【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和3年4月8日(2021.4.8)

【公表番号】特表2020-511443(P2020-511443A)
【公表日】令和2年4月16日(2020.4.16)
【年通号数】公開・登録公報2020-015
【出願番号】特願2019-548458(P2019-548458)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　19/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　17/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　1/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　27/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　19/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　17/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/08　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/18　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/20　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/12　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/02　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/34　(2017.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｎ
Ａ６１Ｐ　19/02
Ａ６１Ｐ　29/00　１０１
Ａ６１Ｐ　17/06
Ａ６１Ｐ　1/04
Ａ６１Ｐ　27/02
Ａ６１Ｐ　29/00
Ａ６１Ｐ　19/00
Ａ６１Ｐ　17/00
Ａ６１Ｋ　9/08
Ａ６１Ｋ　47/18
Ａ６１Ｋ　47/20
Ａ６１Ｋ　47/10
Ａ６１Ｋ　47/12
Ａ６１Ｋ　47/02
Ａ６１Ｋ　47/34

【手続補正書】
【提出日】令和3年2月17日(2021.2.17)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１８５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１８５】

結果は、下記表5に示している。この製剤は、30℃で4週間の貯蔵後、目視評価試験に合格し、高分子量種の非常に小さい増加のみが、同じ期間に認められた。IEX-HPLCは、30℃で4週間の貯蔵後、主要ピークのおよそ7％の減少を示した。

表5. 30℃で4週間の貯蔵後の選択された製剤の安定性。物理安定性は、％HMWS増加及び目視評価により評価した。化学安定性は、IEX-HPLCクロマトグラム上の％主要ピークの減少として表した。合格＝目視可能な粒子を含まない事実上透明な溶液；合格(-)＝非常に少数の小さい粒子；不合格＝著しい数の粒子

【表９】

	目視評価 (2週目)	目視評価 (4週目)	%HMWSの増加 (2週目)	%HMWSの増加 (4週目)	%IEX-HPLC主要ピークの減少 (2週目)	%IEX-HPLC主要ピークの減少 (2週目)
製剤 A	合格	合格	0.06	0.1	2.42	7.37

（実施例5－選択された製剤の安定性試験）

追加の本発明の製剤(製剤B)を調製し、且つその安定性を、2～8℃、25℃及び30℃で試験した。この製剤は、先に説明された超遠心分離プロセスにより調製し、且つ100mg/mlアダリムマブを含んだ。一旦調製した製剤は、シリンジ(ヘッドスペースなしで0.5ml充填)へ移した。アダリムマブの安定性は、充填済みのシリンジ中で、2～8℃、25℃及び30℃で最大26週間の貯蔵の後に、目視評価、SEC(高分子量種(HMWS)及び低分子量種(LMWS)の評価)、及びIEX-HPLC(脱アミド化された種、酸化された種及び他の不純物の評価)により評価した。製剤の安定性は、市販のアダリムマブ製品(Humira(登録商標)、100mg/ml)(製剤C)の安定性と比較した。加えて、更なる比較を可能にするために、この製剤の安定性を、賦形剤及びpHに関して市販のHumira(登録商標)(100mg/ml)製品のものと同一であるが、本発明の製剤において使用したものと同じアダリムマブ活性成分を含有する組成物(製剤D)と比較した。全ての製剤の安定性は、充填済みのシリンジ(0.5ml充填)において試験した。試験した製剤の組成は、表6に示している。

結果は、表7(2～8℃)、表8(25℃)及び表9(30℃)に示している。市販のHumira(登録商標)(100mg/ml)製品(製剤C)の出発の不純物の値は、本発明の製剤において使用したものと同じアダリムマブ活性成分を使用し調製した同一組成の製品(製剤D)において認められるものとは、わずかに異なった。しかし、不純物増加のその後の傾向は、これら2種の製剤間で同等であった。本発明の製剤(製剤B)は、製剤C及びDと比べ、HMWS形成のより遅い割合を示したのに対し、製剤C及びDの化学安定性と、同等の化学安定性(すなわち、脱アミノ化種、酸化種及び他の種の増加)を有した。

表6. 発明の製剤の組成

【表１０】

製剤	酢酸 (mM)	メチオニン (mM)	アルギニン (mM)	グリセロール (mM)	マンニトール (mM)	ポリソルベート 80 (mg/ml)	ポリソルベート 20 (mg/ml)	pH
B	8	30	60	130			1	5.2
C	市販のHumira(登録商標)(100mg/ml)製品							
D					230	1		5.2

表7. 最大26週間の2～8℃での貯蔵後の製剤B-Dの安定性

【表１１】

	0 週間	4 週間	8 週間	13 週間	26 週間
製剤 B					
目視評価	合格	合格	合格	合格	合格
HMWS (%)	0.38	0.37	0.39	0.40	0.43
LMWS (%)	1.65	1.81	1.90	1.96	1.95
脱アミド種 (%)	18.29	18.32	18.34	18.68	18.71
酸化種 (%)	3.01	2.99	3.05	3.04	2.98
他の不純物 (%)	1.21	1.29	1.07	1.27	1.25
製剤 C					
目視評価	合格	合格	合格	合格	合格
HMWS (%)	0.45	0.49	0.51	0.53	0.53
LMWS (%)	2.02	2.12	2.35	2.21	2.31
脱アミド種 (%)	16.98	16.99	17.12	17.50	17.65
酸化種 (%)	3.15	3.30	3.11	3.09	3.03
他の不純物 (%)	1.26	1.38	1.28	1.27	1.47
製剤 D					
目視評価	合格	合格	合格	合格	合格
HMWS (%)	0.40	0.45	0.45	0.50	0.52
LMWS (%)	1.59	1.78	1.97	1.86	2.02
脱アミド種 (%)	18.41	18.02	18.10	18.86	18.74
酸化種 (%)	3.01	3.21	2.98	3.03	3.05
他の不純物 (%)	1.21	1.35	1.19	1.17	1.24

表8. 最大26週間の25℃での貯蔵後の製剤B-Dの安定性

【表１２】

	0 週間	4 週間	8 週間	13 週間	26 週間
製剤 B					
目視評価	合格	合格	合格	合格	合格
HMWS (%)	0.38	0.43	0.54	0.56	0.63
LMWS (%)	1.65	2.24	2.70	3.05	4.22
脱アミド種 (%)	18.29	19.70	21.92	26.50	32.23
酸化種 (%)	3.01	3.67	4.01	4.20	5.38
他の不純物 (%)	1.21	1.35	1.37	1.94	2.39
製剤 C					
目視評価	合格	合格	合格	合格	合格
HMWS (%)	0.45	0.54	0.60	0.68	0.81
LMWS (%)	2.02	2.59	3.06	3.53	4.88
脱アミド種 (%)	16.98	19.03	21.37	25.69	31.96
酸化種 (%)	3.15	4.01	4.48	5.01	6.09
他の不純物 (%)	1.26	1.69	1.72	2.20	2.85
製剤 D					
目視評価	合格	合格	合格	合格	合格
HMWS (%)	0.40	0.55	0.62	0.76	1.03
LMWS (%)	1.59	2.04	2.68	2.90	3.99
脱アミド種 (%)	18.41	20.31	22.96	27.77	34.73
酸化種 (%)	3.01	3.68	4.04	4.28	5.20
他の不純物 (%)	1.21	1.45	1.58	2.07	2.64

表9. 最大26週間の30℃での貯蔵後の製剤B-Dの安定性

【表１３】

	0 週間	4 週間	8 週間	13 週間	26 週間
製剤 B					
目視評価	合格	合格	合格	合格	合格
HMWS (%)	0.38	0.48	0.54	0.56	0.63
LMWS (%)	1.65	2.61	3.41	4.15	6.06
脱アミド種 (%)	18.29	21.83	26.54	33.2	43.6
酸化種 (%)	3.01	4.31	4.96	5.44	6.54
他の不純物 (%)	1.21	1.71	1.68	2.36	2.88
製剤 C					
目視評価	合格	合格	合格	合格	合格
HMWS (%)	0.45	0.60	0.71	0.84	0.99
LMWS (%)	2.02	2.96	3.98	4.77	6.90
脱アミド種 (%)	16.98	21.18	25.57	32.52	42.37
酸化種 (%)	3.15	4.69	5.52	6.19	7.24
他の不純物 (%)	1.26	2.01	2.61	3.28	3.02
製剤 D					
目視評価	合格	合格	合格	合格	合格
HMWS (%)	0.40	0.62	0.76	1.03	1.49
LMWS (%)	1.59	2.45	3.34	3.94	5.75
脱アミド種 (%)	18.41	22.80	27.89	35.50	46.43
酸化種 (%)	3.01	4.34	4.88	5.25	6.12
他の不純物 (%)	1.21	1.79	2.49	2.65	3.83

（略号）
HMWS－高分子量種
IEX-HPLC－イオン交換クロマトグラフィー
SEC－サイズ排除クロマトグラフィー
TFF－タンジェンシャルフロー濾過

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。
（態様１）
液体医薬組成物であって：
(a)アダリムマブ；
(b)アルギニン；
(c)メチオニン；及び
(d)C2-C6 ポリオール：を含有する、液体医薬組成物。
（態様２）
前記ポリオールが、C2-C4ポリオール、好適にはグリセロールである、態様1記載の液体医薬組成物。
（態様３）
前記組成物が、緩衝系、好適には酢酸緩衝系、好適には塩化ナトリウムを生成せずに形成された酢酸緩衝系、好適には大量の酢酸の塩基化により形成された酢酸緩衝系を更に含有する、態様1又は2記載の液体医薬組成物。
（態様４）
アダリムマブ25～125mg/mlを含有する、態様1～3のいずれか一項記載の液体医薬組成物。
（態様５）
前記組成物が、等張化剤を含まない、実質的に含まない、又は最大でも40mMを含み、ここで好適には等張化剤が、塩化ナトリウムである、態様1～4のいずれか一項記載の液体医薬組成物。
（態様６）
前記組成物が：

(a)アダリムマブ；
(b)アルギニン；
(c)メチオニン；
(d)C2-C6ポリオール；
(e)緩衝系；及び
(f)界面活性剤：を含有し、ここで該組成物が、pH4.0～6.0を有する、態様1記載の液体医薬組成物。
（態様７）
前記組成物が：
(a)アダリムマブ；
(b)アルギニン；
(c)メチオニン；
(d)C2-C4ポリオール；
(e)酢酸緩衝系；
(f)塩化ナトリウム；及び
(g)非イオン性界面活性剤：を含有し、ここで該組成物が、pH4.8～5.2を有する、態様6記載の液体医薬組成物。
（態様８）
前記組成物が：
(a)アダリムマブ；
(b)アルギニン；
(c)メチオニン；
(d)C2-C4ポリオール；
(e)酢酸緩衝系；及び
(f)非イオン性界面活性剤：を含有し、ここで該組成物が、pH4.9～5.4を有し、且つ該組成物が、塩化ナトリウムを含まないか又は実質的に含まない、態様6記載の液体医薬組成物。
（態様９）
前記組成物が：
(a)25～125mg/mlのアダリムマブ；
(b)50～70mMのL-アルギニン；
(c)20～40mMのL-メチオニン；
(d)100～150mMのグリセロール又はプロピレングリコール；
(e)5～10mMの酢酸緩衝系、好ましくは酢酸ナトリウム緩衝液；
(f)20～40mMの塩化ナトリウム；及び
(g)0.5～2mg/mlのポリソルベート20又はポロキサマー188：からなり、ここで該組成物が、pH4.8～5.2を有するか、あるいは
(a)25～125mg/mlのアダリムマブ；
(b)50～70mMのL-アルギニン；
(c)20～40mMのL-メチオニン；
(d)100～150mMのグリセロール又はプロピレングリコール；
(e)5～10mMの酢酸緩衝系、好適には酢酸ナトリウム緩衝液；及び
(f)0.5～2mg/mlのポリソルベート20又はポロキサマー188：からなり、ここで該組成物が、pH5.0～5.4を有する、態様6記載の液体医薬組成物。
（態様１０）
前記組成物が：
(a)100mg/mlのアダリムマブ；
(b)60mMのL-アルギニン；
(c)30mMのL-メチオニン；
(d)130mMのグリセロール又はプロピレングリコール；

(e)8mMの酢酸緩衝系、好ましくは酢酸ナトリウム緩衝液；
(f)30mMの塩化ナトリウム；及び
(g)1mg/mlのポリソルベート20又はポロキサマー188：からなり、ここで該組成物が、pH 5.0(好適には±0.3)を有するか、あるいは
(a)100mg/mlのアダリムマブ；
(b)60mMのL-アルギニン；
(c)30mMのL-メチオニン；
(d)130mMのグリセロール又はプロピレングリコール；
(e)8mMの酢酸緩衝系、好ましくは酢酸ナトリウム緩衝液；及び
(f)1mg/mlのポリソルベート20又はポロキサマー188：からなり、ここで該組成物が、pH 5.2(好適には±0.3)を有する、態様6記載の液体医薬組成物。
（態様１１）
態様1～10のいずれか一項記載の液体医薬組成物を含む、薬物送達装置。
（態様１２）
疾患又は障害の治療における使用のための、態様1～10のいずれか一項記載の液体医薬組成物。
（態様１３）
関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、汗腺膿瘍、ブドウ膜炎及び／又は若年性特発性関節炎の治療における使用のための、態様1～10のいずれか一項記載の液体医薬組成物。
（態様１４）
方法が、アダリムマブ、アルギニン、メチオニン及びC2-C6ポリオールを一緒に混合することを含む、液体医薬組成物の製造方法。
（態様１５）
態様1～10のいずれか一項記載の液体医薬組成物をフリーズドライすることにより入手可能な固形組成物。