] · 50~250mg/mL의 항IL-6 수용체 항체,

[0147] · 10~100mM의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액,

[0148] · 0.1~2.0mg/mL의 Poloxamer 188, 및

[0149] · 5~300mM의 아르기닌

[0150] 을 포함하는 용액이 동결건조된 조성물이고, 물로 재용해시킨 후의 pH가 5.5~6.6이다.

[0151] 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제는,

[0152] (i) 용기(예를 들면, 바이알, 카트리지 또는 시린지); 및

[0153] (ii) 상기 용기당

[0154] · 50~250mg의 항IL-6 수용체 항체,

[0155] · 0.9~52.3mg의 L-아르기닌,

[0156] · 1.6~15.5mg의 L-히스티딘,

[0157] · 0.1~2.0mg의 Poloxamer 188, 및

[0158] · L-아스파트산 또는 L-글루탐산

[0159] 을 포함하는 용액이 동결건조된 조성물이고, 물로 재용해시킨 후의 pH가 5.5~6.6인, 동결건조 제제

[0160] 를 포함하는, 주사용 제제이다.

[0161] 특정 태양에 있어서, 본 개시의 제제는, 1시린지(1mL)당

[0162] · 120mg의 항IL-6 수용체 항체(예를 들면 사트랄리주맙),

[0163] · 26.1mg의 L-아르기닌,

[0164] · 3.1mg의 L-히스티딘,

[0165] · 0.5mg의 Poloxamer 188, 및

[0166] · 대이온으로서의 L-아스파트산 또는 L-글루탐산

[0167] 을 포함하고, 용액 상태에서의 pH가 5.8~6.2이다.

[0168] 상기 태양에 있어서, 수치의 기재는, 최소 자릿수(예를 들면, 1의 자릿수)에 있어서의 수치는, 그 하나 아래의 자릿수(예를 들면, 최소 자릿수가 1의 자릿수인 경우는, 소수 첫째 자리)에 있어서, 반올림한 수치를 포함하는 것이 의도된다. 제제는, 1시린지(1mL)당

[0169] · 120mg(119.5~120.4mg)의 항IL-6 수용체 항체(예를 들면 사트랄리주맙),

[0170] · 26.1mg(26.05~26.14mg)의 L-아르기닌,

[0171] · 3.1mg(3.05~3.14mg)의 L-히스티딘,

[0172] · 0.5mg(0.45~0.54mg)의 Poloxamer 188, 및

[0173] · 대이온으로서의 L-아스파트산 또는 L-글루탐산

[0174] 을 포함한다고도 표기될 수 있다.

[0175] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, (i) 용기; 및 (ii) 본 개시의 용액 제제를 포함하는, 주사용 제제 또는 키트에 관한 것이다.

[0176] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, (i) 용기; (ii) 본 개시의 동결건조 제제; 및 (iii) 임의로, 상기 동결건조 제제를 재용해하기 위한 주사 용수를 포함하는, 주사용 제제 또는 키트에 관한 것이다. 일 태양에

있어서, 본 개시의 주사용 제제 또는 키트의 용기는 플라스틱제 또는 유리제의 시린지, 카트리지, 또는 바이알이다. 바람직하게는, 본 개시의 주사용 제제는 플라스틱제의 시린지이다. 구체적으로는, 사이클로올레핀계 수지, 폴리에틸렌 수지, 폴리프로필렌 수지 등의 수지를 들 수 있고, 특히 바람직하게는 COP(Cyclic Olefin Polymer: 사이클로올레핀 폴리머), COC(Cyclic Olefin Copolymer: 사이클로올레핀 코폴리머) 등의 사이클로올레핀계 수지이다. 이와 같은 시린지는, 특히, 공업 생산으로 대량 제조할 때에 이용되는 트레이 필러 충전용의 시린지로서 사용하는 데 적합하다.

[0177] 보다 바람직하게는, 본 개시의 주사용 제제는, 바늘 부착된 플라스틱제의 시린지이다. 본 개시의 주사용 제제의 바늘 캡의 소재로서는, 주사기 본체에 착탈 가능, 또한 주사기 본체에 밀착 가능한, 탄성을 갖고, 또한 수증기 투과성이 적은 재료일 필요가 있으며, 구체적으로는 뷰틸 고무(IIR) 등을 들 수 있다. 뷰틸 고무는, 노말 뷰틸 고무 외에, 브로모뷰틸 고무(BIIR)나 클로로뷰틸 고무(CIIR) 등의 할로젠화 뷰틸 고무여도 된다. 캡의 구조로서는, 전술한 재료가 튜브상으로 형성되어 있고, 일단이 폐쇄되며 타단이 주입 바늘 혹은 주사기 본체의 외주를 밀착하여 둘러싸고 장착 가능한 개구부를 갖고 있으면 특별히 제한은 없다. 단층, 복층, 그 외의 구조 중 어느 것이어도 된다. 또한, 개구부의 내측에는, 캡을 탈착하기 위한 홈이나 돌기가 구비되어 있어도 된다. 캡은, 바늘 끝부터 주사기 본체인 외통의 일단까지를 덮도록 장착되어도, 혹은 바늘 끝부터 주사 바늘과 주사기 본체의 커넥터 부분까지를 덮도록 장착되어도 된다.

[0178] 특정 태양에 있어서, 본 개시의 주사용 제제 또는 키트의 용기는 듀얼 챔버 시린지(DCS) 또는 듀얼 챔버 카트리지(DCC)이고, 동결건조 제제와 주사 용수가 용기 내의 별개의 격실에 봉입되어 있다, 즉, 2개의 챔버 중 한쪽에 본 개시의 동결건조 제제가, 다른 한쪽에 주사 용수가 충전되어 있다. 바람직하게는, 주사 용수는, 물이고, 임의로, 일본 약국방에서 정해지는 「주사 용수」의 규격을 만족시킨다.

[0179] 또한 본 발명의 제제에는, 필요에 따라서, 동결 보호제, 현탁제, 용해 보조제, 등장화제, 보존제, 흡착 방지제, 희석제, 부형제, pH 조정제, 무통화제, 함황 환원제, 산화 방지제 등을 적절히 첨가할 수 있다.

[0180] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, 항IL-6 수용체 항체를 함유하는 제제(예를 들면 용액 제제)에 있어서 항체를 안정화하는 방법으로서, (대이온으로서) L-아스파트산 또는 L-글루탐산을 첨가하는 공정을 포함하는, 방법에 관한 것이다. 비한정적인 다른 실시태양에 있어서, 본 개시는, 항IL-6 수용체 항체를 함유하는 제제(예를 들면 용액 제제)에 있어서 항체의 회합화(예를 들면 이량체화)를 억제하는 방법으로서, (대이온으로서) L-아스파트산 또는 L-글루탐산을 첨가하는 공정을 포함하는, 방법에 관한 것이다. 본 개시는, 항IL-6 수용체 항체를 함유하는 제제(예를 들면 용액 제제)에 있어서 이물이나 불용성 입자의 생성을 억제하는 방법으로서, (대이온으로서) L-아스파트산 또는 L-글루탐산을 첨가하는 공정을 포함하는, 방법에 관한 것이다. 특정 태양에 있어서, 본 개시의 방법은, 용액 중의 농도가 0.1~2.0mg/mL가 되도록 Poloxamer 188을 첨가하는 공정을 추가로 포함한다. 특정 태양에 있어서, 불용성 입자는 불용성 가시 입자이다.

[0181] 한편 본 발명에 있어서의 「안정된 항체 함유 제제」란, 당해 제제 중에 항체 등의 단백질의 회합체 및/또는 불용성 입자가 생성되기 어려운, 즉 제제 중에 불용성 회합체, 가용성 회합체, 다른 불용성 입자 등의 생성을 비롯한 열화 반응이 일어나기 어려운 제제를 가리킨다.

[0182] 또한, 본 명세서에 있어서 「항체를 함유하는 용액을 안정화하는 방법」이란, 당해 용액에 있어서의 항체 등의 단백질의 회합체 및/또는 불용성 입자의 생성을 일어나기 어렵게 하는 방법을 가리키고, 항체의 회합화를 억제하는 방법, 항체의 이량체화를 억제하는 방법, 및 항체를 함유하는 용액에 있어서의 불용성 입자의 생성을 억제하는 방법이 포함된다.

[0183] 본 명세서에 있어서 「회합(association)」이란, 예를 들면 조성물(예를 들면 항체 함유 제제, 항체 함유 용액)에 있어서의 2 이상의 성분(예를 들면 폴리펩타이드, 예를 들면 항체)이 상호작용하는 상태를 가리키고, 예를 들면 이량체화를 들 수 있다. 본 발명에 있어서 「회합화를 억제하는」, 「회합체를 억제하는」, 「회합체 생성을 억제하는」, 및 「회합체 형성을 억제하는」은 동의로 이용되고, 조성물(예를 들면 항체 함유 제제, 항체 함유 용액)에 포함되는 성분(예를 들면 폴리펩타이드, 예를 들면 항체)끼리의 회합을 억제하는 것을 말한다.

[0184] 본 개시의 항체 함유 제제(용액 제제 또는 동결건조 제제)와의 관련에 있어서, 항체의 「회합화(예를 들면 이량체화)가 억제되어 있는」과 「항체의 회합화(예를 들면 이량체화)가 저감되어 있는」은 동의로 이용되고, 용액 상태 또는 동결 상태에 있어서의 당해 제제의 보존 시의 항체의 회합화(예를 들면 이량체화)가 억제되어 있는 것을 의미하며, 당해 제제의 성분 중 적어도 하나를 (소정의 농도로) 포함하지 않는 경우와 비교하여 당해 제제에 있어서 항체의 회합체(예를 들면 이량체)가 적으면 되고, 「회합화(예를 들면 이량체화)가 저해되어 있는」

것이 포함된다. 본 명세서에 있어서, 「회합화(예를 들면 이량체화)가 억제(저감 또는 저해)되어 있는」이란, 회합화(예를 들면 이량체화)가 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%만큼 감소되어 있는 것을 가리킨다.

[0185] 회합체에는, 불용성 회합체, 가용성 회합체 등이 포함되고, 회합체와 HMWS(High molecular weight)는 동의이다. 회합체의 주된 것은 이량화체이다. 회합체량은, 사이즈 배제 크로마토그래피(SEC), SDS 폴리아크릴아마이드 겔 전기영동(SDS-PAGE), 캐필러리 SDS 겔 전기영동법(CE-SDS), 동적 광산란법(DLS), 광차폐형 자동 미립자 측정 장치(HIAC), 플로 이미징, 초원심 분석(AUC) 등에 의해, 측정하는 것이 가능하고, 본 발명에서는, 바람직하게는 사이즈 배제 크로마토그래피(SEC)에 의한 측정이다. 한편, 측정 조건으로서는, 시료는, 칼럼(도소, TSKgel G3000SWXL)을 이용하고, 50mmol/L 인산 완충액(pH 7.0), 300mmol/L 염화 나트륨, 0.05% 아지화 나트륨을 이동상에 이용하여, 유속 0.5mL/min으로 행하는 것이 생각되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 일 태양에 있어서, 회합체량은 본 명세서의 실시예에 기재되는 방법에 의해 측정된다.

[0186] 본 개시의 항체 함유 제제(용액 제제 또는 동결건조 제제)와의 관련에 있어서, 「이물 생성이 억제되어 있는」이란, 용액 상태 또는 동결 상태에 있어서의 당해 제제의 보존 시의 이물 생성이 억제되어 있는 것을 의미하며, 당해 제제의 성분 중 적어도 하나를 (소정의 농도로) 포함하지 않는 경우와 비교하여 당해 제제에 있어서 이물 생성이 적으면 되고, 불용성 입자(예를 들면 불용성 가시 입자)의 생성이 억제되어 있는 것이 포함된다. 본 명세서에 있어서, 「이물 생성이 억제되어 있는」이란, 이물 생성이 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%만큼 감소되어 있는 것을 가리킨다.

[0187] 이물에는, 불용성 입자 등이 포함되고, 불용성 입자에는, 불용성 회합체 등의 불용성 미립자나 불용성 가시 입자 등이 포함된다. 불용성 입자는, 공지된 육안 검사기(제 17 개정 일본 약국방, 일반 시험법, 6. 제제 시험법, 6.06 주사제의 불용성 이물 검사법) 등에 의해 측정하는 것이 가능하고, 예를 들면 본 명세서의 실시예에 기재되는 방법에 의해 측정되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0188] 〔항IL-6 수용체 항체〕

[0189] 본 발명에서 사용되는 항IL-6 수용체 항체는, IL-6 수용체와 결합하는 것에 의해, IL-6의 IL-6 수용체로의 결합을 저해하여 IL-6의 생물학적 활성의 세포 내로의 전달을 차단한다. 그와 같은 항IL-6 수용체 항체의 예로서는, 서열번호: 1의 서열을 갖는 CDR1(SA237의 중쇄 CDR1), 서열번호: 2의 서열을 갖는 CDR2(SA237의 중쇄 CDR2), 및 서열번호: 3의 서열을 갖는 CDR3(SA237의 중쇄 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호: 4의 서열을 갖는 CDR1(SA237의 경쇄 CDR1), 서열번호: 5의 서열을 갖는 CDR2(SA237의 경쇄 CDR2), 및 서열번호: 6의 서열을 갖는 CDR3(SA237의 경쇄 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 들 수 있다. 당해 항체는, 전장 항체여도 항체 단편이어도 되지만, 바람직하게는 IgG형(예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)의 항체이다. 당해 항체는, 바람직하게는, 서열번호: 8의 중쇄 가변 영역(SA237의 중쇄 가변 영역) 및 서열번호: 7의 경쇄 가변 영역(SA237의 경쇄 가변 영역)을 포함하는 항체이고, 더 바람직하게는, 서열번호: 10의 서열을 포함하는 중쇄(SA237의 중쇄) 및 서열번호: 9의 서열을 포함하는 경쇄(SA237의 경쇄)를 포함하는 항체이며, 특히 바람직하게는 SA237(사트랄리주맙)이다.

[0190] 본 명세서에 있어서, 「항체」라는 용어는, 가장 넓은 의미로 사용되고, 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 이량체, 다량체, 다중특이성 항체(예를 들면, 이중특이성 항체), 항체 단편, 항체 유도체 및 항체 수식물이어도 된다(Miller K et al. J Immunol. 2003, 170(9), 4854-61). 항체는, 마우스, 인간, 인간화, 키메라여도 되고, 또는 다른 종 유래여도, 인공적으로 합성한 것이어도 된다. 본 명세서 중에 개시되는 항체는, 면역글로불린 분자의 임의의 타입(예를 들면, IgG, IgE, IgM, IgD 및 IgA), 클래스(예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 서브클래스일 수 있다. 면역글로불린은, 임의의 종(예를 들면, 인간, 마우스 또는 토끼) 유래일 수 있다. 한편, 「항체」, 「면역글로불린」 및 「이뮤노글로불린」이라는 용어는 호환성을 가지고 광의인 의미로 사용된다.

[0191] 「항체 단편」은, 완전 항체가 결합하는 항원에 결합하는 당해 완전 항체의 일부분을 포함하는, 당해 완전 항체 이외의 분자를 말한다. 항체 단편의 예는, 이들에 한정되는 것은 아니지만, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$; 다이아보디; 선상 항체; 단쇄(單鎖) 항체 분자(예를 들면, scFv); 및, 항체 단편으로부터 형성된 다중특이성 항체를 포함한다.

[0192] 항체로서는, 유전자 재조합 기술을 이용하여 산생한 재조합형 항체를 이용할 수 있다. 재조합형 항체는, 그것을 코딩하는 DNA를 하이브리도마, 또는 항체를 산생하는 감작 림프구 등의 항체 산생 세포로부터 클로닝하여,

벡터에 삽입하고, 이것을 숙주(숙주 세포)에 도입하여 산생시키는 것에 의해 얻을 수 있다.

[0193] 본 발명의 항체는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 구체적으로는, 목적으로 하는 항체를 코딩하는 DNA를 발현 벡터에 삽입한다. 그때, 발현 제어 영역, 예를 들면, 인핸서, 프로모터의 제어하에서 발현하도록 발현 벡터에 삽입한다. 다음으로, 이 발현 벡터에 의해 숙주 세포를 형질 전환하여, 항체를 발현시킨다. 그때에는, 적당한 숙주와 발현 벡터의 조합을 사용할 수 있다.

[0194] 이에 의해 얻어진 본 발명의 항체는, 숙주 세포 내 또는 세포 외(배지 등)로부터 단리하여, 실질적으로 순수하고 균일한 항체로서 정제할 수 있다. 항체의 분리, 정제는, 통상의 항체의 정제에서 사용되고 있는 분리, 정제 방법을 사용하면 되고, 전혀 한정되는 것은 아니다. 예를 들면, 크로마토그래피 칼럼, 필터, 한외여과, 염석, 용매 침전, 용매 추출, 증류, 면역 침강, SDS-폴리아크릴아마이드 겔 전기영동, 등전점 전기영동법, 투석, 재결정 등을 적절히 선택, 조합하면 항체를 분리, 정제할 수 있다.

[0195] CDR의 정의의 방법으로서는, Kabat 등의 방법(Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed (1991), Bethesda, MD), Chothia 등의 방법(Science (1986) 233, 755-758), 항원-항체의 접촉(Contact) 영역에 기초하는 방법(J Mol Biol (1996) 262, 732-745) 등이 알려져 있으며, 그들 방법 중 어느 것에 따라도 되고, 또는 그들을 조합한 방법에 따라도 된다. 구체적으로는, 각 방법에 의한 CDR은 이하와 같이 정의된다.

[0196] CDR Kabat Chothia Contact

[0197] L1 L24-L34 L24-L34 L30-L36

[0198] L2 L50-L56 L50-L56 L46-L55

[0199] L3 L89-L97 L89-L97 L89-L96

[0200] H1 H31-H35B H26-H32/34 H30-H35B (Kabat 넘버링)

[0201] H1 H31-H35 H26-H32 H30-H35 (Chothia 넘버링)

[0202] H2 H50-H65 H52-H56 H47-H58

[0203] H3 H95-H102 H95-H102 H93-H101

[0204] 〔항체 함유 제제의 용도〕

[0205] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 제제는, IL-6 관련 질환 또는 그에 수반되는 증상을 예방 및/또는 치료하기 위해서 사용할 수 있다.

[0206] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, 항IL-6 수용체 항체를 유효 성분으로서 포함하는, IL-6 관련 질환을 예방 및/또는 치료하기 위한 의약 조성물인 용액 제제 및 동결건조 제제로서, 10～500mg/mL(예를 들면 50～250mg/mL)의 항IL-6 수용체 항체, 1～500mM(예를 들면 10～100mM)의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액, 0.06～5.0mg/mL(예를 들면 0.1～2.0mg/mL)의 Poloxamer 188, 및 3～500mM(예를 들면 5～300mM)의 아르기닌을 포함하고, 용액 상태에서의 pH가 5.2～6.9(예를 들면 5.5～6.6)인, 제제(의약 조성물)에 관한 것이다.

[0207] 본 개시의 항체 함유 제제(의약 조성물)의 바람직한 투여 스케줄은, 병상(病狀)의 관찰 및 혈액 검사치의 동향을 관찰하면서 적절히 투여 간격을 늘려 가는 등 조정할 수 있다. 특정 태양에 있어서, 본 개시의 항체 함유 제제(의약 조성물)는, 예를 들면 WO2016/136933에 기재되어 있는 바와 같이, 통상 투여량(예를 들면 항체 120mg/회)과 동일한 투여량으로 통상 투여 간격(예를 들면 4주간 간격)보다도 짧은 간격(예를 들면 2주간 간격)으로 투여되는 단간격 투여 기간을 거친 후, 통상 투여된다.

[0208] 본 발명의 항체 함유 제제의 투여는, 임의의 적절한 경로를 통해 환자에게 투여할 수 있다. 예를 들면, 볼러스(bolus)로서 또는 일정 기간에 걸친 지속 주입에 의한 정맥내, 근육내, 피하에 의한 경로에 의해 환자에게 투여된다. 특정 태양에 있어서, 본 발명의 항체 함유 제제는 정맥내 투여 또는 피하 투여된다. 특정 태양에 있어서, 본 발명의 항체 함유 제제는 피하 투여용이다.

[0209] 본 발명에 있어서의 「IL-6 관련 질환」이란, IL-6이 관련되는 질환이고, 예를 들어 관절 류머티즘, 약년성(若年性) 특발성 관절염, 전신형 약년성 특발성 관절염, 캐슬맨병, 전신성 에리테마토데스(SLE), 루푸스 신염, 크론병, 림프종(lymphoma), 궤양성 대장염, 빈혈, 혈관염, 가와사키병, Still병, 아밀로이도시스, 다발성 경화증, 이식, 가령(加齢) 황반변성증, 강직성 척추염, 건선, 건선성 관절염, 만성 폐색성 폐질환(COPD), IgA 신증, 변

형성 관절증, 천식, 당뇨병성 신증, GVHD, 자궁 내막증, 간염(NASH), 심근 경색, 동맥 경화, 셉시스, 골조소증, 당뇨병, 다발성 골수종, 전립선암, 신암, 비호지킨 B 세포성(B-cell non-Hodgkin's) 림프종, 췌암, 폐암, 식도암, 대장암, 암 카켁시아, 암 신경침윤, 근시성 맥락막 혈관신생, 특발성 맥락막 혈관신생, 포도막염, 만성 갑상선염, 지연성 과민증, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 중피종, 다발성 근염, 피부근염, 범포도막염, 전부(前部) 포도막염, 중간부 포도막염, 공막염, 각막염, 안와 염증, 시신경염, 당뇨병 망막증, 증식 초자체 망막증, 드라이 아이, 수술후 염증, 시신경 척수염(NMO), 시신경 척수염 스펙트럼 질환(NMOSD), 중증 근무력증, 폐 고혈압증 등을 들 수 있다.

[0210] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, IL-6 관련 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 항IL-6 수용체 항체로서, 10～500mg/mL(예를 들면 50～250mg/mL)의 항IL-6 수용체 항체, 1～500mM(예를 들면 10～100mM)의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액, 0.06～5.0mg/mL(예를 들면 0.1～2.0mg/mL)의 Poloxamer 188, 및 3～500mM(예를 들면 5～300mM)의 아르기닌을 포함하고, pH가 5.2～6.9(예를 들면 5.5～6.6)인, 용액 제제로서 사용하는 것을 특징으로 하는, 상기 항IL-6 수용체 항체에 관한 것이다.

[0211] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, IL-6 관련 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 항IL-6 수용체 항체로서, 10～500mg/mL(예를 들면 50～250mg/mL)의 항IL-6 수용체 항체, 1～500mM(예를 들면 10～100mM)의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액, 0.06～5.0mg/mL(예를 들면 0.1～2.0mg/mL)의 Poloxamer 188, 및 3～500mM(예를 들면 5～300mM)의 아르기닌을 포함하고, pH가 5.2～6.9(예를 들면 5.5～6.6)인, 용액이 동결건조된 동결건조 제제를 재용해하여 사용하는 것을 특징으로 하는, 상기 항IL-6 수용체 항체에 관한 것이다.

[0212] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, IL-6 관련 질환을 예방 및/또는 치료하는 방법으로서, 10～500mg/mL(예를 들면 50～250mg/mL)의 항IL-6 수용체 항체, 1～500mM(예를 들면 10～100mM)의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액, 0.06～5.0mg/mL(예를 들면 0.1～2.0mg/mL)의 Poloxamer 188, 및 3～500mM(예를 들면 5～300mM)의 아르기닌을 포함하고, pH가 5.2～6.9(예를 들면 5.5～6.6)인, 용액 제제를, IL-6 관련 질환으로 이환한 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 상기 방법에 관한 것이다.

[0213] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, IL-6 관련 질환을 예방 및/또는 치료하는 방법으로서, 10～500mg/mL(예를 들면 50～250mg/mL)의 항IL-6 수용체 항체, 1～500mM(예를 들면 10～100mM)의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액, 0.06～5.0mg/mL(예를 들면 0.1～2.0mg/mL)의 Poloxamer 188, 및 3～500mM(예를 들면 5～300mM)의 아르기닌을 포함하고, pH가 5.2～6.9(예를 들면 5.5～6.6)인, 용액을 동결건조시켜 동결건조 제제를 조제하는 것; 상기 동결건조 제제를 재용해시켜 재용해액을 조제하는 것; 및 상기 재용해액을, IL-6 관련 질환으로 이환한 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 상기 방법에 관한 것이다.

[0214] 본 명세서에 있어서의 「대상」이란, 한정되지 않지만, 바람직하게는 동물, 보다 바람직하게는 포유동물(마우스, 래트, 토끼, 개, 원숭이(예를 들면 필리핀원숭이(cynomolgus monkey)) 등), 특히 바람직하게는 인간이어도 되고, 인간은 성인(18세 이상)이어도 되고, 소아(0세～18세 미만, 예를 들면 6개월～18세 미만 등)여도 된다.

[0215] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, IL-6 관련 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의, 항IL-6 수용체 항체의 사용으로서, 10～500mg/mL(예를 들면 50～250mg/mL)의 항IL-6 수용체 항체, 1～500mM(예를 들면 10～100mM)의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액, 0.06～5.0mg/mL(예를 들면 0.1～2.0mg/mL)의 Poloxamer 188, 및 3～500mM(예를 들면 5～300mM)의 아르기닌을 포함하고, pH가 5.2～6.9(예를 들면 5.5～6.6)인, 용액 제제를 조제하는 것을 특징으로 하는, 상기 사용에 관한 것이다.

[0216] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, IL-6 관련 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의, 항IL-6 수용체 항체의 사용으로서, 10～500mg/mL(예를 들면 50～250mg/mL)의 항IL-6 수용체 항체, 1～500mM(예를 들면 10～100mM)의 히스티딘-아스파트산염 완충액 또는 히스티딘-글루탐산염 완충액, 0.06～5.0mg/mL(예를 들면 0.1～2.0mg/mL)의 Poloxamer 188, 및 3～500mM(예를 들면 5～300mM)의 아르기닌을 포함하고, pH가 5.2～6.9(예를 들면 5.5～6.6)인, 용액을 동결건조시켜 동결건조 제제를 조제하는 것을 특징으로 하는, 상기 사용에 관한 것이다.

[0217] 본 명세서에 있어서 이용하는 경우, 「···를 포함하는(comprising)」이라는 표현에 의해 나타내지는 태양은, 「본질적으로···로 이루어지는(essentially consisting of)」이라는 표현에 의해 나타내지는 태양, 및 「···로 이루어지는(consisting of)」이라는 표현에 의해 나타내지는 태양을 포함한다.

[0218] 본 명세서에 기재된 수치는, 예를 들면 기기, 측정 조건, 당업자의 손기술에 기인하여, 일정한 범위 내에서 변동될 수 있는 것이고, 본 발명의 목적을 달성할 수 있는 범위 내이면, 예를 들면 10% 정도 변동되는 경우는 있을 수 있다.

[0219] 본 명세서에 있어서 명시적으로 인용되는 모든 특허 및 참고문헌의 내용은 모두 본 명세서에 참조로서 원용된다.

[0220] 본 발명은, 이하의 실시예에 의해 더 예시되지만, 하기의 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0221] **실시예**

[0222] 〔실시예 1〕 pH 및 히스티딘 완충액이 사트랄리주맙의 열가혹 시험 및 동결 융해 시험 중에 미치는 회합체 증가 억제 효과

[0223] 〔1-1〕 사트랄리주맙 제제의 과혹 시험에서의 안정성 평가

[0224] (1) 재료

[0225] 사트랄리주맙은, IL-6의 관여가 시사되는 시신경 척수염 등을 적응 질환으로 하는 인간화 항IL-6 수용체 모노클로날 항체이다.

[0226] (2) 피험 시료

[0227] 100mg/mL 사트랄리주맙, 150mmol/L NaCl에 대해, 20mmol/L L-히스티딘 완충액 및 20mmol/L 시트르산 완충액을 각각 pH 4.5, 5.0, 5.5, 6.0 및 6.3으로 조제한 완충액을 조제했다. 조제한 약액을 40℃의 항온조 내에 2, 4, 8주간 정치한 것을, 피험 시료로 했다.

[0228] (3) 사트랄리주맙의 회합체량 측정 방법

[0229] 시료는, 칼럼(도소, TSK Gel G3000SWxL)을 이용하고, 50mmol/L 인산 완충액(pH 7.0), 300mmol/L 염화 칼륨을 이동상에 이용하여, 유속 0.5mL/min으로 행한 사이즈 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 회합체량을 측정했다.

[0230] 검출되는 피크 중, 면적, 높이 모두 최대의 것을 모노머체, 모노머체 전에 검출되는 피크의 총칭을 회합체(HMWS)로 했다.

[0231] 모든 피크에 대하여 면적을 산출하고, 이하의 식에 따라 대상 피크의 피크 면적 비율을 산출했다.

[0232] 대상 피크의 피크 면적 비율(%)=

$$\frac{\text{대상 피크의 피크 면적}}{\text{대상 피크의 피크 면적}+\text{그 외의 피크 면적의 합계}}\times 100$$

[0233] (4) 결과

[0234] 얻어진 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1

[0235]

완충액종		L-히스티딘 완충액					시트르산 완충액				
pH		4.5	5.0	5.5	6.0	6.3	4.5	5.0	5.5	6.0	6.3
HMWS (%)	Initial	2.31	1.54	1.00	0.99	0.98	1.37	0.98	0.96	0.97	1.00
	2W	64.89	8.46	2.08	2.00	1.95	84.37	21.64	2.09	2.20	2.29
	4W	71.12	10.96	2.48	2.23	2.30	86.75	25.41	2.34	2.49	2.66
	8W	82.31	17.10	4.07	3.35	3.29	93.14	35.57	3.84	3.75	N/A

[0236] N/A: 보관 중에 약액이 증발했기 때문에, 측정할 수 없었다.

[0237] 표 1로부터 분명한 바와 같이, pH 4.5 및 5.0은 pH 5.5, 6.0 및 6.3과 비교하여, 현저한 회합체의 증가가 확인되었다. 또한, pH 5.5, 6.0 및 6.3에 있어서, L-히스티딘 완충액 쪽이 시트르산 완충액과 비교하여 양호한 회

합체 억제 효과를 나타냈다.

[0238] 〔1-2〕 사트랄리주맙 제제의 동결 융해 시험에서의 안정성 평가

[0239] (1) 재료

[0240] 실시예 1-1에 기재한 항체를 사용했다.

[0241] (2) 피험 시료

[0242] 100mg/mL 사트랄리주맙, 150mmol/L NaCl에 대해, 20mmol/L L-히스티딘 완충액 및 20mmol/L 시트르산 완충액을 각각 pH 4.5, 5.0, 5.5, 6.0 및 6.3으로 조제한 완충액을 조제했다. 조제한 약액을 동결 융해(-20℃/실온, 5사이클 및 10사이클)한 것을, 피험 시료로 했다.

[0243] (3) 사트랄리주맙의 회합체량 측정 방법

[0244] 실시예 1-1에 기재한 방법에 따랐다.

[0245] (4) 결과

[0246] 얻어진 결과를 표 2에 나타낸다.

표 2

[0247]

완충액종		L-히스티딘 완충액					시트르산 완충액				
pH		4.5	5.0	5.5	6.0	6.3	4.5	5.0	5.5	6.0	6.3
HMWS (%)	Initial	2.31	1.54	1.00	0.99	0.98	1.37	0.98	0.96	0.97	1.00
	5사이클	2.94	1.51	1.15	1.05	1.13	2.68	1.27	1.23	1.14	1.11
	10사이클	2.77	1.27	1.02	0.98	1.04	2.51	1.01	1.02	1.03	0.98

[0248] 〔실시예 2〕 L-아르기닌이 사트랄리주맙의 열가혹 시험 및 동결 융해 시험 중에 미치는 회합체 증가 억제 효과

[0249] 〔2-1〕 사트랄리주맙 제제의 과혹 시험에서의 안정성 평가

[0250] (1) 재료

[0251] 실시예 1-1에 기재한 항체를 사용했다.

[0252] (2) 피험 시료

[0253] 100mg/mL 사트랄리주맙, 20mmol/L L-히스티딘/염산 완충액, 50mmol/L NaCl에 대해, 100mmol/L L-아르기닌, 100mmol/L 수크로스, 및 100mmol/L 트레할로스를 첨가한 pH 6.5의 약액을 조제했다. 조제한 약액을 40℃의 항온조 내에 2, 4, 8주간 정치한 것을, 피험 시료로 했다.

[0254] (3) 사트랄리주맙의 회합체량 측정 방법

[0255] 시료는, 칼럼(도소, TSK Gel G3000SWxL)을 이용하고, 50mmol/L 인산 완충액(pH 7.0), 300mmol/L 염화 나트륨을 이동상에 이용하여, 유속 0.5mL/min으로 행한 사이즈 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 회합체량을 측정했다.

[0256] 검출되는 피크 중, 면적, 높이 모두 최대의 것을 모노머체, 모노머체 전에 검출되는 피크의 총칭을 회합체(HMWS)로 했다.

[0257] 모든 피크에 대하여 면적을 산출하고, 이하의 식에 따라 대상 피크의 피크 면적 비율을 산출했다.

[0258] $$\text{대상 피크의 피크 면적 비율}(\%) = \frac{\text{대상 피크의 피크 면적}}{\text{대상 피크의 피크 면적} + \text{그 외의 피크 면적의 합계}} \times 100$$

[0259] (4) 결과

[0260] 얻어진 결과를 표 3에 나타낸다.

표 3

[0261]

등장화제종		비첨가	L-아르기닌	수크로스	트레할로스
HMWS (%)	Initial	0.80	0.80	0.81	0.79
	2W	2.21	1.79	2.04	2.16
	4W	2.62	2.03	2.45	2.53
	8W	3.59	2.76	3.42	3.21

[0262] 표 3으로부터 분명한 바와 같이, L-아르기닌이 회합체의 생성을 가장 억제하고 있었다.

[0263] 〔2-2〕 사트랄리주맙 제제의 동결 융해 시험에서의 안정성 평가

[0264] (1) 재료

[0265] 실시예 1-1에 기재한 항체를 사용했다.

[0266] (2) 피험 시료

[0267] 100mg/mL 사트랄리주맙, 20mmol/L L-히스티딘/염산 완충액, 50mmol/L NaCl에 대해, 100mmol/L L-아르기닌, 100mmol/L 수크로스, 및 100mmol/L 트레할로스를 첨가한 pH 6.5의 약액을 조제했다. 조제한 약액을 동결 융해(-20℃/실온, 5사이클 및 10사이클)한 것을, 피험 시료로 했다.

[0268] (3) 사트랄리주맙의 회합체량 측정 방법

[0269] 실시예 2-1에 기재한 방법에 따랐다.

[0270] (4) 결과

[0271] 얻어진 결과를 표 4에 나타낸다.

표 4

[0272]

등장화제종		비첨가	L-아르기닌	수크로스	트레할로스
HMWS (%)	Initial	0.80	0.80	0.81	0.79
	5사이클	1.41	0.95	0.86	0.87
	10사이클	1.53	0.83	0.77	0.83

[0273] 동결 융해 시험에 있어서는, 등장화제 간에서 명확한 차이는 관찰되지 않았다.

[0274] 〔2-3〕 사트랄리주맙 제제의 과혹 시험 및 추천권장 보존 조건에서의 안정성 평가

[0275] (1) 재료

[0276] 실시예 1-1에 기재한 항체를 사용했다.

[0277] (2) 피험 시료

[0278] 200mg/mL 사트랄리주맙, 20mmol/L L-히스티딘/염산 완충액에 대해, L-아르기닌 농도가 50mmol/L, 100mmol/L 및 150mmol/L가 되도록 조정한 pH 6.0의 약액을 조제했다. 조제한 약액을 40℃의 항온조 내에 2, 4, 8주간 정치한 것, 5℃의 항온조 내에 3, 6, 12, 18, 24개월 정치한 것을, 피험 시료로 했다.

[0279] (3) 사트랄리주맙의 회합체량 측정 방법

[0280] 실시예 1-1에 기재한 방법에 따랐다.

[0281] (4) 결과

[0282] 얻어진 결과를 표 5, 6에 나타낸다.

표 5

40℃에서의 안정성 시험 결과

[0283]

L-아르기닌 농도		50mmol/L	100mmol/L	150mmol/L
HMWS (%)	Initial	0.99	0.98	0.98
	2W	2.49	2.35	2.22
	4W	3.20	3.04	2.89
	8W	4.23	4.04	3.98

표 6

5℃에서의 안정성 시험 결과

[0284]

L-아르기닌 농도		50mmol/L	100mmol/L	150mmol/L
HMWS (%)	Initial	0.99	0.98	0.98
	3M	1.23	1.17	1.11
	6M	1.39	1.31	1.24
	12M	1.54	1.45	1.38
	18M	1.68	1.70	1.45
	24M	2.04	1.68	1.59

[0285] 표 5, 6으로부터 분명한 바와 같이 150mmol/L L-아르기닌 처방으로 회합체 생성이 가장 억제되어 있었다.

[0286] 〔2-4〕 사트랄리주맙 제제의 동결 융해 시험에서의 안정성 평가

[0287] (1) 재료

[0288] 실시예 1-1에 기재한 항체를 사용했다.

[0289] (2) 피험 시료

[0290] 200mg/mL 사트랄리주맙, 20mmol/L L-히스티딘/염산 완충액에 대해, L-아르기닌 농도가 50mmol/L, 100mmol/L 및 150mmol/L가 되도록 약액을 조제했다. 조제한 pH 6.0의 약액을 동결 융해(-20℃/실온, 5사이클 및 10사이클)한 것을, 피험 시료로 했다.

[0291] (3) 사트랄리주맙의 회합체량 측정 방법

[0292] 실시예 2-1에 기재한 방법에 따랐다.

[0293] (4) 결과

[0294] 얻어진 결과를 표 7에 나타낸다.

표 7

[0295]

L-아르기닌 농도		50mmol/L	100mmol/L	150mmol/L
HMWS (%)	Initial	0.99	0.98	0.98
	5사이클	4.49	2.96	1.89
	10사이클	5.72	3.45	2.13

[0296] 표 7로부터 분명한 바와 같이, 150mmol/L L-아르기닌 처방으로 회합체의 증가가 가장 억제되어 있었다.

[0297] 〔실시예 3〕 L-아스파트산이 사트랄리주맙의 가속 시험 및 동결 융해 시험 중에 미치는 회합체 증가 억제 효과

[0298] 〔3-1〕 사트랄리주맙 제제의 가속 시험에서의 안정성 평가

[0299] (1) 재료

[0300] 실시예 1-1에 기재한 항체를 사용했다.

[0301] (2) 피험 시료

[0302] 200mg/mL 사트랄리주맙 및 50mmol/L 아르기닌에 대해, 완충액으로서 20mmol/L L-히스티딘/염산, 20mmol/L 히스티딘/L-아스파트산 및 20mmol/L 히스티딘/L-글루탐산을 첨가한 pH 6.0의 약액을 조제했다. 조제한 약액을 25℃의 항온조 내에 2, 4, 12주간 정치한 것을, 피험 시료로 했다.

[0303] (3) 사트랄리주맙의 회합체량 측정 방법

[0304] 실시예 2-1에 기재한 방법에 따랐다.

[0305] (4) 결과

[0306] 얻어진 결과를 표 8에 나타낸다.

표 8

[0307]

대이온종		염산(염화물 이온)	L-아스파트산	L-글루탐산
HMWS (%)	Initial	1.29	1.28	1.25
	2W	1.71	1.58	1.55
	4W	1.93	1.76	1.73
	12W	2.35	2.12	2.06

[0308] 표 8로부터 분명한 바와 같이, 염화물 이온과 비교하여 L-아스파트산과 L-글루탐산 쪽이 양호한 회합체 생성 억제 효과를 나타내고 있었다.

[0309] 〔3-2〕 사트랄리주맙 제제의 동결 융해 시험에서의 안정성 평가

[0310] (1) 재료

[0311] 실시예 1-1에 기재한 항체를 사용했다.

[0312] (2) 피험 시료

[0313] 200mg/mL 사트랄리주맙 및 50mmol/L 아르기닌에 대해, 완충액으로서 20mmol/L L-히스티딘/염산, 20mmol/L 히스티딘/L-아스파트산 및 20mmol/L 히스티딘/L-글루탐산을 첨가한 pH 6.0의 약액을 조제했다. 조제한 약액을 동결융해(-20℃/실온, 5사이클 및 10사이클)한 것을, 피험 시료로 했다.

[0314] (3) 사트랄리주맙의 회합체량 측정 방법

[0315] 실시예 2-1에 기재한 방법에 따랐다.

[0316] (4) 결과

[0317] 얻어진 결과를 표 9에 나타낸다.

표 9

[0318]

대이온종		염산(염화물 이온)	L-아스파트산	L-글루탐산
HMWS (%)	Initial	1.29	1.28	1.25
	5사이클	2.84	1.96	1.62
	10사이클	3.94	2.57	2.01

[0319] 표 9로부터 분명한 바와 같이, 염화물 이온과 비교하여 L-아스파트산과 L-글루탐산 쪽이 양호한 회합체 생성 억제 효과를 나타내고 있었다. L-글루탐산은 피하 투여 시에 있어서의 현저한 동통의 원인이 되는 것이 알려져 있기 때문에, L-아스파트산이 바람직하다고 생각되었다.

[0320] 〔실시예 4〕 폴록사머 188이 사트랄리주맙의 추천권장 보존 조건 중에 미치는 이물 생성 억제 효과

[0321] 〔4-1〕 사트랄리주맙 제제의 추천권장 보존 시험에서의 안정성 평가

[0322] (1) 재료

[0323] 실시예 1-1에 기재한 항체를 사용했다.

[0324] (2) 피험 시료

[0325] 180mg/mL 사트랄리주맙, 20mmol/L L-히스티딘/L-아스파트산 완충액, 150mmol/L L-아르기닌, pH 6.0의 약액에 대해, 계면활성제로서 0.05mg/mL 폴리소베이트 80(Polysorbate 20) 및 0.5mg/mL 폴록사머 188(Poloxamer 188)을 첨가한 약액을 조제하여, 유리 바이알에 1.5mL씩 충전했다. 충전한 약액을 5℃의 항온조 내에 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월 정치한 것을, 피험 시료로 했다.

[0326] (3) 피험 시료의 불용성 가시 입자 평가 방법

[0327] 시료는, 육안 검사기(Eisai사 APK03)를 이용하여, 시료 액면이 바이알 바닥에 도달할 때까지 회전시켰다. 회전을 정지시키고 1시료당 15초간 육안 검사를 하여, 불용성 가시 입자의 유무를 확인했다.

[0328] (4) 결과

[0329] 얻어진 결과를 표 10에 나타낸다.

표 10

[0330]

	1M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
폴리소베이트 80 (30개당의 불용성 가시 입자가 관찰된 개수)	0	19	6	9	28	28	28
폴록사머 188 (15개당의 불용성 가시 입자가 관찰된 개수)	0	0	1	0	0	0	0

[0331] 표 10으로부터 분명한 바와 같이, 폴리소베이트 80 처방과 비교하여, 폴록사머 188 처방 쪽이 불용성 가시 입자의 생성이 억제되어 있었다.

[0332] 〔4-2〕 사트랄리주맙 제제의 추천권장 보존 시험에서의 안정성 평가

[0333] (1) 재료

[0334] 실시예 1-1에 기재한 항체를 사용했다.

[0335] (2) 피험 시료

[0336] 180mg/mL 사트랄리주맙, 20mmol/L L-히스티딘/L-아스파트산 완충액, 150mmol/L L-아르기닌, pH 6.0의 약액에 대해, 0.1mg/mL가 되도록 실리콘유를 첨가한 후, 계면활성제로서 폴록사머 188이 0.005mg/mL, 0.055mg/mL, 0.205mg/mL 및 0.505mg/mL가 되도록 조제한 약액을, 10mL 바이알에 3mL씩 충전했다. 충전한 약액을 5℃의 항온조 내에 3일, 1, 2, 4, 8주간 정치한 것을, 피험 시료로 했다.

[0337] (3) 피험 시료의 불용성 가시 입자 평가 방법

[0338] 실시예 4-1에 기재한 방법에 따랐다.

[0339] (4) 결과

[0340] 얻어진 결과를 표 11에 나타낸다.

표 11

[0341]

폴록사머 188 농도		0.005mg/mL	0.055mg/mL	0.205mg/mL	0.505mg/mL
불용성 가시 입자의 개수 /평가 개수	Initial	≧4/1	0/1	0/2	0/2
	3 days	≧4/1	2/1	0/2	0/2
	1 W	≧4/1	≧4/1	0/2	0/2
	2 W	≧4/1	≧4/1	0/2	0/2
	4 W	≧4/1	≧4/1	0/2	0/2
	8 W	≧4/1	≧4/1	0/2	0/2

[0342] 표 11로부터 분명한 바와 같이, 0.205mg/mL 이상의 폴록사머 188을 첨가함으로써, 불용성 가시 입자의 생성을 억제하는 것이 나타났다.

[0343] 〔실시예 5〕 상용(商用) 제제 처방의 안정성 시험 결과

[0344] 〔5-1〕 사트랄리주맙 제제의 추천권장 조건 및 가속 조건에서의 안정성 평가

[0345] (1) 재료

[0346] 실시예 1-1에 기재한 항체를 사용했다.

[0347] (2) 피험 시료

[0348] 120mg/mL 사트랄리주맙, 20mmol/L L-히스티딘/L-아스파트산 완충액, 150mmol/L L-아르기닌, 0.5mg/mL 폴록사머 188, pH 6.0으로 조제한 약액을 25℃의 항온조 내에 1, 3, 6개월 정치한 것 및 2~8℃의 항온조 내에 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 30개월 정치한 것을, 피험 시료로 했다.

[0349] (3) 사트랄리주맙의 회합체량 측정 방법

[0350] 시료는, 칼럼(도소, TSK Gel G3000SWxL)을 이용하고, pH 7.0의 인산 완충액을 이동상에 이용하여, 유속 0.5mL/min으로 행한 사이즈 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 회합체량을 측정했다.

[0351] 검출되는 피크 중, 면적, 높이 모두 최대의 것을 모노머체, 모노머체 전에 검출되는 피크의 총칭을 회합체(HMWS)로 했다.

[0352] 모든 피크에 대하여 면적을 산출하고, 이하의 식에 따라 대상 피크의 피크 면적 비율을 산출했다.

[0353] 대상 피크의 피크 면적 비율(%)=

$$\frac{\text{대상 피크의 피크 면적}}{\text{대상 피크의 피크 면적}+\text{그 외의 피크 면적의 합계}}\times 100$$

[0354] (4) 결과

[0355] 얻어진 결과를 표 12에 나타낸다.

표 12

[0356]

		25℃ 보존	5℃ 보존
HMWS (%)	Initial	0.4	0.4
	1M	0.6	NT
	3M	0.7	0.5
	6M	0.9	0.5
	9M	NT	0.6
	12M	NT	0.6
	15M	NT	0.6
	18M	NT	0.6
	24M	NT	0.7
	30M	NT	0.8

[0357] NT: Not tested

[0358] 표 12로부터 분명한 바와 같이, 가속 조건에서의 6개월 보존 및 추천권장 보존 조건에서의 30개월 보존에서는, HMWS가 각각 0.9% 및 0.8%가 되어 양호한 회합체 억제 효과를 나타냈다.

산업상 이용가능성

[0359] 본 발명의 제제는, 과혹 시험, 가속 시험, 동결 융해 시험, 및 추천권장 보존 조건하에서의 장기 보관 시험에 있어서 높은 회합체 억제 효과를 나타내는, 안정성이 우수한 제제이다. 또한, 본 발명의 제제는, 고농도의 항체(사트랄리주맙: SA237)를 함유함에도 불구하고, 장기간에 걸쳐서 이물 생성이 억제되는 것을 특징으로 하고,

예를 들면 피하 투여에 의한 시신경 척수염 스펙트럼(NMOSD) 등의 IL-6 관련 질환의 치료에 유용하다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> ANTIBODY-CONTAINING FORMULATION

<130> C1-A2015P

<150> JP 2020-094716

<151> 2020-05-29

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 1

His Asp His Ala Trp Ser

1 5

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400

> 2

Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Gln Gly

1 5 10 15

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 3

Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 4

Gln Ala Ser Thr Asp Ile Ser Ser His Leu Asn

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 5

Tyr Gly Ser His Leu Leu Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 6

Gly Gln Gly Asn Arg Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

An artificially synthesized sequence

<400> 7

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Thr Asp Ile Ser Ser His
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Gly Ser His Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Asn Arg Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
100 105

<210> 8

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 8

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly His Ser Ile Ser His Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 9

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 9

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Thr Asp Ile Ser Ser His

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Gly Ser His Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Asn Arg Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 10

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 10

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly His Ser Ile Ser His Asp

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu

225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln

260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu

290 295 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

325 330 335

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly

385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440