

(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2017-537928

(P2017-537928A)

(43) 公表日 平成29年12月21日 (2017. 12. 21)

(51) Int. Cl.		F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395	(2006. 01)	A 6 1 K	39/395 W 4 C 0 6 6
A 6 1 M	5/178	(2006. 01)	A 6 1 M	5/178 4 C 0 7 6
A 6 1 P	37/02	(2006. 01)	A 6 1 P	37/02 4 C 0 8 5
A 6 1 P	25/00	(2006. 01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 K	47/18	(2006. 01)	A 6 1 K	47/18
			審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁)	
(21) 出願番号	特願2017-529817 (P2017-529817)		(71) 出願人	501091604
(86) (22) 出願日	平成27年12月3日 (2015. 12. 3)			ツェー・エス・エル・ベアリング・アクチ
(85) 翻訳文提出日	平成29年7月28日 (2017. 7. 28)			エンゲゼルシャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/078482			スイス国 C H - 3 0 1 4 ベルン, ヴァンク
(87) 国際公開番号	W02016/087569			ドルフシュトラッセ 1 0
(87) 国際公開日	平成28年6月9日 (2016. 6. 9)		(74) 代理人	100127926
(31) 優先権主張番号	14196069.0			弁理士 結田 純次
(32) 優先日	平成26年12月3日 (2014. 12. 3)		(74) 代理人	100140132
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)			弁理士 竹林 則幸
			(72) 発明者	レンゾ・ペドルツシオ
				スイス国 3 0 9 7 リーベフェルト, ゲブハ
				ルトシュトラッセ 1 7
			(72) 発明者	レグラ・シュタイガー
				スイス国 3 0 0 4 ベルン, アスターヴェー
				ク 1 8
				最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫グロブリンを含む安定性が高められた医薬製品

(57) 【要約】

本発明は、酸素捕捉剤を含む二次包装内の充填済みポリマーシリンジ内にポリクロール免疫グロブリン溶液を含む医薬製品に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

充填済みポリマーシリンジ内のポリクロール免疫グロブリン溶液および酸素捕捉剤を含む密閉包装の医薬製品。

【請求項 2】

免疫グロブリン溶液が静脈内または皮下に投与される、請求項 1 に記載の医薬製品。

【請求項 3】

免疫グロブリン溶液は少なくとも 5 % (w / v) I g G を含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の医薬製品。

【請求項 4】

免疫グロブリン溶液は少なくとも 95 % 純粋な I g G を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 5】

免疫グロブリン溶液は安定剤で製剤化される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 6】

ポリマーシリンジはシクロオレフィンコポリマー、シクロオレフィンポリマーまたはそれらの組合せで作られているまたは含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 7】

ポリマーシリンジはポリプロピレン、ポリエチレン、ポリアクリルもしくはポリスチレンまたはそれらの組合せで作られているまたは含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 8】

シリンジの内壁は充填前にコーティング済みである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 9】

ヘッドスペースは免疫グロブリン溶液の体積の 20 % 未満である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 10】

密閉包装は透明ではない、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 11】

密閉包装は透明である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 12】

密閉包装はブリスターパックまたは封止された袋である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 13】

酸素捕捉剤は酸化鉄である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 14】

二次包装は不活性ガスで充填されている、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 15】

免疫グロブリン溶液は場合により追加の包装によって光から保護されている、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 16】

シリンジはカテーテル、シリンジドライバ、ポンプデバイスもしくは自動注入装置への挿入または接続に適している、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 17】

シリンジは、点滴ポンプのリザーバもしくは自動注入装置、またはシリンジポンプもしくはシリンジドライバに適した別のシリンジへの、直接または先端から先端へのコネクタ

10

20

30

40

50

を介した製品の移動に適している、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 18】

針は 20 から 30 G までのゲージ値を有するシリンジに取り付けられている、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 19】

少なくとも 24 カ月、好ましくは少なくとも 30 カ月、より好ましくは少なくとも 36 カ月間にわたって免疫グロブリン溶液が安定である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

【請求項 20】

免疫グロブリン組成物の長期保存のための酸素捕捉剤を含む密閉包装中のポリマーシリンジの使用。

【請求項 21】

長期保存は少なくとも 24 カ月、好ましくは少なくとも 30 カ月、さらにより好ましくは少なくとも 36 カ月間にわたる保存である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

免疫不全障害、自己免疫障害または神経障害の治療における使用のための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に定義された医薬製品。

【請求項 23】

免疫グロブリン溶液の保存安定性を高めるために、免疫グロブリン溶液を含む充填済みポリマーシリンジと共に密閉包装中に含まれる酸素捕捉剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

分類不能型免疫不全症 (CVID) および X 連鎖無ガンマグロブリン血症のような原発性免疫不全 (PID) 障害は、患者を反復感染しやすくする。これらの患者は免疫グロブリン (Ig) 補充療法を必要としており、これは静脈内に (IVIg) または皮下に (SCIg) 投与することができる。IVIg または SCIg での免疫グロブリン療法は、他の状態の治療、例えば炎症性および自己免疫状態、ならびにある種の神経障害の治療においても有用であることが示されてきた。さらに、ある種の免疫グロブリン特異性が高められたポリクローナル免疫グロブリンを含有する他の製品、例えば Cytogam (商標) のような抗サイトメガロウイルス抗体が高められた免疫グロブリン、または Rhophylac (商標) のような抗 D 抗体が高められた免疫グロブリンがあり、これらは静脈内注射によって投与され、または Rhophylac については静脈内もしくは筋肉内注射によって投与される。

【0002】

免疫グロブリンがより一般的な静脈内経路を介して投与される場合、血清免疫グロブリンレベルの急な上昇を生じ、次の 48 時間にわたって Ig は血管外スペースに再分配されるにしたがって減少し、次いで静脈内投与が反復される前におおよそ 3 週にわたって一次速度則で低下する。投与間隔の最後の週中に、多くの患者が、効果が「弱まる」感覚、特に、けん怠感、疲労、関節痛、筋肉痛または感染への感受性の増加を報告している。

【0003】

静脈内 Ig 投与の欠点が考慮され、皮下経路を介した Ig 投与が近年次第に一般的になっている。その方法は、静脈アクセスを必要とせず、全身性副作用にほとんど関連せず、患者の生活の質を改善することが報告されている。

【0004】

Ig 製剤および特に皮下投与のための Ig 製剤の製剤化における課題の 1 つは、水溶液に溶解された Ig が凝集し、沈殿を形成する傾向があるという事実にある。さらなる課題は、溶液で保存した場合、Ig 製剤の長期安定性である。

【0005】

十分な安定性を達成し、製品の品質への有害効果を防ぐために、Ig 製剤は通常、滅菌

10

20

30

40

50

したゴム栓およびキャップ、例えばアルミニウム蓋で閉じられたガラスバイアルに保存される。特許文献 1 に開示されるように、溶液の安定性を高めるために、ゴム栓でバイアルを閉じる前に、バイアルに不活性ガス処理を適用することができる。一般的にシリンジの針またはプラスチックパイプをゴム栓に突き刺し、シリンジパレルに溶液を吸い上げることによって、製品をバイアルから採取する。

【 0 0 0 6 】

そのような製剤で優れた安定性が達成された一方で、高濃度 I g 溶液の使用の安定性および利便性をさらに高めることが望ましい。周知され、数年間ポリクロールおよびモノクロール抗体を含む治療的タンパク質で用いられているように、シリンジに溶液を吸い上げる面倒な工程を除外する、充填済みシリンジを用いることによって利便性を高めることができる。例えば、Enbrel (商標) のようなモノクロール I g G 製品のように、ポリクロール I g G 製品の Rhophylac (商標) および Beriglobin (商標) は、長年充填済みシリンジで販売されている。伝統的にガラスシリンジが用いられていたが、適したさまざまなポリマーシリンジが入手可能であることによって、タンパク質製品をポリマーシリンジに切り替えることがまさに実現可能になり、業界の傾向は、ポリマー充填済みシリンジの使用が増加する方向に向かっている。特許文献 2 において、ポリマーシリンジを含む充填済みシリンジが、モノクロール抗体について開示される。特許文献 3 は、充填済みシリンジ内の免疫グロブリン溶液も開示する。安定性は 12 カ月まで研究され；充填済みシリンジが密封されたキットは含まれるが、酸素捕捉剤の使用は企図されていない。

10

20

【 0 0 0 7 】

患者または医療従事者であるユーザに対して安定性が向上し利便性が向上したシステムを見つけるために、本発明者らは、ポリマーシリンジにあらかじめ充填され、酸素捕捉剤を含む密閉包装に含まれる、高濃度の I g 製品の安定性を研究した。驚くべきことに、本発明者らは、そのような製品が、閉栓前に不活性ガス処理が適用されていても、ガラスバイアルに保存された同一溶液よりも、さらに優れた安定性を有することを見出した。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 特許文献 1 】 WO 2 0 1 1 / 1 0 4 3 1 5

30

【 特許文献 2 】 WO 2 0 1 2 0 2 2 7 3 4

【 特許文献 3 】 WO 2 0 1 4 0 4 1 3 0 7

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

本発明者らは、酸素捕捉剤と共に密閉包装したポリマーシリンジ内で少なくとも 18 カ月間、製品の品質に有害効果を及ぼさずに I g 溶液を保存することを見出した。驚くべきことに、このように保存された免疫グロブリン溶液の安定性は、不活性ガス処理を有するガラスバイアル内よりさらに一層良好である。患者に I g 製剤を投与する際に最終的に用いられるシリンジの中に溶液を移すために、患者または医療従事者にとって、別々になった充填工程が必要ないので、ポリマーシリンジはすぐに使われ得る。患者または医療従事者が、溶液を異なるシリンジまたはポンプに適合する他の容器に移すことが必要であり得る場合でさえ、バイアルからシリンジに溶液を吸い上げる面倒な工程が除外され、溶液を 1 つのシリンジから別のシリンジに簡易なコネクタを介して容易におよび簡便に移すことができる。したがって、充填済みポリマーシリンジは、非常に向上した利便性を患者に提供する。さらに、ポリマーシリンジは機械的損傷により耐性であるので、取扱いがより安全である。

40

【 0 0 1 0 】

本発明は、したがって以下の項 (1) から (32) に定義された主題に関する：

(1) 酸素捕捉剤を含む密閉包装に含まれる、充填済みポリマーシリンジ内のポリクロール

50

ナルまたはモノクローナル免疫グロブリン溶液を含む医薬製品。好ましくは、密閉包装はプリスターパックである。

(2) 免疫グロブリン溶液が静脈内または皮下に投与される、項(1)に記載の医薬製品。

(3) 免疫グロブリン溶液は少なくとも5%(w/v) IgGを含む、項(1)または項(2)に記載の医薬製品。

(4) 免疫グロブリン溶液は少なくとも95%純粋なIgGを含む、項(1)~(3)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(5) 免疫グロブリン溶液は安定剤で製剤化される、項(1)~(4)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(6) シリンジ内の免疫グロブリン溶液の体積は1mlまたはそれ以上である、項(1)~(5)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(7) ポリマーシリンジはシクロオレフィンコポリマー、シクロオレフィンポリマーまたはそれらの組合せで作られているまたは含む、項(1)~(6)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(8) ポリマーシリンジはポリプロピレン、ポリエチレン、ポリアクリルもしくはポリスチレンまたはそれらの組合せで作られているまたは含む、項(1)~(6)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(9) シリンジの内側は充填前にコーティング済みである、例えばシリンジの内側はシリコン処理をされた、項(1)~(8)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(10) シリンジの内側はコーティング済みではなく;そのようなシリンジにおいては、シリンジの内側の摺動可能性(slideability)を高めるために、例えばポリテトラフルオロエチレン(PTFE)のような摺動可能性を高めるための材料でブランジャーをコーティングすることによって、ブランジャーが処理され得る、項(1)~(8)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(11) ヘッドスペースは免疫グロブリン溶液の体積の20%未満である、項(1)~(10)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(12) 密閉包装はプリスターパックまたは封止された多層ホイルバッグである、項(1)~(11)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(13) 酸素捕捉剤は金属酸化物またはポリマー樹脂を含む、項(1)~(12)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(14) 密閉包装は不活性ガスで充填された、項(1)~(13)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(15) 密閉包装は不活性ガスで充填されていない、項(1)~(13)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(16) 免疫グロブリン溶液は場合により追加の包装によって光から保護されている、項(1)~(15)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(17) シリンジはカテーテル、シリンジドライバ、任意のポンプデバイスもしくは自動注入装置への挿入または接続に適している、項(1)~(16)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(18) シリンジは標準のルアーロックを有する、項(1)~(17)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(19) シリンジは、点滴ポンプのリザーバもしくは自動注入装置、またはシリンジポンプもしくはシリンジドライバに適した別のシリンジへの、直接または先端から先端へのコネクタを介した製品の移動に適している、項(1)~(18)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(20) 針はシリンジに取り付けられ;好ましくは、針は20から30ゲージ針であり、より好ましくは、25から30ゲージ針である、項(1)~(19)のいずれか1項に記載の医薬製品。

(21) 少なくとも18カ月間にわたって免疫グロブリン溶液が安定である、項(1)~

10

20

30

40

50

(2 0) のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

(2 2) 少なくとも 3 0 カ月、好ましくは少なくとも 3 6 カ月間にわたって免疫グロブリン溶液が安定である、項 (1) ~ (2 1) のいずれか 1 項に記載の医薬製品。

(2 3) 酸素捕捉剤を含む密閉包装中に含まれた、ポリクロールまたはモノクロール免疫グロブリン溶液を含む充填済みポリマーシリンジ；別々にまたは密閉包装の内部に提供された 2 0 から 3 0 ゲージ針；別々にもしくは密閉包装の内部に提供された取り付け型プランジャーロッドまたは非取り付け型プランジャーロッド（すなわち、シリンジ内のプランジャーに可逆的に取り付け可能なプランジャーロッド）、を含むキット。好ましくは、針は滅菌したプリスターパックで供給され、密閉包装内にまたは別々に提供され得る。

(2 4) シリンジの栓に位置決めロッドまたは真空閉栓技術が適用される、項 (1) ~ (2 3) のいずれか 1 項に記載の製品を生産する方法。

(2 5) ポリクロール免疫グロブリン組成物の長期保存のための、酸素捕捉剤を含む密閉包装中のポリマーシリンジの使用。

(2 6) ポリクロール免疫グロブリン組成物の長期保存のための、項 (1) ~ (2 2) のいずれか 1 項に定義された医薬製品の使用。

(2 7) 長期保存は少なくとも 1 8 カ月、好ましくは少なくとも 3 0 カ月、さらにより好ましくは少なくとも 3 6 カ月間にわたる保存である、項 (2 5) または (2 6) に記載の使用。

(2 8) 免疫不全障害の治療における使用のための、項 (1) ~ (2 2) のいずれか 1 項に定義された医薬製品または項 (2 3) に記載のキット。

(2 9) 免疫不全障害は原発性免疫不全障害である、項 (2 8) に記載の使用のための医薬製品またはキット。

(3 0) 自己免疫障害または神経障害の治療における使用のための、項 (1) ~ (2 2) のいずれか 1 項に定義された医薬製品または項 (2 3) に記載のキット。

(3 1) 自己免疫または神経障害は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス (S L E)、抗リン脂質症候群、免疫性血小板減少症 (I T P)、川崎病、ギラン・バレー症候群 (G B S)、多発性硬化症 (M S)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (C I D P)、多巣性運動ニューロパチー (M M N)、重症筋無力症 (M G)、水疱形成性皮膚疾患、強皮症、皮膚筋炎、多発性筋炎、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症候群に関連するアルツハイマー病、脳アミロイド血管症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症または血管性認知症である、項 (3 0) に記載の使用のための医薬製品またはキット。

(3 2) 免疫グロブリン溶液の保存安定性を高めるために、免疫グロブリン溶液を含む充填済みポリマーシリンジと共に密閉包装中に含まれる酸素捕捉剤の使用。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 1 】

【図 1】1 0 m l C O C / C O P シリンジに充填され、プリスター無しで光から保護され、保存された 2 0 % I g G 溶液の抗補体活性 (A C A) の図である。□ B D S t e r i f i l l S C F シリンジ * T e r u m o P l a j e x シリンジ D a i k y o R e z i n C Z S c h o t t T o p P a c ガラスバイアルに充填された対照

【図 2】1 0 m l C O C / C O P シリンジに充填され、酸素捕捉剤と共にプリスターとした 2 0 % I g G 溶液の A C A の図である。□ B D S t e r i f i l l S C F シリンジ * T e r u m o P l a j e x シリンジ D a i k y o R e z i n C Z S c h o t t T o p P a c ガラスバイアルに充填された対照

【図 3】1 0 m l C O C / C O P シリンジに充填され、プリスター無しで光から保護され、保存された 2 0 % I g G 溶液の吸光度の図である。□ B D S t e r i f i l l S C F シリンジ * T e r u m o P l a j e x シリンジ D a i k y o R e z i n C Z S c h o t t T o p P a c ガラスバイアルに充填された対照

【図 4】1 0 m l C O C / C O P シリンジに充填され、酸素捕捉剤と共にプリスターとした 2 0 % I g G 溶液の吸光度の図である。□ B D S t e r i f i l l S C F シリン

10

20

30

40

50

ジ * Terumo Plajex シリンジ Daikyo Rezin CZ S
chott Top Pac ガラスバイアルに充填された対照

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明は、酸素捕捉剤を含む密閉包装中に含まれる充填済みポリマーシリンジ内の免疫グロブリン溶液を含む医薬製品に関する。医薬製品はすぐに使われ得る。すなわち希釈または再構成などの追加の移動工程または加工工程無しで直接患者に適用することができる。あるいは、例えばポンプシステムにおいて、特別なシリンジまたは容器が適用のために必要とされる場合、免疫グロブリン溶液は充填済みシリンジから特別なシリンジまたは容器に容易に移すことができる。

10

【0013】

免疫グロブリン溶液

免疫グロブリン溶液は、モノクローナルまたはポリクローナル免疫グロブリンを含む場合がある。好ましくは、免疫グロブリン溶液に含まれる免疫グロブリンはポリクローナルである。免疫グロブリンは、その抗体または断片である場合がある。好ましくは、I g 溶液はI g Gおよび/または他のアイソタイプ、I g AおよびI g Mなどを含む。一実施形態では、I g 溶液中の免疫グロブリンは、基本的にI g Gからなる。別の実施形態では、I g 溶液中の免疫グロブリンは、基本的にI g A、またはI g AおよびI g Mの混合物からなる。別の実施形態では、I g 溶液中の免疫グロブリンは、I g G、I g AおよびI g Mの混合物である場合がある。

20

【0014】

免疫グロブリンは、ヒトまたは動物の血液から単離され、または他の手段、例えば組換えDNA技術またはハイブリドーマ技術によって生産することができる。好ましい実施形態では、免疫グロブリンは、血漿、一般的には多くのドナーの血漿のプールから得られる。血漿から免疫グロブリンを得るために、血漿は通常アルコール分画に供され、クロマトグラフィ、吸着または沈殿のような他の精製技術と組み合わせられる場合がある。しかし他の方法を用いることもできる。

【0015】

溶液は、当技術分野で公知の方法によって製剤化することができる。I g G溶液の場合、最終製剤のpHは、比較的高いが酸性のpH、すなわち約pH 4.2から5.4の範囲に調整され得る。このpHの範囲は、ポリクローナル免疫グロブリンG製剤の保存の特性を改善するために特に有用であることが見出された。pHの範囲は、好ましくは4.5から約5.2であり、約4.6から5.0のpHの範囲が特に好ましく、pH 4.8がとりわけ好ましい。I g A、またはI g AとI g Mとの組合せの場合、より中性のpHが好ましい場合がある。

30

【0016】

好ましい実施形態では、I g 溶液は特異性の異なる免疫グロブリンを含む。別の好ましい実施形態では、I g 溶液は、ある種の抗原に特異的なある種の免疫グロブリンが、健康な個体由来の正常なI g 製剤に対して高められた、特異性の異なる免疫グロブリンを含む。

40

【0017】

I g 溶液は、安定剤を含むことが好ましい。好ましくは、I g 溶液は、安定剤として1つまたはそれ以上のアミノ酸を含む；好ましくは、アミノ酸は非極性および塩基性アミノ酸からなる群から選択される。本発明の目的として有用な、例となる非極性および塩基性アミノ酸は、ヒスチジン、アルギニン、リシン、オルニチン（塩基性アミノ酸）およびイソロイシン、バリン、メチオニン、グリシンおよびプロリン（非極性アミノ酸）である。特に有用なのは、プロリンである。安定剤は、それ自体が非極性もしくは塩基性のアミノ酸のグループのアミノ酸である場合があり、またはそのようなアミノ酸の2つもしくはそれ以上の組合せである場合がある。アミノ酸の安定剤は、天然アミノ酸、アミノ酸類似体、修飾アミノ酸またはアミノ酸均等物である場合がある。L-アミノ酸が好ましい。プロ

50

リンが安定剤として用いられた場合、L-プロリンであることが好ましい。プロリン均等物、例えばプロリン類似体を使用することもできる。免疫グロブリン溶液中のプロリンの量は、好ましくは約10から約2000 mmol/l、より好ましくは約50から約1000 mmol/l、さらにより好ましくは約100から500 mmol/lの範囲であり、最も好ましくは約250 mmol/lである。

【0018】

好ましくは、安定剤は少なくとも0.2 Mの濃度でIg溶液に存在する。より好ましくは、最終濃度は0.2 Mから0.4 Mの間、より好ましくは0.2 Mから0.3 Mの間、最も好ましくは0.25 Mである。

【0019】

Ig溶液は、好ましくはタンパク質濃度が約5から35 % w/v、より好ましくは約10から30 % w/v、さらにより好ましくは約15から30 % w/v、最も好ましくは約18から25 % w/v、例えば20 % w/vである。最終タンパク質濃度は、投与経路、治療予定の状態のタイプ、その他などのさまざまな因子次第である。当業者は、意図する用途に対して最適なタンパク質濃度を決定することができる。例えば、静脈内注入では、本発明の最終製剤は、好ましくはタンパク質濃度が約5から15 % w/vで、好ましくは約8から12 % w/v、例えば5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、11 %、12 %、13 %、14 %または15 %である。静脈内使用のIgGの場合、10 % w/v、すなわち100 g IgG/リットルが特に有用である。皮下投与では、より高い濃度が選択される場合があり、例えば約15から35 % w/v、最も好ましくは約20から30 % w/v、例えば16 %、17 %、18 %、19 %、20 %、21 %、22 %、23 %、24 %、25 %、26 %、27 %、28 %、29 %または30 %である。高度免疫製剤、例えばCytogam (商標) またはRhophylac (商標) では、より低い濃度が好まれる場合がある。例えば、濃度は0.5から6 %の間、1から5 %の間、1から3 %の間、例えば約1.5 %である可能性がある。

10

20

【0020】

Ig溶液中のIgG含量は、Ig溶液中のタンパク質総量を参照して、好ましくは少なくとも95 % (w/w)、好ましくは少なくとも96 % (w/w)、より好ましくは少なくとも97 % (w/w)、より好ましくは少なくとも98 % (w/w) である。

【0021】

IgA溶液については、Ig溶液中のIgA含量は、好ましくは少なくとも50 % (w/w)、より好ましくは少なくとも60 % (w/w)、さらにより好ましくは少なくとも70 % (w/w)、最も好ましくは少なくとも80 % (w/w) である。IgA溶液は、主に単量体IgAを含む場合があり、血漿に見られるように単量体と二量体/ポリマーIgAとの同一比を含む場合があり、または二量体IgAが高められる場合があり、および分泌成分を含む場合もある。

30

【0022】

IgAおよびIgM溶液の組合せについては、IgAおよびIgM含量は少なくとも50 % (w/w)、好ましくは少なくとも60 % (w/w)、より好ましくは少なくとも70 % (w/w)、さらにより好ましくは少なくとも80 % (w/w)、最も好ましくは少なくとも90 % (w/w) である。そのような製剤においては、IgAは二量体IgAが高められることが好ましい。溶液は分泌成分を含む場合もある。

40

【0023】

Ig溶液は、1つまたはそれ以上の薬学的に許容される添加物をさらに含む場合がある。そのような添加物は、賦形剤ならびに非緩衝物質、例えば塩化ナトリウム、グリシン、スクロース、マルトースおよびソルビトールなどの他の物質である可能性がある。そのような医薬組成物は、さまざまな経路を介して投与される場合がある。静脈内投与については、1日当たり約0.2 g、好ましくは0.5 gから約2.0 gの免疫グロブリン/体重1キログラムの投与量を用いられる場合がある。

【0024】

50

最も好ましい実施形態では、I g 溶液はヒト正常免疫グロブリンを含み、1 m l の溶液は、少なくとも 98 % I g G および 0.05 m g / m l 未満の I g A 含量である 200 m g / m l ヒト血漿タンパク質を含む。I g G サブクラスのおおよその分布は一般的にヒト血漿中のおおよその平均サブクラス分布と似ている。代表的な製剤において、おおよそのサブタイプ分布は：

I g G 1 62 ~ 74 %
 I g G 2 22 ~ 34 %
 I g G 3 2 ~ 5 %
 I g G 4 1 ~ 3 % である。

【0025】

本実施形態では、溶液は注射のために以下の賦形剤：L - プロリン、ポリソルベート 80、および水をさらに含む。

【0026】

本発明の医薬製品の I g 溶液は優れた安定性を有する。好ましくは、I g 溶液は、以下のパラメータに関して、同一条件下、同一期間、ガラスバイアル内で保存した対照 I g 溶液に対して実質的な違いを示さない：

- サイズ排除 H P L C によって測定した分子サイズ分布
- E P または U S P の方法に記載の、デジタルデンストメータによって測定した密度
- p H (1 % タンパク質溶液)
- F c 機能 (欧州薬局方 (E P) に記載のヒト赤血球試験 (補体媒介性溶血))
- E P に記載のカリクレイン活性の定量に基づく、プレカリクレイン活性化因子 (P K A)
- 抗streptリジン O 抗体含量：抗streptリジン O 抗体 (A S L - O) 含量は比濁法によって測定される。
- B 型肝炎抗体力価 (H B s) : 抗 H B s の定量的測定試験は、市販の、サンドイッチ原理に基づいた 1 工程の固相酵素イムノアッセイ (E I A) である。
- タンパク質純度

【0027】

評価される期間は、好ましくは少なくとも 6 カ月、より好ましくは少なくとも 12 カ月、より好ましくは少なくとも 18 カ月、より好ましくは少なくとも 24 カ月、さらにより好ましくは少なくとも 30 カ月、最も好ましくは 36 カ月以上である。

【0028】

好ましくは、上に列挙されたパラメータの少なくとも 2 つ、より好ましくは少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つ、または少なくとも 5 つ、または少なくとも 6 つ、または少なくとも 7 つ、は対照溶液に対して不変である。最も好ましくは、上に列挙されたすべてのパラメータは対照溶液に対して不変である。

【0029】

ある特定の実施形態では、本発明の医薬製品の I g 溶液は、以下のパラメータに関して、同一条件下、同一期間、ガラスバイアル内で保存した対照 I g 溶液に対して優れている：

- 350 / 500 n m の U V / V I S 吸光度測定によって測定された着色 (実施例を参照)
- 抗補体活性 (A C A) : 抗補体活性は、感作されたヒツジ赤血球および補体供給源としてヒト血清 (A C A H S) を用いて、溶血システムで測定される、実施例を参照。

【0030】

例えば、本発明の医薬製品の I g 溶液の 350 n m の吸光度は、同一条件下で 18、24、30 またはさらに 36 カ月間保存後のガラスバイアル内の対照溶液の吸光度より低い場合がある。

【0031】

本発明の医薬製品の I g 溶液の A C A は、同一条件下で 18、24、30 またはさらに

10

20

30

40

50

3 6 カ月間保存後のガラスバイアル内の対照溶液の A C A より低い場合がある。

【 0 0 3 2 】

シリンジ

本発明の「ポリマーシリンジ」は、一般的にポリマー材料で作られたバレルおよびバレルの内側表面と強力に接触するスライディングプラグ (s l i d i n g p l u g) を含むプランジャーを有する。一方の末端に、バレルはキャップまたは注射針を有する。反対側の末端に、バレルは開口端を有し、プランジャーが開口端に挿入される。シリンジには、バレルからのプランジャーの望ましくない脱離を予防する手段がある場合もある。そのような手段は、当業者に公知である。

【 0 0 3 3 】

少なくともバレルはポリマーで作られる。好ましくは、プランジャーもポリマーで作られる。シリンジは異なるポリマー材料で作られる場合がある。バレルのポリマー材料は、透明であることが好ましい。

【 0 0 3 4 】

好ましくは、プランジャーロッドも含まれ、プランジャーに既に取り付けられて供給されてもよく、または別々に供給されてもよく、例えばプランジャーロッドをプランジャーに回して取り付けることによってユーザがプランジャーに取り付けることができる。プランジャーロッドは、密閉包装内で提供されてもよく、または別々に供給されてもよい。好ましくは、プランジャーロッドもまたポリマー材料で作られ、バレルが作られているポリマー材料と同一または異なる場合がある。

【 0 0 3 5 】

本明細書で用いられる、「ポリマー」または「ポリマー材料」という用語は、多くの反復サブユニットから構成される高分子を指す。ポリマーは1つのタイプのサブユニットもしくは単量体 (ホモポリマー) のみを含む場合があり、または2つもしくはそれ以上の異なるサブユニット (コポリマー) を含む場合がある。用語は、合成または半合成ポリマーを示す。好ましくは、ポリマーはポリオレフィン、アクリルポリマー、フッ素化ポリマー、ジエンポリマー、ビニルコポリマー、アルデヒド縮合ポリマー、セルロース誘導体、ポリアミド、ポリエステル、ポリエーテル、ポリイミド、ポリスルフィド、環状オレフィンポリマーおよび環状オレフィンコポリマーからなる群から選択される。

【 0 0 3 6 】

一実施形態では、ポリマー材料は、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデンおよびポリ酢酸ビニルからなる群から選択されるポリオレフィンである。

【 0 0 3 7 】

別の実施形態では、ポリマー材料は、ポリアクリロニトリル、ポリメチルメタクリレート、ポリメチルアクリレート、ポリエチルアクリレートおよびポリアクリレートエラストマーからなる群から選択されるアクリルポリマーである。

【 0 0 3 8 】

別の実施形態では、ポリマー材料は、ポリテトラフルオロエチレン、フルオロエラストマー、ポリフッ化ビニルおよびポリフッ化ビニリデンからなる群から選択されるフッ素化ポリマーである。

【 0 0 3 9 】

別の実施形態では、ポリマー材料は、ポリブタジエン、ポリクロロブレンおよびポリイソブレンからなる群から選択されるジエンポリマーである。

【 0 0 4 0 】

別の実施形態では、ポリマー材料は、アクリロニトリルブタジエン - スチレン、スチレン - ブタジエンゴム、スチレン - アクリロニトリル、ニトリルゴム、ブチルゴム、スチレン - ブタジエンおよびスチレン - イソブレンブロックコポリマー、エチレン - プロピレンコポリマーおよびスチレン - 無水マレイン酸コポリマーからなる群から選択されるビニルコポリマーである。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 1 】

別の実施形態では、ポリマー材料は、フェノールホルムアルデヒド、尿素ホルムアルデヒドポリマーおよびメラミンホルムアルデヒドポリマーからなる群から選択されるアルデヒド縮合ポリマーである。

【 0 0 4 2 】

別の実施形態では、ポリマー材料は、レーヨン、ニトロセルロースおよび酢酸セルロースからなる群から選択されるセルロース誘導体ポリマーである。

【 0 0 4 3 】

別の実施形態では、ポリマー材料は、ナイロンおよびアラミドからなる群から選択されるポリアミドである。

【 0 0 4 4 】

別の実施形態では、ポリマー材料は、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリカーボネート、分解性ポリエステル、アルキドおよび不飽和ポリエステルからなる群から選択されるポリエステルである。

【 0 0 4 5 】

別の実施形態では、ポリマー材料は、ポリアセタール、ポリフェニレンオキシド、ポリエーテルケトン、ポリエーテルエーテルケトン、および脂肪族ポリエーテルからなる群から選択されるポリエーテルである。

【 0 0 4 6 】

別の実施形態では、ポリマー材料は、ポリアミドイミドおよびポリエーテルイミドからなる群から選択されるポリイミドである。

【 0 0 4 7 】

最も好ましくは、ポリマー材料は、環状オレフィンポリマー（COP）または環状オレフィンコポリマー（COC）である。これらのポリマーはそれ自体公知であり、例えば、IUPAC技術報告、Pure Appl. Chem.、77巻、5号、801～814頁、2005を参照されたい。

【 0 0 4 8 】

シリンジのバレルの内壁は、コーティングされずに用いられてもよく、または例えばシリコーン含有材料でコーティングされてもよい。シリコーン含有材料は、好ましくは、ポリジメチルシロキサン、例えばジメチルジフェニルポリシロキサンのコポリマー、ジメチルメチルフェニルポリシロキサンのコポリマー、ポリメチルフェニルシロキサン、およびメチルフェニルジメチルシロキサンのコポリマーからなる群から選択される。シリンジのバレルの内壁がコーティングされずに用いられる場合、プランジャーは、例えばPTFEなどのフッ素化ポリマー材料でコーティングされることによって、その摺動可能性が高まるように処理される場合がある。

【 0 0 4 9 】

シリンジの公称容積は、1 ml から 150 ml、好ましくは 2 ml から 125 ml、より好ましくは 3 ml から 100 ml、より好ましくは 4 ml から 75 ml、または 5 ml から 50 ml の範囲の場合がある。好ましくは、シリンジの公称容積は、1 ml、2 ml、2.25 ml、2.5 ml、3 ml、4 ml、5 ml、10 ml、15 ml、20 ml、30 ml、40 ml、50 ml、75 ml、100 ml、125 ml、または 150 ml である。

【 0 0 5 0 】

充填済みシリンジ内の Ig 溶液の体積は、1 ml から 120 ml、好ましくは 2 ml から 100 ml、より好ましくは 3 ml から 80 ml、より好ましくは 4 ml から 60 ml、または 5 ml から 50 ml の範囲の場合がある。好ましくは、充填済みシリンジ内の Ig 溶液の体積は、1 ml、2 ml、3 ml、4 ml、5 ml、10 ml、15 ml、20 ml、30 ml、40 ml、50 ml または 100 ml である。

【 0 0 5 1 】

一般的に、充填済みシリンジ内にはヘッドスペースがある。「ヘッドスペース」という

10

20

30

40

50

用語は、シリンジ内の溶液上部の気層を指す。充填済みシリンジ内のヘッドスペースの体積は、一般的に I g 溶液の体積の 30 % 未満、好ましくは 25 % 未満、より好ましくは 20 % 未満であり、さらにより好ましくは 15 % 未満、最も好ましくは 10 % 未満、例えば 5 % から 10 % の間である。別の表現で表すと、小型シリンジ (5 ml 以下) のヘッドスペースは、一般的にシリンジパレルの約 2 から 3 mm であり、大型シリンジでは約 3 から 5 mm である。しかし、真空閉栓技術を用いることによって、ヘッドスペースをさらに減少させることができる。

【0052】

特に、本発明の酸素捕捉剤を含む密閉包装内の充填済みシリンジは、室温、暗所で、18 または 24 カ月、さらに 30 または 36 カ月の長期に及ぶ保存期間後の I g 製剤の良好な安定性を提供する。対照として 20 % I g 製剤を用いた場合、本発明の酸素捕捉剤を含む密閉包装内の充填済みシリンジは、25 暗所で 24 カ月間保存するとき免疫グロブリン溶液の吸光度 $A_{350-500nm}$ が 0.15 以下にとどまり、好ましくは、36 カ月間の保存後でさえも吸光度 $A_{350-500nm}$ が 0.15 以下にとどまることを提供する。25 暗所で 36 カ月間保存した場合、本発明の酸素捕捉剤を含むプリスターパック内の充填済みシリンジは、 $A_{350-500nm}$ が 0.1 未満、好ましくは 0.08 未満、さらにより好ましくは 0.05 未満、最も好ましくは 0.02 未満の増加を示す安定な免疫グロブリン製剤を提供する。

10

【0053】

対照として 20 % I g 製剤を用いた場合、本発明の酸素捕捉剤を含む密閉包装内の充填済みシリンジは、25 暗所で 24 カ月間保存するとき、免疫グロブリン溶液の A C A が 25 % 以下、好ましくは 20 % 以下、より好ましくは 18 % 以下にとどまり、好ましくは、36 カ月間の保存後でさえも A C A が 25 % 以下、好ましくは 20 % 以下、さらにより好ましくは 15 % 以下にとどまることを提供する。25 暗所で 36 カ月間保存した場合、本発明の酸素捕捉剤を含む密閉包装内の充填済みシリンジは、A C A が 0.1 未満、好ましくは 0.08 未満、さらにより好ましくは 0.05 未満、最も好ましくは 0.02 未満の増加を示す安定な免疫グロブリン製剤を提供する。

20

【0054】

充填済みシリンジは、好ましくは皮下注射の針が取り付けられて供給される場合がある。針はさまざまなゲージ値を有することができる。針のゲージ値は、18 から 35 G、好ましくは 20 から 30 G の範囲である場合がある。針の好ましいゲージ値は、意図した投与経路次第で変わる。例えば、筋肉内投与のためには、18 から 21 G が好ましく、静脈内投与のためには 23 から 25 G が好ましく、一方、皮下投与のためには 25 から 30 G が好ましく、より好ましくは 25 から 29 G、最も好ましくは 27 から 29 G である。筋肉内投与のためには、20 から 22 G 針が好ましい場合がある。

30

【0055】

あるいは、針は充填済みシリンジと別々に供給される場合があるが、例えば、キットとしてシリンジと一緒に供給される場合がある。例えば、酸素捕捉剤と一緒に密閉包装内の充填済みシリンジは、さらなる包装内の、別々になった針と共に包装される場合がある。プランジャーロッドは、プランジャーから取り外されてキットの一部として供給される場合もある。キットのすべての構成要素は、密閉包装内に供給される、または別々に包装される場合がある。

40

【0056】

二次包装

本発明の医薬製品は、充填済みシリンジが二次包装内にある、二次包装を含む。二次包装は、好ましくはプリスターパックである；あるいは封止された袋である場合がある。密閉二次包装の他の選択肢も想定される。二次包装、好ましくはプリスターパックは本明細書で「密閉」とも呼ばれる酸素非透過性材料で作られることが好ましい。「酸素非透過性」または「密閉」という用語は、形成されていない材料の酸素透過率が、圧力 1 bar、温度 23 および相対湿度 35 % で、D I N 5 3 3 8 0 にしたがって測定すると、1 日当

50

たり $5 \text{ cm}^3 / \text{m}^2$ より低いような、酸素に対するバリアを提供する材料を指す。好ましくは、酸素透過率は、1日当たり $3 \text{ cm}^3 / \text{m}^2$ より低く、より好ましくは1日当たり $2 \text{ cm}^3 / \text{m}^2$ より低く、さらにより好ましくは1日当たり約 $1 \text{ cm}^3 / \text{m}^2$ 以下である。材料はポリマーである場合がある。本発明で使用するための適したポリマーは、任意の熱可塑性ホモポリマーまたはコポリマーを含む。ポリマーの例には、これらに限定されないが、ポリエチレンテレフタレート（非配向PET、配向PETまたはPETG）、ポリエチレンナフタレート（PEN）、ポリエチレンナフタレートコポリマー（例えば、約10%と25%との比でPETとブレンドしたPEN）、ナイロン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリカーボネート、エチレンコポリマー（エチレン - 酢酸ビニル、エチレン - アクリル酸アルキルまたはメタクリレート、エチレンアクリル酸またはメタクリル酸、エチレン - アクリルまたはメタクリル酸イオノマーなど）、ポリアミド（ナイロン6、ナイロン66およびナイロン612など）、ポリブチレンテレフタレート、ポリトリメチレンテレフタレート、ポリ二塩化ビニリデン、ポリアクリルアミド、ポリアクリロニトリル、ポリ酢酸ビニル、ポリアクリル酸、ポリビニルメチルエーテル、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン - プロピレンコポリマー、ポリ（1 - ヘキセン）、ポリ（4 - メチル - 1 ペンテン）、ポリ（1 - ブテン）、ポリ（3 - メチル - 1 - ブテン）、ポリ（3 - フェニル - 1 - プロペン）、ポリ（ビニルシクロヘキサン）および本発明の目的を達成するための任意の他の適したポリマーが挙げられる。異なるポリマーのブレンドが用いられる場合もある。あるいは、ホイルのような材料または上記の材料の、ホイル例えばアルミホイルとの組合せが用いられる場合がある。

10

20

【0057】

二次包装は、酸素捕捉剤を含む。本明細書で用いられる「酸素捕捉剤」という用語は、取り込んだ酸素もしくは包装が封止された後に包装内部に漏れた酸素、もしくはシリンジ内のIg溶液から漏れた酸素と反応させもしくは組み合わせることによって閉じられた包装の内部から酸素を除去することができる材料もしくは化学化合物；または包装材料を通過して酸素のかん流を防止するもしくは減少させることができる材料もしくは化学化合物を意味する。

【0058】

酸素捕捉剤は、二次包装の内部に含むことができ、例えば小袋または他の多孔質容器に含まれる場合がある。あるいは、一次もしくは二次包装それ自体の材料に、または一次もしくは二次包装の表面上のコーティングとして、または上記のいずれかもしくはすべての組合せを取り入れることができる。例えば、酸素捕捉剤を、シリンジ、例えばMitsubishi Gas ChemicalのCOC多層シリンジ、のポリマー材料に取り入れることができる。1つの酸素捕捉剤または2つもしくはそれ以上の酸素捕捉剤の組合せが用いられる場合がある。

30

【0059】

活性な酸素捕捉剤の化学的機構に基づいて、酸素捕捉剤は以下の種類に分類され得る（M. L. Rooney、Active Food Packaging、Blackie Academic & Professional、第1版、1995）：

40

- 無機酸素捕捉剤、例えば金属粉末
- アスコルビン酸ベースの捕捉剤
- 酵素捕捉剤
- ポリマーベースの酸素捕捉剤

【0060】

例えば、酸素捕捉材料は、カルシウム、マグネシウム、スカンジウム、チタニウム、バナジウム、クロミウム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、銀、スズ、アルミニウム、アンチモン、ゲルマニウム、シリコン、鉛、カドミウム、ロジウム、それらの組合せから選択される酸素捕捉元素、および本発明の医薬製品の免疫グロブリンが有害な効果を受けないように、必要な場合、容器保存中に効率的に酸素を捕捉するために適した

50

任意の他の材料を含む場合がある。

【0061】

より好ましくは、酸素捕捉材料は、例えば、カルシウム、マグネシウム、チタニウム、バナジウム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、およびスズから選択される酸素捕捉元素を含む。これらの酸素捕捉元素は、酸化物および塩などの化合物中に、または酸素捕捉元素は、分子酸素と反応させることができるという条件で、他の元素と別な方法で組み合わせて、混合物として存在する場合がある、ということが理解される。少なくとも1つの酸素捕捉元素を含む金属合金が適している場合もある。

【0062】

本発明と一致する説明として、酸素を捕捉する包装の壁は、無機粉末および/または塩を取り入れることによって調製される場合がある。粉末は、還元鉄粉末などの、還元金属粉末である場合がある。

10

【0063】

本発明の好ましい一実施形態では、包装壁中の酸素捕捉剤は、ポリマー材料の酸素捕捉特性を触媒するための遷移金属塩と組み合わせられる。有用な触媒は、少なくとも2つの酸化状態の間を容易に相互転換することができる触媒を含む。Sheldon, R. A.; Kochi, J. K.; 「Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds」、Academic Press、New York 1981を参照されたい。

20

【0064】

ポリマーベースの酸素捕捉剤は、高分子、エチレン性不飽和炭化水素からなる。活性化工程は、多くの場合、ユーザが望む時に酸素捕捉を開始可能にする。ポリマーベースの酸素吸収体は、Mitsubishi Gas Chemical、Chevron Phillips、Southcorp Packaging、CryovacおよびHoneywellによって提供される。本発明によれば、ポリマーベースの捕捉剤が好ましい。

【0065】

ある特定の実施形態では、シリンジのヘッドスペースには気体がある。気体は、周囲空気と比較して、酸素含量が減少している場合がある。しかし本発明において、充填および閉栓前/間のヘッドスペースの酸素量を減少させなくても、Ig製剤に溶解した酸素濃度は、一般的に保存の間に減少するので、充填工程の直後に、 $200\text{ }\mu\text{mol/l}$ 以下の濃度になり、次いで、長期に及ぶ保存期間にわたって、好ましくは $175\text{ }\mu\text{mol/l}$ 以下、より好ましくは $150\text{ }\mu\text{mol/l}$ 以下、さらにより好ましくは $125\text{ }\mu\text{mol/l}$ 以下、および最も好ましくは $100\text{ }\mu\text{mol/l}$ 以下になる。Ig製剤が室温で保存された場合、長期保存するときの黄色がかった着色を、したがって有意に減少させることができる。

30

【0066】

気相の酸素含量を測定する方法は、当業者に公知である。例えば、酸素含量は、ヘッドスペース気体に含まれる他の構成要素の干渉を除外しながら、レーザー吸収分光法、特に、調節可能なダイオードレーザー吸収分光法によって測定することができる。具体的に、酸素含量は、蛍光の動的クエンチングを介した光ファイバーミニセンサによって酸素を測定する、PreSens (Precision Sensing GmbH)のMicroxTX3タイプのデバイスによって測定することができる。

40

【0067】

密閉包装の気体では、不活性ガスの含量は、包装を封止する時点で、80体積%超、好ましくは84体積%超、より好ましくは88体積%超、より好ましくは90体積%超、および最も好ましくは93体積%超であることがさらに好ましい。不活性ガスは、例えば窒素、アルゴン、他の希ガスまたはそれらの混合物である場合がある。入手可能性を考えると、窒素が用いられることが好ましい。このことには、捕捉剤により酸素が結合することによってブリスターが変形しないというさらなる長所がある。さらに、捕捉剤の寿命を延

50

ばす。

【 0 0 6 8 】

好ましい実施形態によれば、包装の気体はおおよそ大気圧である。しかし、包装内の圧力を下げること、すなわち封止前に包装内の気体を抜くことが有利な場合もある。

【 0 0 6 9 】

好ましい実施形態によれば、酸素捕捉剤の有無にかかわらず、不活性ガス処理下で封止された場合、密閉包装内の酸素含量は、封止後約 1 週で 1 % 酸素未満、好ましくは 0 . 5 % 未満、さらにより好ましくは約 0 . 2 % 以下である。酸素捕捉剤無しで 1 2 カ月後、不活性ガス処理下で封止された場合、密閉包装内の酸素含量は、8 % 酸素未満、好ましくは 6 % 酸素未満、より好ましくは 5 % 酸素未満、さらにより好ましくは約 4 % 酸素以下である。酸素捕捉剤有りで 1 2 カ月後、密閉包装内の酸素含量は、1 % 以下にとどまり、好ましくは 0 . 5 % 以下、より好ましくは 0 . 2 % 以下、最も好ましくは 0 . 1 % 酸素以下である。好ましくは、同じことを 1 8 カ月後、より好ましくは 2 4 カ月後、さらにより好ましくは 3 0 カ月後、最も好ましくは 3 6 カ月後またはそれより後に適用する。

10

【 0 0 7 0 】

二次包装は、透明であってもよくまたは不透明であってもよい。「不透明」という用語は、透過光量を制限する材料を指す。好ましくは、光量は少なくとも 5 0 %、より好ましくは少なくとも 6 0 %、さらにより好ましくは少なくとも 7 0 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、最も好ましくは少なくとも 9 5 % 減少する。特に、波長 2 5 0 nm から 7 9 0 nm の光が少なくとも 5 0 %、より好ましくは少なくとも 6 0 %、さらにより好ましくは少なくとも 7 0 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、最も好ましくは少なくとも 9 5 % 減少することが好ましい。

20

【 0 0 7 1 】

しかし、二次包装を破らずにユーザが製品の視覚的検査をできるので、透明な二次包装を使用することが好ましい場合がある。

【 0 0 7 2 】

外包装、例えば三次包装が用いられる場合もある。好ましくは、外包装は非透明である。好ましくは、適した包装が用いられ、その結果、製品は光から保護される。

【 0 0 7 3 】

治療的処置

30

本発明の医薬製品は、好ましくは、原発性または続発性免疫不全のような免疫不全障害の治療で使用される。

【 0 0 7 4 】

最も好ましくは、本発明の医薬製品で治療される障害は、先天性無ガンマグロブリン血症および低ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、重症複合免疫不全症、ならびに反復感染を伴う I g G サブクラス欠損症からなる群から選択される。

【 0 0 7 5 】

治療は、さらに重度の続発性低ガンマグロブリン血症および反復感染を伴うミエローマまたは慢性リンパ球性白血病の補充療法である場合がある。

【 0 0 7 6 】

40

本発明の製品は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス (S L E)、抗リン脂質症候群、免疫性血小板減少症 (I T P)、川崎病、ギラン・バレー症候群 (G B S)、多発性硬化症 (M S)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (C I D P)、多巣性運動ニューロパチー (M M N)、重症筋無力症 (M G)、水疱形成性皮膚疾患、強皮症、皮膚筋炎、多発性筋炎、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症候群と関連するアルツハイマー病、脳アミロイド血管症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症または血管性認知症のような自己免疫疾患およびある種の神経疾患の治療に用いられる場合もある。

【 0 0 7 7 】

医薬製品は静脈内にまたは皮下に投与可能であり、皮下に投与されることが好ましい。一実施形態では、免疫グロブリン溶液は、R . S . S h a p i r o (2 0 1 3、A n n a

50

l s o f A l l e r g y , A s t h m a & I m m u n o l o g y 1 1 1 (1) 5 1 ~ 5 6 頁) の総説に記載された、いわゆる「ラピッドプッシュ (r a p i d p u s h) 」技術によって投与される。前記技術によれば、患者が苦痛ではないほど迅速に S C I g を皮膚下に押し込むために (通常 1 から 2 c c / 分) 、シリンジおよび翼状針が用いられる。したがって、前記技術による投与は、通常 5 から 2 0 分の間かかるのみである。

【 0 0 7 8 】

患者に投与予定の用量は、治療予定の状態により、0 . 2 から 2 g / k g 体重の範囲である。用量は一般的に患者の個別の必要性に対して調整される。

【 0 0 7 9 】

用量は、薬物動態学的および臨床的応答ならびに血清 I g G トラフレベル (t r o u g h l e v e l) によって、各患者について個別に扱われることが必要な場合がある。以下のガイドラインは、免疫不全状態に適用される：皮下経路を用いた用量レジメンは、I g G の維持されたレベルを達成するべきである。少なくとも 0 . 2 から 0 . 5 g / k g (1 . 0 から 2 . 5 m l / k g) 体重の負荷用量が必要とされる場合がある。このことは、数日にわたって分けることが必要な場合がある。定常状態の I g G レベルに到達した後、維持量は、0 . 4 から 0 . 8 g / k g (2 . 0 から 4 . 0 m l / k g) 体重程度の累積月間用量に達するまで、間隔をおいて反復して投与される。

【 0 0 8 0 】

患者の臨床的応答と併せて、トラフレベルは測定され、評価されるべきである。臨床的応答 (例えば感染率) によって、用量および / または用量間隔の調整は、より高いトラフレベルを目指すために考慮される場合がある。

【 0 0 8 1 】

自己免疫または神経学的状態の治療に関して、用量は通常より高い。熟練した医師は通常、治療に対する患者の応答にしたがって用量を調整する。

【 実施例 】

【 0 0 8 2 】

I g P r o 2 0 (商品名 H i z e n t r a) は、プロリン (2 5 0 m M) およびポリソルベート 8 0 中に p H 4 . 8 で製剤化された、2 0 % ポリクロール I g G 溶液である。通常、ガラスバイアルで提供される。保存中の変色を軽減するために、バイアルは一般的に充填および閉栓手順の間、窒素を供給される。さらに、バイアルは光から保護されて保存される。タンパク質溶液の変色は最も敏感であり、I g P r o 2 0 の保存可能期間の限定因子である。

【 0 0 8 3 】

I g P r o 2 0 が C O C / C O P のすぐに使えるシリンジ内でも安定であり得るかどうか評価された。

【 0 0 8 4 】

C O C / C O P シリンジは、気体および水蒸気に対するある種の透過性を有する。これらの理由のために、異なる閉栓および (二次) 包装の代替物が試験された：位置決めチューブ (S e t z r o h r) 付きの真空閉栓および「伝統的な」閉栓。

【 実施例 1 】

【 0 0 8 5 】

ポリマーシリンジ内における I g P r o 2 0 の長期安定性：さまざまなシリンジおよびさまざまな閉栓技術の比較

【 0 0 8 6 】

シリンジ (1 0 m l) を 4 つの異なる製造業社：S c h o t t 、B e c t o n D i c k i n s o n 、T e r m o および D a i k y o から得た。クリーンベンチ内で蠕動ポンプを用いて、シリンジに I g P r o 2 0 を充填した。あるいは、閉栓は B a u s c h + S t r o e b e l の半自動 S V P 1 0 0 閉栓装置を用いて行った。

【 0 0 8 7 】

充填および閉栓後、シリンジを光から保護し二次包装無しで保存し、または S w i s s

10

20

30

40

50

packの気密のアルミニウム多層ホイルで包装した。気密のアルミニウム多層ホイル内にブリストーとしたシリンジをさらに2群に分けた：酸化鉄ベースの酸素捕捉剤の有り無し両方で包装し、別の1群のシリンジは、ポリマーベースの酸素捕捉剤と共に保存した。

【0088】

続いて、常温および加速温度 (accelerated temperature) における溶液の安定性を評価するために、シリンジを20 および37 で保存した。1、2、3、6、9、12、18、24、30および36カ月後に、サンプルを採取し分析した。

【0089】

当業者に周知の標準の妥当な方法で、すべてのパラメータを測定した。

10

【0090】

解析したパラメータ：

変色：350 / 500 nmにおけるUV / VIS吸光度測定：変色を検出するために製品の吸光度を測定する測光法。色に特異的な波長 (350 nm) と対照波長 (500 nm) の間の吸光度の違いによって、色の強度を測定した。濁度、非黄色吸収および乳白光を相殺するために、対照波長の吸光度を差し引いた。最終結果は、色の強度についての結論を認めた。

【0091】

分子サイズ分布：サイズ排除HPLC、欧州薬局方2.2.46「Chromatographic separation techniques」、欧州薬局方2.2.30「Size exclusion chromatography」、欧州薬局方0918「Human Normal Immunoglobulin」、および欧州薬局方0255「Human Albumin Solution」にしたがって実行した。

20

【0092】

密度：欧州薬局方2.2.5「Relative Density」および米国薬局方メソッド<841>「Specific Gravity」に記載のデジタルデンシトメータ。

【0093】

pH：欧州薬局方2.2.3「Potentiometric Determination of pH」、欧州薬局方0918「Human Immunoglobulin」および欧州薬局方0255「Human Albumin Solution」に記載の1%タンパク質溶液のpH。

30

【0094】

Fc機能：欧州薬局方2.7.9「Test for Fc-function in Immunoglobulin」に記載のヒト赤血球試験 (補体媒介性溶血)：簡潔に言えば、O型のヒト赤血球を風疹抗原でコーティングした。試験予定の免疫グロブリンサンプルを添加し、混合物をインキュベートした。モルモット補体の添加後、細胞表面の抗原-抗体複合体による補体活性化を介して、赤血球の溶解を誘導した。溶血の反応速度論を、時間依存性の541 nm吸収として測光学的に測定し、BRPヒトの正常な免疫グロブリン標準に対して評価された対照免疫グロブリン製剤に対して比較した。

40

【0095】

プレカリクレイン活性化因子 (PKA)：試験は、欧州薬局方2.6.15「Prekallikrein Activator」に記載のカリクレイン活性の定量に基づいた。プレカリクレイン活性化因子 (PKA) は、プレカリクレイン (PK) をカリクレインに活性化し、次いで加水分解によってH-D-プロリル-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-p-ニトロアニリド二塩酸塩をp-ニトロアニリン (pNA) に変換した。p-ニトロアニリンの増加を、405 nmで測光学的に測定した。

【0096】

抗補体活性 (ACA)：抗補体活性は、感作されたヒツジ赤血球および補体供給源としてヒト血清 (ACA HS) を用いて、溶血システムで測定された。10 mg / mlの特

50

定の体積の免疫グロブリン溶液を、特定の体積の補体と共にインキュベートした。次いで、遊離の補体を、感作されたヒツジ赤血球を用いた溶血システムで滴定した。抗補体活性を、補体消費と補体対照消費との比として算出した。

【 0 0 9 7 】

抗ストレプトリジンO抗体含量：抗ストレプトリジンO抗体（A S L - O）含量は比濁法によって測定した。簡潔に言えば、抗ストレプトリジンO抗体を含むサンプルと混合した場合、ストレプトリジンOでコーティングしたポリスチレン粒子は凝集した。キュベットを通過した赤外線高性能光ダイオードの光束は、凝集物上で散乱した。散乱光を光検出器のレンズシステムで測定した。

【 0 0 9 8 】

B型肝炎抗体力価（H B s）：抗H B sの定量的測定試験は、市販の、サンドイッチ原理に基づいた1工程の固相酵素イムノアッセイ（E I A）である。

アルミニウム含量、ポリソルベート80およびプロリン濃度、タンパク質純度のような他の非安定性感度パラメータも測定した。

【 0 0 9 9 】

結果：

分子サイズ分布、密度、p H、F c機能、P K A、抗ストレプトリジンOおよびH B sの因子について、バイアルまたはポリマーシリンジに充填したI g P r o 2 0の間に（閉栓技術および二次包装から独立して）、関連のある違いは検出されなかった。

【 0 1 0 0 】

結果を図1から4に示す。本実験で試験した異なるシリンジの間に、有意な違いは観察されなかった。保存時間が長くなるにしたがって、対照ガラスバイアル（すなわち、不活性ガス処理で充填および閉栓したガラスバイアル）中に保存したI g P r o 2 0溶液は、350nm / 500nmの吸光度で測定すると、二次包装無しでシリンジ内に保存したI g P r o 2 0よりわずかに変色が少ないことがわかる（図3を参照）。しかし、驚くべきことに、シリンジを酸素捕捉剤と共に封止された二次包装で包装した場合、対照のガラスバイアルよりI g P r o 2 0の変色が有意に減少した（図4）。

【 0 1 0 1 】

同様の結果がA C Aについても得られた。二次包装無しで暗所に保存した場合、時間経過に伴って、シリンジに充填したI g P r o 2 0は、対照のガラスバイアルのI g P r o 2 0よりがわずかに高いA C Aを示した（図1を参照）。しかし、驚くべきことに、酸素捕捉剤と共に封止された二次包装で保存した場合、シリンジ内のI g P r o 2 0溶液は、対照のガラスバイアル内で保存したI g P r o 2 0より長い保存後、有意に低いA C Aを示した（図2を参照）。

【 0 1 0 2 】

閉栓技術：

二次包装無しで保存したシリンジについては、閉栓技術は重要ではないことがわかった。用いられた閉栓技術にかかわらず、サンプル間で350nm / 500nmの吸光度に有意な違いは観察されなかった。

二次包装で封止し酸素捕捉剤と共に保存したシリンジについては、閉栓技術も関連がないことがわかった。用いられた閉栓技術にかかわらず、350nm / 500nmの吸光度に有意な違いは見られなかった。

C O C / C O Pシリンジに充填され酸素捕捉剤無しでプリスターとしたI g P r o 2 0の変色は真空技術を用いて閉栓したシリンジより若干はっきりしない場合があったが、差は製品の保存可能期間に関連がないと判断された。

【 0 1 0 3 】

閉栓技術はA C Aに影響を及ぼさなかった。

【 実施例 2 】

【 0 1 0 4 】

包装の間の不活性ガス処理

10

20

30

40

50

【 0 1 0 5 】

本発明者らは、充填および閉栓の間のガラスバイアルの不活性ガス処理が、ガラスバイアル内の I g P r o 2 0 の安定性に有益な効果を有することを以前に見出した (W O 2 0 1 1 / 1 0 4 3 1 5 を参照)。本発明者らは、酸素捕捉剤での二次包装が、ポリマーシリンジ内の I g P r o 2 0 の保存に有利であることを見出したので、本発明者らは、包装工程の間に不活性ガス処理を加えることによって、保存安定性をさらに改善することができるかどうかを研究することを望んでいた。

【 0 1 0 6 】

一連の 5 m l シリンジ (S c h o t t より入手) を O p t i m a の大規模な充填ラインで、無菌で充填した。閉栓は伝統的に位置決めチューブ (「 S e t z r o h r 」) で生じさせていた。視覚的検査後、高度酸素密閉プラスチックブリスター (S u d p a c k V e r p a c k u n g e n) に、不活性ガス処理 (窒素) の有り無し両方、酸素捕捉剤の有り無し両方でシリンジを包装した。酸素捕捉剤を S t a n d a (A T C O) および M i t s u b i s h i G a s C h e m i c a l (A g e l e s s) から入手した。

【 0 1 0 7 】

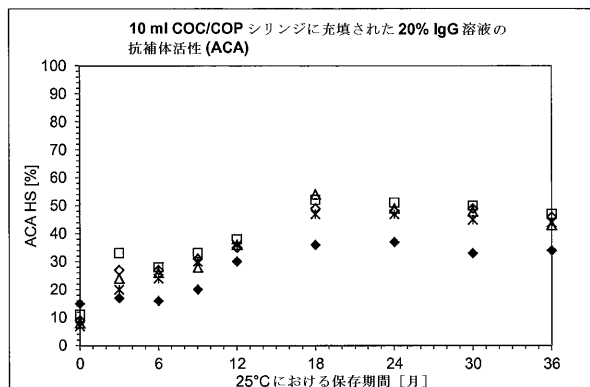
実施例 1 と同一のパラメータを試験した。

【 0 1 0 8 】

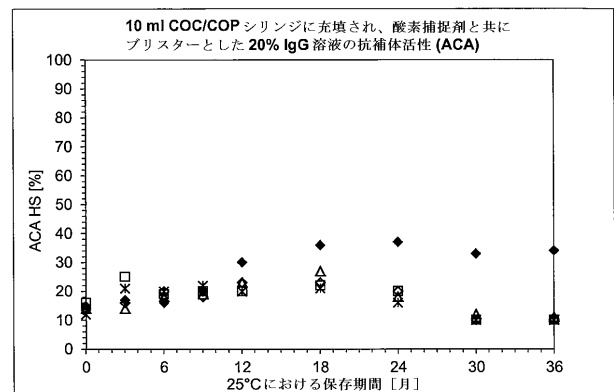
結果：

変色および A C A、したがって製品の保存可能期間に対する酸素捕捉剤の好ましい影響が確認された。ブリスター化の間の不活性ガス処理は、酸素捕捉剤が包装に含まれた場合、さらに有益な効果がないことが示された。しかし、不活性ガス処理は、それでもポリマーシリンジ内の I g P r o 2 0 の長期安定性に必要とされる酸素捕捉剤の量を制限するために有用であろう。

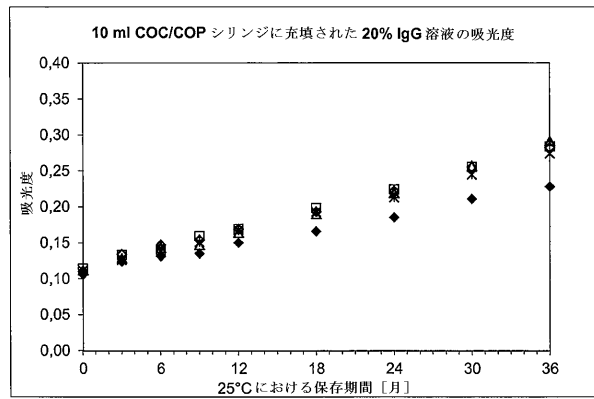
【 図 1 】



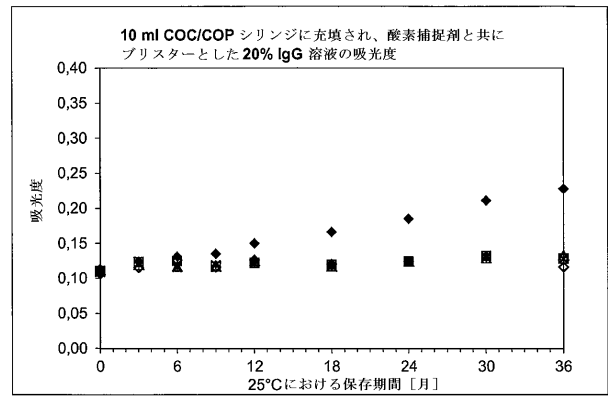
【 図 2 】



【図 3】



【図 4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/078482

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K39/395 A61M5/178 C07K1/00 C07K16/00 ADD.		
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 A61M C07K		
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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 995 213 A1 (LFB BIOTECHNOLOGIES [FR]) 14 March 2014 (2014-03-14) page 21, line 21 - page 23, line 31 -----	1-23
Y	GB 2 471 726 A (OVAL MEDICAL TECHNOLOGIES LTD [GB]) 12 January 2011 (2011-01-12) claims 1-26 -----	1-23
Y	WO 2014/140097 A1 (BECTON DICKINSON FRANCE SAS [FR]) 18 September 2014 (2014-09-18) claims 1-41 -----	1-23
Y	WO 03/039632 A2 (MERIDIAN MEDICAL TECHNOLOGIES [US]) 15 May 2003 (2003-05-15) claims 1-60 -----	1-23
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
2 February 2016		22/02/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cilensek, Zoran

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/078482

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2012/151247 A2 (MILLENNIUM PHARM INC [US]; DILUZIO WILLOW [US]; NGUYEN PHUONG M [US];) 8 November 2012 (2012-11-08) claims 1-63; examples 10-12 -----	1-23
A	Gregory A Sacha ET AL: "7th Annual Pre-Filled Syringes Forum", 19 May 2014 (2014-05-19), XP055168850, Retrieved from the Internet: URL:http://www.pharmaedresources.com/broch ures/PreFilledMay2014.pdf [retrieved on 2015-02-10] page 2, right-hand column -----	1-23
A	EP 2 361 636 A1 (CSL BEHRING AG [CH]) 31 August 2011 (2011-08-31) the whole document -----	1-23
A	WO 2014/140095 A1 (BECTON DICKINSON FRANCE SAS [FR]) 18 September 2014 (2014-09-18) the whole document -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/078482

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2995213	A1	14-03-2014	AU 2013316910 A1	26-03-2015
			CA 2884467 A1	20-03-2014
			CN 104812412 A	29-07-2015
			EP 2895193 A1	22-07-2015
			FR 2995213 A1	14-03-2014
			JP 2015533804 A	26-11-2015
			KR 20150058308 A	28-05-2015
			TW 201424785 A	01-07-2014
			US 2015224264 A1	13-08-2015
			WO 2014041307 A1	20-03-2014
GB 2471726	A	12-01-2011	AU 2010270005 A1	02-02-2012
			CA 2804580 A1	13-01-2011
			CN 102470212 A	23-05-2012
			EP 2451505 A1	16-05-2012
			GB 2471726 A	12-01-2011
			JP 2012532638 A	20-12-2012
			KR 20120041216 A	30-04-2012
			US 2012143144 A1	07-06-2012
			WO 2011004137 A1	13-01-2011
WO 2014140097	A1	18-09-2014	AU 2014230836 A1	10-09-2015
			CA 2902346 A1	18-09-2014
			CN 104528165 A	22-04-2015
			CN 204798475 U	25-11-2015
			EP 2968729 A1	20-01-2016
			US 2014262883 A1	18-09-2014
			WO 2014140097 A1	18-09-2014
WO 03039632	A2	15-05-2003	AU 2002348148 B2	10-07-2008
			AU 2008200344 A1	14-02-2008
			CA 2465436 A1	15-05-2003
			CN 1607968 A	20-04-2005
			EP 1455864 A2	15-09-2004
			JP 2005508231 A	31-03-2005
			KR 20050042210 A	06-05-2005
			MX PA04004162 A	25-01-2005
			US 2003106824 A1	12-06-2003
			US 2010174268 A1	08-07-2010
			WO 03039632 A2	15-05-2003
WO 2012151247	A2	08-11-2012	AR 086238 A1	27-11-2013
			AU 2012250872 A1	21-11-2013
			CA 2834900 A1	08-11-2012
			CN 103533959 A	22-01-2014
			CO 6801648 A2	29-11-2013
			CR 20130556 A	05-03-2014
			DO P2013000252 A	31-12-2013
			EA 201391613 A1	30-07-2014
			EP 2704742 A2	12-03-2014
			JP 2014515763 A	03-07-2014
			KR 20140145952 A	24-12-2014
			NZ 617340 A	24-12-2015
			PE 16722014 A1	26-11-2014
			SG 194730 A1	30-12-2013
			TW 201300128 A	01-01-2013
			US 2014341885 A1	20-11-2014
			UY 34054 A	30-11-2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/078482

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2012151247 A2	08-11-2012
EP 2361636	A1 31-08-2011	AU 2011219828 A1	06-09-2012
		CA 2790978 A1	01-09-2011
		CN 102917732 A	06-02-2013
		EP 2361636 A1	31-08-2011
		EP 2538975 A2	02-01-2013
		JP 2013520469 A	06-06-2013
		KR 20130036208 A	11-04-2013
		US 2013017191 A1	17-01-2013
		WO 2011104315 A2	01-09-2011
WO 2014140095	A1 18-09-2014	AU 2014230834 A1	10-09-2015
		CA 2902343 A1	18-09-2014
		CN 104042565 A	17-09-2014
		EP 2968132 A1	20-01-2016
		US 2014275144 A1	18-09-2014
		US 2015246036 A1	03-09-2015
		WO 2014140095 A1	18-09-2014

フロントページの続き

(81)指定国 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, 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, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

F ターム(参考) 4C066 AA07 BB01 CC01 DD11 FF01 FF05
4C076 AA11 BB13 BB16 CC01 CC07 DD61Q
4C085 AA13 BB36 GG02 GG03 GG04