

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-510152

(P2014-510152A)

(43) 公表日 平成26年4月24日(2014.4.24)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 47/18 (2006.01)	A 61 K 47/18	4 C 076
A 61 K 39/395 (2006.01)	A 61 K 39/395 Z N A U	4 C 085
A 61 K 9/08 (2006.01)	A 61 K 9/08	
A 61 K 47/20 (2006.01)	A 61 K 47/20	
A 61 K 47/12 (2006.01)	A 61 K 47/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-504014 (P2014-504014)	(71) 出願人	591002957 グラクソsmithkline plc アメリカ合衆国デラウェア州、ウィルミントン、コーポレーション、サービス、カンパニー、センタービル、ロード、2711、スウィート、400
(86) (22) 出願日	平成24年4月6日 (2012.4.6)	(74) 代理人	100117787 弁理士 勝沼 宏仁
(85) 翻訳文提出日	平成25年12月3日 (2013.12.3)	(74) 代理人	100107342 弁理士 横田 修孝
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/032464	(74) 代理人	100126099 弁理士 反町 洋
(87) 國際公開番号	W02012/141978		
(87) 國際公開日	平成24年10月18日 (2012.10.18)		
(31) 優先権主張番号	61/473,123		
(32) 優先日	平成23年4月7日 (2011.4.7)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

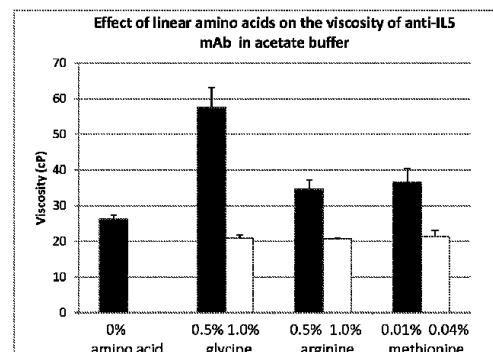
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】粘度が低減された処方物

(57) 【要約】

本発明は、酢酸塩と治療タンパク質を含有する処方物の粘度を減じる方法および特許請求される方法を用いて製造される処方物に関する。

Figure 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

酢酸塩と治療ポリペプチドを含有する処方物の粘度を減じる方法であって、(a)酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b)前記処方物にグリシンおよび／またはアルギニンを約1.0%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、グリシンおよび／またはアルギニンを含む処方物の粘度が、グリシンおよび／またはアルギニンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる、方法。

【請求項 2】

グリシンおよび／またはアルギニンを含む前記処方物の粘度が、グリシンおよび／またはアルギニンの不在下での前記処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%減じられる、請求項1に記載の方法。10

【請求項 3】

グリシンおよび／またはアルギニンを含む前記処方物の粘度が、約25cP未満または約20cP未満である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

酢酸塩と治療ポリペプチドを含有する処方物の粘度を減じる方法であって、(a)酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b)前記処方物にメチオニンを約0.04%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、メチオニンを含む処方物の粘度が、メチオニンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる、方法。20

【請求項 5】

メチオニンを含む前記処方物の粘度が、メチオニンの不在下での前記処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%減じられる、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

メチオニンを含む前記処方物の粘度が、約25cP未満または約20cP未満である、請求項4または5に記載の方法。

【請求項 7】

酢酸塩と治療ポリペプチドを含有する処方物の粘度を減じる方法であって、(a)酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b)前記処方物にフェニルアラニンを約0.8%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、フェニルアラニンを含む処方物の粘度が、フェニルアラニンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる、方法。30

【請求項 8】

フェニルアラニンを含む前記処方物の粘度が、フェニルアラニンの不在下での前記処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%減じられる、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

フェニルアラニンを含む前記処方物の粘度が、約20cP未満または約15cP未満である、請求項7または8に記載の方法。40

【請求項 10】

酢酸塩と治療ポリペプチドを含有する処方物の粘度を減じる方法であって、(a)酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b)前記処方物にトリプトファンを約0.2%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、トリプトファンを含む処方物の粘度が、トリプトファンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる、方法。

【請求項 11】

トリプトファンを含む前記処方物の粘度が、トリプトファンの不在下での前記処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少な50

くとも約50%減じられる、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

トリプトファンを含む前記処方物の粘度が、約20cP未満または約15cP未満である、請求項10または11に記載の方法。

【請求項13】

酢酸塩と治療ポリペプチドを含有する処方物の粘度を減じる方法であって、(a)酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b)前記処方物にプロリンを約4.0%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、プロリンを含む処方物の粘度が、プロリンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる、方法。

【請求項14】

プロリンを含む前記処方物の粘度が、プロリンの不在下での前記処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%減じられる、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

プロリンを含む前記処方物の粘度が、約25cP未満または約20cP未満である、請求項13または14に記載の方法。

【請求項16】

前記タンパク質処方物の安定性を決定することをさらに含んでなる、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記処方物がスクロースをさらに含んでなる、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記処方物がスクロースを約234mMの濃度でさらに含んでなる、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記処方物がpH約5.5に処方される、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

前記処方物がポリソルベート-80をさらに含んでなる、請求項1～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記治療タンパク質が抗原結合ポリペプチドである、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

前記抗原結合ポリペプチドが抗体である、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

前記抗原結合ポリペプチドが免疫グロブリン単一可変ドメインである、請求項1～22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

前記抗原結合ポリペプチドがインターロイキン5(IL5)と結合する、請求項21に記載の方法。

【請求項25】

前記抗原結合ポリペプチドが抗IL5抗体である、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記抗IL5抗体が、配列番号1を含んでなる重鎖と配列番号2を含んでなる軽鎖とを含んでなる、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記治療タンパク質が、少なくとも約150mg/ml、少なくとも約175mg/ml

10

20

30

40

50

1、少なくとも約200mg/ml、少なくとも約225mg/ml、少なくとも約250mg/ml、少なくとも約275mg/ml、または少なくとも約300mg/mlの濃度で存在する、請求項1～26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】

前記治療タンパク質が少なくとも約150mg/ml～約300mg/mlの濃度で存在する、請求項1～27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

前記処方物が再構成処方物である、請求項1～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

前記処方物が液体医薬処方物である、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項31】

前記処方物が非経口投与に好適なものである、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

前記処方物が約25mM～約75mMの酢酸塩を含んでなる、請求項1～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

前記処方物が約55mMの酢酸塩を含んでなる、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

請求項1～33のいずれか一項に記載の方法によって製造される、安定な処方物。 20

【請求項35】

請求項38の処方物を含有する容器を含んでなる、製品。

【請求項36】

前記処方物の投与に関する説明書をさらに含んでなる、請求項35に記載の製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、治療タンパク質のための処方物の分野に関する。より具体的には、本発明は、粘度が低減された処方物およびその製造方法に関する。 30

【発明の背景】

【0002】

タンパク質を含んでなる多くの製剤は、効能のある患者応答を達成するために高い治療用量を必要とする。血流中で治療レベルを達成するためには、モノクローナル抗体を含む治療タンパク質は、それらの大きさおよびタンパク質加水分解に対する感受性のために静脈注射または皮下注射のいずれかで投与する必要がある。これらの2つの投与経路のうち、患者にとっては皮下注射の方が便利であり、これは製剤標的皮下投与経路は在宅でも可能であるためである。皮下投与経路用の充填済みシリンジ中の、新規にまたは生産ライン拡張として開発されたモノクローナル抗体製剤がいくつかある。一般に、皮下空間における用量投与の容量制限のために、充填済みシリンジによる単回のボーラス用量として投与できるのは1mL以下の製剤溶液である。しかしながら、投与の総容量および期間は、投与溶液中のモノクローナル抗体の濃度によって決まる。注入またはボーラス投与に関して、より少容量でより高用量の投与を達成するためには、溶液中に高濃度のモノクローナル抗体が必要である。 40

【0003】

100mg/mLを超える濃度範囲では多くのモノクローナル抗体が、また、より高い濃度の200mg/mLではほとんどのモノクローナル抗体が比較的高い粘度を有し、モノクローナル抗体製剤溶液の取り扱いに問題をきたす。抗体を高レベルに濃縮するタンジエンシャルフロー・フィルトレーションおよび無菌濾過などの製造プロセスは、高粘度溶液の場合には難しく、損失につながる。また、充填済みシリンジを用いて皮下用量の製剤を送達するためにおよそ20ニュートンを超える力をかけなければならない場合には、患 50

者または医療専門家による製剤の取り扱いおよび注射性能に伴う問題も浮上し得る。粘度の低下を与える処方アプローチが必要とされるのは明らかであり、処方物開発の際の減粘賦形剤の使用は実行可能なアプローチである。

【発明の概要】

【0004】

本発明は、酢酸塩と治療タンパク質を含有する処方物の粘度を減じる方法に関する。

【0005】

一つの実施態様では、本方法は、(a) 酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b) 前記処方物にグリシンおよび／またはアルギニンを約1.0%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、グリシンおよび／またはアルギニンを含む処方物の粘度は、グリシンおよび／またはアルギニンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。一つの実施態様では、グリシンおよび／またはアルギニンを含む処方物の粘度は、グリシンおよび／またはアルギニンの不在下での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%減じられる。一つの実施態様では、グリシンおよび／またはアルギニンを含む処方物の粘度は、約25cP未満または約20cP未満である。

10

【0006】

別の実施態様では、本方法は、(a) 酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b) 前記処方物にメチオニンを約0.04%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、メチオニンを含む処方物の粘度は、メチオニンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。一つの実施態様では、メチオニンを含む処方物の粘度は、メチオニンの不在下での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%減じられる。一つの実施態様では、メチオニンを含む処方物の粘度は、約25cP未満または約20cP未満である。

20

【0007】

別の実施態様では、本方法は、(a) 酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b) 前記処方物にフェニルアラニンを約0.8%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、フェニルアラニンを含む処方物の粘度は、フェニルアラニンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。一つの実施態様では、フェニルアラニンを含む処方物の粘度は、フェニルアラニンの不在下での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%減じられる。一つの実施態様では、フェニルアラニンを含む処方物の粘度は、約20cP未満または約15cP未満である。

30

【0008】

別の実施態様では、本方法は、(a) 酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b) 前記処方物にトリプトファンを約0.2%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、トリプトファンを含む処方物の粘度は、トリプトファンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。一つの実施態様では、トリプトファンを含む処方物の粘度は、トリプトファンの不在下での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%減じられる。一つの実施態様では、トリプトファンを含む処方物の粘度は、約20cP未満または約15cP未満である。

40

【0009】

別の実施態様では、本方法は、(a) 酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b) 前記処方物にプロリンを約4.0%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、プロリンを含む処方物の粘度は、プロリンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。一つの実施態様では、プロリンを含む処方物の粘度は、プロリンの不在下

50

での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%減じられる。一つの実施態様では、プロリンを含む処方物の粘度は、約25cP未満または約20cP未満である。

【0010】

本発明はまた、本発明の方法のいずれかにより製造される安定な処方物に関する。

【0011】

本発明はまた、本発明の処方物を含有する容器を含んでなる製品に関する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】酢酸バッファー：直鎖アミノ酸が低濃度（グリシン0.5%w/v、アルギニン0.5%w/v、メチオニン0.01%w/v）の場合、抗IL5mAbサンプルの粘度は、アミノ酸不在の場合に比べて高かったが、直鎖アミノ酸が高濃度（グリシン1.0%w/v、アルギニン1%w/vおよびメチオニン0.04%）の場合には、サンプルの粘度は、アミノ酸不在の場合に比べて低かった。

【図2】酢酸バッファー：フェニルアラニン、トリプトファン、およびプロリンは抗IL5mAb処方物の粘度を減じたが、チロシンは抗IL5mAb処方物の粘度を高めた。

【図3】酢酸バッファー：供試した総てのアミノ酸が抗ELRmAb処方物の粘度を減じた。プロリンは最大の減粘を達成し、トリプトファン、フェニルアラニン、およびグリシンがこれに次いだ。

【発明の具体的説明】

【0013】

本発明は特定の方法、試薬、化合物、組成物、または生物系に限定されず、当然のことながら変更可能であると理解すべきである。また、本明細書で用いる用語は単に特定の実施態様を記載するためのものであって、限定されるものではないと理解すべきである。本明細書および添付の特許請求の範囲で用いられる場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈がそうではないことを明らかに示さない限り、複数の指示対象を含む。従って、例えば、「1つのポリペプチド」という場合には、2以上のポリペプチドの組合せを含むなどである。

【0014】

本明細書において「約」は、量、時間などの測定可能な値に関する場合、特定の値から±20%または±10%（±5%、±1%、および±0.1%を含む）の変動を包含することを意味し、これはこのような変動が開示の方法を実施するのに適当であるためである。

【0015】

特に断りのない限り、本明細書で用いる総ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の熟練者が共通に理解しているものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似または同等の方法および材料はいずれも、本発明の試験のための実施に使用可能であるが、好ましい材料および方法を本明細書に記載する。本発明を記載および特許請求するに当たって、下記の用語を用いる。

【0016】

本発明は、酢酸塩と治療タンパク質を含有する処方物の粘度を減じる方法に関する。

【0017】

本発明の例示的実施態様では、製造される液体ポリペプチド組成物は、望ましい粘度および表面張力の特徴などの望ましい特徴を示す。

【0018】

用語「表面張力」とは、気体の低分子濃度に比べて液体の高分子濃度によって起こる表面／空気界面での、その表面下の分子によって発揮される引力を意味する。非極性液体などの表面張力値の低い液体は、水よりも流動しやすい。一般に、表面張力の値は、ニュー

10

20

30

40

50

トン／メートルまたはダイン／センチメートルで表される。

【0019】

本明細書に言及される場合「動的表面張力」は表面／空気界面であり、動的表面張力は表面／表面界面である。動的表面張力の測定には、例えば、捕捉気泡表面張力計または拍動気泡表面張力計などのいくつかの選択的方法がある。

【0020】

用語「粘度」とは、特定温度の流体によって発揮される流動に対する内部抵抗、すなわち、剪断応力と剪断速度の比である。液体は、1ダイン／平方センチメートルの力が1平方センチメートル離れた面積1平方センチメートルの2つの並行な液体表面を1cm／秒の速度で互いに通過させる場合に1ポアズの粘度を有する。1ポアズは、100センチポアズに等しい。10

【0021】

見掛け粘度という場合には、その粘度値が、使用温度、剪断速度および剪断応力などの測定が行われる条件に依存すると理解される。見掛け粘度は、剪断応力と適用される剪断速度の比と定義される。見掛け粘度を測定には、いくつかの選択的方法がある。例えば、粘度は、好適なコーンおよびプレート、並行プレートまたは他のタイプの粘度計またはレオメーターによって試験することができる。

【0022】

特定の実施態様では、粘度が低減された処方物は、約50cP未満、約45cP未満、約40cP未満、約35cP未満、約30cP未満、約25cP未満、約20cP未満、または約15cP未満の粘度を有する。20

【0023】

「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」は、本明細書ではアミノ酸残基のポリマーを意味して互換的に用いられる。ポリペプチドは、天然（組織由来）起源、組換えまたは原核生物もしくは真核細胞調製物からの自然発現したものであってもよいし、または合成法により化学的に生産されたものであってもよい。これらの用語は、1以上のアミノ酸残基が、対応する天然アミノ酸の人工的化学ミメティックであるアミノ酸ポリマー、ならびに天然アミノ酸ポリマーおよび非天然アミノ酸ポリマーにも当てはまる。アミノ酸ミメティックとは、アミノ酸の一般化学構造とは異なる構造を有するが天然アミノ酸と同様に機能する化学化合物を意味する。非天然残基は科学文献および特許文献に十分記載されており、天然アミノ酸残基のミメティックとして有用な非天然組成物の少数の例および指針を以下に示す。芳香族アミノ酸のミメティックは、例えば、D-またはL-ナフチルアラニン(naphylalanine)；D-またはL-フェニルグリシン；D-またはL-チエニルアラニン(thieneylalanine)；D-またはL-1、-2、3-、もしくは4-ピレニルアラニン(pyreneylalanine)；D-またはL-3チエニルアラニン(thieneylalanine)；D-またはL-(2-ピリジニル)-アラニン；D-またはL-(3-ピリジニル)-アラニン；D-またはL-(2-ピラジニル)-アラニン；D-またはL-(4-イソプロピル)-フェニルグリシン；D-(トリフルオロメチル)-フェニルグリシン；D-(トリフルオロメチル)-フェニルアラニン；D-p-フルオロ-フェニルアラニン；D-またはL-p-ビフェニルフェニルアラニン；K-またはL-p-メトキシ-ビフェニルフェニルアラニン；D-またはL-2-インドール(アルキル)アラニン；およびD-またはL-アルキルアラニン(alkylainines)(ここで、アルキルは、置換または非置換メチル、エチル、プロピル、ヘキシリル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、イソ-ブチル、sec-イソチル(sec-isotyl)、イソ-ペンチル、または非酸性アミノ酸であり得る)により置換することによって作出することができる。非天然アミノ酸の芳香環としては、例えば、チアゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、ベンズイミダゾリル、ナフチル、フラニル、ピロリル、およびピリジル芳香環が含まれる。30

【0024】

本明細書において「ペプチド」は、本明細書に具体的に例示されるペプチドの保存的バリエーションであるペプチドが含まれる。本明細書において「保存的バリエーション」は40

、アミノ酸残基の、別の生物学的に類似する残基による置換を表す。保存的バリエーションの例としては、限定されるものではないが、イソロイシン、バリン、ロイシン、アラニン、システイン、グリシン、フェニルアラニン、プロリン、トリプトファン、チロシン、ノルロイシンまたはメチオニンなどのある疎水性残基の別のものとの置換、またはある極性残基の別のものとの置換、アルギニンのリシンとの置換、グルタミン酸のアスパラギン酸との置換、またはグルタミンのアスパラギンとの置換などが挙げられる。互いに置換可能な中性親水性アミノ酸としては、アスパラギン、グルタミン、セリンおよびトレオニンが含まれる。「保存的バリエーション」はまた、非置換親アミノ酸に代わる置換アミノ酸の使用を含む（ただし、その置換ポリペプチドに対して生成された抗体も非置換ポリペプチドと免疫反応性がある場合に限る）。このような保存的置換は、本発明のペプチドのクラスの定義内にある。本明細書において「陽イオン性」とは、pH 7.4で正味の正電荷を有するいずれのペプチドも意味する。これらのペプチドの生物活性は、当業者に公知であり、本明細書に記載される標準的方法によって測定することができる。

10

【0025】

タンパク質に関して使用する場合「組換え」とは、そのタンパク質が異種核酸もしくはタンパク質の導入、または天然核酸もしくはタンパク質の変更によって改変されていることを示す。

20

【0026】

本明細書において「治療タンパク質」とは、例えば研究者または臨床医により求められる組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を惹起するために哺乳類に投与することができるいずれのタンパク質および／またはポリペプチドも意味する。治療タンパク質は2つ以上の生物学的または医学的応答を惹起する場合もある。さらに、用語「治療上有効な量」とは、そのような量を受容しなかった対応する被験体に比べて、限定されるものではないが、疾患、障害もしくは副作用の治癒、予防もしくは改善、または疾患もしくは障害の進行速度の低下をもたらすいずれの量も意味する。この用語はまた、その範囲内に、通常の生理学的機能を増強するために有効な量、ならびに患者において第2の医薬剤の治療効果を増強するまたは補助する生理学的機能を引き起こすために有効な量も含む。

20

【0027】

本明細書に示される「アミノ酸」残基は総て、天然のL型である。標準的なポリペプチド命名法に合わせて、アミノ酸残基の省略形は下表に示される通りである。

30

【0028】

【表1】

1文字	3文字	アミノ酸
Y	Tyr	L-チロシン
G	Gly	L-グリシン
F	Phe	L-フェニルアラニン
M	Met	L-メチオニン
A	Ala	L-アラニン
S	Ser	L-セリン
I	Ile	L-イソロイシン
L	Leu	ロイシン
T	Thr	L-トレオニン
V	Val	L-バリン
P	Pro	L-プロリン
K	Lys	L-リシン
H	His	L-ヒスチジン
Q	Gln	L-グルタミン
E	Glu	L-グルタミン酸
W	Trp	L-トリプトファン
R	Arg	L-アルギニン
D	Asp	L-アスパラギン酸
N	Asn	L-アスパラギン
C	Cys	L-システイン

表1 アミノ酸の省略形

10

20

30

40

50

【0029】

アミノ酸残基配列は総て、本明細書では、左から右の方向が従来のアミノ末端からカルボキシ末端への方向となるように式で表されることに留意されたい。

【0030】

別の実施態様では、ポリペプチドは、抗原結合ポリペプチドである。一つの実施態様では、抗原結合ポリペプチドは、可溶性受容体、抗体、抗体フラグメント、免疫グロブリン単一可変ドメイン、F_ab、F(a b')₂、Fv、ジスルフィド結合Fv、scFv、閉構造多重特異性抗体、ジスルフィド結合scFv、またはダイアボディーからなる群から選択される。

【0031】

本明細書において用語「抗原結合ポリペプチド」とは、抗体、抗体フラグメントおよび抗原に結合可能なその他のタンパク質構築物を意味する。

【0032】

用語Fv、Fc、Fd、Fab、またはF(ab)₂は、それらの標準的な意味で使用される（例えば、Harlow et al., Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)参照）。

【0033】

「キメラ抗体」とは、アクセプター抗体に由来する軽鎖および重鎖定常領域と会合した、ドナー抗体に由来する天然可変領域（軽鎖および重鎖）を含む、遺伝子操作抗体の一種を意味する。

【0034】

「ヒト化抗体」とは、非ヒトドナー免疫グロブリンに由来するその CDR を有し、その分子の残りの免疫グロブリン由来部分が 1 つ（または複数）のヒト免疫グロブリンに由来する、遺伝子操作抗体の一種を意味する。さらに、結合親和性を保存するためにフレームワーク支持残基を変更してもよい（例えば、Queen et al., Proc. Natl. Acad Sci USA, 86:10029-10032 (1989), Hodgson et al., Bio/Technology, 9:421 (1991) 参照）。好適なヒトアクセプター抗体は、従来のデータベース、例えば、KABAT. RTM. データベース、Los Alamos データベース、および Swiss Protein データベースから、ドナー抗体のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列との相同性により選択されるものであり得る。ドナー抗体のフレームワーク領域との相同性（アミノ酸に基づく）により特徴付けられるヒト抗体は、ドナー CDR の挿入のための重鎖定常領域および／または重鎖可変フレームワーク領域を提供するのに好適であり得る。軽鎖定常領域または可変フレームワーク領域を供与することができる好適なアクセプター抗体も同様にして選択することができる。アクセプター抗体重鎖および軽鎖は同じアクセプター抗体に由来する必要はないことに留意されたい。従来技術は、このようなヒト化抗体を生産するいくつかの方法を記載している（例えば、EP-A-0239400 および EP-A-054951 参照）。

10

【0035】

用語「ドナー抗体」とは、その可変領域、CDR、またはそれらの他の機能的断片もしくは類似体のアミノ酸配列を第 1 の免疫グロブリン相手に与え、それにより、変更された免疫グロブリンコード領域を提供し、その結果、抗原特異性を有する変更された抗体が発現され、ドナー抗体に特徴的な活性を中和する抗体（モノクローナル、および／または組換え）に関する。

20

【0036】

用語「アクセプター抗体」とは、その重鎖および／もしくは軽鎖フレームワーク領域ならびに／またはその重鎖および／もしくは軽鎖定常領域をコードするアミノ酸配列の総て（または任意の一部、ただし、いくつかの実施態様では総て）を第 1 の免疫グロブリン相手に与える、ドナー抗体とは異種の抗体（モノクローナルおよび／または組換え）を意味する。特定の実施態様では、ヒト抗体は、アクセプター抗体である。

30

【0037】

「CDR」は、免疫グロブリン重鎖および軽鎖の超可変領域である抗体の相補性決定領域アミノ酸配列として定義される。例えば、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th Ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987) 参照。免疫グロブリンの可変部分には、3 つの重鎖 CDR と 3 つの軽鎖 CDR（または CDR 領域）が存在する。従って、本明細書において「CDR」とは、3 つ総ての重鎖 CDR、または 3 つ総ての軽鎖 CDR（または適当であれば総ての重鎖 CDR と 総ての軽鎖 CDR の両方）を意味する。抗体の構造およびタンパク質折り畳みは、他の残基も抗原結合領域の考えられる部分であることを意味し、そうであることは当業者により理解されるであろう。例えば、Chothia et al., (1989) Conformations of immunoglobulin hypervariable regions; Nature 342, p 877-883 参照。

40

【0038】

本明細書において用語「ドメイン」とは、タンパク質の残部に依存しない三次構造を有する、折り畳まれたタンパク質構造を意味する。一般に、ドメインはタンパク質の別個の機能的特性を担い、多くの場合、タンパク質および／またはドメインの残りの部分の機能欠失を伴わずに付加、除去または他のタンパク質に導入することができる。「抗体単一可変ドメイン」は、抗体可変ドメインに特徴的な配列を含んでなる、折り畳まれたポリペプチドドメインを意味する。従って、それは、例えば 1 以上のループが抗体可変ドメインに特徴的ではない配列で置換された、完全抗体可変ドメインおよび改变可変ドメイン、または末端切断されたか、もしくは N 末端もしくは C 末端伸長を含んでなる抗体可変ドメイン、ならびに全長ドメインの結合活性と特異性を少なくとも保持する可変ドメインの折り畠

50

まれた断片を含む。

【0039】

「免疫グロブリン单一可変ドメイン」という句は、異なるV領域またはドメインに依存せずに抗原またはエピトープに特異的に結合する抗体可変ドメイン(V_H 、 V_{HH} 、 V_L)を意味する。免疫グロブリン单一可変ドメインは、他の異なる可変領域または可変ドメインとともに、前記他の領域またはドメインが单一免疫グロブリン可変ドメインによる抗原結合に必要とされない(すなわち、この免疫グロブリン单一可変ドメインは、付加的可変ドメインに依存せずに抗原と結合する)形式(例えば、ホモまたはヘテロマルチマー)で存在することができる。「ドメイン抗体」または「dAb」は、この用語が本明細書で用いる場合、抗原に結合し得る「免疫グロブリン单一可変ドメイン」と同じである。免疫グロブリン单一可変ドメインはヒト抗体可変ドメインであり得るが、齧歯類(例えば、W000/29004に開示される通り)、テンジクザメおよびラクダ科動物 V_{HH} dAb(ナノボディー)などの他種に由来する单一抗体可変ドメインも含む。ラクダ科動物 V_{HH} は、天然に軽鎖を欠く重鎖抗体を産生する、ラクダ、ラマ、アルパカ、ヒトコブラクダ、およびグアナコを含む種に由来する免疫グロブリン单一可変ドメインポリペプチドである。このような V_{HH} ドメインは、当技術分野で利用可能な標準的技術に従ってヒト化してもよく、このようなドメインもやはり本発明に従う「ドメイン抗体」であると考えられる。本明細書において V_H は、ラクダ科動物 V_{HH} ドメインを含む。NARVは、テンジクザメを含む軟骨性魚類において同定されているもう1つのタイプの免疫グロブリン单一可変ドメインである。これらのドメインは新規な抗原受容体可変領域(一般に $V(NAR)$ またはNARVと略される)としても知られる。さらに詳しくは、Mol. Immunol. 44, 656-665 (2006)およびUS20050043519Aを参照。

10

20

30

【0040】

用語「エピトープ結合ドメイン」とは、異なるV領域またはドメインに依存せずに抗原またはエピトープと特異的に結合するドメインを意味し、これはドメイン抗体(dAb)、例えば、ヒト、ラクダ科動物またはサメ免疫グロブリン单一可変ドメインであり得る。

【0041】

本明細書において、用語「抗原結合部位」とは、抗原と特異的に結合し得るタンパク質上の部位を意味し、これは單一ドメイン、例えば、エピトープ結合ドメインであってもよく、またはそれは、標準的抗体に見られるような対合した V_H/V_L ドメインであってもよい。本発明のいくつかの態様では、一本鎖Fv(ScFv)ドメインが抗原結合部位を提供し得る。

【0042】

用語「mAb dAb」および「dAb mAb」とは、本発明の抗原結合タンパク質を表して本明細書で用いられる。これらの2つの用語は互換的に使用することができ、本明細書において同じ意味を有するものとする。

【0043】

一つの実施態様では、本方法は、(a)酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b)前記処方物に1種類のアミノ酸または複数のアミノ酸添加することを含んでなり、アミノ酸を含む処方物粘度は、同じアミノ酸を含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。特定の実施態様では、アミノ酸は、直鎖アミノ酸である。他の実施態様では、アミノ酸は、環状部分を含んでなる。一つの実施態様では、アミノ酸は、トリプトファン、グリシン、フェニルアラニン、メチオニン、アラニン、セリン、イソロイシン、ロイシン、トレオニン、バリン、プロリン、リシン、ヒスチジン、グルタミン、グルタミン酸、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、システインである。

40

【0044】

一つの実施態様では、本方法は、(a)酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b)前記処方物にグリシンおよび/またはアルギニンを約1.0%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、グリシンおよび/またはアルギニンを含む処方物の粘度は、グリシンおよび/またはアルギニンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じ

50

られる。一つの実施態様では、グリシンおよび／またはアルギニンを含む処方物の粘度は、グリシンおよび／またはアルギニンの不在下での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%減じられる。一つの実施態様では、グリシンおよび／またはアルギニンを含む処方物の粘度は、約25cP未満または約20cP未満である。

【0045】

別の実施態様では、本方法は、(a)酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b)前記処方物にメチオニンを約0.04%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、メチオニンを含む処方物の粘度は、メチオニンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。一つの実施態様では、メチオニンを含む処方物の粘度は、メチオニンの不在下での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%減じられる。一つの実施態様では、メチオニンを含む処方物の粘度は、約25cP未満または約20cP未満である。

10

【0046】

別の実施態様では、本方法は、(a)酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b)前記処方物にフェニルアラニンを約0.8%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、フェニルアラニンを含む処方物の粘度は、フェニルアラニンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。一つの実施態様では、フェニルアラニンを含む処方物の粘度は、フェニルアラニンの不在下での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%減じられる。一つの実施態様では、フェニルアラニンを含む処方物の粘度は約20cP未満または約15cP未満である。

20

【0047】

別の実施態様では、本方法は、(a)酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b)前記処方物にトリプトファンを約0.2%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、トリプトファンを含む処方物の粘度は、トリプトファンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。一つの実施態様では、トリプトファンを含む処方物の粘度は、トリプトファンの不在下での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%減じられる。一つの実施態様では、トリプトファンを含む処方物の粘度は、約20cP未満または約15cP未満である。

30

【0048】

別の実施態様では、本方法は、(a)酢酸塩を含んでなる処方物を準備すること；および(b)前記処方物にプロリンを約4.0%w/vの濃度となるように添加することを含んでなり、プロリンを含む処方物の粘度は、プロリンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。一つの実施態様では、プロリンを含む処方物の粘度は、プロリンの不在下での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%減じられる。一つの実施態様では、プロリンを含む処方物の粘度は、約25cP未満または約20cP未満である。

40

【0049】

別の実施態様では、本方法は、タンパク質処方物の安定性を測定することをさらに含んでなる。

【0050】

別の実施態様では、本処方物は、付加的賦形剤をさらに含んでなる。「賦形剤」としては、限定されるものではないが、安定剤、例えば、ヒト血清アルブミン(hs a)、ウシ血清アルブミン(b s a)、 - カゼイン、グロブリン、 - ラクトアルブミン、LDH

50

、リゾチーム、ミオグロビン、オボアルブミン、RNアーゼA；緩衝剤、例えば、クエン酸、HEPES、ヒスチジン、酢酸カリウム、クエン酸カリウム、リン酸カリウム(KH_2PO_4)、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム(NAH_2PO_4)、Tris塩基、およびTris-HCl；アミノ酸／代謝産物、例えば、グリシン、アラニン(-アラニン、-アラニン)、アルギニン、ベタイン、ロイシン、リシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、ヒスチジン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、サルコシン、-アミノ酪酸(GABA)、オピシン類(アラノピン、オクトピン、ストロンピン)、およびトリメチルアミンN-オキシド(TMAO)；界面活性剤、例えば、ポリソルベート20および80、ならびにポロキサマー407；脂質分子、例えば、ホスファチジルコリン、エタノールアミン、およびアセチルトリプトファン酸(acetyltryptophanate)；ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール(PEG)、およびポリビニルピロリドン(PVP)10、24、40；低分子量賦形剤、例えば、アラビノース、セロビオース、エチレングリコール、フルクトース、フコース、ガラクトース、グリセリン／グリセロール、グルコース、イノシトール、ラクトース、マンニトール、マルトース、マルトオリオース、マンノース、メリビオース、2-メチル-2,4-ペンタジオール、オクツロース、プロピレングリコール、ラフィノース、リボース、ソルビトール、スクロース、トレハロース、キシリトール、およびキシロース；ならびに高分子量賦形剤、例えば、セルロース、-シクロデキストリン、デキストラン(10kd)、デキストラン(40kd)、デキストラン(70kd)、フィコール、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、ヒドロキシエチルデンプン、マルトデキストリン、メトセル、peg(6kd)、ポリデキストロース、ポリビニルピロリドン(PVP)k15(10kd)、PVP(40kd)、PVP k30(40kd)、PVP k90(1000kd)、セファデックスG 200、およびデンプン；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システインHC1、チオグリセロール、チオグリコール酸、チオソルビトール、およびグルタチオン；還元剤、例えば、システインHC1、ジチオトレオトール(dithiothreitol)、およびその他のチオールまたはチオフェン；キレート剤、例えば、EDTA、EGTA、グルタミン酸、およびアスパラギン酸；無機塩／金属、例えば、 Ca^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Na_2SO_4 、 $(NH_4)_2SO_4$ 、 Na_2HPO_4 / NaH_2PO_4 、 K_2HPO_4 / KH_2PO_4 、 $MgSO_4$ 、および NaF ；有機塩、例えば、酢酸Na、Naポリエチレン、カプリル酸Na(オクタノン酸Na)、プロピリオ酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、およびクエン酸塩；有機溶媒、例えば、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド(dmso)、およびエタノールが挙げられる。

【0051】

一つの実施態様では、本処方物は、スクロースをさらに含んでなる。一つの実施態様では、前記処方物は、スクロースを約150～約300mMの濃度で含んでなる。一つの実施態様では、本処方物は、スクロースを約200～約250mMの濃度で含んでなる。一つの実施態様では、本処方物は、スクロースを約234mMの濃度で含んでなる。

【0052】

一つの実施態様では、本処方物は、pH約4.5～約7.5となるように処方される。一つの実施態様では、本処方物はpH約5.5となるように処方される。一つの実施態様では、本処方物は、約25mM～約75mMの酢酸塩を含んでなる。一つの実施態様では、本処方物は約55mMの酢酸塩を含んでなる。

【0053】

別の実施態様では、本処方物は、ポリソルベート-80をさらに含んでなる。別の実施態様では、本処方物は、ポリソルベート-80をさらに含んでなる。一つの実施態様では、本処方物を0.05%w/vまでの濃度でさらに含んでなる。

【0054】

別の実施態様では、前記治療タンパク質は、抗原結合ポリペプチドである。一つの実施態様では、抗原結合ポリペプチドは抗体である。一つの実施態様では、抗原結合ポリペプチドは、免疫グロブリン单一可変ドメインである。一つの実施態様では、抗原結合ポリペ

10

20

30

40

50

チドは、インターロイキン5（IL5）と結合する。一つの実施態様では、抗原結合ポリペプチドは、抗IL5抗体である。一つの実施態様では、抗IL5抗体は、配列番号1を含んでなる重鎖と配列番号2を含んでなる軽鎖とを含んでなる。一つの実施態様では、抗原結合ポリペプチドはELRと結合する。一つの実施態様では、抗原結合ポリペプチドは抗ELR抗体である。一つの実施態様では、抗ELR抗体は、配列番号3を含んでなる重鎖と配列番号4を含んでなる軽鎖とを含んでなる。

【0055】

別の実施態様では、前記治療タンパク質は、少なくとも約150mg/ml、少なくとも約175mg/ml、少なくとも約200mg/ml、少なくとも約225mg/ml、少なくとも約250mg/ml、少なくとも約275mg/ml、または少なくとも約300mg/mlの濃度で存在する。別の実施態様では、前記治療タンパク質は、少なくとも約150mg/ml～約300mg/mlの濃度で存在する。一つの実施態様では、前記治療タンパク質は、約200mg/mlの濃度で存在する。10

【0056】

一つの実施態様では、本処方物は、凍結乾燥または噴霧乾燥され、その後、粘度が測定される前に再構成される。特定の実施態様では、粘度が低減された前記処方物は、凍結乾燥または噴霧乾燥され、その後、分散剤で再構成される。一つの実施態様では、分散剤は無菌水または「注射水」（WFI）である。液体ポリペプチドは、等張性生理食塩水またはその他の賦形剤でさらに希釈して、投与前に望ましい濃度とすることができます。一つの実施態様では、本処方物は、再構成処方物である。別の実施態様では、本処方物は、液体医薬処方物である。20

【0057】

粘度を低減させる（減じる）ために使用する薬剤は、処方プロセスのいずれかの段階で添加することができる。例えば、酢酸塩、治療タンパク質、または任意の賦形剤の前、後、またはそれらと同時などである。

【0058】

本発明の処方物は、全身投与を含め、任意の好適な投与経路で投与することができる。全身投与としては、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、および吸入による投与が含まれる。非経口投与とは、腸内、経皮、または吸入以外の投与経路を意味し、一般に、注射または注入による。非経口投与としては、静脈内、筋肉内、および皮下注射または注入が含まれる。吸入とは、口腔を介するものであれ鼻道を介するものであれ、患者の肺への投与を意味する。30

【0059】

本発明はまた、本発明の方法のいずれかにより製造される安定な処方物に関する。

【0060】

一つの実施態様では、本処方物は、酢酸塩、治療タンパク質、および1種類のアミノ酸または複数のアミノ酸を含んでなり、アミノ酸を含む処方物の粘度は、同じアミノ酸を含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。特定の実施態様では、アミノ酸は、直鎖アミノ酸である。他の実施態様では、アミノ酸は、環状部分を含んでなる。一つの実施態様では、アミノ酸は、トリプトファン、グリシン、フェニルアラニン、メチオニン、アラニン、セリン、イソロイシン、ロイシン、トレオニン、バリン、プロリン、リシン、ヒスチジン、グルタミン、グルタミン酸、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、システインである。40

【0061】

一つの実施態様では、本処方物は、酢酸塩、治療タンパク質、およびグリシンおよび/またはアルギニンを含んでなる。一つの実施態様では、グリシンおよび/またはアルギニンの濃度は約1.0%w/vであり、グリシンおよび/またはアルギニンを含む処方物の粘度は、グリシンおよび/またはアルギニンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。一つの実施態様では、グリシンおよび/またはアルギニンを含む処方物の粘度は、グリシンおよび/またはアルギニンの不在下での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%50

、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%減じられる。一つの実施態様では、グリシンおよび/またはアルギニンを含む処方物の粘度は、約25cP未満または約20cP未満である。

【0062】

一つの実施態様では、本処方物は、酢酸塩、治療タンパク質、およびメチオニンを含んでなる。一つの実施態様では、メチオニンの濃度は約0.04%w/vであり、メチオニンを含む処方物の粘度は、メチオニンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。一つの実施態様では、メチオニンを含む処方物の粘度は、メチオニンの不在下での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%減じられる。一つの実施態様では、メチオニンを含む処方物の粘度は、約25cP未満または約20cP未満である。10

【0063】

一つの実施態様では、本処方物は、酢酸塩、治療タンパク質、およびフェニルアラニンを含んでなる。一つの実施態様では、フェニルアラニンの濃度は約0.6%w/v～約1.0%w/vであり、フェニルアラニンを含む処方物の粘度は、フェニルアラニンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。一つの実施態様では、フェニルアラニンの濃度は約0.8%w/vである。一つの実施態様では、フェニルアラニンを含む処方物の粘度は、フェニルアラニンの不在下での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%減じられる。一つの実施態様では、フェニルアラニンを含む処方物の粘度は、約20cP未満または約15cP未満である。20

【0064】

一つの実施態様では、本処方物は、酢酸塩、治療タンパク質、およびトリプトファンを含んでなる。一つの実施態様では、トリプトファンの濃度は約0.1%w/v～約0.3%w/vであり、トリプトファンを含む処方物の粘度は、トリプトファンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。一つの実施態様では、トリプトファンの濃度は約0.2%w/vである。一つの実施態様では、トリプトファンを含む処方物の粘度は、トリプトファンの不在下での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%減じられる。一つの実施態様では、トリプトファンを含む処方物の粘度は、約20cP未満または約15cP未満である。30

【0065】

一つの実施態様では、本処方物は、酢酸塩、治療タンパク質、およびプロリンを含んでなる。一つの実施態様では、プロリンの濃度は約4.0%w/vであり、プロリンを含む処方物の粘度は、プロリンを含まない同じ処方物の粘度に比べて減じられる。一つの実施態様では、プロリンを含む処方物の粘度は、プロリンの不在下での処方物の粘度に比べて少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%減じられる。一つの実施態様では、プロリンを含む処方物の粘度は、約25cP未満または約20cP未満である。40

【0066】

一つの実施態様では、本処方物は、スクロースをさらに含んでなる。一つの実施態様では、本処方物は、スクロースを約150～約300mMの濃度で含んでなる。一つの実施態様では、本処方物は、スクロースを約200～約250mMの濃度で含んでなる。一つの実施態様では、本処方物は、スクロースを約234mMの濃度で含んでなる。

【0067】

一つの実施態様では、本処方物は、pH約4.5～約7.5となるように処方される。一つの実施態様では、本処方物はpH約5.5となるように処方される。一つの実施態様では、本処方物は、約25mM～約75mMの酢酸塩を含んでなる。一つの実施態様では50

、本処方物は約 5.5 mM の酢酸塩を含んでなる。

【0068】

別の実施態様では、本処方物は、ポリソルベート - 80 をさらに含んでなる。別の実施態様では、本処方物は、ポリソルベート - 80 をさらに含んでなる。一つの実施態様では、本処方物は、ポリソルベート - 80 を 0.05% w/v の濃度でさらに含んでなる。

【0069】

本発明はまた、本発明の処方物を含有する容器を含んでなる製品に関する。一つの実施態様では、前記製品は、前記処方物の投与に関する説明書をさらに含んでなる。

【実施例】

【0070】

グリシン、チロシン、トリプトファン、フェニルアラニン、およびプロリンは、Sigma - Aldrich から入手した。アルギニンは MP - Biomedicals から入手し、メチオニンは JT Baker から入手した。これらのアミノ酸は総て実験室級のものであった。抗 IL 5 mAb 原液 (220 mg/mL) は所内作製し、酢酸バッファー (pH 5.5) 中 234 mM のスクロースで調製した。

【0071】

下記の通り、粘度測定のために、抗 IL 5 mAb 溶液の濃度を 200 mg/mL に調節した。グリシン、アルギニン、メチオニンおよびチロシンの場合、保存溶液は酢酸バッファーで調製し（表 2）、各バッファーに 220 mg/mL の抗 IL 5 mAb 原液を添加した（表 3）。

【0072】

トリプトファンおよびフェニルアラニンの場合、表 3 の目標アミノ酸濃度に達するように、これらのアミノ酸を抗 IL 5 mAb 溶液に直接溶かした。これらの濃度は、それらの水溶解度が低いために原液を作製することによっては達成することができなかった。

【0073】

【表 2】

表 2 : アミノ酸原液の濃度

アミノ酸の名称	酢酸バッファー中の原液濃度 (%w/v)
グリシン	10.90
アルギニン	10.90
メチオニン	0.80
チロシン	0.04
プロリン	粉末を直接溶液に溶かした

【0074】

10

20

30

【表3】

表3：一定のアミノ酸濃度で200mg/mLの抗IL5 mAbを得るためのアミノ酸の希釀法

	最終 200mg/mL の 抗 IL5 mAb 溶液中のア ミノ酸濃度 (%w/v)	220mg/mL 抗 IL5 mAb 原液 の容量 (μL)	アミノ酸 原液 の容量 (μL)	酢酸バッ ファー の容量 (μL)	アミノ酸 の重量 (g)
グリシン	0.5	1818	91	91	NA
グリシン	1.0	1818	182	0	NA
アルギニン	0.5	1818	91	91	NA
アルギニン	1.0	1818	182	0	NA
メチオニン	0.01	1818	25	157	NA
メチオニン	0.04	1818	100	82	NA
トリプトファン	0.2	9090	NA	910	0.05
フェニルアラニン	0.83	5454	NA	546	0.02
チロシン	0.004	1818	182	0	NA
プロリン	4.0	9090	NA	900	0.4

最終100mg/mL の抗ELR溶 液中のアミ ノ酸濃度 (%w/v)				100mg/mL抗E LR原液の用 量(μL) (A)	酢酸バッフ ラーの容量 (μL) (D)	アミノ酸の 重(g) (B)
グリシン	1.00	2000	10	0.0200		
トリプトファン	0.20	2000	10	0.0040		
フェニルアラニン	0.83	2000	10	0.0166		
プロリン	4.00	2000	10	0.0800		

【0075】

サンプル希釈の後、それらのサンプルの粘度を25にてBrookfield LV DVU1trea III C/Pレオメーターで測定した。使用したスピンドルはCP-40であり、各測定に500μLのサンプルを用いた。得られた粘度値から平均粘度値を算出したが、これらはトルク%が高まても変化しなかった。

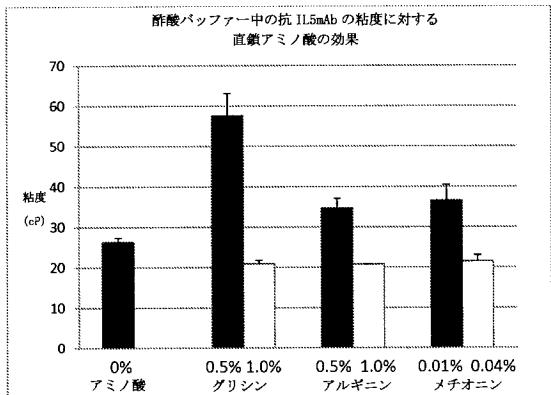
10

20

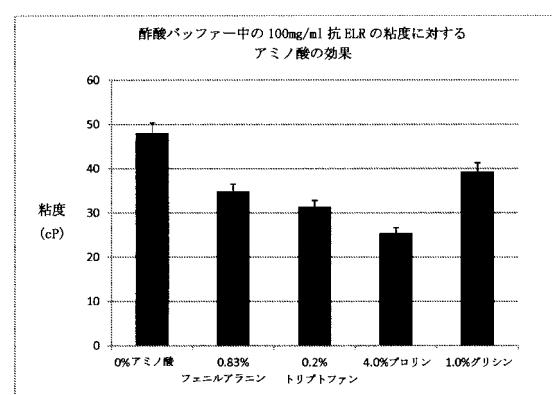
30

40

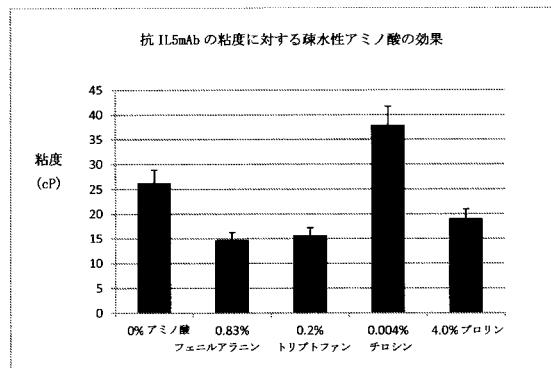
【図1】



【図3】



【図2】



【配列表】

2014510152000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/032464																					
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 39/00 (2012.01) USPC - 424/130.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																							
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 33/00, 39/06, 39/395; C07K 16/00 (2012.01) USPC - 424/130.1, 201.1, 489; 530/387.1																							
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) PatBase, Google Patents, Google, PubMed																							
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Category*</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2008/0160014 A1 (WARNE et al) 03 July 2008 (03.07.2008) entire document</td> <td>1, 2, 4, 5, 35, 36</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>3, 6-15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2010/0297106 A1 (SLOEY et al) 25 November 2010 (25.11.2010) entire document</td> <td>3, 6, 9, 12, 15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2005/0053666 A1 (TZANNIS et al) 10 March 2005 (10.03.2005) entire document</td> <td>7-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 7,666,413 B2 (LIU et al) 23 February 2010 (23.02.2010) entire document</td> <td>1-15, 35, 36</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2006/0127414 A1 (MAYERESSE et al) 15 June 2006 (15.06.2006) entire document</td> <td>1-15, 35, 36</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2008/0160014 A1 (WARNE et al) 03 July 2008 (03.07.2008) entire document	1, 2, 4, 5, 35, 36	Y		3, 6-15	Y	US 2010/0297106 A1 (SLOEY et al) 25 November 2010 (25.11.2010) entire document	3, 6, 9, 12, 15	Y	US 2005/0053666 A1 (TZANNIS et al) 10 March 2005 (10.03.2005) entire document	7-15	A	US 7,666,413 B2 (LIU et al) 23 February 2010 (23.02.2010) entire document	1-15, 35, 36	A	US 2006/0127414 A1 (MAYERESSE et al) 15 June 2006 (15.06.2006) entire document	1-15, 35, 36
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
X	US 2008/0160014 A1 (WARNE et al) 03 July 2008 (03.07.2008) entire document	1, 2, 4, 5, 35, 36																					
Y		3, 6-15																					
Y	US 2010/0297106 A1 (SLOEY et al) 25 November 2010 (25.11.2010) entire document	3, 6, 9, 12, 15																					
Y	US 2005/0053666 A1 (TZANNIS et al) 10 March 2005 (10.03.2005) entire document	7-15																					
A	US 7,666,413 B2 (LIU et al) 23 February 2010 (23.02.2010) entire document	1-15, 35, 36																					
A	US 2006/0127414 A1 (MAYERESSE et al) 15 June 2006 (15.06.2006) entire document	1-15, 35, 36																					
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>																							
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																							
Date of the actual completion of the international search 12 June 2012	Date of mailing of the international search report 16 OCT 2012																						
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Blaine R. Copenheaver <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>																						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2012/032464
--

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 16-34 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,C1,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(74)代理人 100137497

弁理士 大森 未知子

(72)発明者 マーナ、エイ・モンク

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、キング、オブ、ブルシア、スウェーデン、ロード、709

(72)発明者 マン、イ、ウォン

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、キング、オブ、ブルシア、スウェーデン、ロード、709

(72)発明者 カイ、ツアン

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、キング、オブ、ブルシア、スウェーデン、ロード、709

F ターム(参考) 4C076 AA11 BB11 CC03 DD51 DD55 DD60 DD67 EE23 FF17 FF36

FF63

4C085 AA14 BB17 EE01 EE07 GG01