

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6250646号  
(P6250646)

(45) 発行日 平成29年12月20日 (2017.12.20)

(24) 登録日 平成29年12月1日 (2017.12.1)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 9/08 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/18 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/26 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/08  
 A 6 1 K 47/18  
 A 6 1 K 47/26  
 A 6 1 K 39/395 N  
 A 6 1 P 27/02

請求項の数 16 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2015-513185 (P2015-513185)  
 (86) (22) 出願日 平成25年5月23日 (2013.5.23)  
 (65) 公表番号 特表2015-517556 (P2015-517556A)  
 (43) 公表日 平成27年6月22日 (2015.6.22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/060649  
 (87) 国際公開番号 W02013/174936  
 (87) 国際公開日 平成25年11月28日 (2013.11.28)  
 審査請求日 平成28年3月10日 (2016.3.10)  
 (31) 優先権主張番号 61/651,588  
 (32) 優先日 平成24年5月25日 (2012.5.25)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991  
 ノバルティス アーゲー  
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ  
 35  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者 シュミット, デイビッド  
 フランス国 エフ-68560 イルサン  
 ギュ, リュ ドゥ ロッゲンバーク,  
 30

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物学的治療薬およびグアニジンまたはグアニジン誘導体を含む水性医薬組成物、並びに該組成物を含む注射剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

硝子体内注射のために適した水性眼用組成物であって：

生物学的治療薬であって、前記生物学的治療薬は、水中に100mMの生物学的治療薬の濃度を有する溶液を形成するために使用したときに、少なくとも10cPである粘性を有する溶液を生じる、生物学的治療薬と；

アルギニンであって、前記アルギニンは、少なくとも25mMであるが、100mMを超えない濃度にて組成物において存在する、アルギニンと；

水と；

を含み、

前記組成物は、10センチポアズを超えない粘性を有する、水性組成物。

【請求項 2】

さらに安定剤を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記安定剤は、トレハロースである、請求項2に記載の組成物。

【請求項 4】

さらに表面活性物質を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 5】

前記組成物の粘性は、7センチポアズを超えない、請求項1に記載の組成物。

【請求項 6】

10

20

前記生物学的治療薬は、抗体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記生物学的治療薬は、I g G 1 / ラムダアイソタイプ抗体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記生物学的治療薬は、C 5 タンパク質に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記アルギニンは L - アルギニンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物は、100 mg / ml の濃度にて生物学的治療薬を含むとき、生物学的治療薬を含まない実質的に同一の組成物の粘性より少なくとも 3 センチポアズ大きい粘性を示す、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記組成物は、50 mM の濃度にてアルギニンを含むとき、アルギニンを含まない実質的に同一の組成物の粘性より少なくとも 7 c p 低い粘性を示す、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記生物学的治療薬は、少なくとも 25,000 ダルトンであるが、500,000 を超えない分子量を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記生物学的治療薬は、少なくとも 75,000 ダルトンであるが、125,000 を超えない分子量を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

水性眼用組成物を含む注射剤であって、前記注射剤は：

注射装置であって、注射装置は、封じ込めスペースを規定するチャンバーおよびトンネルを規定する針を含み、および前記トンネルは、前記封じ込めスペースと液体連通しており、および前記針は、少なくとも 25 ゲージを有する、注射装置と；

前記チャンバーの前記封じ込めスペースに配置された水性眼用組成物であって、前記水性眼用組成物は：

i . 生物学的治療薬であって、前記生物学的治療薬は、水中に 100 mM の生物学的治療薬の濃度を有する溶液を形成するために使用したときに、少なくとも 10 c p である粘性を有する溶液を生じ、および前記生物学的治療薬は、C 5 タンパク質に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体である、生物学的治療薬と；

ii . アルギニンであって、前記アルギニンは、少なくとも 25 mM であるが、100 mM を超えない濃度にて組成物において存在する、アルギニンと；

iii . 水と；

を含む、組成物を含み、

前記組成物の粘性は、7 センチポアズを超えることはなく、および前記組成物は、100 mg / ml の濃度にて生物学的治療薬を含むときに、前記生物学的治療薬を含まない実質的に同一の組成物の粘性よりも少なくとも 7 c p 大きい粘性を示し、および前記組成物は、50 mM の濃度にてアルギニンを含むときに、前記アルギニンを含まない実質的に同一の組成物の粘性よりも少なくとも 7 c p 低い粘性を示し、および前記生物学的治療薬は、少なくとも 50,000 ダルトンであるが、200,000 ダルトンを超えない分子量を有し、および前記封じ込めスペースにおける前記組成物は、少なくとも少なくとも 16 ml であるが、24 ml を超えない容積を有する、注射剤。

【請求項 15】

前記生物学的治療薬は、I g G 1 / ラムダアイソタイプ抗体であり、および前記アルギニンは、L - アルギニンである、請求項 14 に記載の注射剤。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

請求項 1 5 に記載の注射剤であって、針で生物学的標的の生物組織が穿刺されることを特徴とし、前記生物学的標的は、硝子体を有する目であり、前記生物組織は、角膜、強膜、結膜またはこれらの組み合わせであり、前記組成物が前記硝子体に注射されることを特徴とする、注射剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2012年5月25日に出願された米国仮特許出願第61/651,588号に基づく優先権を主張する。

10

【0002】

発明の技術分野

本発明は、注射、特に硝子体内注射に適した水性医薬組成物、特に水性眼用組成物に関し、該組成物は、生物学的治療薬（たとえば、C5タンパク質に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体）、並びにグアニジンおよび/またはグアニジン誘導体（たとえば、L-アルギニン）を含む。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

医薬品工業は、多様な病気の治療のために長年の間、生物学的治療薬（たとえば、モノクローナル抗体などの生物製剤）を含む組成物を開発してきた。そのような生物製剤は、比較的大きな分子である傾向があり、経口送達および非経口送達のいくつかの形態に非常に適している。しかし、生物製剤は、注射、特に硝子体内注射による送達にとって欠点を提示し得る。それらのサイズのため、生物製剤は、水性組成物に含まれるときに、多くの場合それらの組成物にかなりの粘性を与える。ついで、そのような組成物は、注射装置（たとえば、注射器）を介して投与するのが困難となり得る。しかし、疾患または病気の部位における生物製剤の注射は、非常に望ましい。

20

【0004】

結果として、医薬品工業は、モノクローナル抗体などの生物製剤を含む水性組成物の粘性を低下させるための技術を開発することに相当の資源を投入してきた。当該工業では、生物製剤を含む多くの水性組成物の粘性を低下させるためのその努力が成功してきたが、注射、特に硝子体内注射のために適した組成物を形成することは、特に困難であり得る。硝子体内注射のためには、特に、典型的には、目に対する傷害を回避するために非常に小さなゲージ針（すなわち、典型的には少なくとも28ゲージ、およびより典型的には少なくとも30ゲージ）を使用することが望ましい。しかし、このような小さな針を介して粘稠性組成物を押し出すことは、医師が望ましい速度で組成物を送達するために使用するための力の適当な量を決定することが困難であり得るので、特に望ましくない。

30

【0005】

硝子体内注射は、注射装置（たとえば、針をもつ注射器）が典型的には目の後ろに位置する網膜の近くの硝子体に注射剤が位置されるように使用されるので、特に加齢性黄斑変性症（AMD）などの網膜疾患を治療するために望ましい。最近、IgG1/ラムダアイソタイプモノクローナル抗体が、加齢性黄斑変性症（AMD）の進行を遅らせることができることが発見された。米国特許出願第20100034809号を参照のこと。当該出願は全ての目的のために参照により本明細書に援用される。残念なことに、IgG1/ラムダアイソタイプモノクローナル抗体は、多数のこのような抗体のように、有意に水性組成物の粘性を高める傾向があり、これを硝子体内注射として送達するのを困難にしている。

40

【0006】

モノクローナル抗体を含む水性組成物の粘性を低下させるための1つの機構は、1つまたは複数の粘性減少を生じさせることができる選択した化学化合物のいくらかの量を含め

50

ることである。アルギニン、特にL-アルギニンは、特に水性組成物の粘性を低下させるのに有効であることが見いだされた。しかし、アルギニン、特にL-アルギニンは、目およびその他のヒト組織に有毒であり得ることが示唆されている。Retinal Toxicity of Commercial Intravitreal Tissue Plasminogen Activator Solution in Cat Eyes, Charles J Hrach, MD; Mark W. Johnson, MD; Adam S. Hassan, MD; Bo Lei, MD; Paul A. Sieving, MD, PhD; Victor M. Elnor MD, PhD, Arch Ophthalmol. 2000; 118: 659-663; および Retinal Toxicity of Recombinant Tissue Plasminogen Activator in the Rabbit, Mark W. Johnson, MD; Karl R. Olsen, MD; Eleut Hernandez; W. David Irvine, MD; Robert N. Johnson, MD, Arch Ophthalmol. 1990; 108(2): 259-263 を参照されたい。結果的に、医薬品団体、特に目の団体は、粘性を低下させるための眼科用組成におけるアルギニン、特にL-アルギニンなどの化合物の使用を回避してきた。

10

しかし、予想外に、本発明の組成物の発明者らは、化合物の群および特にアルギニンを、モノクローナル抗体、特にIgG1/ラムダアイソタイプモノクローナル抗体などの特定の生物製剤を含む水性組成物の粘性を低下させるために比較的低濃度で使用する事ができることを発見した。さらに、網膜またはその他の眼組織を害することなく注射およびさらに硝子体内注射のために適するほど十分に粘性を低下させることができることが見いだされた。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許出願公開第2010/0034809号明細書

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Retinal Toxicity of Commercial Intravitreal Tissue Plasminogen Activator Solution in Cat Eyes, Charles J Hrach, MD; Mark W. Johnson, MD; Adam S. Hassan, MD; Bo Lei, MD; Paul A. Sieving, MD, PhD; Victor M. Elnor MD, PhD, Arch Ophthalmol. 2000; 118: 659-663

30

【非特許文献2】Retinal Toxicity of Recombinant Tissue Plasminogen Activator in the Rabbit, Mark W. Johnson, MD; Karl R. Olsen, MD; Eleut Hernandez; W. David Irvine, MD; Robert N. Johnson, MD, Arch Ophthalmol. 1990; 108(2): 259-263

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、本発明は、注射のために適した水性組成物に向けられる。

【課題を解決するための手段】

【0010】

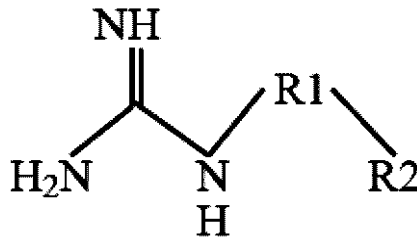
本組成物は、生物学的治療薬、グアニジンおよび/またはグアニジン誘導体（たとえば、グアニジンのみ、グアニジン誘導体のみまたはこれらの組み合わせ）および水を含む。

50

生物学的治療薬は、水中に 100 mM の生物学的治療薬の濃度を有する溶液を形成するために使用されるときに、少なくとも 10 cP である粘性を有する溶液を生じる。グアニジン誘導体は、以下の式を有し：

【0011】

【化1】



10

式中：

R1 は、なし、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n}$  または  $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$  ( $n = 1 - 10$ ) であり；および/または、

R2 は、なし、またはグアニジニウム基が組成物の粘性を低下させる能力を有意に減少させない任意の化学基であり；および、

R1 および R2 は、同時になしになることは決していない。

【0012】

20

グアニジンおよび/またはグアニジン誘導体は、少なくとも 25 mM であるが、100 mM を超えない濃度にて組成物において存在する。さらに、組成物は、10 センチポアズを超えない、およびより好ましくは 7 センチポアズを超えない粘性を有する。

【0013】

組成物は、特に硝子体内注射のために適した水性眼用組成物として望ましい。組成物は、トレハロースなどの安定剤をさらに含むことができる。また、組成物は、表面活性物質を含むことができる。

【0014】

生物学的治療薬は、好ましくは抗体である。非常に好ましい実施形態において、生物学的治療薬は、C5 タンパク質に特異的に結合する IgG1 / ラムダアイソタイプ抗体または単離されたモノクローナル抗体である。

30

【0015】

好ましい実施形態において：

R1 は、なし、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n}$  または  $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$  ( $n = 1 - 10$ ) であり；および

R2 は、アミン基、アミノ基、アミド基、メトキシ基、アルコキシ基、エステル、エーテル、カルボン酸またはこれらの組み合わせを含む。

【0016】

さらに好ましい実施形態において：

R1 は、なし、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n}$  または  $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$  ( $n = 1 - 10$ ) であり；および、

40

R2 は、アミン基およびカルボン酸基を含む。

【0017】

なおさらなる好ましい実施形態において：

R1 は、 $\text{C}_1 - \text{C}_9$  アルキル基、より好ましくは  $\text{C}_1 - \text{C}_5$  アルキル基、およびさらにより好ましくは  $\text{C}_2 - \text{C}_4$  アルキル基であり；および、

R2 は、 $\text{NH}_2\text{COOH}$ 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$  またはこれらの組み合わせである。

【0018】

なおさらなる好ましい実施形態において：

50

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub> - C<sub>9</sub>アルキル基、より好ましくはC<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>アルキル基、およびさらに好ましくはC<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>アルキル基であり；および、

R<sub>2</sub>は、NH<sub>2</sub>COOHである。

【0019】

非常に好ましい実施形態において、グアニジン誘導体は、アルギニン、特にL-アルギニンである。

【0020】

組成物は、100mg/mlの濃度にて生物製剤を含むときに、生物製剤を含まない実質的に同一の組成物の粘性よりも少なくとも3センチポアズ(cP)、より典型的には少なくとも5cP、さらにより典型的には少なくとも7cP低い粘性を示す。

10

【0021】

組成物は、50mMの濃度にてグアニジンおよび/またはグアニジン誘導体を含むときに、典型的にはグアニジンおよび/またはグアニジン誘導体を含まない実質的に同一の組成物の粘性よりも少なくとも3センチポアズ(cP)、より典型的には少なくとも5cP、さらにより典型的には少なくとも7cP少ない粘性を示すだろう。

【0022】

生物学的治療薬は、少なくとも25,000ダルトン、より典型的には少なくとも50,000ダルトン、およびさらにおそらく少なくとも75,000ダルトン、しかし500,000を超えない、より典型的には200,000ダルトンを超えない、およびさらにおそらく125,000ダルトンを超えない分子量を有する。

20

【0023】

また、この本発明は、本明細書において記載する実施形態のいずれかのような水性組成物を含む注射剤に向けられる。注射装置は、封じ込めスペースを規定するチャンバーおよびトンネルを規定する針を含み、および該トンネルは、封じ込めスペースと液体連通しており、および該針は、少なくとも25ゲージを有する、注射装置。本明細書に記載する実施形態のいずれかの水性組成物が、チャンバーの封じ込めスペースに配置される。封じ込めスペースにおける組成物は、少なくとも10ミリリットル(ml)、より典型的には少なくとも16mlおよびさらにより典型的には少なくとも18mlであるが、典型的には30mlを超えない、より典型的には24mlを超えない、およびさらにより典型的には22mlを超えない容積を好ましくは有する。

30

【0024】

また、本発明は、本明細書に記載する実施形態のいずれかの水性医薬組成物を注射する方法に向けられる。本方法は：

本明細書に記載する注射剤を提供するステップ；

生物学的標的の生物組織を針で穿刺するステップ；および、

生物学的標的に組成物を注射するステップ、を含む。

【0025】

好ましくは、生物組織は、角膜、強膜、結膜またはこれらの組み合わせであり、生物学的標的は、目であり、および組成物を注射するステップは、目の硝子体に組成物を注射することを含む。

40

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

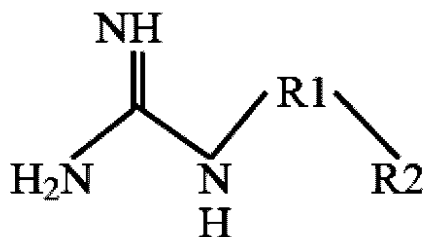
(項目1)

注射のために適した水性組成物であって：

生物学的治療薬であって、前記生物学的治療薬は、水中に100mMの生物学的治療薬の濃度を有する溶液を形成するために使用したときに、少なくとも10cPである粘性を有する溶液を生じる、生物学的治療薬と；

グアニジンおよび/またはグアニジン誘導体であって、前記グアニジン誘導体は、以下の式を有し：

## 【化 3】



式中：

R 1 は、なし、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n}$  または  $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$  ( $n = 1 - 10$ ) であり；および／または、

R 2 は、なし、またはグアニジニウム基が組成物の粘性を低下させる能力を有意に減少させない任意の化学基であり；および、

R 1 および R 2 は、同時になしであることは決してなく；および、

前記グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体は、少なくとも 25 mM であるが、100 mM を超えない濃度にて組成物において存在する、グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体；並びに、

水；

を含み、

前記組成物は、10 センチポアズを超えない粘性を有する、水性組成物。

(項目 2)

前記組成物は、硝子体内注射のために適した水性眼用組成物である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 3)

さらに安定剤を含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 4)

前記安定剤は、トレハロースである、項目 3 に記載の組成物。

(項目 5)

さらに表面活性物質を含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 6)

前記組成物の粘性は、7 センチポアズを超えない、項目 1 に記載の組成物。

(項目 7)

前記生物学的治療薬は、抗体である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 8)

前記生物学的治療薬は、IgG1 / ラムダアイソタイプ抗体である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 9)

前記生物学的治療薬は、C5 タンパク質に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 10)

前記グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体は、グアニジン誘導体のみを含み、式中：

R 1 は、なし、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n}$  または  $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$  ( $n = 1 - 10$ ) であり；および、

R 2 は、アミン基、アミノ基、アミド基、メトキシ基、アルコキシ基、エステル、エーテル、カルボン酸またはこれらの組み合わせを含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 11)

前記グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体は、グアニジン誘導体のみを含み、式中：

R 1 は、なし、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n}$  または  $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$  ( $n = 1 -$

10

20

30

40

50

10) であり；および

R 2 は、アミノ基およびカルボン酸基を含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 12)

前記グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体は、グアニジン誘導体のみを含み、式中：

R 1 は、 $C_1 - C_9$  アルキル基、より好ましくは  $C_1 - C_5$  アルキル基およびさらにより好ましくは  $C_2 - C_4$  アルキルであり；および、

R 2 は、 $NH_2COOH$  である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 13)

前記グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体は、アルギニン、特に L - アルギニンである、項目 1 に記載の組成物。

(項目 14)

前記組成物は、 $100\text{ mg/ml}$  の濃度にて生物学的治療薬を含むとき、生物学的治療薬を含まない実質的に同一の組成物の粘性より少なくとも 3 センチポアズ大きい粘性を示す、項目 1 に記載の組成物。

(項目 15)

前記組成物は、 $50\text{ mM}$  の濃度にてグアニジンおよび／またはグアニジン誘導体を含むとき、グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体を含まない実質的に同一の組成物の粘性より少なくとも 7 cP 低い粘性を示す、項目 1 に記載の組成物。

(項目 16)

前記生物学的治療薬は、少なくとも  $25,000$  ダルトンであるが、 $500,000$  を超えない分子量を有する、項目 1 に記載の組成物。

(項目 17)

前記生物学的治療薬は、少なくとも  $75,000$  ダルトンであるが、 $125,000$  を超えない分子量を有する、項目 1 に記載の組成物。

(項目 18)

水性眼用組成物を含む注射剤であって、前記注射剤は：

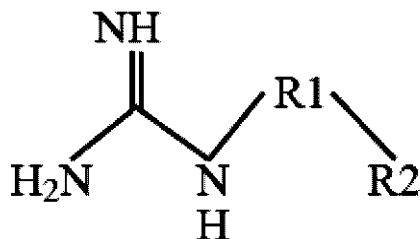
注射装置であって、注射装置は、封じ込めスペースを規定するチャンバーおよびトンネルを規定する針を含み、および前記トンネルは、前記封じ込めスペースと液体連通しており、および前記針は、少なくとも 25 ゲージを有する、注射装置と；

前記チャンバーの前記封じ込めスペースに配置された水性眼用組成物であって、前記水性眼用組成物は：

i . 生物学的治療薬であって、前記生物学的治療薬は、水中に  $100\text{ mM}$  の生物学的治療薬の濃度を有する溶液を形成するために使用したときに、少なくとも 10 cP である粘性を有する溶液を生じ、および前記生物学的治療薬は、 $C5$  タンパク質に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体である、生物学的治療薬と；

ii . グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体であって、前記グアニジン誘導体は、以下の式を有し：

【化 4】



式中：

R 1 は、なし、 $CH_3$ 、 $C_nH_{2n+1}$ 、 $C_nH_{2n}$  または  $C_nH_{2n-1}$  ( $n = 1 - 10$ ) であり；および／または、

R 2 は、なしまたはグアニジニウム基が組成物の粘性を低下させる能力を有意に減少さ

10

20

30

40

50



せない任意の化学基であり；および、

R 1 および R 2 は、同時になしであることは決してなく；および、

前記グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体は、少なくとも 2 5 m M であるが、1 0 0 m M を超えない濃度にて組成物において存在する、グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体；並びに、

i i i . 水；

を含む、組成物を含み、

前記組成物の粘性は、7 センチポアズを超えることはなく、および前記組成物は、1 0 0 m g / m l の濃度にて生物学的治療薬を含むときに、前記生物学的治療薬を含まない実質的に同一の組成物の粘性よりも少なくとも 7 c p 大きい粘性を示し、および前記組成物は、5 0 m M の濃度にてグアニジンおよび／またはグアニジン誘導体を含むときに、前記グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体を含まない実質的に同一の組成物の粘性よりも少なくとも 7 c p 低い粘性を示し、および前記生物学的治療薬は、少なくとも 5 0 , 0 0 0 ダルトンであるが、2 0 0 , 0 0 0 ダルトンを超えない分子量を有し、および前記封じ込めスペースにおける前記組成物は、少なくとも少なくとも 1 6 m l であるが、2 4 m l を超えない容積を有する、注射剤。

( 項目 1 9 )

前記生物学的治療薬は、I g G 1 / ラムダアイソタイプ抗体であり、および前記グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体は、L - アルギニンである、項目 1 8 に記載の注射剤。

( 項目 2 0 )

水性医薬組成物を注射する方法であって、前記方法は：

項目 1 9 の注射剤を提供することと；

針で生物学的標的の生物組織を穿刺することであって、前記生物学的標的は、硝子体を有する目であり、前記生物組織は、角膜、強膜、結膜またはこれらの組み合わせであり、前記生物学的標的は、目である、穿刺すること；および

前記組成物を前記硝子体に注射すること、を含む、方法。

**【図面の簡単な説明】**

**【 0 0 2 6 】**

**【図 1】種々の異なる組成物における生物製剤の凝集を示すチャートである。**

**【発明を実施するための形態】**

**【 0 0 2 7 】**

本発明は、哺乳動物、特に人体への注射のために適した、および好ましくは哺乳動物の目、特にヒトの目の硝子体内への硝子体内注射のために適した医薬組成物、好ましくは眼用組成物の形成に基づく。狭義には、本発明は、低濃度のアルギニン、特に L - アルギニンは、目に対して何らの有意な毒性をも示さないが、一方で I g G 1 / ラムダアイソタイプモノクローナル抗体を含む水性組成物の粘性を十分に低下する能力をなおも維持し、これによりその水性組成物が硝子体内注射のために適するようになるという発見を含む。より広義には、本出願の本発明は、一般に他のモノクローナル抗体またはその他の抗体もしくは生物学的治療薬（すなわち、生物製剤）に適用され得ることが想定される。グアニジンおよびアルギニン以外のグアニジン誘導体が、また低濃度にて、I g G 1 / ラムダアイソタイプモノクローナル抗体またはその他のこのような抗体もしくは生物製剤を含む水性組成物の粘性を低下するために使用し得ることがさらに想定される。本発明の組成物は、特に硝子体内注射にとって望ましいことが見いだされたが、組成物は、グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体、特にアルギニンの毒性がその生物学的標的に対して十分に低いとわかる場合、これにより、体のその他の生物学的標的に対する適用（たとえば、筋肉内注射または同様のもの）のために形成することができることがさらに想定される。好都合には、本明細書において考察される発見は、本明細書において考察する抗体だけでなく、潜在的にその他の生物製剤の送達の経路にも同様に広がる。

## 【 0 0 2 8 】

本出願の組成物の生物製剤は、好ましくは結合抗体または抗原結合断片である。生物製剤は、典型的には1ミリリットルにつき少なくとも10ミリグラム ( $\text{mg/ml}$ )、より典型的には少なくとも50  $\text{mg/ml}$ 、さらにより典型的には少なくとも75  $\text{mg/ml}$  およびさらにより典型的には少なくとも90  $\text{mg/ml}$  である濃度にて組成物に存在する。また、生物製剤は、典型的には1ミリリットルにつき200ミリグラム ( $\text{mg/ml}$ ) を超えない、より典型的には150  $\text{mg/ml}$  を超えない、さらにより典型的には125  $\text{mg/ml}$  を超えない、およびさらにより典型的には110  $\text{mg/ml}$  を超えない濃度にて組成物に存在する。生物製剤を、これらの濃度にて、および特に100  $\text{mg/ml}$  の濃度にて含む本発明の組成物は、生物製剤を含まない実質的に同一の組成物の粘性よりも、典型的には少なくとも3センチポアズ ( $\text{cp}$ )、より典型的には少なくとも5  $\text{cp}$ 、さらにより典型的には少なくとも7  $\text{cp}$  高い粘性を示すだろう。本明細書に使用される、生物製剤を含まない実質的に同一の組成物は、生物製剤が存在しないことを除いて、正確に同濃度の本発明の組成物の各々の賦形剤を有する組成物である。この実質的に同一の組成物の定義について、水は、賦形剤とみなされず、賦形剤が適当な濃度であるような十分な量で実質的に同一の組成物に存在する。下で提示する実施例の実施例2は、このような実質的に同一の組成物を例示する。さらにまた、水中でこれらの濃度にて、および特に100  $\text{mg/ml}$  の濃度にて生物製剤のみを含む組成物は、典型的には少なくとも10  $\text{cp}$ 、より典型的には少なくとも15  $\text{cp}$  およびさらにおそらく少なくとも20またはさらに22  $\text{cp}$  である粘性を有するだろう。

10

20

## 【 0 0 2 9 】

具体的に明示されない限り、本明細書において考察する任意の組成物の粘性は、20の温度および形状0.5°/40mmの円錐スピンドルで1029  $\text{s}^{-1}$  のずり速度にて決定される。

## 【 0 0 3 0 】

本発明の生物製剤は、典型的には少なくとも25,000ダルトン、より典型的には少なくとも50,000ダルトン、およびさらにおそらく少なくとも75,000ダルトンである分子量を有する。また、本発明の生物製剤は、典型的には500,000ダルトンを超えない、より典型的には280,000ダルトンを超えない、およびさらにおそらく175,000ダルトンを超えない分子量を有する。

30

## 【 0 0 3 1 】

好ましい実施形態において、生物製剤は、単離された補体C5-結合分子(たとえば、C5-結合抗体またはその抗原結合断片)である。生物製剤は、C5タンパク質に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合断片であることができ、前記抗体は、少なくとも $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ 、 $10^8 \text{ M}^{-1}$ 、 $10^9 \text{ M}^{-1}$ 、 $10^{10} \text{ M}^{-1}$ または $10^{11} \text{ M}^{-1}$ の親和定数( $K_A$ )を有する。さらにまたは代わりに、生物製剤は、インビトロ溶血アッセイで測定したときに約20 pMから約200 pMの範囲の $\text{IC}_{50}$ でC5タンパク質に特異的に結合し、および代替の完全な経路を阻害する単離された抗体またはその抗原結合断片であることができる。

## 【 0 0 3 2 】

好ましい実施形態において、本発明の抗体は、C5タンパク質に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体である。抗体は、C5タンパク質に特異的に結合する単離されたヒトまたはヒト化モノクローナル抗体であることができる。抗体は、さらにまたは代わりにC5タンパク質に特異的に結合する単離されたキメラ抗体であることができる。さらに、さらなる、または代替の特徴として、抗体は、ヒト重鎖定常領域およびヒト軽鎖定常領域を含むことができる。

40

## 【 0 0 3 3 】

抗体は、C5タンパク質に特異的に結合する単鎖抗体であることができる。抗体は、Fab断片であることができる。抗体は、さらにまたは代わりにscFvであることができる。好ましくは、抗体は、IgGアイソタイプである。

50

## 【 0 0 3 4 】

また、単離された抗体またはその抗原結合断片は、アミノ酸がそれぞれのヒトVHまたはVL生殖細胞系配列からの抗体フレームワーク内で置換されたフレームワークを含むことができることが企図される。

## 【 0 0 3 5 】

生物製剤は、核酸を含むベクターおよび宿主細胞を含むことができる。一つの実施形態において、生物製剤は、(1)本発明の抗体の重鎖をコードする組換えDNAセグメントおよび(2)本発明の抗体の軽鎖をコードする第2の組換えDNAセグメントを含むが、限定されない1つまたは複数の単離された宿主細胞を含み；当該DNAセグメントは、第1および第2のプロモーターにそれぞれ作動可能に連結され、および前記宿主細胞において発現することができる。もう一つの実施形態において、生物製剤は、それぞれ抗体の重鎖および軽鎖をコードする組換えDNAセグメントを含む単離された宿主細胞を含むことができ、当該DNAセグメントは、プロモーターに作動可能に連結され、および前記宿主細胞において発現することができる。いくつかの実施形態において、宿主細胞は、非ヒト哺乳動物の株化細胞である。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

## 【 0 0 3 6 】

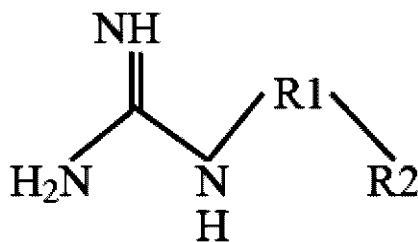
C5タンパク質に特異的に結合する望ましいモノクローナル抗体またはその抗原結合断片の例は、米国特許出願第20100034809号に開示されており、これは全ての目的のために参照により本明細書に援用される。

## 【 0 0 3 7 】

また、本発明の組成物は、グアニジンもしくはグアニジン誘導体（すなわち、グアニジニウム基を含む任意の分子）またはこれらの組み合わせを含む。これは、組成物がグアニジンのみ、グアニジン誘導体のみ、またはグアニジンおよびグアニジン誘導体の組み合わせのみを含むことができることを意味する。グアニジン誘導体は、好ましくは以下の式のとおりであり：

## 【 0 0 3 8 】

## 【 化 2 】



式中：

R1は、なし、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n}$ または $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$ （ $n = 1 - 10$ ）であり；および/または、

R2は、なし、またはグアニジニウム基が組成物の粘性を低下させる能力を有意に減少させない任意の化学基であり；および、

R1およびR2は、同時になしとなることは決していない。

## 【 0 0 3 9 】

本明細書に使用される、「グアニジニウム基が組成物の粘性を低下させる能力を有意に減少させない」という表現は、グアニジンの予め選択された量と比較して等モル量のグアニジン誘導体がグアニジンの少なくとも70%程度、組成物の粘性を低下させることを意味する。言い換えると、2モルのグアニジンが組成物において提供され、グアニジンのない組成物と比較して10cP組成物の粘性を低下した場合、2モルのグアニジンを2モルのグアニジン誘導体と置換すると、同じ組成物の粘性をグアニジンまたはグアニジン誘導体のない組成物と比較して少なくとも7cP低下するであろう。

## 【 0 0 4 0 】

好ましい実施形態において：

R 1 は、なし、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n}$  または  $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$  ( $n = 1 - 10$ ) であり；および、

R 2 は、アミノ基、アミノ基、アミド基、メトキシ基、アルコキシ基、エステル、エーテル、カルボン酸またはこれらの組み合わせを含む。

## 【 0 0 4 1 】

さらに好ましい実施形態において：

R 1 は、なし、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n}$  または  $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$  ( $n = 1 - 10$ ) であり；および、

R 2 は、アミノ基およびカルボン酸基を含む。

10

## 【 0 0 4 2 】

なおさらなる好ましい実施形態において：

R 1 は、 $\text{C}_1 - \text{C}_9$  アルキル基、より好ましくは  $\text{C}_1 - \text{C}_5$  アルキル基、およびさらにより好ましくは  $\text{C}_2 - \text{C}_4$  アルキル基であり；および、

R 2 は、 $\text{NH}_2\text{COOH}$ 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$  またはこれらの組み合わせである。

## 【 0 0 4 3 】

なおさらなる好ましい実施形態において：

R 1 は、 $\text{C}_1 - \text{C}_9$  アルキル基、より好ましくは  $\text{C}_1 - \text{C}_5$  アルキル基、およびさらにより好ましくは、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$  アルキル基であり；および、

R 2 は、 $\text{NH}_2\text{COOH}$  である。

20

## 【 0 0 4 4 】

また、R 1 は、直鎖アルキル基であることが好ましい。アルギニン、特に L - アルギニンは、組成物のための非常に好ましいグアニジン誘導体であり、およびまた、グアニジン誘導体およびアミノ酸である。

## 【 0 0 4 5 】

アルギニンおよびアルギニンに類似する化合物は、毒性があり得ることが示唆されている。しかし、より低いレベルのアルギニンでは、大幅に低毒性およびさらに実質的に非毒性を示すことが都合よく見いだされた。低濃度のアルギニンは、ウサギの目の光受容体細胞に損傷を生じさせないが、一方でより高濃度（たとえば、約 150 mM）では、光受容体細胞に対する損傷を示したことが具体的に見いだされた。従って、グアニジンおよび/またはグアニジン誘導体、特にアルギニンおよびより詳細には L - アルギニンは、少なくとも 25 mM、より典型的には少なくとも 35 mM、およびさらにより典型的には少なくとも 45 mM である濃度にて組成物に存在する。また、グアニジンおよび/またはグアニジン誘導体、特にアルギニンおよびより詳細には L - アルギニンは、典型的には 100 mM を超えない、より典型的には 65 mM を超えない、およびさらにより典型的には少なくとも 55 mM 以下の濃度にて組成物に存在する。

30

## 【 0 0 4 6 】

好都合には、グアニジンおよび/またはグアニジン誘導体（たとえば、L - アルギニン）は、上で詳述した低濃度においてさえ、組成物内に生物製剤を包含することによって生じる組成物の粘性を実質的に減少させることができる。グアニジンおよび/またはグアニジン誘導体を含む本発明の組成物は、上記の濃度にて、および特に 50 mM の濃度にて、典型的にはグアニジンおよび/またはグアニジン誘導体を含まない実質的に同一の組成物の粘性よりも少なくとも 3 センチポアズ (cP)、より典型的には少なくとも 5 cP およびさらにより典型的には少なくとも 7 cP 低い粘性を示すだろう。本明細書に使用される、グアニジンおよび/またはグアニジン誘導体を含まない実質的に同一の組成物は、生物製剤が存在しないことを除いて、正確に同濃度の本発明の組成物の賦形剤および生物製剤のそれぞれを有する組成物である。この実質的に同一の組成物の定義については、水は、賦形剤とみなされず、賦形剤が適当な濃度となる十分な量で実質的に同一の組成物に存在

40

50

する。下で提示する実施例の実施例 3 は、このような実質的に同一の組成物を例示する。

【0047】

また、本発明の組成物は、典型的にはタンパク質安定化薬を含むだろうが、具体的に明示されない限り、必ずしも必要とされるものではない。可能なタンパク質安定化薬の例は、限定されないが、マンニトール、塩化ナトリウム、グリシンおよびトレハロース含む。好ましい実施形態において、タンパク質安定化薬は、トレハロースであるか、本質的にトレハロースからなる。含まれるときに、タンパク質安定化薬は、典型的には少なくとも 50 mM、より典型的には少なくとも 80 mM およびさらにより典型的には少なくとも 110 mM である濃度にて組成物に存在する。含まれるときに、タンパク質安定化薬は、また典型的には 250 mM を超えない、より典型的には 175 mM を超えない、およびさらにより典型的には 130 mM を超えない濃度にて組成物に存在する。

10

【0048】

また、本発明の組成物は、典型的には表面活性物質を含むだろうが、具体的に明示されない限り、必ずしも必要とされるものではない。表面活性物質は、非イオン性、アニオン性、カチオン性または両性もしくは双性イオン性界面活性剤またはこのような表面活性物質の組み合わせを含むことができる。可能な適切な表面活性物質の例は、脂肪族アルコールのエーテルおよび/またはポリオキシエチレンアルキルエーテル、たとえばセトマクロゴール 1000 などのマクロゴールエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、たとえば市販の Tween (登録商標)、ポリオキシエチレンステアレート、ポリソルベート、ポロキサマー、シクロデキストリン、これらの組み合わせまたは同様のものを含むが、限定されない。ポリソルベート 20 は、特に好ましい表面活性物質である。含まれるときに、表面活性物質は、典型的には少なくとも 0.001 w/v %、より典型的には少なくとも 0.005 w/v %、およびさらにより典型的には少なくとも 0.009 w/v % である濃度にて組成物に存在する。含まれるときに、タンパク質安定化薬は、また典型的には 0.1 w/v % を超えない、より典型的には 0.05 w/v % を超えない、およびさらにより典型的には 0.015 w/v % を超えない濃度にて組成物に存在する。

20

【0049】

また、本発明の組成物は、典型的には緩衝剤を含むだろうが、具体的に明示されない限り、必ずしも必要とされるものではない。可能な適切な緩衝剤の例は、リン酸ナトリウム、シトレートおよびヒスチジンを含むが、限定されない。ヒスチジンは、特に好ましい緩衝剤である。含まれるときに、緩衝剤は、典型的には少なくとも 2 mM、より典型的には少なくとも 7 mM、およびさらにより典型的には少なくとも 9 mM である濃度にて組成物に存在する。含まれるときに、緩衝剤は、また典型的には 30 mM を超えない、より典型的には 15 mM を超えない、およびさらにより典型的には 11 mM を超えない濃度にて組成物において存在する。

30

【0050】

さらなる成分

種々のさらなる成分を本発明の組成物に含めることができる。本発明の組成物は、典型的には水性であり、および典型的には相当量 (たとえば、少なくとも 60 または 90 w/v %) の水を含む。

40

【0051】

本発明の 1 つの特定の利点として、グアニジンおよび/またはグアニジン誘導体、特にアルギニンは、生物製剤の凝集、特に C5 タンパク質に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体の凝集を減少させることができることが見いだされた。また、グアニジンおよび/またはグアニジン誘導体 (たとえば、L-アルギニン) および生物製剤 (たとえば、C5 タンパク質に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体) は、本発明の組成物において組み合わせ、特に低 pH にて、組成物の粘性をかなり低下させることができることが都合よく見いだされた。組成物の粘性は、典型的には少なくとも 2 cP、より典型的には少なくとも 3 cP、およびさらにより典型的には少なくとも 4 cP である。ま

50

た組成物の粘性は、典型的には10 c pを超えない、より典型的には7.5 c pを超えない、およびまたさらにより典型的には6 c pまたはさらに5.5 c pを超えない。組成物のpHは、典型的には少なくとも3、より典型的には少なくとも4、およびさらにより典型的には少なくとも5.2である。また組成物の粘性は、典型的には8を超えない、より典型的には6.5を超えない、およびさらにより典型的には5.9またはさらに5.7を超えない。

#### 【0052】

このような低下した粘性を提供することによって、組成物は、より容易に注射装置を介して、および特に比較的小さなゲージ針を介して投与することができる。本明細書に使用される、「小さなゲージ針」という用語は、皮膚または眼組織（たとえば、角膜、強膜および/または結膜組織）などの生物組織を通して貫通され、および挿入されるように設計された任意の細長い管状の部材をいう。さらに、本明細書に使用される、「ゲージ」という用語は、注射器針のために使用される共通の数値ゲージ系の内径および外径に対する参照を提供することを意味する。好都合には、本発明の組成物は、少なくとも27、より典型的には少なくとも28、さらにより典型的には少なくとも29または30、およびさらにおそらく少なくとも31であるゲージを有する小さなゲージ針を介して注射することができる。さらなる利点として、このような小さなゲージ針を使用する能力により、加齢性黄斑変性症などの網膜疾患の治療のために、本発明の組成物のより望ましい硝子体内注射が可能になる。

#### 【0053】

したがって、本発明は、さらに疾患を治療する方法に向けられる。したがって、小さなゲージ針のトンネルで液体連通している封じ込めスペースを規定するチャンバーを有する注射装置（たとえば、注射器）が、典型的には提供される。封じ込めスペースは、本発明の組成物が充填され、またはそうでなければこれで満たされる。次いで、注射装置は、生物学的標的に組成物を送達するために使用することができる。好ましくは、小さなゲージ針は、生物学的標的の組織を穿刺し、続いて標的への組成物の注射のために使用される。示唆したように、組成物により、特に目に対する適切な注射が可能になる。したがって、好ましい実施形態において、生物学的標的は目であり、針によって穿刺される組織は角膜、結膜、強膜、またはこれらの組み合わせであり、および組成物は、目の硝子体への注射である。

#### 【0054】

注射の量は、典型的であり、典型的には少なくとも10マイクロリットル( $\mu\text{l}$ )、より典型的には少なくとも35  $\mu\text{l}$ 、およびさらにより典型的には少なくとも45  $\mu\text{l}$ である。また、注射の量は、典型的には100  $\mu\text{l}$ を超えない、より典型的には75  $\mu\text{l}$ を超えない、およびさらにより典型的には60  $\mu\text{l}$ を超えない。

#### 【0055】

出願人は、この開示における全ての引用文献の全ての内容を特定の援用する。さらに、量、濃度またはその他の値またはパラメーターが範囲、好ましい範囲、上限の好ましい値および下限の好ましい値の一覧のいずれかとして与えられるときに、これは、範囲が別々に開示されるかどうかにかかわらず、任意の上限範囲または好ましい値および任意の下限範囲または好ましい値の任意の対から形成される全ての範囲を特定の開示するものとして理解される。数値の範囲が本明細書に詳述される場合、特に明記しない限り、範囲は、その端点、並びに範囲内の全ての整数および分数を含むことが意図される。本発明の範囲は、範囲を定義するときに、詳述した具体的値に限定されることは意図されない。

#### 【0056】

本発明の他の実施形態は、本明細書の明細書の考察および本明細書に開示した本発明の実施により当業者には明らかだろう。本明細書および実施例は、例示のみとみなされ、本発明の真の範囲および精神が以下の特許請求の範囲およびその均等物によって示されることが意図される。

#### 【実施例】

【 0 0 5 7 】

( 実施例 1 )

上の表 1 は、本発明に従った 1 つの例示的なエマルジョンのための製剤である。

【 0 0 5 8 】

【表 1】

成分	濃度
生物製剤 (たとえば、C5 タンパク質に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体)	100 mg/mL
安定剤 (たとえば、トレハロース)	120 mM
グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体 (たとえば、L-アルギニン)	50 mM
ヒスチジン	10 mM
表面活性物質	0.01 w/w %
水酸化ナトリウム	pH を 5.5 に合わせる
塩酸	pH を 5.5 に合わせる
精製水	適量 100

表 1

【 0 0 5 9 】

表 I における濃度は、それらの濃度の  $\pm 10\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 30\%$ 、 $\pm 90\%$  またはそれ以上まで変動し得ること、およびこれらの変動を本発明の組成物の成分のための範囲を作製するために具体的に使用することができることが理解される。 $\pm 20\%$  の変動である 10 mM の濃度における成分は、たとえば成分が 8 ~ 12 mM の濃度範囲を有することができることを意味する。

( 実施例 2 )

【 0 0 6 0 】

上で考察したように、特定の濃度で生物製剤を含む本発明の組成物は、生物製剤を含まない実質的に同一の組成物の粘性を上回る粘性を示すだろう。例示的な目的のために、下の表 2 は、本発明に従った組成物および生物製剤を含まない実質的に同一の組成物を示す。

【 0 0 6 1 】

【表 2】

成分	発明の製剤	実質的に同一の製剤
生物製剤	100 mg/ml	0.000 mg/ml
アルギニン	10.5 mg/ml	10.5 mg/ml
ポリソルベート	0.1 mg/ml	0.1 mg/ml
NaOH	0.5 mg/ml	0.5 mg/ml
トレハロース	45.4 mg/ml	45.4 mg/ml
水	1 ml に対する適量	1 ml に対する適量

( 実施例 3 )

## 【 0 0 6 2 】

上で考察したように、特定の濃度にてグアニジンおよび／またはグアニジン誘導体を含む本発明の組成物は、グアニジンおよび／またはグアニジン誘導体を含まない実質的に同一の組成物の粘性より低い粘性を示すだろう。例示の目的のために、下の表 3 は、本発明に従った組成物およびグアニジンおよび／またはグアニジン誘導体を含まない実質的に同一の組成物を示す。

## 【 0 0 6 3 】

【表 3】

成分	発明の製剤	実質的に同一の製剤
生物製剤	100 mg/ml	100 mg/ml
アルギニン	10.5 mg/ml	0.0 mg/ml
ポリソルベート	0.1 mg/ml	0.1 mg/ml
NaOH	0.5 mg/ml	0.5 mg/ml
トレハロース	45.4 mg/ml	45.4 mg/ml
水	1 ml に対する適量	1 ml に対する適量

10

## ( 実施例 4 )

20

## 【 0 0 6 4 】

下の表 4 は、生物学的な本発明にしたがった生物製剤を含む製剤に対する、比較的低濃度のグアニジンおよび／またはグアニジン誘導体（L - アルギニン）の効果を図示するために提供される。表 4 の製剤 1 ~ 13 における特定の生物製剤は、C5 タンパク質に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体である。

## 【 0 0 6 5 】



## 【 表 4 】

製剤	ヒスチジン緩衝液 (mM)	安定剤	安定剤濃度 (mM)	さらなるアルギニン濃度 (mM)	ポリソルベート 20 (%)	色	測定した pH	粘度 (mPas)	重量モル浸透圧濃度 (mOsm/kg)
01	10	トレハロース	170	-	0.01	無色	5.5	13.1	247
02	10	アルギニン	150	-	0.01	無色	5.4	3.2	305
03	10	トレハロース	120	50	0.01	無色	5.5	5.1	274
04	10	トレハロース	170	-	0	無色	5.4	10.6	257
05	10	アルギニン	150	-	0	無色	5.5	3.5	308
06	10	トレハロース	120	50	0	無色	5.5	5.3	280
07	20	トレハロース	170	-	0.01	無色	5.5	11.9	278

## 【 0 0 6 6 】

分かるように、比較的低濃度のアルギニンでさえ、生物製剤を含む組成物の粘性を有意に低下させることができる。示唆されるように、グアニジンおよび/またはグアニジン誘導体および特にアルギニンは、生物製剤の凝集を低下させることができる。図 1 に関して

10

20

30

40

50

、アルギニンを伴う製剤（すなわち、製剤 2、3、5、6、9、10、12 および 13）は、有意に減少した凝集を示すことが分かる。図 1 について、 $t = 0$  は、ゼロに等しい時間であり、振盪は、振盪後の測定であり、F / T は、凍結 / 解凍サイクル後の測定であり、および 40 w は、40 における 6 週の貯蔵後の測定である。

【0067】

比較データ

下の表 5 は、粘性を減少させるための従来技術において使用されてきた他の化学的実体の能力と比較した、グアニジンおよびグアニジン誘導体が生物製剤の粘性を減少させる能力を示す比較データを示す。

【0068】

【表 5】

試料 ID	LFG316	緩衝液/賦形剤	濁度 (75M)	粘度 (mPa.s)
DS / 活性製剤				
製剤 1	100 mg/mL	ヒスチジン 10mM, PS20 0.01%(w/v), トレハロース 170mM	22.3	19.77
製剤 2	100 mg/mL	ヒスチジン 10mM, PS20 0.01%(w/v), アルギニン 150mM	30.8	3.64
製剤 3	100 mg/mL	ヒスチジン 10mM, PS20 0.01%(w/v), グアニジン 150mM	43.4	3.80
製剤 4	100 mg/mL	ヒスチジン 10mM, PS20 0.01%(w/v), 尿素 150mM	24.6	14.98
製剤 5	100 mg/mL	ヒスチジン 10mM, PS20 0.01%(w/v), タウリン 150mM	22.6	14.95

【0069】

分かるように、アルギニンおよびグアニジンは、トレハロース、尿素およびタウリンと比較して生物製剤（すなわち、IgG1 / ラムダアイソタイプモノクローナル抗体）の粘性を減少させるにはずっと優れていた。

【0070】

毒性データ

4 週間のニュージーランドホワイト種ウサギへの硝子体内投与の後のアルギニン含有製剤緩衝液の毒性を決定するために試験を行った。50  $\mu$ l 容積で、およびアルギニンの濃度を変更して、3 つの緩衝液を、週単位の基準で 3 週間（すなわち、3 用量）硝子体内に注射して、毒性について評価した。3 つの緩衝液は、以下の通りだった：（1）10 mM ヒスチジン、170 mM、トレハロース、0.01% ポリソルベート 20、pH 5.5；（2）50 mM アルギニン、10 mM、ヒスチジン、120 mM、トレハロース、0.01% ポリソルベート 20、pH 5.5；および（3）150 mM アルギニン、10 mM ヒスチジン、0.01% ポリソルベート）。150 mM アルギニンを含む緩衝液は、6 匹の動物のうち 4 匹において両側または一方のいずれかの網膜の変性 / 萎縮を示した。最小限の変化が、限局的から多発性の光受容体層の喪失によって特徴づけられたが、さらに深刻な場合には、その他の層も影響を受け、網膜の萎縮を生じた。50 mM アルギニンを含む緩衝液の硝子体内投与は、非常によく寛容され、眼毒性の徴候を示さなかった。

【0071】

試験を行い、以下の製剤：抗体、50 mM アルギニン；10 mM ヒスチジン；12

10

20

30

40

50

0 m M トレハロース、0 . 0 1 % ポリソルベート 2 0、p H 5 . 5 をカニクイザルに少なくとも 2 6 週間、硝子体内投与した。製剤を 2 週毎に 1 回 2 6 週間（1 4 用量）、両眼（5 0  $\mu$  L / 目）に投与した。この研究の結果に基づくと、カニクイザルに対する 5 m g / 目までの繰り返し投薬での製剤の硝子体内投与は、非常によく寛容され、試験項目毒性の徴候を示さなかった。

【図 1】

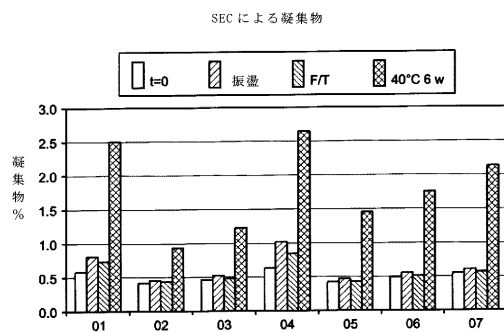


図 1

---

フロントページの続き

(72)発明者 ウォルニー, ハンス - ヨアヒム  
ドイツ国 7 9 6 3 9 グレンツァッハ - ヴィレン, レラッハー シュトラーセ 27デー

審査官 上條 肇

(56)参考文献 国際公開第2004/055164(WO, A2)  
国際公開第2011/104381(WO, A2)  
国際公開第2011/084750(WO, A1)  
特表2010-521194(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K	9 / 0 8	
A 6 1 K	3 9 / 3 9 5	- 3 9 / 4 4
A 6 1 K	4 7 / 1 6	- 4 7 / 1 8