

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-539502

(P2024-539502A)

(43)公表日 令和6年10月28日(2024.10.28)

(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	N	4 C 0 7 6
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 8 5
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00		4 H 0 4 5
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16		
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全28頁) 最終頁に続く					
(21)出願番号	特願2024-547821(P2024-547821)	(71)出願人	524150476 ユーシービー ビオファルマ ソシエタ ア レスボンサビリタ リミタータ U C B B I O P H A R M A S R L ベルギー国 ベー - 1 0 7 0 ブリュッセ ル アレ デ ラ レシエルシエ 6 0		
(86)(22)出願日	令和4年10月20日(2022.10.20)	(74)代理人	100123788 弁理士 宮崎 昭夫		
(85)翻訳文提出日	令和6年6月19日(2024.6.19)	(74)代理人	100127454 弁理士 緒方 雅昭		
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/079185	(72)発明者	マーケッテ、 サラ ベルギー国 ベー - 1 0 7 0 ブリュッセ ル アレ デ ラ レシエルシエ 6 0 ユー シービー ビオファルマ ソシエタ ア レ スボンサビリタ リミタータ内		
(87)国際公開番号	WO2023/067051		最終頁に続く		
(87)国際公開日	令和5年4月27日(2023.4.27)				
(31)優先権主張番号	2115127.9				
(32)優先日	令和3年10月21日(2021.10.21)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 製剤

(57)【要約】

本発明は、医薬製剤の分野に関する。より詳細には、抗 T G 2 抗体を含む液体製剤及びそのような製剤の製造方法に関する。本発明に係る液体製剤は、約 2 ~ 2 5 の温度で適切な期間保存すると安定である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗 T G 2 抗体、p H を約 5 . 0 ~ 6 . 0 に保つ緩衝液及びアミノ酸安定化剤を含む安定な液体製剤。

【請求項 2】

前記緩衝液は、ヒスチジン緩衝液である、請求項 1 に記載の安定な液体製剤。

【請求項 3】

前記ヒスチジン緩衝液は、p H を 5 . 5 若しくは約 5 . 5 ± 0 . 2 に保つ、請求項 2 に記載の安定な液体製剤。

【請求項 4】

前記緩衝液の濃度は、1 0 若しくは約 1 0 ~ 1 0 0 m M、好ましくは 2 0 ~ 8 0 m M、さらに好ましくは 4 0 ~ 6 0 m M である、前記請求項の何れかに記載の安定な液体製剤。

【請求項 5】

前記アミノ酸安定化剤は、アルギニン又はアルギニン塩であり、約 1 0 0 m M ~ 3 0 0 m M、好ましくは 1 1 0 ~ 2 5 0 m M 又はさらに好ましくは 1 2 0 ~ 2 0 0 m M の量である、前記請求項の何れかに記載の安定な液体製剤。

【請求項 6】

前記アルギニン塩は、アルギニン - H C l である、請求項 5 に記載の安定な液体製剤。

【請求項 7】

さらに任意選択で、ポリソルベ - ト界面活性剤を含む、前記請求項の何れかに記載の安定な液体製剤。

【請求項 8】

前記ポリソルベ - ト界面活性剤の濃度は、0 . 0 0 5 若しくは約 0 . 0 0 5 ~ 0 . 1 % w / v、好ましくは 0 . 0 1 若しくは約 0 . 0 1 ~ 0 . 0 5 % w / v である、請求項 7 に記載の安定な液体製剤。

【請求項 9】

前記抗 T G 2 抗体の濃度は、約 5 0 m g / m L ~ 約 3 0 0 m g / m L、好ましくは 1 1 0 m g / m L ~ 2 5 0 m g / m L 又はさらに好ましくは 1 1 5 m g / m L ~ 2 2 0 m g / m L である、前記請求項の何れか 1 項に記載の安定な液体製剤。

【請求項 1 0】

前記製剤は、以下を含む、前記請求項の何れか 1 項に記載の安定な液体製剤：

i) 約 1 2 5 m g / m L の抗 T G 2 抗体、p H を 5 . 5 若しくは約 5 . 5 に保つ約 5 0 m M のヒスチジン緩衝液、約 1 2 5 m M のアルギニン - H C l、及び、任意選択で、約 0 . 0 2 ~ 0 . 0 5 % w / v のポリソルベ - ト、

i i) 約 1 2 5 m g / m L の抗 T G 2 抗体、p H を 5 . 5 若しくは約 5 . 5 に保つ約 5 0 m M のヒスチジン緩衝液、約 1 5 0 m M のアルギニン - H C l、及び、任意選択で、約 0 . 0 2 ~ 0 . 0 5 % w / v のポリソルベ - ト、

i i i) 約 1 5 0 m g / m L の抗 T G 2 抗体、p H を 5 . 5 若しくは約 5 . 5 に保つ約 5 0 m M のヒスチジン緩衝液、約 1 2 5 m M のアルギニン - H C l、及び、任意選択で、約 0 . 0 2 ~ 0 . 0 5 % w / v のポリソルベ - ト、

i v) 約 1 5 0 m g / m L の抗 T G 2 抗体、p H を 5 . 5 若しくは約 5 . 5 に保つ約 5 0 m M のヒスチジン緩衝液、約 1 5 0 m M のアルギニン - H C l、及び、任意選択で、約 0 . 0 2 ~ 0 . 0 5 % w / v のポリソルベ - ト、

v) 約 1 7 5 m g / m L の抗 T G 2 抗体、p H を 5 . 5 若しくは約 5 . 5 に保つ約 5 0 m M のヒスチジン緩衝液、約 1 2 5 m M のアルギニン - H C l、及び、任意選択で、約 0 . 0 2 ~ 0 . 0 5 % w / v のポリソルベ - ト、

v i) 約 1 7 5 m g / m L の抗 T G 2 抗体、p H を 5 . 5 若しくは約 5 . 5 に保つ約 5 0 m M のヒスチジン緩衝液、約 1 5 0 m M のアルギニン - H C l、及び、任意選択で、約 0 . 0 2 ~ 0 . 0 5 % w / v のポリソルベ - ト、

v i i) 約 2 0 0 m g / m L の抗 T G 2 抗体、p H を 5 . 5 若しくは約 5 . 5 に保つ約

10

20

30

40

50

50 mM のヒスチジン緩衝液、約 125 mM のアルギニン - HCl、及び、任意選択で、約 0.02 ~ 0.05 % w/v のポリソルベ - ト、又は
 v i i i) 約 200 mg/mL の抗 TG2 抗体、pH を 5.5 若しくは約 5.5 に保つ
 約 50 mM のヒスチジン緩衝液、約 150 mM のアルギニン - HCl、及び、任意選択で、約 0.02 ~ 0.05 % w/v のポリソルベ - ト。

【請求項 11】

前記抗 TG2 抗体は、以下を含む、前記請求項の何れかに記載の安定な液体製剤：

1) 配列番号 NO : 1 に定義される配列を有する軽鎖可変ドメイン及び配列番号 NO : 2 に定義される配列を有する重鎖可変ドメイン、

2) 配列番号 NO : 1 で定義される配列と少なくとも 80 % の同一性又は類似性、好ましくは 90 % の同一性又は類似性を有する軽鎖可変ドメイン及び配列番号 NO : 2 で定義される配列と少なくとも 80 % の同一性又は類似性、好ましくは 90 % の同一性又は類似性を有する重鎖可変ドメイン、

3) 配列番号 NO : 3 で定義される配列を有する軽鎖及び配列番号 NO : 4 で定義される配列を有する重鎖、又は、

4) 配列番号 NO : 3 で定義される配列と少なくとも 80 % の同一性又は類似性、好ましくは 90 % の同一性又は類似性を有する軽鎖及び配列番号 NO : 4 で定義される配列と少なくとも 80 % の同一性又は類似性、好ましくは 90 % の同一性又は類似性を有する重鎖。

【請求項 12】

抗 TG2 抗体と、ヒスチジン緩衝液、アルギニン - HCl、及び、任意選択で、ポリソルベ - ト界面活性剤との混合物を形成する工程を含む、前記請求項の何れかに記載の安定な液体製剤の製造方法。

【請求項 13】

請求項 1 から 11 の何れか 1 項に記載の安定な液体製剤を含む容器を含む製造物品。

【請求項 14】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 11 の何れか 1 項に記載の安定な液体製剤。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 11 の何れか 1 項に記載の安定な液状製剤を投与することによる、疾患又は疾病の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬製剤 (pharmaceutical formulations) の分野に関する。より詳細には、抗 TG2 抗体を含む液体製剤及びそのような製剤の製造方法に関する。本発明に係る液体製剤は、約 2 ~ 25 の温度で適切な期間保存すると安定である。

【背景技術】

【0002】

組織トランスグルタミナ - ゼ (Tissue transglutaminase) (TG2) は、イプシロン (ガンマ - グルタミル) リジン架橋を介してタンパク質間に架橋を形成する酵素である。TG2 の高発現は、異常なタンパク質架橋を引き起こし、様々なタイプの組織癒痕化、いくつかの脳疾患における神経原線維のもつれの形成、いくつかの癌における化学療法への抵抗性等、いくつかの病態に関連している。低分子、サイレンシング RNA 又は抗体等の様々な TG2 阻害剤 (例えば、特許文献 1、特許文献 2 又は特許文献 3) が、TG2 が介在する疾病 (disorder) の可能性のある治療のために開示されている。

TG2 に対する抗体は文献に記載されているが、安定な製剤は今のところ提案されていない。

【0003】

抗体等の生理活性タンパク質を含む医薬組成物を調製する場合、当該組成物は、タンパク質が適切な期間安定であるように製剤化されなければならない。タンパク質の活性/安定性の低下は、特に変性、凝集、酸化によるタンパク質の化学的又は物理的不安定性から生じ得る。そのため、得られた生成物は、薬学的に許容できない可能性がある。賦形剤の使用は所与のタンパク質の安定性を高めることが知られているが、これらの賦形剤の安定化効果は、賦形剤の性質及び生物活性タンパク質自体に大きく依存する。

抗TG2抗体を、高濃度で有効成分として含有する製剤であって、当該製剤が適切な期間安定であり、静脈注射又は皮下注射等の注射に使用するのに適している製剤に対する必要性が残っている。当該製剤は、TG2が介在する疾病又は疾患の治療における投与に有用であろう。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第2006/100679号

【特許文献2】国際公開第2012/146901号

【特許文献3】国際公開第2013/175229号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、抗TG2抗体を含む新規製剤を提供することである。より詳細には、前記製剤は、好ましくは、高濃度の抗TG2抗体を含む安定な液体製剤である。本発明はまた、本発明に係る液体製剤を調製する方法も提供する。本明細書に記載の液体製剤は、TG2が介在する疾病又は疾患の治療における投与に有用である。

20

【0006】

第1の態様において、本発明は、抗TG2抗体、pHを5.0若しくは約5.0~6.0若しくは約6.0に保つ緩衝液、アミノ酸安定化剤及び任意選択で、ポリソルベ-ト界面活性剤を含む、又はそれらからなる安定な液体製剤を提供する。好ましい実施形態では、前記緩衝液は、ヒスチジン緩衝液であり、前記アミノ酸は、アルギニン又はアルギニン塩(アルギニン-HCl等)である。前記緩衝液は、pHを5.5若しくは約5.5(例えば、 5.5 ± 0.2)に保つ。さらに好ましい実施形態では、前記抗TG2抗体は、50若しくは約50mg/mL~300若しくは約300mg/mLの量である。好ましくは、前記抗TG2抗体は、配列番号NO:1で定義される軽鎖可変領域(light chain variable region)及び配列番号NO:2で定義される重鎖可変領域(heavy chain variable region)を含む。

30

【0007】

第2の態様において、本発明は、抗TG2抗体と、緩衝液、アミノ酸安定化剤、及び任意選択で、ポリソルベ-ト界面活性剤とともに混合物を形成する工程を含む、安定な液体製剤の製造方法を提供する。好ましい実施形態では、前記緩衝液は、ヒスチジンであり及びアミノ酸は、アルギニン又はアルギニン塩(アルギニン-HClなど)である。さらに好ましい実施形態では、前記緩衝液は、pHを5.0若しくは約5.0~6.0若しくは約6.0(5.5 ± 0.2 など)に保つ。さらに好ましい実施形態では、前記抗TG2抗体は、50若しくは約50mg/mL~300若しくは約300mg/mLの量である。好ましくは、前記抗TG2抗体は、配列番号NO:1で定義される軽鎖可変領域及び配列番号NO:2で定義される重鎖可変領域を含む。

40

【0008】

第3の態様において、本発明に係る安定な液体製剤を含む容器を含む、医薬用又は獣医学用の製造物品が提供される。

【0009】

第4の態様において、本発明は、治療に使用するための、本発明に係る安定な液体製剤を提供する。

50

【0010】

第5の態様において、本発明は、本発明に係る安定な液体製剤を投与することにより、疾患又は疾病を治療する方法を提供する。

【0011】

定義：

- 用語「約 (about)」は、およそ (approximately)、又は、ほぼ (nearly) を意味し、本明細書に記載される数値の文脈では、好ましくは、言及される (recited) 又は特許請求される数値を中心に $\pm 10\%$ を意味する。

- 値の範囲が言及される又は特許請求される場合、その範囲は言及されている値を含むことを意図している。

10

【0012】

- 本明細書で使用する場合、「抗TG2抗体」という用語は、イプシロン (ガンマ - グルタミル) リジン架橋を介してタンパク質間に架橋を形成する酵素である組織トランスグルタミナ - ゼ (TG2) タンパク質と結合する抗体分子を意図している。このような抗体の例は、国際公開第2013/175229号に記載されている。限定はしないが、本発明に従って使用できる抗TG2抗体は、例えば、配列番号NO: 1で定義される軽鎖可変領域及び配列番号NO: 2で定義される重鎖可変領域を含む。

【0013】

- 本明細書で使用する「抗体」という用語には、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体及び当技術分野で知られているような組換え技術によって生成される組換え抗体が含まれるが、これらに限定されるものではない。「抗体」には、あらゆる種の抗体、特に哺乳類の抗体、例えば、あらゆるアイソタイプ (isotype) のヒト抗体、例えば、IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3、IgG4、IgE、IgD、及び、IgGA1、IgGA2又はIgMのような5量体並びにそれらの修飾バリエーションを含むこれらの基本構造の2量体として産生される抗体；非ヒト霊長類抗体、例えば、チンパンジー、ヒヒ、アカゲザル又はシノモルガン猿由来の抗体；げっ歯類抗体、例えば、マウス又はラット由来の抗体；ウサギ又はヤギ又はウマ抗体；ラクダ類抗体 (例えば、Nanobodies (登録商標) のようなラクダ又はラマ由来の抗体) 及びその誘導體；ニワトリ抗体のような鳥類種の抗体；又はサメ抗体のような魚類種の抗体、が含まれる。「抗体」という用語は、少なくとも1つの重鎖及び/又は軽鎖抗体配列の第1部分 (first portion) が第1種 (first species) 由来で、前記重鎖及び/又は軽鎖抗体配列の第2部分 (second portion) が第2種 (second species) 由来である「キメラ」抗体も指す。本明細書で関心のあるキメラ抗体には、非ヒト霊長類 (例えば、ヒヒ、アカゲザル又はカニクイザル等の旧世界サル) 由来の可変ドメイン抗原結合配列及びヒト定常領域配列を含む「霊長類化 (primate) 」抗体が含まれる。「ヒト化」抗体は、非ヒト抗体由来の配列を含むキメラ抗体である。ほとんどの場合、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域の残基を、マウス、ラット、ウサギ、ニワトリ、非ヒト霊長類等の非ヒト種 (ドナ - 抗体) の超可変領域 [又は相補性決定領域 (complementarity determining region) (CDR)] の残基で置換したヒト抗体 (レシピエント抗体) であり、所望の特異性、親和性及び活性を有する。ほとんどの場合、CDRの外側、すなわちフレ - ムワ - ク領域 (FR) のヒト (レシピエント) 抗体の残基は、対応する非ヒト残基でさらに置換される。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にもドナ - 抗体にもない残基を含むことがある。これらの修飾は、抗体の特性をさらに洗練させるために行われる。ヒト化によって、ヒト以外の抗体のヒトにおける免疫原性が低下するため、ヒトの疾患治療への抗体の応用が容易になる。ヒト化抗体とその生成技術は当技術分野でよく知られている。また、「抗体」という用語は、ヒト化の代替として生成できるヒト抗体も指す。例えば、内在性マウス抗体の産生がなくても、免疫によりヒト抗体の全レパ - トリ - を産生できるトランスジェニック動物 (例えばマウス) を作製することは可能である。ヒト抗体 / 抗体フラグメントをインビトロで得るための他の方法は、ファ - ジディスプレイ (phage display) 30 40 50

ay) やリボソ - ムディスプレイ技術 (r i b o s o m e d i s p l a y t e c h n o l o g y) 等のディスプレイ技術に基づくもので、少なくとも部分的に人工的に生成された、あるいはドナ - の免疫グロブリン可変 (V) ドメイン遺伝子レパ - トリ - から生成された組み換え DNA ライブラリ - が使用される。ヒト抗体を生成するためのファ - ジ及びリボソ - ムディスプレイ技術は当技術分野でよく知られている。ヒト抗体はまた、目的の抗原でエクスピボ免疫した単離ヒト B 細胞から生成することもでき、その後融合させてハイブリド - マを作製し、最適なヒト抗体をスクリ - ニングすることができる。「抗体」という用語は、グリコシル化抗体及びアグリコシル化抗体の両方を指す。さらに、本明細書で使用する「抗体」という用語は、完全長抗体だけでなく、抗体フラグメント、より詳細にはその抗原結合フラグメントも指す。抗体フラグメントは、当該技術分野で知られて 10 いるように、少なくとも 1 つの重鎖又は軽鎖免疫グロブリンドメインを含み、1 つ又は複数の抗原に結合する。本発明に係る抗体フラグメントの例には、F a b、修飾 F a b、F a b'、修飾 F a b'、F (a b $\frac{1}{2}$) F v、F a b - F v、F a b - d s F v、F a b - F v - F v、s c F v 及び B i s - s c F v フラグメントが含まれる。前記フラグメントは、ダイアボディ、トライボディ、トリアボディ、テトラボディ、ミニボディ、s d A b、V L、V H、V H H 又はラクダ科抗体 (例えば、N a n o b o d y (登録商標) のようなラクダ又はラマ由来) のようなシングルドメイン抗体 (d A b) 及び V N A R フラグメントであることもできる。本発明に係る抗原結合フラグメントはまた、1 つ又は 2 つの s c F v 又は d s s c F v に連結された F a b を含むことができ、各 s c F v 又は d s s c F v は、同一又は異なる標的 (例えば、治療標的を結合する 1 つの s c F v 又は d s s c F v と、例えばアルブミンを結合することによって半減期を増加させる 1 つの s c F v 又は d s s c F v) を結合する。このような抗体フラグメントの例としては、F a b d s s c F v (B Y b e (登録商標) と呼ばれる) 又は F a b - (d s s c F v) $_2$ (T r Y b e (登録商標) と呼ばれ、例えば国際公開第 2 0 1 5 / 1 9 7 7 7 2 号を参照) が挙げられる。上記で定義した抗体分子は、その抗原結合フラグメントを含め、当技術分野で知られている。

【 0 0 1 4 】

- 「安定性 (s t a b i l i t y) 」という用語は、本明細書で使用する場合、本発明に係る抗 T G 2 抗体製剤の物理的、化学的及びコンフォメ - ション安定性 (生物学的効力の維持を含む) を指す。前記抗体製剤の不安定性は、高次ポリマ - を形成するための抗体の化学的分解又は凝集、脱グリコシル化、グリコシル化の修飾、酸化又は抗体の少なくとも 1 つの生物学的活性を低下させる他の構造修飾によって引き起こされ得る。 30

【 0 0 1 5 】

- 「安定な製剤 (s t a b l e f o r m u l a t i o n) 」という用語は、目的のタンパク質 (ここでは抗 T G 2 抗体) が保存時に、その物理的、化学的及び生物学的特性を本質的に保持する製剤を指す。製剤中の抗体の安定性を測定するために、様々な分析法が当業者の知識の範囲内にある (実施例のセクションでのいくつかの例を参照されたい) 。安定性は通常、選択された温度 (例えば、 6 0 、 2 ~ 8 、 2 5 、 3 5 以上) で、選択された期間 (例えば、 3 ヶ月、 6 ヶ月、 1 2 ヶ月以上) 評価される。一旦製剤化された抗体は、患者に投与される前に、典型的には冷蔵庫 (典型的には 2 ~ 8) 又は室温 (典型的には 1 5 ~ 2 5) で保存されるため、本明細書において、例えば、 2 ~ 8 及び 2 5 と示されるように、前記製剤化された抗体が少なくとも 2 ~ 2 5 の温度範囲で経時的に安定であることが重要である。所与の期間にわたる安定性について結論付けるために、例えば、以下のような様々な値を使用することができる (これらに限定されない) : 1) 抗体の単量体型が 9 0 % 以下、 2) 抗体の単量体型の変化が 1 0 % 以下 (初期データとの比較において)、 3) 高分子量種 (H M W 又は H M W S ; 本明細書では凝集体ともいう) が 5 % 以下、又は、 4) p H の変動が $\pm 0 . 2$ 単位以下 (初期データとの比較において) 。 40

【 0 0 1 6 】

- 「緩衝液 (b u f f e r) 」という用語は、本明細書で使用する場合、医薬用又は 50

獣医用製剤において安全であることが知られており、製剤のpHを製剤に望まれるpH範囲に維持又は制御する効果を有する化合物の溶液を指す。中程度の酸性pHから中程度の塩基性pHでpHを制御するために許容される緩衝液としては、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、アルギニン、ヒスチジン及びTRIS(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3,-プロパンジオール、この用語は薬学的に許容されるその塩を含む)緩衝液が挙げられるが、これらに限定されない。

【0017】

- 「界面活性剤」という用語は、本明細書で使用する場合、疎水性、油性物質の水溶性を高めるため、あるいは疎水性の異なる2つの物質の混和性を高めるために特に使用できる可溶性化合物を指す。このため、これらのポリマ-は、工業用途、化粧品、医薬品によく使われている。また、特に薬物の吸収や標的組織への送達を変化させるために、薬物送達アプリケーションのモデル系としても使用される。よく知られている界面活性剤には、ポリソルベ-ト(ポリオキシエチレン誘導体; Tween)及びポロキサマ-(すなわち、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドをベ-スとするコポリマ-で、Pluronic(登録商標)としても知られている)が挙げられる。

10

【0018】

- 「安定化剤(stabilizing agent)」、「安定化剤(stabilizer)」又は「等張化剤(isotonicity agent)」という用語は、本明細書で使用される場合、生理学的に許容され、製剤に適切な安定性/張り(tonicity)を付与する化合物である。製剤と接触している細胞膜を通過する水の正味の流れを顕著に防ぐ。このような目的には、グリセリン等の化合物がよく使われる。他の適切な安定化剤としては、アミノ酸又はタンパク質(例えばグリシン又はアルブミン)、塩(例えば塩化ナトリウム)、及び糖(例えばデキストロス、マンニトール、スクロース及びラクト-ス)が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0019】

- 「バイアル(vial)」又は「容器(container)」という用語は、本明細書で使用する場合、抗TG2抗体製剤を液状で保持するのに適したリザ-バ-を広く指す。本発明で使用できるバイアルの例としては、アンプル、チューブ、ボトル、注射器(syringe)(充填済み注射器(pre-filled syringe)等)、カ-トリッジ、注射、好ましくは静脈内注射又は皮下注射により抗TG2抗体製剤を患者に送達するのに適した他のリザ-バ-が挙げられる。

30

【0020】

- 「溶媒」という用語は、本明細書で使用する場合、水性又は非水性の液体溶媒を指す。溶媒の選択は、当該溶媒に対する薬剤化合物の溶解度と投与様式に特に依存する。水性溶媒は、水のみからなる場合もあれば、水と1つ又は複数の混和性溶媒からなる場合もあり、糖、緩衝液、塩、その他の賦形剤等の溶解溶質を含む場合もある。より一般的に使用される非水溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール等の短鎖有機アルコール、アセトン等の短鎖ケトン、グリセロール等の多価アルコールである。本発明によれば、好ましい溶媒は、水又は生理食塩水のような水性溶媒である。

【0021】

- 疾患状態の「治療(treating)」又は「処置(treatment)」という用語には、以下のものが含まれる:(i)疾患状態を抑制すること、すなわち疾患状態又はその臨床症状の発症を阻止すること、又は、(ii)疾患状態を緩和すること、すなわち疾患状態又はその臨床症状を一時的又は永続的に退行させること。

40

【0022】

- 疾患状態の「予防(preventing)」又は「防止(prevention)」という用語には、疾患状態に曝される可能性がある 又は疾患状態にかかりやすい可能性があるが、まだ病態の症状を経験又は示していない対象において、病態の臨床症状を発症させないようにすることが含まれる。

- 本発明の全ての実施形態において、「医薬組成物(pharmaceutical

50

composition)」は、何ら区別することなく「安定な医薬組成物 (stable pharmaceutical composition)」とも称することができる。

【0023】

発明の詳細な説明：

本発明は、アルギニンベ-スとする安定化剤及びpHを5.0~6.0に保つヒスチジン緩衝液の組み合わせに基づいており、医薬組成物の加工性及び抗体の長期安定性に影響を与えることなく、抗TG2抗体のヒトへの使用に適した医薬組成物を、好ましくは高濃度で調製することができる。本発明者らは、本発明に係る医薬組成物は、実施例のセクションの2~8及び25で示されているように、特に約2~25で保存した場合に、経時的に安定しているという知見を得た。 10

【0024】

本発明の主な目的は、抗TG2抗体、pHを約5.0~約6.0に保つ緩衝液、及びアミノ酸安定化剤を含むか又はそれらからなる安定な液体製剤である。好ましい実施形態において、前記緩衝液は、ヒスチジン緩衝液であり、アミノ酸安定化剤は、アルギニン又はアルギニン塩(アルギニン-HCl等)からなる群から選択される。

【0025】

本発明はさらに、抗TG2抗体の本明細書に記載の安定な液体製剤の何れかを製造するための方法を提供し、この方法は、抗TG2抗体を、緩衝液、アミノ酸安定化剤及び任意選択で、界面活性剤、例えばポリソルベ-ト界面活性剤と組み合わせる工程を含む。前記工程は、通常、従来の手順に従って緩衝液交換によって行われる。一例として、適切な安定な製剤を調製するために、所定量の抗TG2抗体を、pHを5.0若しくは約5.0~6.0若しくは約6.0に保つヒスチジン緩衝液、及びアミノ酸安定化剤(好ましくは、アルギニン又はアルギニン塩(アルギニン-HClなど))で緩衝液交換する。緩衝液交換後、製剤をろ過する(最終ろ過)。抗体の目標濃度によっては、緩衝液交換の工程と最終ろ過の間に製剤を濃縮することができる。製剤が界面活性剤を含む場合は、濃縮工程(もしあれば)の後に添加することが好ましい。これらの化合物(すなわち、抗TG2抗体、緩衝液、アミノ酸安定化剤及び任意選択で、界面活性剤)はそれぞれ、本明細書に記載の濃度、pH及び/又は比率に従って使用することができる。出来上がった混合物は容器に分注される。このプロセスのバリエ-ションは、当業者であれば認識できるであろう。 20 30

【0026】

本発明はまた、医薬用又は獣医学用の製造物品であって、本明細書に記載された安定な液体製剤の何れかを含む容器からなり、前記製剤は、抗TG2抗体、緩衝液、アミノ酸安定化剤及び任意選択で、界面活性剤を含むか又はこれらからなる、製造物品を提供する。これらの化合物(すなわち、抗TG2抗体、緩衝液、アミノ酸安定化剤及び任意選択で、界面活性剤)はそれぞれ、本明細書に記載の濃度、pH、及び/又は比率に従って使用することができる。

【0027】

また、使用説明書を提供する包装材も記載する。

好ましくは、本発明に従って使用される抗TG2抗体は、全体として以下を含む(表Aも参照されたい)： 40

1) 配列番号NO: 1で定義される配列を有する軽鎖可変ドメイン及び配列番号NO: 2で定義される配列を有する重鎖可変ドメイン、

2) 配列番号NO: 1で定義される配列と少なくとも80%の同一性又は類似性、好ましくは90%の同一性又は類似性を有する軽鎖可変ドメイン及び配列番号NO: 2で定義される配列と少なくとも80%の同一性又は類似性、好ましくは90%の同一性又は類似性を有する重鎖可変ドメイン、

3) 配列番号NO: 3で定義される配列を有する軽鎖及び配列番号NO: 4で定義される配列を有する重鎖、又は、

4) 配列番号NO: 3で定義される配列と少なくとも80%の同一性又は類似性、好ま 50

しくは90%の同一性又は類似性を有する軽鎖、及び配列番号NO:4で定義される配列と少なくとも80%の同一性又は類似性、好ましくは90%の同一性又は類似性を有する重鎖。

【0028】

【表A】

表A-抗TG2アミノ酸配列

配列番号	アミノ酸配列
1	DITMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDINSYLTWFQQKPGKAPKILIYLVNRLVDG VPSRFSGSGSGQDYALTISSLPEDFATYYCLQYDDFPYTFGGQGTKVEIK
2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSTHAMSWVRQAPGKGLEWVATISSG GRSTYYPDVSKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARLISTYWGQGT LTVSS
3	DITMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDINSYLTWFQQKPGKAPKILIYLVNRLVDG VPSRFSGSGSGQDYALTISSLPEDFATYYCLQYDDFPYTFGGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSTHAMSWVRQAPGKGLEWVATISSG GRSTYYPDVSKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARLISTYWGQGT LTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSWVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGK

10

20

【0029】

本発明全体の文脈において、製剤中の抗TG2抗体の量は、好ましくは、50若しくは約50mg/mL~300若しくは約300mg/mL、好ましくは、100若しくは約100mg/mL~250若しくは約250mg/mL又はさらに好ましくは、100若しくは約100mg/mL~220若しくは約220mg/mL、例えば、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、210又は220mg/mLである。あるいは、抗TG2抗体は、好ましくは100mLあたりの重量(%w/v)で表される量でタンパク質製剤中に存在する。このような場合、全体として本発明に係る製剤中に含まれる抗TG2抗体は、約5~30若しくは約30%w/vの量、好ましくは、約10~25若しくは約25%w/vの量又はさらに好ましくは、約10~約22%w/vの量、例えば10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、18.5、19.0、19.5、20.0、20.5、21.0、21.5又は22.0%w/vである。抗TG2抗体は、例えば、配列番号NO:1で定義される軽鎖可変領域及び配列番号NO:2で定義される重鎖可変領域を含んでいてもよい。

30

40

【0030】

本発明に係る好ましい緩衝液は、全体として、ヒスチジン緩衝液(L-ヒスチジンなど)であり、pHを約5.0~約6.0に含まれる、好ましくは約5.2~約5.8に含まれる、例えば、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7及び5.8に保つ。さ

50

らに好ましくは、pHは5.5若しくは約5.5である。本発明のすべての実施形態において、特に指示がない限り、pH値は室温で測定され、好ましくは目標とするpH単位の ± 0.1 又は ± 0.2 以内である（例えば、 5.5 ± 0.1 又は 5.5 ± 0.2 ）。

【0031】

本発明全体の文脈では、緩衝液濃度は、好ましくは、10若しくは約10~100若しくは約100mMである。好ましい実施形態では、前記緩衝液の濃度は、20若しくは約20~80若しくは約80、さらに好ましくは約40~約60mM、例えば40、45、50、55又は60mMである。好ましくは、緩衝液の濃度は50又は約50mMである。

【0032】

本発明全体の文脈では、アミノ酸安定化剤は、アルギニン又はアルギニン塩からなる群から選択される。好ましくは、アルギニン又はアルギニン塩は、L-アルギニン又はL-アルギニン塩である。その濃度は、好ましくは、100若しくは約100mM~300若しくは約300mM、好ましくは、110若しくは約110~250若しくは約250mM、さらに好ましくは、110若しくは約110~200若しくは約200mM、例えば、110若しくは約110、115若しくは約115、120若しくは約120、125若しくは約125、130若しくは約130、135若しくは約135、140若しくは約140、145若しくは約145、150若しくは約150、155若しくは約155、160若しくは約160、165若しくは約165、170若しくは約170、175若しくは約175、180若しくは約180、185若しくは約185、190若しくは約190、195若しくは約195又は200若しくは約200mMである。アルギニン又はアルギニン塩は、本発明に係る製剤において粘度低下剤としても作用する。

【0033】

本発明全体の文脈では、界面活性剤を任意選択で、存在させることができる。界面活性剤が存在する場合、好ましくは、ポリソルベ-ト20（PS20、Tween（登録商標）20としても知られる）又はポリソルベ-ト80（PS80、Tween（登録商標）80としても知られる）等のポリソルベ-ト界面活性剤である。好ましくは、前記界面活性剤は、製剤中に0.01若しくは約0.01~5若しくは約5mg/mL、より好ましくは0.1若しくは約0.1~1若しくは約1mg/mL、より特に0.1若しくは約0.1~0.5若しくは約0.5mg/mL、例えば、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45又は0.5mg/mLの量で存在する。あるいは、前記ポリソルベ-ト界面活性剤は、好ましくは、100mLあたりの重量%（%w/v）で表される量でタンパク質製剤中に存在する。このような場合、全体として本発明に係る製剤中に含まれるポリソルベ-ト界面活性剤は、0.001~0.5%w/v、好ましくは0.01~0.1%w/v、さらに好ましくは0.01~0.05%w/v、例えば、0.01、0.015、0.02、0.025、0.03、0.035、0.04、0.045、0.045又は0.05%w/vである。

【0034】

好ましい実施形態において、本発明に係る安定な液体製剤は、全体として、50若しくは約50~300若しくは約300mg/mLの抗TG2抗体、pH約5.5の約10~約100mMのヒスチジン、約100~約300mMのアルギニン又はアルギニン塩及び任意選択で、約0.01~5mg/mLの界面活性剤（ポリソルベ-ト界面活性剤など）を含むか又はそれらからなる。

【0035】

あるいは、本発明に係る安定な液体製剤は、約5~約30%w/vの抗TG2抗体、pH約5.5の約10~約100mMのヒスチジン、約100~約300mMのアルギニン又はアルギニン塩及び任意選択で、0.001~0.5%w/vの界面活性剤（ポリソルベ-ト界面活性剤など）を含むか又はそれらからなる。

【0036】

具体例（ただし、これらに限定されない）として、本明細書では、以下を含むか又は以

10

20

30

40

50

下からなる安定な液体製剤が提供される：

i) 約 125 mg/mL の抗 T G 2 抗体、pH を 5.5 若しくは約 5.5 に保つ約 50 mM のヒスチジン緩衝液、約 125 mM のアルギニン - H C l、及び、任意選択で、約 0.02 ~ 0.05 % w / v のポリソルベ - ト、

ii) 約 125 mg/mL の抗 T G 2 抗体、pH を 5.5 若しくは約 5.5 に保つ約 50 mM のヒスチジン緩衝液、約 150 mM のアルギニン - H C l、及び、任意選択で、約 0.02 ~ 0.05 % w / v のポリソルベ - ト、

iii) 約 150 mg/mL の抗 T G 2 抗体、pH を 5.5 若しくは約 5.5 に保つ約 50 mM のヒスチジン緩衝液、約 125 mM のアルギニン - H C l、及び、任意選択で、約 0.02 ~ 0.05 % w / v のポリソルベ - ト、

iv) 約 150 mg/mL の抗 T G 2 抗体、pH を 5.5 若しくは約 5.5 に保つ約 50 mM のヒスチジン緩衝液、約 150 mM のアルギニン - H C l、及び、任意選択で、約 0.02 ~ 0.05 % w / v のポリソルベ - ト、

v) 約 175 mg/mL の抗 T G 2 抗体、pH を 5.5 若しくは約 5.5 に保つ約 50 mM のヒスチジン緩衝液、約 125 mM のアルギニン - H C l、及び、任意選択で、約 0.02 ~ 0.05 % w / v のポリソルベ - ト、

vi) 約 175 mg/mL の抗 T G 2 抗体、pH を 5.5 若しくは約 5.5 に保つ約 50 mM のヒスチジン緩衝液、約 150 mM のアルギニン - H C l、及び、任意選択で、約 0.02 ~ 0.05 % w / v のポリソルベ - ト、

vii) 約 200 mg/mL の抗 T G 2 抗体、pH を 5.5 若しくは約 5.5 に保つ約 50 mM のヒスチジン緩衝液、約 125 mM のアルギニン - H C l、及び、任意選択で、約 0.02 ~ 0.05 % w / v のポリソルベ - ト、又は、

viii) 約 200 mg/mL の抗 T G 2 抗体、pH を 5.5 若しくは約 5.5 に保つ約 50 mM のヒスチジン緩衝液、約 150 mM のアルギニン - H C l、及び、任意選択で、約 0.02 ~ 0.05 % w / v のポリソルベ - ト、

ここで、抗 T G 2 抗体は、例えば、配列番号 N O : 1 で定義される軽鎖可変領域及び配列番号 N O : 2 で定義される重鎖可変領域を含んでいてもよい。

【0037】

好ましくは、本発明の製剤は、少なくとも 12 ヶ月（最初の使用前）の期間にわたって、製剤化及び / 又は包装時の抗 T G 2 抗体の生物学的活性の少なくとも 80 % を保持する。抗 T G 2 抗体活性は、E l i s a 又はセルベ - スアッセイ（c e l l - b a s e d a s s a y s）等の日常的な方法に従って測定することができる。

【0038】

本発明に係る医薬組成物内で使用するための追加の賦形剤としては、安定化剤、増量剤、可溶化剤又はそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0039】

本発明はまた、本発明に係る医薬組成物を含む容器を提供する。特に、容器は、制限なく、医薬組成物を含むバイアル、アンプル、チューブ、ボトル、カートリッジ又は注射器（充填済み注射器等）であり得る。

【0040】

前記容器は、本発明に係る医薬組成物を含む 1 つ又は複数の容器と、注射器、充填済み注射器、自動注射器、無針デバイス、インプラント又はパッチ等の送達装置、又は他の親投与用装置及び使用説明書からなるキットオブパ - ツ（k i t - o f - p a r t s）の一部であってもよい。

【0041】

本発明の液体製剤は、少なくとも約 12 ヶ月から約 36 ヶ月間保存することができる。好ましい保存条件下では、最初の使用前に、製剤は明るい光を避け（好ましくは暗所に）、約 2 ~ 25 の温度、例えば室温（25 若しくは約 25）又は 2 ~ 8 で保存される（以下の実施例を参照されたい）。前記製剤は、活性原理、すなわち抗 T G 2 抗体の損失を最小限に抑える。前記製剤は、許容できる粘度（好ましくは約 30 c P 又はそれ以下）

10

20

30

40

50

を有しながら、酸性化しにくく、タンパク質の凝集物が形成されにくいことも判明している。

【0042】

本発明は、治療に使用する抗TG2抗体の安定な液体製剤を提供する。例えば、本明細書に記載された抗TG2抗体の安定な液体製剤は、医薬用又は獣医用に適する。本発明はまた、抗TG2抗体の安定な液体製剤を投与することにより、疾患又は疾病を治療する方法を提供する。

【0043】

本発明に係る抗TG2抗体を含む安定な液体製剤は、TG2を介する疾病又は疾患を改善又は治療するために投与することができる。このようなTG2が介在する疾病又は疾患は、例えば、セリアック病、創傷治癒異常、癬痕形成、ケロイド及び肥厚性癬痕、眼の癬痕形成、炎症性腸疾患、黄斑変性症、グレ-ブ眼症、薬剤誘発性エルゴチズム、乾癬、線維性疾患又は線維症関連疾患、アテロ-ム性動脈硬化症、再狭窄、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性/神経疾患（例えば、ハンチントン病、アルツハイマ-病、パ-キンソン病、多発性グルタミン病、脊髄球性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、脊髄小脳失調症1、2、3、6、7及び12、赤核淡蒼球萎縮症、脊髄小脳麻痺）及び/又はがん（例えば、リ-フラウメニ症候群の神経膠芽腫及び散発性神経膠芽腫等の神経膠芽腫、悪性黒色腫、膵管腺癌、骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖症候群、婦人科癌、カポジ肉腫、ハンセン病、膠原病性大腸炎）からなる群から選択される。

【0044】

本発明に係る医薬組成物は、治療上有効な量（therapeutically effective amount）で投与することができる。本明細書で使用する「治療上有効な量」という用語は、TG2が介在する疾病若しくは疾患を、治療、改善若しくは予防するために、又は検出可能な治療効果、薬理効果もしくは予防効果を示すために必要な治療薬（すなわち抗体）の量を指す。どの抗体についても、治療上有効な量は、細胞培養アッセイ又は動物モデル（通常はげっ歯類、ウサギ、イヌ、ブタ、霊長類）の何れかで最初に推定することができる。前記動物モデルは、適切な濃度範囲及び投与経路を決定するためにも使用できる。このような情報は、ヒトへの投与に有用な用量や投与経路を決定するために利用できる。

【0045】

上記の疾患及び/又は疾病の治療において、適切な投与量は、例えば、採用する特定の抗体、治療対象、投与様式、治療する病態の性質及び重症度によって異なる。特定の実施形態において、本発明に係る医薬組成物は、静脈内又は皮下経路により投与される。静脈注射で投与する場合は、ボ-ラス注射でも持続点滴でもよい。投与様式によっては、本明細書に記載の製剤は、使用前に溶媒（NaCl等）で希釈することができる。

【0046】

本発明の何れかの実施形態による医薬組成物はまた、筋肉内注射によって投与され得る。医薬組成物は、注射器、自動注射器等の注射装置、無針装置、携帯装置、インプラント及びパッチを使用して注射することができる。

【0047】

本発明の液体医薬製剤は、一度に又は一連の治療にわたって患者に好適に投与され、診断以降いつでも患者に投与することができ；唯一の治療として、又は、本明細書に前述したような状態の治療に有用な他の薬物又は治療と併用して投与することができる。

【0048】

前記抗体は、液体医薬製剤中の唯一の有効成分であってもよい。あるいは、抗体は、1つ又は複数の他の治療活性成分と、例えば、同時、順次又は別々に、組み合わせて投与することもできる。本明細書で使用される有効成分とは、適切な用量で治療効果等の薬理学的効果を有する成分を指す。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の抗体は、他の炎症性又は自己免疫疾患を治療するために、同じ投与経路又は異なる投与経路で投与される、

他の抗体又は非抗体成分を含む他の活性成分を伴うことができる。一実施形態では、対象には、抗TNF抗体等の他の抗体成分又は低分子薬剤分子等の非抗体成分が、同時又は順次（前及び／又は後に）投与される。

【0049】

以下の実施例は、本発明の製剤及び組成物の調製をさらに説明するために提供される。本発明の範囲は、単に以下の実施例からなるものと解釈してはならない。

【実施例】

【0050】

材料：

抗TG2抗体：

以下の実施例で使用した抗TG2モノクローナル抗体（mAb）は、配列番号NO：1で定義される軽鎖可変領域及び配列番号NO：2で定義される重鎖可変領域を含む。以下の実施例ではmAb1と命名される。

【0051】

方法：

タンパク質濃度：

タンパク質濃度は、紫外可視分光法を用い、以下の式で求めた。

$$\text{濃度 (mg/mL)} = [(A_{280}) / a \times b]$$

ここで、 $A_{280} = 280 \text{ nm}$ における吸光度（AU）、 $a = \text{質量消衰係数} (1.34 \text{ mL mg}^{-1} \text{ cm}^{-1})$ 、 $b = \text{経路長} (1 \text{ cm})$ である。

【0052】

凝集とフラグメント化：

サイズ排除クロマトグラフィ（SEC）、例えばサイズ排除超高性能液体クロマトグラフィ（SE-UPLC）を標準的な方法に従って使用した。メイン種と、メイン種の前後に溶出する種、それぞれ高分子量（HMW）及び低分子量（LMW）と呼ぶ、のピーク面積のパーセンテージ値を評価した。

【0053】

酸性種及び塩基性種：

酸性種及び塩基性種の存在は、標準的なICE法（電荷の違いに基づいてタンパク質を分離する）に従って、等電点キャピラリー電気泳動（ICE）を用いて評価した。通常、メインピークの前に溶出するピークは酸性種、メインピークの後に溶出するピークは塩基性種としてラベル付けする。

【0054】

pH：

温度補償電極を備えたpHメータを用い、標準的な方法に従ってpHを評価した。

【0055】

粘度：

粘度測定は、標準的な方法に従い、Rheosense MicroVisc（登録商標）を用いて行った。

【0056】

実施例1 - 予備スクリーニング：

1.1. 緩衝液と主要賦形剤の選択：

可能な限り高濃度のmAb1（10%以上、場合によっては少なくとも15%以上、すなわち少なくとも150mg/mL）を供給する適切な製剤を同定する必要があった。抗体の高濃度製剤に関する主な懸念事項のひとつは粘度であるため、予備スクリーニングではこの点に焦点を当てた。4種類の異なる緩衝液及び様々な賦形剤がmAb1の粘度に及ぼす影響を評価した。mAb1サンプルは、標準的な方法に従って、表1に示す緩衝液に緩衝液交換した。

【0057】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1-製剤スクリーニング

	緩衝液	目標 pH	その他の賦形剤
F1	150 mM クエン酸	5.5	-
F2	150 mMクエン酸三Na	5.5	-
F3	20 mM ヒスチジン	5.5	150 mM NaCl
F4	150 mMクエン酸三Na	5.5	150 mM NaCl
F5	20 mM ヒスチジン	5.5	150 mM 硫酸Na
F6	20 mM ヒスチジン	5.5	150 mM Na ₂ HPO ₄
F7	20 mM ヒスチジン	5.5	150 mM Nalodure
F8	20 mM ヒスチジン	5.5	150 mMチオシアン酸ナトリウム
F9	40 mM 酢酸	5	110 mM グリシン
F10	40 mM 酢酸	5	330 mM グリシン
F11	80 mM 酢酸	5	110 mM グリシン
F12	80 mM 酢酸	5	330 mM グリシン
F13	20 mM ヒスチジン	5.5	150mMアルギニン + 150 mM クエン酸
F14	20 mM ヒスチジン	5.5	150mMアルギニン+ 150 mMコハク酸
F15	20 mM ヒスチジン	5.5	150mMアルギニン+ 150 mMグルタミン酸
F16	20 mM ヒスチジン	5.5	150mMアルギニン+ 150 mMアスパラギン酸
F17	20 mM ヒスチジン	5.5	150mM ヒスチジン + 150 mM クエン酸
F18	20 mM ヒスチジン	5.5	150mMヒスチジン+ 150 mMコハク酸
F19	20 mM ヒスチジン	5.5	150 mMベンゼンスルホン酸Na
F20	20 mM ヒスチジン	5.5	150 mMトルエンルスルホン酸Na
F21	20 mM ヒスチジン	5.5	150 mMコホルルスルホン酸Na
F22	20 mM ヒスチジン	5.5	150 mMリジンコホルルスルホン酸
F23	20 mM ヒスチジン	5.5	150 mMアルギニンコホルルスルホン酸

10

20

30

40

50

【 0 0 5 8 】

異なる製剤について、各製剤で到達した最高 m A b 1 濃度における粘度と p H について分析した（表 2 を参照されたい）。

【 0 0 5 9 】

【表 2】

表 2-粘度及びpHに及ぼす様々な予備的配合の影響			
サンプル	Mab1 (mg/mL)	粘度(cP)	測定pH
20mMヒスチジン pH5.5 (コントロール)	83	3	5.63
	124	8	5.63
	157	21	5.63
	194	55	5.63
	223	85	5.63
F1	116	6	2.28
F2	230	13	7.70
F3	235	14	5.74
F4	218	18	7.57
F5	216	10	5.92
F6	239	21	7.73
F7	260	18	5.79
F8	270	18	5.76
F9	234	53	5.19
F10	228	18	5.19
F11	230	22	5.10
F12	227	18	5.12
F13	249	40	3.65
F14	220	12	4.47
F15	247	25	5.71
F16	274	35	5.13
F17	215	25	3.74
F18	256	46	4.64
F19	211	25	5.72
F20	176	10	5.74
F21	253	50	6.15
F22	226	23	5.27
F23	200	12	5.81

10

20

30

40

【0060】

予備的な結果に基づき、F3、F7、F10、F14及びF16の製剤を異なるmAb1濃度でさらに評価した。実際、これらの選択された製剤のほとんどで、粘度を20cP以下に保ちながら220mg/mL以上のmAb1濃度に到達した。F16は、35cPの粘度であったが、mAb1濃度は例外的に、270mg/mL以上に達した。事前に選択された製剤のほとんどは、pH5.5のヒスチジン緩衝液をベースにしていた。選択した製剤の挙動（粘度とpHの観点から）を、表3に報告されているように、濃度を下げて評価した。

【0061】

50

【表 3】

表 3-粘度及び pH に対する mAb 1 濃度の影響

サンプル	Mab1濃度(mg/mL)	粘度(cP)	測定pH
F3	253	51	5.57
	214	22	5.57
	186	12	5.57
	158	6	5.57
	108	3	5.57
F7	251	52	5.56
	222	25	5.56
	194	13	5.56
	158	9	5.56
	108	3	5.56
F10	238	74	5.02
	201	32	5.02
	160	11	5.02
	130	10	5.02
	88	3	5.02
F14	300	71	4.48
	206	12	4.48
	114	3	4.48
	60	3	4.48
F16	290	94	5.38
	240	35	5.38
	202	12	5.38
	160	12	5.38
	115	4	5.38
コントロール(50mMヒスチジン、250mMグリシン)	234	56	5.51
	210	36	5.51
	182	15	5.51
	148	8	5.51
	104	5	5.51

10

20

30

40

【0062】

予備評価によると、最も有望な製剤は、緩衝液としてのヒスチジンとアルギニンを含む製剤（F14及びF16）であると思われた。

【0063】

実施例 2 - 粘度低減剤としてのアルギニン塩の比較：

実施例 1 の予備配合作業により、許容可能な粘度（製剤中、20 若しくは約 20 % の mAb 1 で 20 cP 以下）を維持しながら高濃度の mAb 1 を製剤化するためには、緩衝液としてのヒスチジン及びアルギニンからなる製剤が最も有望であることが浮き彫りになった。ヒスチジンを緩衝液とし、アルギニン塩を粘度低下剤とし、任意で他の賦形剤を加え

50

た新しい製剤を表 4 のように調製した。

【 0 0 6 4 】

【 表 4 】

表 4-実施例 2 の製剤

製剤#	緩衝液	主要賦形剤	界面活性剤
F1 (コントロール)	50 mM ヒスチジン, pH 5.5	250 mM グリシン	N/A
F2	50 mM ヒスチジン, pH 5.5	150mM アルギニン/アスパラギン酸	N/A
F3	50 mM ヒスチジン, pH 5.5	150mM アルギニン/アスパラギン酸	PS80
F5	50 mM ヒスチジン, pH 5.5	150mM アルギニン/75mM コハク酸	PS80
F6	50 mM ヒスチジン, pH 5.5	150mM アルギニン/グルタミン酸	PS80
F8	50 mM ヒスチジン, pH 5.5	150mM アルギニン/50mM ケエン酸	PS80
F9	50 mM ヒスチジン, pH 5.5	150mM アルギニン/メタスルホン酸	PS80
F10	50 mM ヒスチジン, pH 5.5	150mM アルギニン/ベンゼンスルホン酸	PS80
F11	50 mM ヒスチジン, pH 5.5	150mM アルギニン/グルクロン酸	PS80
F12	50 mM ヒスチジン, pH 5.5	150mM アルギニン/ヒプリン酸	PS80
F13	50 mM ヒスチジン, pH 5.5	150mM アルギニン/酢酸	PS80
F14	50 mM ヒスチジン, pH 5.5	150mM アルギニン/75mM 酢酸	PS80
F15	50 mM ヒスチジン, pH 5.5	150mM アルギニン HCl	N/A

10

20

【 0 0 6 5 】

異なる製剤について、各製剤で到達した最高 m A b 1 濃度における粘度と p H について分析した (表 5 を参照されたい)。

【 0 0 6 6 】

30

40

50

【表 5】

表 5 - 粘度及び pH に対する各種配合の影響

製剤#	粘度 (cp) mAb1 = 150 mg/mL	粘度 (cp) mAb1 = 200 mg/mL	粘度 (cp) mAb1 = 240 mg/mL
F1 (コントロール)	8.6	31.3	37.5
F2	5.5	12.2	29.5
F3	5.5	12.7	33.8
F5	5.3	12.7	27.5
F6	5.6	12.0	34.5
F8	5.4	16.5	24.4
F9	5.4	11.5	27.3
F10	5.2	13.3	-
F11	6.1	14.2	33.1
F12	3.6	6.6	12.9
F13	5.6	12.7	29.0
F14	8.4	22.8	53.6
F15	5.2	14.1	31.4

10

20

30

【0067】

F1 及び F14 は、アルギニンを含む他の製剤に比べて粘度が高かったため、それ以上の検討は行わなかった。F12 ははるかに低い粘度であったが、希少な賦形剤を含むため、これも検討しなかった。他の製剤の粘度は同等であった。しかしながら、より単純な製剤 F15 の粘度は、より洗練された製剤と同等であったため、さらなる安定性試験のために選択した。

40

【0068】

実施例 3 - 選択した製剤の長期 (12ヶ月) 安定性試験:

上記の実施例に基づき、7つの製剤を長期試験用に選んだ:

- F1: 100 mg/mL の mAb1、50 mM のヒスチジン、125 mM のアルギニン - HCl、pH 5.5、0.03% の PS80;
- F2: 125 mg/mL の mAb1、50 mM のヒスチジン、125 mM のアルギニン - HCl、pH 5.5、0.03% の PS80;
- F3: 150 mg/mL の mAb1、50 mM のヒスチジン、125 mM のアルギニン - HCl、pH 5.5、0.03% の PS80;

50

- F 4 : 1 7 5 m g / m L の m A b 1、5 0 m M の ヒ ス チ ジ ン、1 2 5 m M の アルギニン - H C l、p H 5 . 5、0 . 0 3 % の P S 8 0 ;
- F 5 : 2 0 0 m g / m L の m A b 1、5 0 m M の ヒ ス チ ジ ン、1 2 5 m M の アルギニン - H C l、p H 5 . 5、0 . 0 3 % の P S 8 0 ;
- F 6 : 1 5 0 m g / m L の m A b 1、5 0 m M の ヒ ス チ ジ ン、1 2 5 m M の アルギニン - H C l、p H 5 . 5 ;
- F 7 : 1 0 0 m g / m l の m A b 1、5 0 m M の ヒ ス チ ジ ン、2 5 0 m M の グ リ シ ン、p H 5 . 5 (コ ン ト ロ - ル 製 剤) 。

【 0 0 6 9 】

異なる製剤の長期安定性 (5、25 及び 40 で試験) を、p H、タンパク質濃度、電荷変化 (c h a r g e v a r i a n t s) (i C E 3 による)、凝集及びフラグメント化 (S E U P L C による) に関して分析した。 10

【 0 0 7 0 】

H M W S (表 6 ~ 8 参 照) :

H M W S % は、加速条件下 (25 及び 40) で m A b 1 濃度が高くなるにつれて速く増加する。界面活性剤 (P S 8 0) の影響は見られなかった (F 3 対 F 6 参照)。全体として、同程度の m A b 1 濃度では、コントロール製剤 (F 7) に対して新たに同定された製剤 (F 1) の方が安定性が高かった。5 及び 25 における安定性は、150 m g / m L 製剤 (すなわち 15 % ; F 3) とコントロール製剤 (F 7) の間で同等であった。 20

【 0 0 7 1 】

L M W S (表 6 ~ 8 参 照) :

L M W S % は、m A b 1 濃度とともに減少する。L M W S は、5 と 25 でわずかに増加した。H M W S 種に関しては、界面活性剤 (P S 8 0) の影響は確認されなかった (F 3 対 F 6 参照)。

【 0 0 7 2 】

モノマ - (表 6 ~ 8 参 照) :

安定性は、5 及び 25 において、F 1 製剤及び F 7 製剤 (すなわち同等の濃度) で同等であった。5 及び 25 では、F 3 製剤 (15 % m A b 1) 及びコントロール製剤 (F 7、10 % m A b) の間でも同等の安定性が観察された。 30

【 0 0 7 3 】

メインピ - ク、A P G 及び B P G (表 6 ~ 8 参 照) :

メインピ - ク、A P G 及び B P G に関して、界面活性剤 (P S 8 0) の影響は観察されなかった (F 3 対 F 6 参照)。コントロール製剤の A P G % は、F 1 製剤 (どちらも同じ m A b 1 濃度) より高く、B P G % は、25 及び 40 で低かった。全体的に、5 及び 25 では、F 7 に比べて F 1 の方がメインピ - クのレベルが高かった (40 では差は見られなかった)。

【 0 0 7 4 】

粘度 (表 9 参 照) :

粘度は、予想通り製剤中の m A b 1 の濃度が高くなるにつれて増加した。しかし、最も濃縮された製剤では、約 20 c P 以下に維持することが可能であった。好ましい製剤は、15 % で、粘度は約 6 c P であった。 40

【 0 0 7 5 】

【表 6 - 1】

表 6-5℃における長期安定性データ

	5℃								
	週間	pH	A280	iCE3			SE UPLC		
			(mg/mL)	APG	メイン	BPG	HMWS (%)	モノ(%)	LMWS (%)
F1	0	5.51	100.9	34.7	54.0	11.3	1.53	97.69	0.78
-10%	4	5.50	107.3	34.4	54.6	11.0	1.67	97.53	0.80
	8	5.45	107.3	34.2	54.6	11.2	1.79	97.40	0.81
	13			33.1	55.4	11.5	1.88	97.09	1.03
	26	5.47	102.9	33.9	55.1	11.0	2.04	97.03	0.93
	42	5.52	105.3	34.1	55.3	10.7	2.11	96.99	0.91
	52	5.52	103.3	34.7	53.3	12.0	2.11	96.86	1.03
F2	0	5.51	127.6	35.4	53.6	11.0	1.63	97.59	0.78
-12.50%	4	5.49	133.8	34.1	54.8	11.2	1.78	97.45	0.77
	8	5.45	130.5	34.3	54.5	11.2	1.92	97.30	0.78
	13			33.5	56.5	10.0	2.01	97.04	0.95
	26	5.47	128.2	33.7	55.5	10.7	2.23	96.82	0.95
	42	5.51	129.7	33.9	54.7	11.3	2.30	96.79	0.91
	52	5.47	129.8	34.1	54.0	11.8	2.33	96.65	1.02
F3	0	5.51	152.3	34.7	54.4	10.9	1.76	97.47	0.77
-15%	4	5.49	158.4	34.1	54.6	11.3	1.90	97.34	0.76
	8	5.44	156.8	34.8	53.9	11.3	2.08	97.13	0.79
	13			33.0	55.3	11.7	2.15	96.90	0.95
	26	5.46	150.7	34.1	54.9	11.0	2.39	96.70	0.92
	42	5.49	154	34.2	55.4	10.4	2.46	96.61	0.93
	52	5.46	157.1	34.0	53.9	12.1	2.45	96.55	1.00
F4	0	5.50	178.1	34.9	54.0	11.1	1.88	97.37	0.75
-17.50%	4	5.49	179.3	34.8	53.8	11.4	2.02	97.21	0.76
	8	5.44	182.5	34.5	54.4	11.1	2.21	97.01	0.78
	13			33.9	55.8	10.3	2.29	96.75	0.95
	26	5.46	179.6	33.5	55.2	11.4	2.61	96.47	0.92
	42	5.50	178.9	34.8	53.6	11.6	2.67	96.44	0.89
	52	5.45	186.9	33.9	54.4	11.7	2.01	96.84	1.15

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

表 6-5℃における長期安定性データ

	5℃								
	週間	pH	A280	iCE3			SE UPLC		
			(mg/mL)	APG	メイン	BPG	HMWS (%)	モノ(%)	LMWS (%)
F5	0	5.50	207.5	35.5	53.7	10.8	2.00	97.26	0.74
-20%	4	5.48	215.2	34.7	55.2	10.2	2.17	97.10	0.73
	8	5.45	214.5	34.2	55.9	9.9	2.38	96.86	0.75
	13			33.4	55.9	10.7	2.48	96.64	0.88
	26	5.45	211.3	33.6	54.9	11.5	2.87	96.23	0.90
	42	5.50	211.8	34.4	54.5	11.1	2.93	96.12	0.95
	52	5.45	221.8	34.2	53.8	12.0	2.99	96.07	0.95
F6	0	5.52	151.9	34.3	54.3	11.4	1.71	97.53	0.76
-15%	4	5.48	157.5	34.6	54.4	11.0	1.89	97.38	0.74
	8	5.44	153.8	34.7	54.2	11.1	2.07	97.15	0.78
	13			33.8	56.0	10.2	2.13	96.97	0.90
	26	5.45	150.5	33.8	54.8	11.4	2.39	96.74	0.88
	42	5.48	158	34.4	54.8	10.8	2.47	96.66	0.87
	52	5.44	158.6	33.7	54.4	11.9	2.43	96.52	1.05
F7	0	5.53	99.1	36.1	52.8	11.1	1.65	97.56	0.79
-10%	4	5.51	100.8	35.9	52.7	11.3	1.85	97.36	0.79
	8	5.47	105	35.3	53.8	10.9	2.03	97.20	0.77
	13			34.9	53.8	11.3	2.14	96.98	0.88
	26	5.49	97.2	35.5	53.1	11.3	2.43	96.69	0.88
	42	5.58	105.2	36.8	53.0	10.2	2.52	96.62	0.86
	52	5.48	102.8	35.9	52.4	11.6	2.54	96.55	0.91

10

20

【 0 0 7 6 】

30

40

50

【表 7 - 1】

表 7-2 5℃における長期安定性データ

	25°C								
	週間	pH	A280 (mg/mL)	iCE3			SE UPLC		
				APG	メイン	BPG	HMWS (%)	モノ (%)	LMWS (%)
F1 (10%)	0	5.51	100.9	34.7	54.0	11.3	1.53	97.69	0.78
	4	5.48	108.6	33.8	53.4	12.8	2.00	97.16	0.84
	8	5.44	106.5	34.7	51.4	13.9	2.23	96.84	0.93
	13			35.6	51.3	13.0	2.39	96.33	1.28
	26	5.46	97.5	39.2	45.9	14.9	2.63	95.88	1.49
F2 (12.5%)	0	5.51	127.6	35.4	53.6	11.0	1.63	97.59	0.78
	4	5.48	138.6	33.7	53.7	12.6	2.19	96.96	0.85
	8	5.43	132.3	35.4	51.0	13.6	2.47	96.60	0.93
	13			36.0	49.8	14.2	2.65	96.05	1.30
	26	5.46	128.0	39.8	45.7	14.6	2.96	95.59	1.45
F3 (15%)	0	5.51	152.3	34.7	54.4	10.9	1.76	97.47	0.77
	4	5.47	157.8	33.9	52.8	13.3	2.41	96.75	0.84
	8	5.44	156.9	35.5	51.0	13.5	2.68	96.46	0.86
	13			35.5	50.5	14.0	2.87	95.83	1.30
	26	5.46	142.7	39.1	46.3	14.6	3.28	95.25	1.46
F4 (17.5%)	0	5.50	178.1	34.9	54.0	11.1	1.88	97.37	0.75
	4	5.48	182.6	34.9	52.4	12.7	2.62	96.56	0.82
	8	5.44	187.3	35.2	51.5	13.3	2.96	96.15	0.89
	13			35.7	50.6	13.7	3.19	95.55	1.26
	26	5.46	177.0	39.5	45.5	15.0	3.66	94.89	1.45

10

20

【表 7 - 2】

表 7-2 5℃における長期安定性データ

	25°C								
	週間	pH	A280 (mg/mL)	iCE3			SE UPLC		
				APG	メイン	BPG	HMWS (%)	モノ (%)	LMWS (%)
F5 (20%)	0	5.50	207.5	35.5	53.7	10.8	2.00	97.26	0.74
	4	5.48	224.8	34.4	52.8	12.9	2.86	96.35	0.80
	8	5.44	206.3	35.2	50.8	14.0	3.25	95.86	0.89
	13			36.4	49.5	14.1	3.50	95.29	1.21
	26	5.46	201.5	39.3	46.1	14.6	4.04	94.55	1.41
F6 (15%)	0	5.52	151.9	34.3	54.3	11.4	1.71	97.53	0.76
	4	5.47	154.6	34.2	53.0	12.8	2.40	96.77	0.83
	8	5.44	158.6	35.1	51.0	13.9	2.70	96.40	0.90
	13			35.8	50.2	14.0	2.90	95.89	1.20
	26	5.46	147.9	40.1	45.4	14.5	3.35	95.25	1.40
F7 (10%)	0	5.53	99.1	36.1	52.8	11.1	1.65	97.56	0.79
	4	5.50	106.4	36.0	51.9	12.2	2.37	96.80	0.84
	8	5.45	108.7	37.7	49.5	12.9	2.70	96.39	0.91
	13			38.1	49.0	12.9	2.95	95.99	1.06
	26	5.49	93.9	44.1	43.5	12.4	3.35	95.40	1.25

30

40

【表 8 - 1】

表 8-4 0 °Cにおける安定性データ

	40°C								
	Week	pH	A280 (mg/mL)	iCE3			SE UPLC		
				APG	Main	BPG	HMWS (%)	Mono (%)	LMWS (%)
F1 (10%)	0	5.51	100.9	34.7	54.0	11.3	1.53	97.69	0.78
	4	5.48	110.7	40.4	42.0	17.7	3.70	94.24	2.06
	8	5.45	109.5	46.1	34.1	19.9	4.79	92.02	3.19
	13			57.0	23.2	19.8	7.77	87.87	4.35
F2 (12.5%)	0	5.51	127.6	35.4	53.6	11.0	1.63	97.59	0.78
	4	5.48	135.6	39.4	42.4	18.2	4.19	93.72	2.09
	8	5.47	137.3	49.4	30.9	19.7	5.53	91.38	3.09
	13			57.1	23.5	19.4	8.51	87.34	4.14
F3 (15%)	0	5.51	152.3	34.7	54.4	10.9	1.76	97.47	0.77
	4	5.48	157.6	39.6	42.3	18.1	4.63	93.40	1.97
	8	5.46	158.3	49.0	27.6	23.3	6.22	90.61	3.17
	13			56.7	23.1	20.2	9.28	86.73	3.99
F4 (17.5%)	0	5.5	178.1	34.9	54.0	11.1	1.88	97.37	0.75
	4	5.49	185.4	40.1	41.2	18.6	5.12	92.94	1.94
	8	5.45	189.2	46.8	33.3	19.9	6.97	90.09	2.95
	13			56.4	19.5	24.1	10.12	85.96	3.92

10

20

【表 8 - 2】

表 8-4 0 °Cにおける安定性データ

	40°C								
	Week	pH	A280 (mg/mL)	iCE3			SE UPLC		
				APG	Main	BPG	HMWS (%)	Mono (%)	LMWS (%)
F5 (20%)	0	5.5	207.5	35.5	53.7	10.8	2.00	97.26	0.74
	4	5.48	206.4	39.8	41.6	18.6	5.60	92.56	1.84
	8	5.49	224.4	49.0	27.0	24.0	7.70	89.55	2.76
	13			54.6	21.8	23.6	11.06	85.16	3.78
F6 (16%)	0	5.52	151.9	34.3	54.3	11.4	1.71	97.53	0.76
	4	5.48	162.9	39.8	42.4	17.7	4.64	93.44	1.93
	8	5.47	166.5	50.0	31.1	19.0	6.40	90.72	2.88
	13			56.0	21.8	22.3	9.42	86.59	4.00
F7 (10%)	0	5.53	99.1	36.1	52.8	11.1	1.65	97.56	0.79
	4	5.51	106.0	44.1	40.1	15.8	3.79	94.61	1.60
	8	5.47	110.8	56.1	28.8	15.1	5.29	92.37	2.34
	13			65.6	21.4	13.0	7.47	89.31	3.22

30

40

【 0 0 7 8 】

50

【表 9】

表 9-粘度

製剤 (T0)	粘度 (cP)
F1	2.74
F2	3.94
F3	5.8
F4	10.09
F5	19.65
F6	5.89
F7	3.55

10

【0079】

全体的な結論：

全体的に、製剤 F 1 ~ F 5 は、製剤 F 6 及び F 7 よりも、保存後、特に同じ濃度で 5 (T 5 2 w) 及び 2 5 (T 2 6 w) の条件下でより安定であった。5 及び 2 5 では、製剤 F 3 及び F 7 の間で同等の安定性が観察された。一般的な観察として、抗体の濃度が高いほど凝集レベルは高くなる。しかし、20%であっても、これらの凝集レベルは許容範囲であった。i C E デ - タでは、P S 8 0 の有無 (製剤 F 3 及び F 6) による影響は見られなかったが、P S 8 0 なし (製剤 F 6) では、濁度 (目視評価) がわずかに上昇した。好ましい製剤は、F 3 (m A b 1 の 1 5 %) であったが、F 2 (m A b 1 の 1 2 . 5 %) ~ F 5 (m A b 1 の 2 0 %) の何れかは、許容可能であり、バックアップの選択肢となり得るものであった。

20

【0080】

参考文献：

- 1) 国際公開第 2 0 0 6 1 0 0 6 7 9 号
- 2) 国際公開第 2 0 1 2 1 4 6 9 0 1 号
- 3) 国際公開第 2 0 1 3 1 7 5 2 2 9 号

30

【配列表】

2024539502000001.xml

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2022/079185

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.	<input checked="" type="checkbox"/> forming part of the international application as filed.
b.	<input type="checkbox"/> furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
	<input type="checkbox"/> accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2.	<input type="checkbox"/> With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3.	Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2022/079185
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K9/00	A61K9/08	A61K47/18
ADD. A61K47/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
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) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/136433 A1 (ONCOBIOLOGICS INC [US]; GUTKA HITEN [US] ET AL.) 10 August 2017 (2017-08-10) paragraph [0074] -----	1-15
A	WO 2013/175229 A1 (MEDICAL RES COUNCIL TECHNOLOGY [GB]) 28 November 2013 (2013-11-28) cited in the application claims 7, 10 -----	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 30 January 2023	Date of mailing of the international search report 06/02/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Frelichowska, J	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/079185

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017136433 A1	10-08-2017	AU 2017213775 A1	16-08-2018
		CA 3013336 A1	10-08-2017
		CN 109563161 A	02-04-2019
		EP 3411401 A1	12-12-2018
		JP 7084308 B2	14-06-2022
		JP 2019504086 A	14-02-2019
		US 2019030163 A1	31-01-2019
		WO 2017136433 A1	10-08-2017
WO 2013175229 A1	28-11-2013	AU 2013265025 A1	04-12-2014
		BR 112014029089 A2	25-06-2019
		CA 2874488 A1	28-11-2013
		CL 2014003125 A1	21-08-2015
		CN 104321346 A	28-01-2015
		CO 7151528 A2	29-12-2014
		DK 2855530 T3	24-06-2019
		DK 3521315 T3	09-11-2020
		EA 201492162 A1	31-03-2015
		EC SP14030942 A	30-09-2015
		EP 2855530 A1	08-04-2015
		EP 3521315 A1	07-08-2019
		ES 2728856 T3	29-10-2019
		ES 2835383 T3	22-06-2021
		HK 1203974 A1	06-11-2015
		HR P20191293 T1	18-10-2019
		HR P20202059 T1	19-02-2021
		HU E045539 T2	30-12-2019
		HU E052490 T2	28-04-2021
		JP 6411998 B2	24-10-2018
		JP 2015519897 A	16-07-2015
		JP 2018166510 A	01-11-2018
		KR 20150013340 A	04-02-2015
		LT 2855530 T	25-07-2019
		LT 3521315 T	28-12-2020
		MA 37670 A1	31-05-2016
		ME 03393 B	20-01-2020
		MX 367517 B	26-08-2019
		NZ 701424 A	26-08-2016
		PE 20150346 A1	05-03-2015
		PH 12014502582 A1	21-01-2015
		PL 2855530 T3	31-10-2019
		PL 3521315 T3	23-08-2021
		PT 2855530 T	08-07-2019
PT 3521315 T	29-10-2020		
SG 11201407053Y A	30-12-2014		
SI 2855530 T1	30-08-2019		
SI 3521315 T1	31-12-2020		
TN 2014000458 A1	30-03-2016		
TR 201906781 T4	21-05-2019		
UA 117657 C2	10-09-2018		
US 2015218289 A1	06-08-2015		
US 2018355060 A1	13-12-2018		
US 2021101999 A1	08-04-2021		
WO 2013175229 A1	28-11-2013		
ZA 201408213 B	26-02-2020		

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 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
C 0 7 K 16/40 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 0 7 K 16/40	
	C 1 2 N 15/13	Z N A

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,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,
MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ピアボーム、 クラウデ
ベルギー国 ベー - 1 0 7 0 ブリュッセル アレ デ ラ レシエルシエ 6 0 ユーシービー ピオフ
アルマ ソシエタ ア レスポンサビリタ リミタータ内
(72)発明者 ボーネン、 ミカエル ジョゼフ エデュアルド
ベルギー国 ベー - 1 0 7 0 ブリュッセル アレ デ ラ レシエルシエ 6 0 ユーシービー ピオフ
アルマ ソシエタ ア レスポンサビリタ リミタータ内

F ターム (参考) 4C076 AA12 CC07 DD51 DD51Q DD51Z EE23 EE23E FF15 FF61 FF63
4C085 AA13 AA14 BB11 EE01
4H045 AA11 BA10 CA40 DA76 EA20 FA74