(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-516298
(P2025-516298A)
(43)公表日　令和7年5月27日(2025.5.27)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｕ	４Ｃ０６６
Ａ６１Ｋ	*47/10 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	ＤＺＮＡ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*47/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*47/22 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	*47/26 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全70頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-564817(P2024-564817)
(86)(22)出願日　令和5年5月2日(2023.5.2)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月29日(2024.11.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/020660
(87)国際公開番号　WO2023/215267
(87)国際公開日　令和5年11月9日(2023.11.9)
(31)優先権主張番号　63/337,532
(32)優先日　令和4年5月2日(2022.5.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人　597160510
リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
ＲＥＧＥＮＥＲＯＮ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国１０５９１－６７０７ニューヨーク州タリータウン、オールド・ソー・ミル・リバー・ロード７７７番
(74)代理人　100127926
弁理士　結田　純次
(74)代理人　100216105
弁理士　守安　智
(72)発明者　シャオリン・タン
アメリカ合衆国ニューヨーク州１０５９１．タリータウン．オールド・ソー・ミ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗インターロイキン－４受容体（ＩＬ－４Ｒ）抗体製剤

(57)【要約】
ヒトインターロイキン－４受容体アルファ（ｈＩＬ－４Ｒα）に特異的に結合する抗体を含む医薬製剤が、提供される。製剤は、抗ＩＬ－４Ｒα抗体に加えて、一つまたは複数の緩衝液、少なくとも一つのアミノ酸、少なくとも一つの糖、およびポリエチレングリコールまたはポロクサマーを含む界面活性剤を含み得る。一態様では、医薬製剤は、リパーゼの存在下で、明らかな肉眼では不可視の粒子形成を有さず、保管中、ならびに熱および他の物理的ストレスに供された後、かなりの程度の抗体安定性を示す。
【選択図】図１

(≥10μm)　#/Container by microscopic method

5°C,	PEG 3350 Conc. (w/v)			Poloxamer 188 Conc. (w/v)		
Months	0.02%	0.04%	0.1%	0.02%	0.04%	0.1%
6	15	38	99	36	34	84
12	23	61	36	42	25	34
18	25	42	38	86	40	114
24	61	103	57	91	105	143
36	25	17	38	32	19	67

(≥25μm)　#/Container by microscopic method

5°C,	PEG 3350 Conc. (w/v)			Poloxamer 188 Conc. (w/v)		
Months	0.02%	0.04%	0.1%	0.02%	0.04%	0.1%
6	0	11	42	17	2	19
12	6	19	11	17	8	4
18	8	6	11	21	4	30
24	8	13	11	11	15	15
36	15	0	6	2	4	17

FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
安定な液体医薬製剤であって、
（ｉ）ヒトインターロイキン－４受容体アルファ（ｈＩＬ－４Ｒα）に特異的に結合するヒト抗体、
（ｉｉ）一つまたは複数の緩衝液、
（ｉｉｉ）熱安定剤、
（ｉｖ）粘度調整剤、および
（ｖ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のポリエチレングリコールまたはポロクサマーを含む界面活性剤を含み、
前記製剤が、５．７～６．１のｐＨを有する、安定な液体医薬製剤。
【請求項２】
前記抗体が、それぞれ、配列番号３、４、および５のアミノ酸配列を含む相補性決定領域ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）、ならびにそれぞれ、配列番号６、７、および８のアミノ酸配列を含む相補性決定領域ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、請求項１に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項３】
前記抗体が、配列番号１のアミノ酸配列を含むＨＣＶＲ、および配列番号２のアミノ酸配列を含むＬＣＶＲを含む、請求項２に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項４】
前記抗体が、ヒトＩｇＧ重鎖定常領域を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項５】
前記重鎖定常領域が、アイソタイプＩｇＧ１のものである、請求項４に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項６】
前記重鎖定常領域が、アイソタイプＩｇＧ４のものである、請求項４に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項７】
前記抗体が、配列番号９のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号１０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項８】
前記界面活性剤が、ポリエチレングリコールである、請求項１～７のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項９】
前記ポリエチレングリコールが、ＰＥＧ３３５０である、請求項８に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項１０】
前記界面活性剤が、ポロクサマーである、請求項１～７のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項１１】
前記ポロクサマーが、ポロクサマー１８８である、請求項１０に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項１２】
前記緩衝液が、酢酸塩緩衝液および／またはヒスチジン緩衝液を含む、請求項１～１１のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項１３】
前記緩衝液が、１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩を含む、請求項１２に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項１４】
前記酢酸塩が、１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度で存在する、請求項１３に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項１５】
前記緩衝液が、１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジンを含む、請求項１２に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項１６】
前記ヒスチジンが、２０ｍＭ±２ｍＭの濃度で存在する、請求項１５に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項１７】
前記熱安定剤が、２．５％ｗ／ｖ～７．５％ｗ／ｖの濃度のスクロースである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項１８】
前記スクロースが、５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度で存在する、請求項１７に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項１９】
前記粘度調整剤が、２０ｍＭ～８０ｍＭの濃度のアルギニンである、請求項１～１８のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項２０】
前記アルギニンが、２５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度で存在する、請求項１９に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項２１】
前記アルギニンが、５０ｍＭ±２．５ｍＭの濃度で存在する、請求項１９に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項２２】
前記アルギニンが、７５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度で存在する、請求項１９に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項２３】
前記抗体が、最大２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する、請求項１～２２のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項２４】
前記抗体が、１００ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する、請求項１～２３のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項２５】
前記抗体が、１５０ｍｇ／ｍＬ±１５ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する、請求項２４に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項２６】
前記抗体が、１７５ｍｇ／ｍＬ±１５ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する、請求項２４に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項２７】
安定な液体医薬製剤であって、
（ｉ）１５０ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体であって、前記抗体が、ヒトインターロイキン－４受容体アルファ（ｈＩＬ－４Ｒα）に特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）、および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、ヒト抗体、
（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、
（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、
（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、
（ｖ）２５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、および
（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のＰＥＧ３３５０またはポロクサ

マー１８８を含む界面活性剤を含み、
前記製剤が、５．９±０．２のｐＨを有する、安定な液体医薬製剤。
【請求項２８】
安定な液体医薬製剤であって、
（ｉ）１７５ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体であって、前記抗体が、ヒトインターロイキン－４受容体アルファ（ｈＩＬ－４Ｒα）に特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）、および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、ヒト抗体、
（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、
（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、
（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、
（ｖ）２５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、および
（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を含む界面活性剤を含み、
前記製剤が、５．９±０．２のｐＨを有する、安定な液体医薬製剤。
【請求項２９】
前記抗体が、配列番号９のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号１０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項２７または２８に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項３０】
前記製剤が、ホスホリパーゼタンパク質を含有する、請求項１～２９のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項３１】
前記製剤が、サイズ排除超高速液体クロマトグラフィー（ＳＥ－ＵＰＬＣ）によって決定されるように、室温で最大１２０分間のボルテックスによる撹拌後、３％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む、請求項１～３０のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項３２】
前記製剤が、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定されるように、室温で最大１２０分間のボルテックスによる撹拌後、２．５％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む、請求項３１に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項３３】
前記製剤が、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定されるように、４５℃で３０日間の保管後、８％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む、請求項１～３０のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項３４】
前記製剤が、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定されるように、４５℃で４０日間の保管後、９％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む、請求項１～３０のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項３５】
前記製剤が、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定されるように、４５℃で５０日間の保管後、１１％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む、請求項１～３０のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項３６】
前記製剤が、顕微鏡によって決定されるように、５℃で６ヶ月間の保管後、２．２５ｍＬの体積の、≧１０μｍの直径を有する１０００個以下、５００個以下、または１５０個以下の粒子を含み、前記製剤は、ホスホリパーゼタンパク質を含有する、請求項１～３５のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項３７】
前記製剤が、顕微鏡によって決定されるように、５℃で３６ヶ月間の保管後、２．２５ｍＬの体積の、≧１０μｍの直径を有する１０００個以下、５００個以下、または１５０個以下の粒子を含み、前記製剤は、ホスホリパーゼタンパク質を含有する、請求項１～３

５のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項３８】
前記製剤が、顕微鏡によって決定されるように、５℃で６ヶ月間の保管後、２．２５ｍＬの体積の、≧２５μｍの直径を有する５００個以下、２５０個以下、または５０個以下の粒子を含み、前記製剤は、ホスホリパーゼタンパク質を含有する、請求項１～３５のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項３９】
前記製剤が、顕微鏡によって決定されるように、５℃で６ヶ月間の保管後、２．２５ｍＬの体積の、≧２５μｍの直径を有する５００個以下、２５０個以下、または５０個以下の粒子を含み、前記製剤は、ホスホリパーゼタンパク質を含有する、請求項１～３５のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項４０】
前記ホスホリパーゼタンパク質が、ホスホリパーゼＢ様２タンパク質である、請求項３６～３９のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項４１】
前記製剤が、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定されるように、２５℃で２４時間の撹拌後、４％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む、請求項１～３５のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項４２】
前記製剤が、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定されるように、２５℃で２４時間の撹拌、および（ｉ）５℃で６、１２、もしくは１８ヶ月間、または（ｉｉ）２５℃で６ヶ月間の保管後、４％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む、請求項１～３５のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項４３】
ガラスバイアル中に含有される、請求項１～４２のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項４４】
シリンジ中に含有される、請求項１～４２のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項４５】
前記シリンジが、フルオロカーボンでコーティングされたプランジャーを備える、請求項４４に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項４６】
前記シリンジが、低タングステンシリンジである、請求項４４に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項４７】
予め充填されたシリンジである、請求項４４～４６のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項４８】
予め充填された固定針（ｓｔａｋｅｄ　ｎｅｅｄｌｅ）シリンジである、請求項４７に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項４９】
大容量装置またはボーラス注射器中に含有される、請求項１～４２のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。
【請求項５０】
請求項１～４２のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤を含有する、ペン型または自動注射器送達装置。
【請求項５１】
使い捨てペン型送達装置である、請求項５０に記載の送達装置。
【請求項５２】

再利用可能なペン型送達装置である、請求項５０に記載の送達装置。
【請求項５３】
請求項１～４２のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤を含有する、容器。
【請求項５４】
（ｉ）請求項１～４２のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤を含有する容器、および（ｉｉ）前記医薬製剤の使用のためのラベリングを含む、キット。
【請求項５５】
前記ラベリングが、前記医薬製剤の皮下投与を記載する、請求項５４に記載のキット。
【請求項５６】
前記ラベリングが、前記医薬製剤の静脈内投与を記載する、請求項５４に記載のキット。
【請求項５７】
請求項１～４２のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤を含む単位剤形であって、前記抗体が、１ｍｇ～５００ｍｇの量で存在する、単位剤形。
【請求項５８】
前記抗体が、約３００ｍｇの量で存在する、請求項５７に記載の単位剤形。
【請求項５９】
前記抗体が、約２００ｍｇの量で存在する、請求項５７に記載の単位剤形。
【請求項６０】
前記抗体が、約１００ｍｇの量で存在する、請求項５７に記載の単位剤形。
【請求項６１】
前記製剤が、シリンジ中に含有される、請求項５７～６０のいずれか一項に記載の単位剤形。
【請求項６２】
前記シリンジが、予め充填されたシリンジである、請求項６１に記載の単位剤形。
【請求項６３】
請求項１～４２のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤を含有する、安全システム送達装置。
【請求項６４】
手動操作によって伸長するように構成された安全スリーブを含む、請求項６３に記載の安全システム送達装置。
【請求項６５】
前記安定な液体医薬製剤の注入後、自動的に伸長するように構成された安全スリーブを含む、請求項６３に記載の安全システム送達装置。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年５月２日に出願された米国仮特許出願第６３／３３７，５３２号の優先権を主張するものであり、当該仮特許出願の全内容が参照によりss本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表の参照
本出願は、２０２３年４月２４日に作成され、３６９，２２９バイトを含む、１１２００ＷＯ０１＿Ｓｅｑｕｅｎｃｅと題されたＳＴ．２６　ＸＭＬ形式のssコンピュータ可読配列表を参照することによって組み込む。
【０００３】
本発明は、治療用抗体製剤の分野に関する。より具体的には、本発明は、ヒトインターロイキン－４受容体アルファに特異的に結合するヒト抗体を含む医薬製剤の分野に関する。

【背景技術】
【０００４】
インターロイキン－４（ＩＬ－４）およびインターロイキン－１３（ＩＬ－１３）は、アレルギー性およびＴヘルパー細胞２型（Ｔｈ２）の極性化炎症プロセスを駆動する際の重要なサイトカインである。ＩＬ－４およびＩＬ－１３シグナル伝達は、ヘテロ二量体受容体複合体を介して媒介され、ＩＬ－４受容体アルファ（ＩＬ－４Ｒα）は、ＩＬ－４とＩＬ－１３シグナル伝達の両方の共有された受容体サブユニットである。したがって、ＩＬ－４Ｒαは、ＩＬ－４とＩＬ－１３シグナル伝達の両方を遮断するための単一の標的をもたらすため、魅力的な治療標的である。ｈＩＬ－４Ｒαに対する抗体は、例えば、米国特許第５，７１７，０７２号、第７，１８６，８０９号および第７，６０５，２３７号に記載されている。
【０００５】
治療用高分子（例えば、抗体）は、分子を患者への投与に好適するだけでなく、保管中にその安定性を維持する様式で製剤化されなければならない。例えば、液体溶液中の治療用抗体は、当該溶液が適切に製剤化されていない限り、分解、凝集、および／または望ましくない化学修飾を受ける傾向がある。液体製剤中の抗体の安定性は、製剤で使用される賦形剤の種類だけでなく、互いに対する賦形剤の量および割合にも依存する。治療用製剤はまた、保管中に経時的に粒子状物質の形成を受け得る。粒子は、可視または不可視であってもよく、不可視の粒子は、典型的には、直径１５０ミクロンまたは１００ミクロン未満である。高タンパク質濃度、例えば、３０ｍｇ／ｍＬ以上の濃度を有する製剤は、凝集および不可視の粒子形成の傾向がある。
【０００６】
ポリソルベート２０およびポリソルベート８０は、抗体などの生物学的高分子の製剤化に一般的に使用される。しかしながら、ポリソルベート２０およびポリソルベート８０を含むポリソルベートは、リパーゼの存在下で分解することができ、これは、製剤中に不可視の粒子の形成を経時的にもたらすことが報告されている。理論に拘束されることを意図するものではないが、ハムスター、ラット、マウス、ヒトおよびウシにおいて高度に保存されている、推定ホスホリパーゼＢ様２（ＰＬＢＬ２）は、特定のプロセス下で一部のクラスのタンパク質と共精製すると考えられている。この問題に対する一つの解決策は、リパーゼの活性を除去または減少させるタンパク質精製プロセスを採用することである。例えば、ＵＳ１０，３４２，８７６を参照のこと。しかしながら、患者への投与に対する十分な安定性および適合性を依然として維持しながら、不可視の粒子形成を回避または最小化するような方法で、抗ｈＩＬ－４Ｒα抗体などの抗体を製剤化するための代替物に対するニーズが依然として存在する。
【発明の概要】
【０００７】
抗ＩＬ－４Ｒα抗体および一つまたは複数の賦形剤を含む安定な液体医薬製剤、ならびにこのような製剤を含む送達装置、キットおよび単位剤形が、本明細書において提供される。
【０００８】
一態様では、本開示は、（ｉ）ヒト抗体、抗体は、ヒトインターロイキン－４受容体アルファ（ｈＩＬ－４Ｒα）に特異的に結合する、（ｉｉ）一つまたは複数の緩衝液、（ｉｉｉ）熱安定剤、（ｉｖ）粘度低下剤、および（ｖ）０．２％ｗ／ｖ未満の濃度のポリエチレングリコールもしくはポロクサマーを含む界面活性剤、または１％ｗ／ｖ未満の濃度のポリエチレングリコールを含む安定な液体医薬製剤を提供し、製剤は、５．７～６．１のｐＨを有する。
【０００９】
一態様では、本開示は、（ｉ）ヒト抗体、抗体は、ヒトインターロイキン－４受容体アルファ（ｈＩＬ－４Ｒα）に特異的に結合し、表１に開示される一つまたは複数の配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩、（

ｉｉｉ）１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）２．５％ｗ／ｖ～７．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２０ｍＭ～８０ｍＭの濃度のアルギニン、および（ｖｉ）０．２％ｗ／ｖ未満の濃度のポリエチレングリコールもしくはポロクサマーを含む界面活性剤、または１％ｗ／ｖ未満の濃度のポリエチレングリコールを含む安定な液体医薬製剤を提供し、製剤は、５．７～６．１のｐＨを有する。

【００１０】

いくつかの実施形態では、抗体は、それぞれ、配列番号３、４、および５のアミノ酸配列を含む相補性決定領域ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）、ならびにそれぞれ、配列番号６、７、および８のアミノ酸配列を含む相補性決定領域ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号１のアミノ酸配列を含むＨＣＶＲ、および配列番号２のアミノ酸配列を含むＬＣＶＲを含む。

【００１１】

いくつかの実施形態では、抗体は、ヒトＩｇＧ重鎖定常領域を有する。場合によっては、重鎖定常領域は、アイソタイプＩｇＧ１のものである。場合によっては、重鎖定常領域は、アイソタイプＩｇＧ４のものである。

【００１２】

いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号９のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号１０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【００１３】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリエチレングリコールである。場合によっては、ポリエチレングリコールは、ＰＥＧ３３５０である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、０．００７５％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖ未満、０．００７５％ｗ／ｖ～０．７５％ｗ／ｖ、０．０１％ｗ／ｖ～０．５％ｗ／ｖ、または０．０１％ｗ／ｖ～０．２５％ｗ／ｖの濃度で存在し、いくつかの実施形態では、界面活性剤は、０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖ、例えば、０．０１％ｗ／ｖ～０．１５％ｗ／ｖまたは０．０５％ｗ／ｖ～０．１５％ｗ／ｖの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、０．１５％ｗ／ｖ以下の濃度で存在する。

【００１４】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポロクサマーである。場合によっては、ポロクサマーは、ポロクサマー１８８である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、０．００７５％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖ、または０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖ、例えば、０．０１％ｗ／ｖ～０．１５％ｗ／ｖまたは０．０５％ｗ／ｖ～０．１５％ｗ／ｖの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、０．１５％ｗ／ｖ以下の濃度で存在する。

【００１５】

いくつかの実施形態では、緩衝液は、酢酸塩緩衝液および／またはヒスチジン緩衝液を含む。いくつかの実施形態では、緩衝液は、１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩および／または１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態では、酢酸塩は、１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ヒスチジンは、２０ｍＭ±２ｍＭの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、熱安定剤は、５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロースである。いくつかの実施形態では、粘度低下剤は、２５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニンである。いくつかの実施形態では、アルギニンは、５０ｍＭ±２．５ｍＭの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、アルギニンは、７５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度で存在する。

【００１６】

いくつかの実施形態では、抗体は、最大２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、抗体は、１５ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、抗体は、１００ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。場合によっては、抗体は、１５０ｍｇ／ｍＬ±１５ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。場合によ

っては、抗体は、１７５ｍｇ／ｍＬ±１５ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。
【００１７】
一態様では、本開示は、（ｉ）１５０ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトインターロイキン－４受容体アルファ（ｈＩＬ－４Ｒα）に特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）、および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、および（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を含む界面活性剤を含む安定な液体医薬製剤を提供し、製剤は、５．９±０．３のｐＨまたは５．９±０．２のｐＨを有する。場合によっては、抗体は、配列番号９のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号１０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【００１８】
一態様では、本開示は、（ｉ）１７５ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトインターロイキン－４受容体アルファ（ｈＩＬ－４Ｒα）に特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）、および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、および（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を含む界面活性剤を含む安定な液体医薬製剤を提供し、製剤は、５．９±０．３のｐＨまたは５．９±０．２のｐＨを有する。場合によっては、抗体は、配列番号９のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号１０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【００１９】
いくつかの実施形態では、製剤は、ホスホリパーゼを含む。いくつかの実施形態では、ホスホリパーゼタンパク質は、ホスホリパーゼＢ様２タンパク質である。
【００２０】
いくつかの実施形態では、本明細書で考察される安定な液体医薬製剤は、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定されるように、２５℃で２４時間の撹拌後、４％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む。いくつかの実施形態では、製剤は、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定されるように、２５℃で２４時間の撹拌、（ｉ）５℃で６、１２、もしくは１８ヶ月間、または（ｉｉ）２５℃で６ヶ月間の保管後、４％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む。
【００２１】
いくつかの実施形態では、製剤は、サイズ排除超高速液体クロマトグラフィー（ＳＥ－ＵＰＬＣ）によって決定されるように、によって決定されるように、室温で最大１２０分間のボルテックスによる撹拌後、３％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む。場合によっては、製剤は、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定されるように、室温で最大１２０分間のボルテックスによる撹拌後、２．５％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む。
【００２２】
いくつかの実施形態では、製剤は、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定されるように、４５℃で３０日間の保管後、８％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む。場合によっては、製剤は、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定されるように、４５℃で４０日間の保管後、９％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む。場合によっては、製剤は、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定されるように、４５℃で５０日間の保管後、１１％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む。
【００２３】
いくつかの実施形態では、製剤は、顕微鏡によって決定されるように、５℃で６ヶ月間の保管後、２．２５ｍＬの体積の、≧１０μｍの直径を有する１０００個以下、５００個以下、３００個以下、または１５０個以下の粒子を含み、製剤は、ホスホリパーゼタンパク質を含有する。
【００２４】

いくつかの実施形態では、製剤は、顕微鏡によって決定されるように、５℃で３６ヶ月間の保管後、２．２５ｍＬの体積の、≧１０μｍの直径を有する１０００個以下、５００個以下、３００個以下、または１５０個以下の粒子を含み、製剤は、ホスホリパーゼタンパク質を含有する。

【００２５】

いくつかの実施形態では、製剤は、顕微鏡によって決定されるように、５℃で６ヶ月間の保管後、２．２５ｍＬの体積の、≧２５μｍの直径を有する５００個以下、３００個以下、２５０個以下、または５０個以下の粒子を含み、製剤は、ホスホリパーゼタンパク質を含有する。

【００２６】

いくつかの実施形態では、製剤は、顕微鏡によって決定されるように、５℃で６ヶ月間の保管後、２．２５ｍＬの体積の、≧２５μｍの直径を有する５００個以下、３００個以下、２５０個以下、または５０個以下の粒子を含み、製剤は、ホスホリパーゼタンパク質を含有する。

【００２７】

いくつかの実施形態では、製剤は、エステラーゼ阻害剤を含まない。

【００２８】

いくつかの実施形態では、安定な液体医薬製剤は、ガラスバイアル中に含有される。

【００２９】

いくつかの実施形態では、安定な液体医薬製剤は、シリンジ中に含有される。場合によっては、シリンジは、フルオロカーボンでコーティングされたプランジャーを含む。場合によっては、シリンジは、低タングステンシリンジである。場合によっては、シリンジは、予め充填されたシリンジである。場合によっては、シリンジは、予め充填された固定針（ｓｔａｋｅｄ　ｎｅｅｄｌｅ）シリンジである。

【００３０】

いくつかの実施形態では、安定な液体医薬製剤は、大容量装置またはボーラス注射器中に含有される。

【００３１】

一態様では、本開示は、上記または本明細書で考察される安定な液体医薬製剤を含有するペン型または自動注射器送達装置を提供する。場合によっては、送達装置は、使い捨てペン型送達装置である。場合によっては、送達装置は、再利用可能なペン型送達装置である。

【００３２】

一態様では、本開示は、上記または本明細書で考察される安定な液体医薬製剤を含有する容器を提供する。

【００３３】

一態様では、本開示は、（ｉ）上記または本明細書で考察される安定な液体医薬製剤を含有する容器、および（ｉｉ）医薬製剤の使用のためのラベリングを含むキットを提供する。場合によっては、ラベリングは、医薬製剤の皮下投与を記載する。場合によっては、ラベリングは、医薬製剤の静脈内投与を記載する。

【００３４】

一態様では、本開示は、上記または本明細書で考察される安定な液体医薬製剤を含む単位剤形を提供し、抗体は、１ｍｇ～５００ｍｇの量で存在する。場合によっては、抗体は、約１００ｍｇの量で存在する。場合によっては、抗体は、約２００ｍｇの量で存在する。場合によっては、抗体は、約３００ｍｇの量で存在する。いくつかの実施形態では、単位剤形の製剤は、シリンジ中に含有される。場合によっては、シリンジは、予め充填されたシリンジである。いくつかの実施形態では、単位剤形の製剤は、予め充填されたペン中に含有される。いくつかの実施形態では、単位剤形の製剤は、自動注入装置中に含有される。

【００３５】

一態様では、本開示は、上記または本明細書で考察される安定な液体医薬製剤を含有する安全システム送達装置を提供する。場合によっては、安全システム送達装置は、手動操作によって伸長するように構成された安全スリーブを備える。場合によっては、安全システム送達装置は、安定な液体医薬製剤の注射後に自動的に伸長するように構成された安全スリーブを備える。

【００３６】

様々な実施形態では、上記または本明細書で考察される実施形態の特徴または構成要素のうちのいずれかが、組み合わせられてもよく、そのような組み合わせは、本開示の範囲内に包含される。上記または本明細書で考察される任意の具体的な値は、範囲の上限および下限を表す値を有する範囲を列挙するように、上記または本明細書で考察される別の関連する値と組み合わせられてもよく、そのような範囲は、本開示の範囲内に包含される。上記または本明細書で考察される値の各々は、１％、５％、１０％、または２０％の変動を伴って表され得る。例えば、１０ｍＭの濃度は、１０ｍＭ±０．１ｍＭ（１％変動）、１０ｍＭ±０．５ｍＭ（５％変動）、１０ｍＭ±１ｍＭ（１０％変動）、または１０ｍＭ±２ｍＭ（２０％変動）として表され得る。

【００３７】

他の実施形態は、発明を実施するための形態の検討から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００３８】

【図１】図１は、５℃で最大３６ヶ月間保管された、リパーゼおよびＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８（０．０２％、０．０４％、もしくは０．１％ｗ／ｖの濃度）のいずれかを含有する、１５０ｍｇ／ｍＬの抗ＩＬ－４Ｒ抗体の製剤中の、顕微鏡によって特定された、≧１０μｍ（上のパネル）および≧２５μｍ（下のパネル）の粒子数を示す。

【図２Ａ】図２Ａおよび図２Ｂは、室温で３０～１２０分間の期間の撹拌ストレスに対する、１５０ｍｇ／ｍＬの抗ＩＬ－４Ｒ抗体の製剤の安定性（高分子量の割合として（ＳＥ－ＵＰＬＣによって測定されたＨＭＷ種））に対するＰＥＧ３３５０濃度（図２Ａ）およびポロクサマー１８８濃度（図２Ｂ）の影響を示す。

【図２Ｂ】同上。

【図３】図３は、最大５６日間の期間の熱ストレス（４５℃）に対する、１５０ｍｇ／ｍＬの抗ＩＬ－４Ｒ抗体の製剤の安定性（高分子量（ＳＥ－ＵＰＬＣによって測定される種）の割合として））に対するポリソルベート２０、ポリソルベート８０、ＰＥＧ３３５０、およびポロクサマー１８８（様々な濃度の）の影響を示す。

【発明を実施するための形態】

【００３９】

本発明を記載する前に、記載される特定の方法および実験条件が変化し得るため、本発明は、そのような方法および条件に限定されないことを理解されたい。本発明の範囲は添付の特許請求の範囲のみによって制限されるものとなることから、本明細書に使用される用語は、特定の実施形態のみを記載する目的で使用されており、制限することを意図しないことも理解されるべきである。

【００４０】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全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当業者によって一般に理解されるものと同一の意味を有する。本明細書で使用される場合、「約」という用語は、特定の列挙される数値または値の範囲に関して使用される場合、当該値が、列挙される値から１％以下変動し得ることを意味する。例えば、本明細書で使用される場合、「約１００」という表現には、９９および１０１、ならびにその間の全ての値（例えば、９９．１、９９．２、９９．３、９９．４など）が含まれる。

【００４１】

本明細書に記載されるものと同様または同等である任意の方法および材料を本発明の実施または試験に使用することができるが、例示的な方法および材料をここで記載する。本

明細書で言及される全ての特許、出願、および非特許刊行物は、参照によりそれらの全体で本明細書に組み込まれる。

【００４２】

医薬製剤

本明細書で使用される場合、「医薬製剤」という表現は、少なくとも一つの活性成分（例えば、ヒトまたは非ヒト動物において生物学的効果を発揮することが可能である抗ＩＬ－４Ｒα　抗体など）、および活性成分および／または一つ以上の追加の不活性成分と組み合わせられると、ヒトまたは非ヒト動物への治療的投与に好適である、少なくとも一つの不活性成分の組み合わせを意味する。本明細書で使用される場合の「製剤」という用語は、別段の指示がない限り、「医薬製剤」を意味する。本開示は、少なくとも一つの治療用ポリペプチドを含む医薬製剤を提供する。本開示の特定の実施形態によると、治療用ポリペプチドは、ヒトインターロイキン－４受容体アルファ（ｈＩＬ－４Ｒα）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片である。より具体的には、本開示は、（ｉ）ｈＩＬ－４Ｒαに特異的に結合するヒト抗体、（ｉｉ）一つまたは複数の緩衝液、（ｉｉｉ）熱安定剤、（ｉｖ）界面活性剤（例えば、有機共溶媒）、および（ｖ）粘度調整剤を含む医薬製剤を含む。追加の成分が、製剤の粘度および安定性に著しく干渉しない場合、このような成分は、本開示の製剤に含まれ得る。本開示に含まれる特定の例示的な構成要素および製剤は、以下に詳細に記述される。

【００４３】

本開示の医薬製剤は、ある特定の実施形態では、流体製剤であり得る。本明細書で使用される場合、「流体製剤」という表現は、主に約２℃～約４５℃において流体状態で存在する少なくとも二つの成分の混合物を意味する。流体製剤には、とりわけ、液体製剤が含まれる。流体製剤は、その特定の成分に応じて、低、中、または高粘度であり得る。

【００４４】

ヒトＩＬ－４受容体アルファに特異的に結合する抗体

本開示の医薬製剤は、ヒトインターロイキン－４受容体アルファ（ＩＬ－４Ｒα）に特異的に結合するヒト抗体またはその抗原結合断片を含んでもよい。本明細書においてＩＬ－４Ｒ抗体への言及はまた、ｈＩＬ－４Ｒαに結合する抗体を指す。

【００４５】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は概して、二つの重（Ｈ）鎖と二つの軽（Ｌ）鎖の四つのポリペプチド鎖を含む免疫グロブリン分子ならびにその多量体（例えば、ＩｇＭ）を指し、それらの鎖はジスルフィド結合により相互接続されている。しかし、重鎖のみからなる免疫グロブリン分子（すなわち軽鎖を欠く）も、「抗体」という用語の定義内に包含される。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書ではＨＣＶＲまたはＶＨと省略される）、および重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は、三つのドメイン、ＣＨ１、ＣＨ２、およびＣＨ３を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書ではＬＣＶＲまたはＶＬと省略される）、および軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は、一つのドメイン（ＣＬ１）を含む。ＶＨ領域およびＶＬ領域は、フレームワーク領域（ＦＲ）と称される比較的保存された領域が間に配された、相補性決定領域（ＣＤＲ）と称される超可変領域に更に細分することができる。各ＶＨおよびＶＬは、以下の順序でアミノ末端からカルボキシ末端まで配列された三つのＣＤＲおよび四つのＦＲから構成される：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４。

【００４６】

本開示のある特定の実施形態では、本開示の抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、ヒト抗体である。本明細書で使用される場合の「ヒト抗体」という用語は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来の可変領域および定常領域を有する抗体を含むことを意図している。本開示のヒト抗体は、例えばＣＤＲにおいて、特にＣＤＲ３において、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基を含み得る（例えば、インビトロでの無作為若しくは部位特異的な突然変異誘発により、またはインビボでの体細胞変異により変異が導入される）。しかしながら、本明細書で使用される場合の「ヒト抗体」という用語は、マウス

などの別の哺乳類種の生殖系列由来のＣＤＲ配列がヒトフレームワーク配列上に移植されている、抗体を含むことを意図していない。様々な実施形態では、抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、ヒトＩｇＧ抗体である。様々な実施形態では、抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、アイソタイプＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３若しくはＩｇＧ４、または混合アイソタイプのヒト抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、ヒトＩｇＧ１抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、ヒトＩｇＧ４抗体である。上記または本明細書で考察される実施形態のうちのいずれかでは、抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、ヒトカッパ軽鎖を含み得る。上記または本明細書で考察される実施形態のうちのいずれかでは、抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、ヒトラムダ軽鎖を含み得る。

【００４７】

本開示の抗体は、いくつかの実施形態では、組換えヒト抗体であってもよい。本明細書で使用される場合の「組換えヒト抗体」という用語は、組換え手段によって調製、発現、作成、または単離される全てのヒト抗体、例えば、宿主細胞に形質導入された組換え発現ベクターを使用して発現される抗体、組換えの組み合わせヒト抗体ライブラリから単離される抗体、ヒト免疫グロブリン遺伝子に対してトランスジェニックである動物（例えば、マウス）から単離される抗体（例えば、Ｔａｙｌｏｒ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２０：６２８７－６２９５を参照）、または他のＤＮＡ配列へのヒト免疫グロブリン遺伝子配列のスプライジングを伴う任意の他の手段によって調製、発現、作成、若しくは単離される抗体を含むことを意図している。そのような組換えヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来の可変領域および定常領域を有する。しかしながら、ある特定の実施形態では、そのような遺伝子組換えヒト抗体はインビトロでの突然変異誘発（または、ヒトＩｇ配列にトランスジェニックな動物を使用する場合、インビボでの体細胞の突然変異誘発）に供されるため、組換え抗体のV_H領域およびV_L領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列V_H配列およびV_L配列に由来し、関連する配列である一方で、インビボでのヒト抗体生殖系列レパートリー中には自然に存在し得ない。

【００４８】

抗体の「抗原結合部分」または「抗原結合断片」（または単純に「抗体部分」若しくは「抗体断片」）という用語は、本明細書で使用される場合、ｈＩＬ－４Ｒαに特異的に結合する能力を保持する抗体の一つ以上の断片を指す。

【００４９】

本明細書で使用する場合、「単離された抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指すことが意図される（例えば、ｈＩＬ－４Ｒαに特異的に結合する単離された抗体は、ｈＩＬ－４Ｒα以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。

【００５０】

「特異的に結合する」などという用語は、抗体またはその抗原結合断片が、生理学的条件下で比較的安定である抗原と複合体を形成することを意味する。特異的結合は、少なくとも約1×10^{-6}Ｍ以上の解離定数によって特徴付けられ得る。二つの分子が特異的に結合するかどうかを決定するための方法は、当該技術分野で周知であり、例えば、平衡透析、表面プラズモン共鳴、および同等物を含む。しかしながら、ｈＩＬ－４Ｒαに特異的に結合する単離された抗体は、他の種（オルソログ）由来のＩＬ－４Ｒα分子などの他の抗原に対する交差反応性を有し得る。本開示の文脈において、ｈＩＬ－４Ｒαならびに一つ以上の追加抗原に結合する多特異性（例えば、二特異性）抗体は、ｈＩＬ－４Ｒαに「特異的に結合する」とみなされる。更に、単離された抗体は、他の細胞物質および／または化学物質を実質的に含まない場合がある。しかしながら、一部の例では、単離されたアニボディは、抗ＩＬ－４Ｒ抗体が産生される哺乳類細胞株（例えば、ＣＨＯ細胞）によって発現されるホスホリパーゼと共精製され得る。

【００５１】

本開示の特定の実施形態によると、抗ｈＩＬ－４Ｒ抗体、またはその抗原結合断片は、それぞれ、配列番号３－４－５のアミノ酸配列を含む、重鎖相補性決定領域ＨＣＤＲ１－

ＨＣＤＲ２－ＨＣＤＲ３を含む。本開示の特定の実施形態によると、抗ｈＩＬ－４Ｒ抗体、またはその抗原結合断片は、それぞれ、配列番号６－７－８のアミノ酸配列を含む、軽鎖相補性決定領域ＬＣＤＲ１－ＬＣＤＲ２－ＬＣＤＲ３を含む。ある特定の実施形態では、抗ｈＩＬ－４Ｒ抗体、またはその抗原結合断片は、それぞれ、配列番号３－４－５－６－７－８のアミノ酸配列を含む、ＣＤＲであるＨＣＤＲ１－ＨＣＤＲ２－ＨＣＤＲ３－ＬＣＤＲ１－ＬＣＤＲ２－ＬＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－４Ｒアンタゴニストは、三つのＨＣＤＲ（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）ならびに三つのＬＣＤＲ（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３）を含む抗ＩＬ－４Ｒα抗体または抗原結合断片であり、ＨＣＤＲ１は、アミノ酸配列ＧＦＴＦＲＤＹＡ（配列番号３）を含むか、またはからなり、ＨＣＤＲ２は、アミノ酸配列ＩＳＧＳＧＧＮＴ（配列番号４）を含むか、またはからなり、ＨＣＤＲ３は、アミノ酸配列ＡＫＤＲＬＳＩＴＩＲＰＲＹＹＧＬＤＶ（配列番号５）を含むか、またはからなり、ＬＣＤＲ１は、アミノ酸配列ＱＳＬＬＹＳＩＧＹＮＹ（配列番号６）を含むか、またはからなり、ＬＣＤＲ２は、アミノ酸配列ＬＧＳ（配列番号７）を含むか、またはからなり、ＬＣＤＲ３は、アミノ酸配列ＭＱＡＬＱＴＰＹＴ（配列番号８）を含むか、またはからなる。

【００５２】

ある特定の実施形態では、抗ｈＩＬ－４Ｒ抗体、またはその抗原結合断片は、それぞれ、配列番号３－４－５のアミノ酸配列を含む、重鎖相補性決定領域ＨＣＤＲ１－ＨＣＤＲ２－ＨＣＤＲ３を含み、配列番号１のアミノ酸配列と少なくとも９０％の配列同一性（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有する重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）を有する。ある特定の実施形態では、抗ｈＩＬ－４Ｒ抗体、またはその抗原結合断片は、それぞれ、配列番号６－７－８のアミノ酸配列を含む、軽鎖相補性決定領域ＬＣＤＲ１－ＬＣＤＲ２－ＬＣＤＲ３を含み、配列番号２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有する軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を有する。ある特定の実施形態では、抗ｈＩＬ－４Ｒ抗体、またはその抗原結合断片は、それぞれ、配列番号３－４－５のアミノ酸配列を含む、重鎖相補性決定領域ＨＣＤＲ１－ＨＣＤＲ２－ＨＣＤＲ３を含み、配列番号１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有する重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）、およびそれぞれ、配列番号６－７－８のアミノ酸配列を含む、軽鎖相補性決定領域ＬＣＤＲ１－ＬＣＤＲ２－ＬＣＤＲ３を含み、配列番号２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有する軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を有する。

【００５３】

ある特定の実施形態では、抗ｈＩＬ－４Ｒ抗体、またはその抗原結合断片は、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）を含む。ある特定の実施形態では、抗ｈＩＬ－４Ｒ抗体、またはその抗原結合断片は、配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む。ある特定の実施形態では、抗ｈＩＬ－４Ｒ抗体、またはその抗原結合断片は、配列番号１／２のアミノ酸配列を含むＨＣＶＲ／ＬＣＶＲアミノ酸配列対を含む。いくつかの実施形態では、抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、それぞれ、配列番号１／２のアミノ酸配列を含むＨＣＶＲ／ＬＣＶＲ、およびヒトＩｇＧ１重鎖定常領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、それぞれ、配列番号１／２のアミノ酸配列を含むＨＣＶＲ／ＬＣＶＲ、およびヒトＩｇＧ４重鎖定常領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、それぞれ、配列番号１／２のアミノ酸配列を含むＨＣＶＲ／ＬＣＶＲ、およびヒトｇＧ重鎖定常領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、それぞれ、配列番号１／２のアミノ酸配列を含むＨＣＶＲ／ＬＣＶＲ、およびヒトＩｇＧ１またはＩｇＧ４重鎖定常領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、配列番号９のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号１０のアミノ酸配列を含

む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、デュピルマブである。

【００５４】

本開示の方法の文脈において使用することができる他の抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、例えば、ＡＭＧ３１７（Ｃｏｒｒｅｎ ｅｔ ａｌ．，２０１０，Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．，１８１（８）：７８８－７９６）もしくはＭＥＤＩ ９３１４として言及され、当該技術分野で知られる抗体、あるいは米国特許第７，１８６，８０９号、米国特許第７，６０５，２３７号、米国特許第７，６３８，６０６号、米国特許第８，０９２，８０４号、米国特許第８，６７９，４８７号、米国特許第８，８７７，１８９号、米国特許第１０，７７４，１４１号、米国特許出願公開第ＵＳ２０２１／０２３８２９４号、または国司特許出願公開第ＷＯ２０１９／２２８４０５号、第ＷＯ２０２０／０９６３８１号、第ＷＯ２０２０／１３５４７１号、第ＷＯ２０２０／１３５７１０号、もしくは第ＷＯ２０２０／２３９１３４号に記載される抗ＩＬ－４Ｒα抗体のいずれかを含み、そのそれぞれの内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【００５５】

いくつかの実施形態では、抗ＩＬ－４Ｒ抗体は、以下の表１に記載される一つまたは複数のＣＤＲ、ＨＣＶＲ、および／またはＬＣＶＲ配列を含む。

【００５６】

本開示の医薬製剤内に含有される抗体またはその抗原結合断片の量は、製剤の所望される具体的な性質、ならびに製剤が使用されることを意図している特定の状況および目的に応じて変化し得る。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、約１ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬの抗体、約５ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬの抗体、約５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの抗体、約１５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、約２５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの抗体、約５０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの抗体、約１００ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、約１２５ｍｇ／ｍＬ～約１７５ｍｇ／ｍＬ、または約１５０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの抗体を含有し得る。例えば、本開示の製剤は、ｈＩＬ－４Ｒαに特異的に結合する、約１ｍｇ／ｍＬ、約２ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約２５ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約３５ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約４５ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ、約５５ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ、約６５ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ、約７５ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約８５ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、約９５ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１０５ｍｇ／ｍＬ、約１１０ｍｇ／ｍＬ、約１１５ｍｇ／ｍＬ、約１２０ｍｇ／ｍＬ、約１２５ｍｇ／ｍＬ、約１３０ｍｇ／ｍＬ、約１３５ｍｇ／ｍＬ、約１４０ｍｇ／ｍＬ、約１４５ｍｇ／ｍＬ、約１５０ｍｇ／ｍＬ、約１５５ｍｇ／ｍＬ、約１６０ｍｇ／ｍＬ、約１６５ｍｇ／ｍＬ、約１７０ｍｇ／ｍＬ、約１７５ｍｇ／ｍＬ、約１８０ｍｇ／ｍＬ、約１８５ｍｇ／ｍＬ、約１９０ｍｇ／ｍＬ、約１９５ｍｇ／ｍＬ、もしくは約２００ｍｇ／ｍＬの抗体またはその抗原結合断片を含む液体製剤であってもよい。ある特定の実施形態では、医薬製剤は、５±０．５ｍｇ／ｍＬ～２００±２０ｍｇ／ｍＬの抗体、１５±１．５ｍｇ／ｍＬ～２００±２０ｍｇ／ｍＬの抗体、２５±２．５ｍｇ／ｍＬ～２００±２０ｍｇ／ｍＬの抗体、５０±５ｍｇ／ｍＬ～２００±２０ｍｇ／ｍＬの抗体、１００±１０ｍｇ／ｍＬ～２００±２０ｍｇ／ｍＬの抗体、１５０±１０ｍｇ／ｍＬの抗体、または１７５±１０ｍｇ／ｍＬを含有し得る液体製剤である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、１４０±５ｍｇ／ｍＬ～１６０±５ｍｇ／ｍＬの抗ＩＬ－４Ｒ抗体を含有する。場合によっては、医薬製剤は、１６５ｍｇ／ｍＬ±５ｍｇ／ｍＬ～１８５ｍｇ／ｍＬ±５ｍｇ／ｍＬの抗ＩＬ－４Ｒ抗体を含有する。場合によっては、医薬製剤は、１５０ｍｇ／ｍＬ±５ｍｇ／ｍＬの抗ＩＬ－４Ｒ抗体を含有する。場合によっては、医薬製剤は、１７５ｍｇ／ｍＬ±５ｍｇ／ｍＬの抗ＩＬ－４Ｒ抗体を含有する。

【００５７】

生物学的同等物

本開示は、本明細書に開示される例示的な分子のものとは異なるが、ｈＩＬ－４Ｒに結合する能力を保持するアミノ酸配列を有する抗体を包含する。そのようなバリアント分子

は、親配列と比較すると、アミノ酸の一つ以上の付加、欠失、または置換を含み得るが、本明細書で考察される抗体の生物学的活性と本質的に同等である生物学的活性を呈する。

【００５８】

本開示は、本明細書に記載される例示的な抗体のうちのいずれかと生物学的に同等である抗原結合分子を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合分子は、デュピルマブの生物学的同等物である。二つの抗体は、例えば、類似実験条件下で同じモル用量において、単回用量または複数回用量のいずれかで投与されたときに、吸収の速度および程度が有意差を示さない、薬学的同等物または薬学的代替物である場合、生物学的に同等とみなされる。いくつかの抗体で、吸収の範囲は同等であるが、吸収の速度は同等ではなく、しかし吸収速度における当該差異が意図的であり、ラベリングに反映されており、例えば、慢性的使用での有効身体薬物濃度の獲得に必須ではなく、試験された特定の医薬品にとって医学的に重要ではないとみなされるために、それら抗体が生物学的に同等であるとみなされ得る場合、それら抗体は同等物、または薬学的代替物とみなされる。

【００５９】

一実施形態では、二つの抗体は、その安全性、純度、および効力において臨床的に有意義な差異がない場合、生物学的に同等である。

【００６０】

一実施形態では、患者を参照製品と生物学的製品との間で一回以上切り替えることができ、そのような切り替えがない継続的療法と比較して、免疫原性の臨床的に有意な変化または有効性の減少を含む、有害作用のリスクの予期される増加がない場合、二つの抗体は、生物学的に同等である。

【００６１】

生物学的等価性は、インビボおよびインビトロの方法によって実証され得る。生物学的同等性測定法には、例えば、（ａ）抗体またはその代謝産物の濃度が、血液、血漿、血清、または他の生物学的流体中で時間の関数として測定される、ヒトまたは他の哺乳類におけるインビボ検査、（ｂ）ヒトインビボ生体利用効率データと相関しており、このデータを合理的に予測するインビトロ検査、（ｃ）抗体（またはその標的）の適切な急性薬理学的効果が時間の関数として測定される、ヒトまたは他の哺乳動物におけるインビボ検査、および（ｄ）抗原結合タンパク質の安全性、有効性、または生体利用効率若しくは生物学的同等性を立証する、適切に管理された臨床試験が含まれる。

【００６２】

製剤賦形剤およびｐＨ

本開示の医薬製剤は、一つ以上の賦形剤を含む。本明細書で使用される場合の「賦形剤」という用語は、所望の稠度、粘度、または安定化効果を提供するために製剤に添加される任意の非治療剤を意味する。

【００６３】

本開示の医薬製剤はまた、安定的なｐＨを維持し、抗ＩＬ－４Ｒ抗体の安定化を補助する役割を果たす、緩衝液または緩衝系を含有してもよい。いくつかの実施形態では、緩衝液または緩衝系は、ｐＨ５．５～６．３の範囲と完全または部分的に重複する緩衝範囲を有する、少なくとも一つの緩衝液を含む。様々な実施形態では、製剤のｐＨは、５．５、５．６、５．７、５．８、５．９、６．０、６．１、６．２または６．３である。いくつかの実施形態では、製剤は、５．９±０．３のｐＨを有する。いくつかの実施形態では、製剤は、５．９±０．２のｐＨを有する。いくつかの実施形態では、製剤は、５．９±０．１のｐＨを有する。特定の実施形態では、緩衝液は、ヒスチジン緩衝液を含む。ある特定の実施形態では、緩衝液は、酢酸塩緩衝液を含む。ある特定の実施形態では、緩衝液（例えば、ヒスチジンおよび／または酢酸塩）は、約１ｍＭ～約４０ｍＭ、約５ｍＭ～約３０ｍＭ、約１０ｍＭ～約１５ｍＭ、または約１５ｍＭ～約２５ｍＭの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、緩衝液は、１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジン緩衝液を含む。いくつかの実施形態では、緩衝液は、２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン緩衝液を含む。場合によっては、ヒスチジン緩衝液は、１５ｍＭ、１６ｍＭ、１７ｍＭ、１８ｍＭ、

１９ｍＭ、２０ｍＭ、２１ｍＭ、２２ｍＭ、２３ｍＭ、２４ｍＭ、または２５ｍＭの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、緩衝液は、１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩緩衝液を含む。いくつかの実施形態では、緩衝液は、１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩緩衝液を含む。場合によっては、酢酸塩緩衝液は、１０ｍＭ、１０．５ｍＭ、１１ｍＭ、１１．５ｍＭ、１２ｍＭ、１２．５ｍＭ、１３ｍＭ、１３．５ｍＭ、１４ｍＭ、１４．５ｍＭ、または１５ｍＭの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、本開示の製剤は、上で考察された濃度のいずれかのヒスチジンと酢酸塩緩衝液の両方を含む。場合によっては、製剤は、１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジン緩衝液、および１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩緩衝液を含有する。場合によっては、製剤は、２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン緩衝液、および１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩緩衝液を含有する。

【００６４】

本開示の医薬製剤はまた、一つまたは複数の炭水化物、例えば、一つまたは複数の糖を含み得る。糖は、還元糖または非還元糖であり得る。「還元糖」は、例えば、ケトン基またはアルデヒド基を有する糖を含み、糖が還元剤として作用することを可能にする反応性ヘミアセタール基を含有する。還元糖の具体例としては、フルクトース、グルコース、グリセルアルデヒド、ラクトース、アラビノース、マンノース、キシロース、リボース、ラムノース、ガラクトース、およびマルトースが挙げられる。非還元糖は、アセタールであり、メイラード反応を開始するためにアミノ酸またはポリペプチドと実質的に反応性ではない、アノマー炭素を含むことができる。非還元糖の具体例としては、スクロース、トレハロース、ソルボース、スクラロース、メレジトース、およびラフィノースが挙げられる。糖酸としては、例えば、サッカリン酸、グルコン酸、および他のポリヒドロキシ糖、ならびにそれらの塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、糖は、スクロースである。場合によっては、糖（例えば、スクロース）は、抗ＩＬ－４Ｒ抗体の熱安定剤として作用する。

【００６５】

本開示の医薬製剤内に含有される糖（例えば、スクロース）の量は、製剤が使用される具体的な状況および意図される目的に応じて変化するであろう。ある特定の実施形態では、製剤は、約０．１％～約２０％の糖、約０．５％～約２０％の糖、約１％～約２０％の糖、約２％～約１５％の糖、約３％～約８％の糖、または約４％～約６％の糖を含有し得る。例えば、本開示の医薬製剤は、約０．５％、約１．０％、約１．５％、約２．０％、約２．５％、約３．０％、約３．５％、約４．０％、約４．５％、約５．０％、約５．５％、約６．０％、約６．５％、約７．０％、約７．５％、約８．０％、約８．５％、約９．０％、約９．５％、約１０．０％、約１５％、または約２０％の糖（例えば、スクロース）を含有し得る。いくつかの実施形態では、製剤は、約５％の糖（例えば、スクロース）を含有する。いくつかの実施形態では、製剤は、約５％±０．５％の糖（例えば、スクロース）を含有する。上述の割合の各々は、重量／体積（ｗ／ｖ）パーセントに対応する。

【００６６】

本開示の医薬製剤はまた、例えば、軌道振盪などの粗い取り扱いまたは撹拌の条件下で抗ＩＬ－４Ｒ抗体を安定化するタイプおよび量で、一つ以上の有機共溶媒を含み得る。いくつかの実施形態では、有機共溶媒は、界面活性剤である。本明細書で使用される場合、「界面活性剤」という用語は、それが溶解される流体の表面張力を低減する、および／または油と水との間の界面張力を低減する物質を意味する。界面活性剤は、イオン性または非イオン性であり得る。本開示の製剤に含まれ得る特定の非イオン性界面活性剤としては、例えば、ポロクサマー１８８などのポロクサマー、およびＰＥＧ３３５０などのポリエチレングリコール（ＰＥＧ）が挙げられる。

【００６７】

本開示の医薬製剤内に含有される界面活性剤の量は、製剤の望ましい具体的な性質、ならびに特定の環境、および製剤が使用されることが意図される目的に応じて変化し得る。

ある特定の実施形態では、製剤は、少なくとも約０．００７５％の界面活性剤を含有し得る。ある特定の実施形態では、製剤は、少なくとも約０．０１％の界面活性剤を含有し得る。ある特定の実施形態では、製剤は、約０．００７５％～約０．５％の界面活性剤を含有し得る。ある特定の実施形態では、製剤は、０．２％未満の界面活性剤を含有し得る。ある特定の実施形態では、製剤は、約０．００７５％～約０．１９％の界面活性剤、約０．０１％～約０．１９％の界面活性剤、約０．００７５％～約０．１５％の界面活性剤、約０．０１％～約０．１５％の界面活性剤、約０．００７５％～約０．１２％の界面活性剤、約０．０１％～約０．１２％の界面活性剤、約０．００７５％～約０．１１％の界面活性剤、約０．０１％～約０．１１％の界面活性剤、約０．００７５％～約０．１％の界面活性剤、約０．０１％～約０．１％の界面活性剤、約０．００７５％～約０．０９％の界面活性剤、または約０．０１％～約０．０９％の界面活性剤を含有し得る。例えば、本開示の製剤は、約０．００７５％、約０．０１％、約０．０２％、約０．０３％、約０．０４％、約０．０５％、約０．０６％、約０．０７％、約０．０８％、約０．０９％、約０．１％、約０．１１％、約０．１２％、約０．１３％、約０．１４％、約０．１５％、約０．１６％、約０．１７％、約０．１８％、または約０．１９％の界面活性剤（例えば、ポロクサマー１８８またはＰＥＧ３３５０）を含み得る。いくつかの実施形態では、製剤は、０．２％未満のポロクサマー（例えば、ポロクサマー１８８）を含有する。いくつかの実施形態では、製剤は、約０．００７５％～０．１９％のポロクサマー１８８を含有する。いくつかの実施形態では、製剤は、約０．０１％～０．１９％のポロクサマー１８８を含有する。いくつかの実施形態では、製剤は、１％未満のポリエチレングリコール（例えば、ＰＥＧ３３５０）を含有する。いくつかの実施形態では、製剤は、約０．００７５％～約０．５％のＰＥＧ３３５０を含有する。いくつかの実施形態では、製剤は、約０．０１％～０．１９％のＰＥＧ３３５０を含有する。上述の割合の各々は、重量／体積（ｗ／ｖ）パーセントに対応する。

【００６８】

ある特定の実施形態では、本開示の医薬製剤は、少なくとも一つのアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、アルギニンである。いくつかの実施形態では、アルギニンは、アルギニン塩酸塩の形態で提供される。場合によっては、アミノ酸（例えば、アルギニン）は、抗ＩＬ－４Ｒ抗体製剤の粘度調整剤として作用する。

【００６９】

本開示の医薬製剤内に含有されるアミノ酸の量は、製剤の望ましい具体的な性質、ならびに特定の環境、および製剤が使用されることが意図される目的に応じて変化し得る。ある特定の実施形態では、製剤は、約１ｍＭ～約２００ｍＭのアミノ酸、約５ｍＭ～約１５０ｍＭ、約１０ｍＭ～約１００ｍＭのアミノ酸、約２０ｍＭ～約８０ｍＭのアミノ酸、約２０ｍＭ～約３０ｍＭのアミノ酸、約４５ｍＭ～約５５ｍＭのアミノ酸、または約７０ｍＭ～約８０ｍＭのアミノ酸を含有し得る。例えば、本開示の医薬製剤は、約５ｍＭ、約１０ｍＭ、約１５ｍＭ、約２０ｍＭ、約２５ｍＭ、約３０ｍＭ、約３５ｍＭ、約４０ｍＭ、約４５ｍＭ、約５０ｍＭ、約５５ｍＭ、約６０ｍＭ、約６５ｍＭ、約７０ｍＭ、約７５ｍＭ、約８０ｍＭ、約８５ｍＭ、約９０ｍＭ、約９５ｍＭ、または約１００ｍＭのアミノ酸（例えば、アルギニン）を含み得る。いくつかの実施形態では、製剤は、約２５ｍＭのアミノ酸（例えば、アルギニン）を含有する。いくつかの実施形態では、製剤は、約５０ｍＭのアミノ酸（例えば、アルギニン）を含有する。いくつかの実施形態では、製剤は、約７５ｍＭのアミノ酸（例えば、アルギニン）を含有する。

【００７０】

例示的な製剤

本開示の一態様によると、医薬製剤は、（ｉ）ｈＩＬ－４Ｒに特異的に結合するヒト抗体（例えば、以下の表１に開示される一つまたは複数の配列を含む抗体）、（ｉｉ）酢酸塩、（ｉｉｉ）ヒスチジン、（ｉｖ）スクロース、（ｖ）アルギニン、および（ｖ）ポリエチレングリコールまたはポロクサマーを含む界面活性剤を含む。

【００７１】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含むヒト抗体、（ｉｉ）１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）２．５％ｗ／ｖ～７．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２０ｍＭ～８０ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のポリエチレングリコールまたはポロクサマーを含む界面活性剤を含み、製剤は、５．７～６．１のｐＨを有する。

【００７２】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含むヒト抗体、（ｉｉ）１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）２．５％ｗ／ｖ～７．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２０ｍＭ～８０ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖ未満（例えば、０．０１％～０．７５％ｗ／ｖ、または０．０１％～０．５％ｗ／ｖ）の濃度のポリエチレングリコールを含む界面活性剤を含み、製剤は、５．７～６．１のｐＨを有する。

【００７３】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１５ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）２．５％ｗ／ｖ～７．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２０ｍＭ～８０ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のポリエチレングリコールまたはポロクサマーを含む界面活性剤を含み、製剤は、５．７～６．１のｐＨを有する。

【００７４】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１５ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）２．５％ｗ／ｖ～７．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２０ｍＭ～８０ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を含み、製剤は、５．７～６．１のｐＨを有する。

【００７５】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１５ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度または０．０１％ｗ／ｖ～０．５％ｗ／ｖの濃度のＰＥＧ３３５０を含む界面活性剤を含み、製剤は、５．９±０．３のｐＨまたは５．９±０．２のｐＨを有する。

【００７６】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１５ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）

２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のポロクサマー１８８を含む界面活性剤を含み、製剤は、５．９±０．３のｐＨまたは５．９±０．２のｐＨを有する。

【００７７】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１００ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）２．５％ｗ／ｖ～７．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２０ｍＭ～８０ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のポリエチレングリコールまたはポロクサマーを含む界面活性剤を含み、製剤は、５．７～６．１のｐＨを有する。

【００７８】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１００ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）２．５％ｗ／ｖ～７．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２０ｍＭ～８０ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を含み、製剤は、５．７～６．１のｐＨを有する。

【００７９】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１００ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度または０．０１％ｗ／ｖ～０．５％ｗ／ｖの濃度のＰＥＧ３３５０を含む界面活性剤を含み、製剤は、５．９±０．３のｐＨまたは５．９±０．２のｐＨを有する。

【００８０】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１００ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のポロクサマー１８８を含む界面活性剤を含み、製剤は、５．９±０．３のｐＨまたは５．９±０．２のｐＨを有する。

【００８１】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１５０ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）２．５％ｗ／ｖ～７．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２０ｍＭ～８０ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のポリエチレングリコールまたはポロクサマーを含む界面活性剤を含み、製剤は、５．７～６．１のｐＨを有する。

【００８２】
場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１５０ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）２．５％ｗ／ｖ～７．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２０ｍＭ～８０ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を含み、製剤は、５．７～６．１のｐＨを有する。
【００８３】
場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１５０ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度または０．０１％ｗ／ｖ～０．５％ｗ／ｖの濃度のＰＥＧ３３５０を含む界面活性剤を含み、製剤は、５．９±０．３のｐＨまたは５．９±０．２のｐＨを有する。
【００８４】
場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１５０ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のポロクサマー１８８を含む界面活性剤を含み、製剤は、５．９±０．３のｐＨまたは５．９±０．２のｐＨを有する。
【００８５】
場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１７５ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）２．５％ｗ／ｖ～７．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２０ｍＭ～８０ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のポリエチレングリコールまたはポロクサマーを含む界面活性剤を含み、製剤は、５．７～６．１のｐＨを有する。
【００８６】
場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１７５ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１０ｍＭ～１５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）２．５％ｗ／ｖ～７．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２０ｍＭ～８０ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を含み、製剤は、５．７～６．１のｐＨを有する。
【００８７】
場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１７５ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度または０．０１％ｗ／ｖ～０．５％ｗ／ｖの濃度のＰＥＧ３３５０を含む界面活性剤を含み、製剤は、５．９±０．３のｐＨまたは５．９±０．２のｐＨを有する。

【００８８】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１７５ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）２５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のポロクサマー１８８を含む界面活性剤を含み、製剤は、５．９±０．３のｐＨまたは５．９±０．２のｐＨを有する。

【００８９】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１７５ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）５０ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度または０．０１％ｗ／ｖ～０．５％ｗ／ｖの濃度のＰＥＧ３３５０を含む界面活性剤を含み、製剤は、５．９±０．３のｐＨまたは５．９±０．２のｐＨを有する。

【００９０】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１７５ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）５０ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のポロクサマー１８８を含む界面活性剤を含み、製剤は、５．９±０．３のｐＨまたは５．９±０．２のｐＨを有する。

【００９１】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１７５ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のスクロース、（ｖ）７５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度または０．０１％ｗ／ｖ～０．５％ｗ／ｖの濃度のＰＥＧ３３５０を含む界面活性剤を含み、製剤は、５．９±０．３のｐＨまたは５．９±０．２のｐＨを有する。

【００９２】

場合によっては、安定な液体医薬製剤は、（ｉ）１７５ｍｇ／ｍＬ±１０ｍｇ／ｍＬの濃度のヒト抗体、抗体は、ヒトＩＬ－４Ｒαに特異的に結合し、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）および配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を含む、（ｉｉ）１２．５ｍＭ±１．２５ｍＭの濃度の酢酸塩、（ｉｉｉ）２０ｍＭ±２ｍＭの濃度のヒスチジン、（ｉｖ）５％ｗ／ｖ±０．５％ｗ／ｖの濃度のス

クロース、（ｖ）７５ｍＭ±２．５ｍＭの濃度のアルギニン、ならびに（ｖｉ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１９％ｗ／ｖの濃度のポロクサマー１８８を含む界面活性剤を含み、製剤は、５．９±０．３のｐＨまたは５．９±０．２のｐＨを有する。

【００９３】

上記または本明細書で考察される医薬製剤の様々な実施形態のいずれかでは、ヒトＩＬ－４Ｒ抗体は、ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域を含み得る。

【００９４】

上記または本明細書で考察される医薬製剤の様々な実施形態のいずれかでは、ヒトＩＬ－４Ｒ抗体は、ヒトＩｇＧ４重鎖定常領域を含み得る。

【００９５】

いくつかの実施形態では、ヒトＩＬ－４Ｒ抗体は、配列番号９のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号１０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含み得る。

【００９６】

本開示に包含される医薬製剤の追加の非限定的な例は、以下に提示される実施例を含む、本明細書の別段に記載される。

【００９７】

医薬製剤の安定性

本開示の医薬製剤は、高レベルの安定性を呈する。医薬製剤に関連して本明細書で使用される場合の「安定的」という用語は、医薬製剤内の抗体が、規定時間量にわたる保管後に、許容可能な程度の構造および／若しくは機能ならびに／または生物学的活性を保持することを意味する。製剤は、その中に含有される抗体が、規定時間量にわたる保管後に、その構造および／若しくは機能ならびに／または生物学的活性の１００％を維持しなくても、安定的であり得る。ある特定の状況下では、規定時間量にわたる保管後の抗体の構造および／若しくは機能ならびに／または生物学的活性の約９０％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、または約９９％の維持は、「安定的」とみなされ得る。

【００９８】

安定性は、とりわけ、規定温度での規定時間量にわたる保管後、またはストレス条件（例えば、撹拌）後に、製剤内に凝集体を形成する抗体の割合を決定することによって、測定することができ、安定性は、形成される凝集体の割合に反比例する。凝集抗体の割合は、とりわけ、サイズ排除クロマトグラフィー（例えば、サイズ排除高速液体クロマトグラフィー［ＳＥ－ＨＰＬＣ］またはサイズ排除超高速液体クロマトグラフィー［ＳＥ－ＵＰＬＣ］）によって決定することができる。本明細書で使用される「許容可能な程度の安定性」とは、所与の温度で規定時間の保管後、または特定のストレス条件下で、最大で約１５％、１０％、５％、４％、３％、２．５％、２％、１．５％、１％、０．５％、または０．１％の抗体が、製剤中に凝集体として検出されることを意味する。その後に安定性が測定される規定時間量は、少なくとも２週間、少なくとも２８日、少なくとも１ヶ月、少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月、少なくとも７ヶ月、少なくとも８ヶ月、少なくとも９ヶ月、少なくとも１０ヶ月、少なくとも１１ヶ月、少なくとも１２ヶ月、少なくとも１８ヶ月、少なくとも２４ヶ月、少なくとも３０ヶ月、少なくとも３６ヶ月、またはそれ以上であり得る。安定性を評価するときの、医薬製剤が保管され得る温度は、約－８０℃～約４５℃の任意の温度であり得、例えば、約－８０℃、約－３０℃、約－２０℃、約０℃、約４℃～８℃、約５℃、約２５℃、約３５℃、約３７℃、または約４５℃での保管であり得る。製剤化された抗体が供され得る「ストレス条件」は、１０分間、２０分間、３０分間、４０分間、５０分間、６０分間、７０分間、８０分間、９０分間、１００分間、１１０分間、１２０分間、１５０分間、１８０分間、またはそれ以上の期間の撹拌ストレス（例えば、ボルテックス）であり得る。例えば、抗ＩＬ－４Ｒ抗体を含む医薬製剤は、５℃での九ヶ月間の保管後、抗体の約２％、１．７５％、１．５％、１．２５％、１％、０．７５％、０．５％、０．２５％、または０．１％未満が、凝集型で検出される場合、安定とみなされ得る。医薬製剤はまた、４５℃で５６日間の保管後、抗体の約１２％未満が、凝集型で検出される場合、

安定とみなされ得る。医薬製剤はまた、４５℃で４２日間の保管後、抗体の約１０％未満または約９％未満が、凝集型で検出される場合、安定とみなされ得る。医薬製剤はまた、４５℃で２８日間の保管後、抗体の約８％未満または約７．５％未満または約７％未満が、凝集型で検出される場合、安定とみなされ得る。医薬製剤はまた、４５℃で１４日間の保管後、抗体の約６％未満が、凝集型で検出される場合、安定とみなされ得る。－２０℃、－３０℃、または－８０℃で三カ月間の保管後、抗体の約２％、１．９％、１．８％、１．７％、１．６％、１．５％、１％、０．５％、または０．１％未満が、凝集型で検出される場合でも、医薬製剤は安定とみなされ得る。医薬製剤はまた、室温で１２０分間の撹拌後（例えば、ボルテックスを介して）、抗体の３％未満または２．５％未満が、凝集型で検出される場合、安定とみなされ得る。場合によっては、医薬製剤は、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定されるように、２５℃で２４時間の撹拌後、４％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む場合、安定とみなされ得る。場合によっては、製剤は、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定されるように、２５℃で２４時間の撹拌、（ｉ）５℃で６、１２、もしくは１８ヶ月間、または（ｉｉ）２５℃で６ヶ月間の保管後、４％以下の高分子量（ＨＭＷ）種を含む場合、安定とみなされ得る。

【００９９】

安定性は、とりわけ、規定温度で規定時間の保管後、製剤中に粒子製剤を決定することによって測定することができる。粒子形成は、例えば、顕微鏡技術またはマイクロフロー画像化技術によって決定することができる。

【０１００】

組換え抗体を産生するために日常的に使用される哺乳類細胞株は、抗体を用いて共精製され、抗体の医薬製剤中に存在し得る酵素を含有し得ることが知られている。場合によっては、このような酵素は、経時的に医薬製剤の賦形剤を分解し、それによって、不可視の粒子（例えば、１０～２５μｍ以上の程度）の形成をもたらし得る。例えば、ホスホリパーゼは、リン脂質を脂肪酸および他の生成物に加水分解するリパーゼである。ホスホリパーゼは、四つの広範なカテゴリー：ホスホリパーゼＡ（ホスホリパーゼＡ１およびホスホリパーゼＡ２を含む）、ホスホリパーゼＢ、ならびにホスホジエステラーゼであるホスホジエステラーゼＣおよびホスホジエステラーゼＤに分類される。標準ホスホリパーゼに加えて、リソソーム内腔に存在するホスホリパーゼＢ様酵素は、脂質触媒作用に関与すると考えられる。例えば、ホスホリパーゼＢ様２（ＰＬＢＬ２）は、配列相同性および細胞内局在性に基づいてエステラーゼ活性を有すると推定される（Ｊｅｎｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．４０２：４４９－４５８（２００７））。ＰＬＢＬ２は、ハムスター、ラット、マウス、ヒトおよびウシにおいて高度に保存され、哺乳類細胞株で製造された一部のクラスの対象タンパク質（例えば、抗ＩＬ－４Ｒ抗体などの治療用抗体）と特定のプロセス下で共精製され得る。精製を介してこのような酵素を除去するか、または酵素の活性に対抗するための阻害剤（例えば、エステラーゼ阻害剤）を含むことが可能であるが（例えば、米国特許第１０，３４２，８７６号に開示される）、粒子形成を防止する一方で医薬製剤中の抗体を安定化させる賦形剤の選択も対象である。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の製剤は、検出可能な量のホスホリパーゼ（例えば、ＰＬＢＬ２）を含む。ホスホリパーゼの存在および活性を検出および定量化する方法は、当該技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、ホスホリパーゼは、イムノアッセイ（例えば、ＥＬＩＳＡ）によって検出される。いくつかの実施形態では、ホスホリパーゼは、液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ）によって検出される。

【０１０１】

したがって、医薬製剤（ホスホリパーゼを含有する）は、定義された温度（例えば、５℃）で一定期間（例えば、６、１２、１８、２４もしくは３６ヶ月またはそれ以上）の保管後、指定された数以下の粒子（例えば、≧１０ミクロンの容器当たり３０００個の粒子、１０００個の粒子、５００個の粒子、２５０個の粒子、１００個の粒子、または５０個の粒子）が、２．２５ｍＬの体積内で特定される場合、安定とみなされ得る。例えば、医薬製剤は、５℃で２４ヶ月間の保管後に、１０００個以下の粒子が、顕微鏡を介して２．

２５ｍＬの体積内で特定される場合、安定とみなされ得る。医薬製剤はまた、５℃で２４ヶ月間の保管後に、５００個以下の粒子が、顕微鏡を介して２．２５ｍＬの体積内で特定される場合、安定とみなされ得る。医薬製剤はまた、５℃で２４ヶ月間の保管後に、２５０個以下の粒子が、顕微鏡を介して２．２５ｍＬの体積内で特定される場合、安定とみなされ得る。医薬製剤はまた、５℃で２４ヶ月間の保管後に、１５０個以下の粒子が、顕微鏡を介して２．２５ｍＬの体積内で特定される場合、安定とみなされ得る。医薬製剤はまた、５℃で３６ヶ月間の保管後に、１０００個以下の粒子が、顕微鏡を介して２．２５ｍＬの体積内で特定される場合、安定とみなされ得る。医薬製剤はまた、５℃で３６ヶ月間の保管後に、５００個以下の粒子が、顕微鏡を介して２．２５ｍＬの体積内で特定される場合、安定とみなされ得る。医薬製剤はまた、５℃で３６ヶ月間の保管後に、２５０個以下の粒子が、顕微鏡を介して２．２５ｍＬの体積内で特定される場合、安定とみなされ得る。医薬製剤はまた、５℃で３６ヶ月間の保管後に、１５０個以下の粒子が、顕微鏡を介して２．２５ｍＬの体積内で特定される場合、安定とみなされ得る。医薬製剤はまた、５℃で３６ヶ月間の保管後に、１００個以下の粒子が、顕微鏡を介して２．２５ｍＬの体積内で特定される場合、安定とみなされ得る。医薬製剤はまた、５℃で３６ヶ月間の保管後に、５０個以下の粒子が、顕微鏡を介して２．２５ｍＬの体積内で特定される場合、安定とみなされ得る。

【０１０２】

安定性はまた、とりわけ、所与の温度での規定時間量にわたる保管後に製剤中に残留する天然抗体の割合を決定することによって、測定することができる。天然抗体の割合は、とりわけ、サイズ排除クロマトグラフィー（例えば、サイズ排除高速液体クロマトグラフィー［ＳＥ－ＨＰＬＣ］）によって決定することができる。「許容可能な程度の安定性」とは、その語句が本明細書で使用される場合、抗体の少なくとも９０％の天然型が、所与の温度での規定時間量にわたる保管後に製剤中で検出され得ることを意味する。ある特定の実施形態では、抗体の少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の天然型は、所与の温度での規定時間量にわたる保管後に製剤中で検出され得る。その後に安定性が測定される規定時間量は、少なくとも１ヶ月、少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月、少なくとも７ヶ月、少なくとも８ヶ月、少なくとも９ヶ月、少なくとも１０ヶ月、少なくとも１１ヶ月、少なくとも１２ヶ月、少なくとも１８ヶ月、少なくとも２４ヶ月、少なくとも３０ヶ月、少なくとも３６ヶ月、またはそれ以上であり得る。安定性を評価するときの、医薬製剤が保管され得る温度は、約－８０℃～約４５℃の任意の温度であり得、例えば、約－８０℃、約－３０℃、約－２０℃、約０℃、約２℃～８℃、４℃～８℃、約５℃、約２５℃、約３５℃、約３７℃、または約４５℃での保管であり得る。

【０１０３】

安定性はまた特に、イオン交換の間、主要抗体分画（主要電荷型）中よりも、より酸性の分画中に移動する抗体（酸性型）の割合を決定することによって測定されることができ、安定性は、酸性型の抗体の分画に対して反比例する。理論に拘束されることは望まないが、抗体の脱アミド化は、非脱アミド化抗体と比較して、抗体をより負に電荷させ、したがってより酸性にし得る（例えば、Ｒｏｂｉｎｓｏｎ，Ｎ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｄｅａｍｉｄａｔｉｏｎ，ＰＮＡＳ，Ａｐｒｉｌ　１６，２００２，９９（８）：５２８３－５２８８を参照のこと）。「酸性」抗体の割合は、特に、イオン交換クロマトグラフィー（例えば、カチオン交換高速液体クロマトグラフィー［ＣＥＸ－ＵＰＬＣ］またはカチオン交換超高速液体クロマトグラフィー［ＣＥＸ－ＵＰＬＣ］）により決定することができる。本明細書で使用される「許容可能な程度の安定性」とは、所与の温度で規定時間の保管後、抗体の最大で５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％、または０．１％が、製剤中に凝集型で検出することができることを意味する。その後に安定性が測定される規定時間量は、少なくとも２週間、少なくとも２８日、少なくとも１ヶ月、少なくとも２ヶ月、少なくとも３

ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月、少なくとも７ヶ月、少なくとも８ヶ月、少なくとも９ヶ月、少なくとも１０ヶ月、少なくとも１１ヶ月、少なくとも１２ヶ月、少なくとも１８ヶ月、少なくとも２４ヶ月、少なくとも３０ヶ月、少なくとも３６ヶ月、またはそれ以上であり得る。安定性を評価するときの、医薬製剤が保管され得る温度は、約－８０℃～約４５℃の任意の温度であり得、例えば、約－８０℃、約－３０℃、約－２０℃、約０℃、約４℃～８℃、約５℃、約２５℃、または約４５℃での保管であり得る。

【０１０４】

抗体のその標的に対する結合親和性を測定することも、安定性を評価するために使用され得る。例えば、本開示の製剤は、例えば、－８０℃、－３０℃、－２０℃、５℃、２５℃、３７℃、４５℃などで規定時間（例えば、１４日間～９ヶ月間）の保管後、製剤内に含有される抗ＩＬ－４Ｒ抗体が、当該保管前の抗体の結合アフィニティの少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、またはそれ以上であるアフィニティでｈＩＬ－４Ｒαに結合する場合、安定とみなされ得る。結合親和性は、例えば、ＥＬＩＳＡまたは表面プラズモン共鳴などの任意の方法によって決定され得る。生物学的活性は、例えば、抗体の存在下でＩＬ－４Ｒ系の下流活性を測定し、抗体の不存在下でのＩＬ－４Ｒ系の活性と比較することによって決定され得る。

【０１０５】

指定された期間「後」の医薬製剤の安定性への言及は、安定性パラメータ（例えば、天然型％、ＨＭＷ種％、または酸性型％）の測定が、指定された期間の終了時またはほぼ終了時に行われることを意味することを意図しており、医薬製剤が、その後に測定されたパラメータについて同じ程度の安定性を必ずしも維持することを意味することを意図していない。例えば、１２ヶ月後の特定の安定性への言及は、安定性の測定が、試験の開始後１２ヶ月またはほぼ１２ヶ月で行われることを意味する。製剤中の抗体の安定性を評価するための追加の方法は、以下に提示される実施例で実証される。

【０１０６】

以下の実施例で説明されるように、本開示は、部分的には、特許請求される賦形剤と抗ＩＬ－４Ｒ抗体との組み合わせが、長期間（例えば、３６ヶ月間）の保管にわたって安定である製剤を産生するという発見に基づく。

【０１０７】

容器および投与方法

本開示の医薬製剤は、医薬品および他の治療用組成物の保管に適した任意の容器内に含有されてもよい。例えば、医薬製剤は、バイアル、アンプル、シリンジ、カートリッジ、ボトル、またはＩＶバッグなどの所定の容積を有する密封および滅菌されたプラスチックまたはガラス容器内に含まれ得る。例えば透明や不透明（例えば、黄褐色）のガラスまたはプラスチックのバイアルなど、異なるタイプのバイアルを使用して、本開示の製剤を含有することができる。同様に、任意のタイプのシリンジを使用して、本開示の医薬製剤を含有および／または投与することができる。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、予め充填されたシリンジに含まれる。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、予め充填された固定針シリンジに含まれる。

【０１０８】

本開示の医薬製剤は、「通常のタングステン」シリンジ、または「低タングステン」シリンジ内に含有されてもよい。当業者によって認識されるように、ガラスシリンジを作製するプロセスは、概して、ガラスに穴を開け、それによって、液体を引き出し、シリンジから排出することができる穴を作成するように機能する、ホットタングステンロッドの使用を伴う。このプロセスにより、シリンジの内部表面上に微量のタングステンが沈着する。後続の洗浄および他の処理工程を使用して、シリンジ内のタングステンの量を低減することができる。本明細書で使用される場合、「通常タングステン」という用語は、シリンジが５００パーツ・パー・ビリオン（ｐｐｂ）超のタングステンを含有することを意味する。「低タングステン」という用語は、シリンジが５００ｐｐｂ未満のタングステンを含

有することを意味する。例えば、本開示によると、低タングステンシリンジは、約４９０、４８０、４７０、４６０、４５０、４４０、４３０、４２０、４１０、３９０、３５０、３００、２５０、２００、１５０、１００、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、１０ｐｐｂ未満、またはそれ以下のタングステンを含有し得る。

【０１０９】

シリンジに使用されるゴムプランジャー、およびバイアルの開口部を閉鎖するために使用されるゴムストッパーは、シリンジ若しくはバイアルの医薬品内容物の汚染を防止するために、および／またはその安定性を保つためにコーティングされ得る。したがって、特定の実施形態によると、本開示の医薬製剤は、コーティングされたプランジャーを含むシリンジ内、またはコーティングされたゴムストッパーで密閉されたバイアル内に含有されてもよい。例えば、プランジャーまたはストッパーは、フルオロカーボンフィルムでコーティングされ得る。本開示の医薬製剤を含有するバイアルおよびシリンジでの使用に適した、コーティングされたストッパーまたはプランジャーの例は、例えば、米国特許第４，９９７，４２３号、第５，９０８，６８６号、第６，２８６，６９９号、第６，６４５，６３５号、および第７，２２６，５５４号に言及されており、それら文献の内容は、その全体で参照により本明細書に組み込まれる。本開示の状況で使用され得る特定の例示的なコーティングされたゴムのストッパーおよびプランジャーは、Ｗｅｓｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｉｎｃ．（ペンシルバニア州リオンビル）から入手可能な商標名「ＦｌｕｒｏＴｅｃ（登録商標）」のもと、市販されている。本開示の特定の実施形態によると、医薬製剤は、フルオロカーボンコーティングされたプランジャーを含む低タングステンシリンジ内に含有されてもよい。いくつかの実施形態では、容器は、Ｏｍｐｉ　ＥＺ－Ｆｉｌｌ（商標）シリンジまたはＢＤ　Ｎｅｏｐａｋ（商標）シリンジなどのシリンジである。場合によっては、シリンジは、１ｍＬのｉＷｅｓｔピストン、２７Ｇ薄壁針、およびＦＭ３０針シールドまたはＢＤ２６０針シールドを有する、１ｍＬの長いガラスシリンジである。場合によっては、シリンジは、２．２５ｍＬのガラスシリンジ（例えば、Ｎｕｏｖａ　Ｏｍｐｉ）である。様々な実施形態では、シリンジは、０．５ｍＬ、０．６ｍＬ、０．７ｍＬ、０．８ｍＬ、０．９ｍＬ、１．０ｍＬ、１．１ｍＬ、１．２ｍＬ、１．３ｍＬ、１．４ｍＬ、１．５ｍＬ、１．６ｍＬ、１．７ｍＬ、１．８ｍＬ、１．９ｍＬ、２．０ｍＬ、２．１ｍＬ、２．２ｍＬ、２．３ｍＬ、２．４ｍＬ、２．５ｍＬ、２．６ｍＬ、２．７ｍＬ、２．８ｍＬ、２．９ｍＬ、３．０ｍＬ、３．５ｍＬ、４．０ｍＬ、４．５ｍＬ、５．０ｍＬ、５．５ｍＬ、６．０ｍＬ、６．５ｍＬ、７．０ｍＬ、７．５ｍＬ、８．０ｍＬ、８．５ｍＬ、９．０ｍＬ、９．５ｍＬ、または１０ｍＬシリンジ（例えば、ガラスシリンジ）である。

【０１１０】

医薬製剤は、注射（例えば皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内など）などの非経口経路、または経皮、粘膜、鼻腔、肺、および／若しくは経口投与によって患者に投与することができる。多くの再利用可能なペン型送達装置／または自動注射器送達装置を使用して、本開示の医薬製剤を皮下送達することができる。例としては、ほんの数例を挙げると、限定されないが、ＡＵＴＯＰＥＮ（商標）（Ｏｗｅｎ　Ｍｕｍｆｏｒｄ，Ｉｎｃ．、Ｗｏｏｄｓｔｏｃｋ，ＵＫ）、ＤＩＳＥＴＲＯＮＩＣ（商標）ペン（Ｄｉｓｅｔｒｏｎｉｃ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｂｅｒｇｄｏｒｆ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）、ＨＵＭＡＬＯＧ　ＭＩＸ　７５／２５（商標）ペン、ＨＵＭＡＬＯＧ（商標）ペン、ＨＵＭＡＬＩＮ７０／３０（商標）ペン（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ　ａｎｄ　Ｃｏ．、Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，ＩＮ）、ＮＯＶＯＰＥＮ（商標）Ｉ、ＩＩ、およびＩＩＩ（Ｎｏｖｏ　Ｎｏｒｄｉｓｋ、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ，Ｄｅｎｍａｒｋ）、ＮＯＶＯＰＥＮ　ＪＵＮＩＯＲ（商標）（Ｎｏｖｏ　Ｎｏｒｄｉｓｋ、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ，Ｄｅｎｍａｒｋ）、ＢＤ（商標）ペン（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ、Ｆｒａｎｋｌｉｎ　Ｌａｋｅｓ，ＮＪ）、ＯＰＴＩＰＥＮ（商標）、ＯＰＴＩＰＥＮ　ＰＲＯ（商標）、ＯＰＴＩＰＥＮ　ＳＴＡＲＬＥＴ（商標）、およびＯＰＴＩＣＬＩＫ（商標）（ｓａｎｏｆｉ－ａｖｅｎｔｉｓ、Ｆｒａｎｋｆｕｒｔ，Ｇｅｒｍａｎｙ）が挙げられる。本開示の医薬組成物の皮下送達での

用途を有するディスポーザブルペンおよび／または自動注射器送達装置の例としては、いくつか例を挙げると、ＳＯＬＯＳＴＡＲ（商標）ペン（ｓａｎｏｆｉ－ａｖｅｎｔｉｓ）、ＦＬＥＸＰＥＮ（商標）（Ｎｏｖｏ　Ｎｏｒｄｉｓｋ）、およびＫＷＩＫＰＥＮ（商標）（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）、ＳＵＲＥＣＬＩＣＫ（商標）Ａｕｔｏｉｎｊｅｃｔｏｒ（Ａｍｇｅｎ、Ｔｈｏｕｓａｎｄ　Ｏａｋｓ，ＣＡ）、ＰＥＮＬＥＴ（商標）（Ｈａｓｅｌｍｅｉｅｒ、Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ，Ｇｅｒｍａｎｙ）、ＥＰＩＰＥＮ（Ｄｅｙ，Ｌ．Ｐ．）、およびＨＵＭＩＲＡ（商標）Ｐｅｎ（Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｓ、Ａｂｂｏｔｔ　Ｐａｒｋ　ＩＬ）が挙げられるが、これらに限定されない。場合によっては、医薬製剤は、自動注射器とともに使用するために特に適合されたシリンジに含まれる。皮下注射は、２０～３０ゲージ針、または２５～３０ゲージ針を使用して投与され得る。場合によっては、皮下注射は、２５ゲージ針を使用して投与され得る。場合によっては、皮下注射は、２７ゲージ針を使用して投与され得る。場合によっては、皮下注射は、２９ゲージ針を使用して投与され得る。

【０１１１】

別のタイプの送達装置は、安全システムを含むことができる。そのようなデバイスは、比較的安価であり得、注射が完了すると、手動で、または自動的に、針上に安全スリーブを延在させるように動作することができる。安全システムの例には、Ｗｅｓｔ　ＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌによるＥＲＩＳデバイス、またはＢｅｃｔｏｎ　ＤｉｃｋｉｎｓｏｎによるＵｌｔｒａＳａｆｅデバイスが含まれ得る。加えて、本開示の医薬製剤を送達するための大容量装置（「ＬＶＤ」）またはボーラス注射器の使用も本明細書で企図される。場合によっては、ＬＶＤまたはボーラス注射器は、患者に薬剤を注射するように構成され得る。例えば、ＬＶＤまたはボーラス注射器は、「大」容量の薬剤（典型的には約２ｍＬ～約１０ｍＬ）を送達するように構成され得る。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、抗ＩＬ－４Ｒ抗体を含む医薬組成物は、ＩＳＯ１１６０８－１：２０１４（Ｅ）のセクション５．２の表１に記載される針ベースの注射システムである薬物送達装置を使用して投与される。ＩＳＯ１１６０８－１：２０１４（Ｅ）に記載されるように、針ベースの注射システムは、複数回用量容器システムおよび単回用量（部分的または完全な排出を伴う）容器システムに広く区別され得る。容器は、交換可能な容器または一体型の交換不可能な容器であってもよい。

【０１１３】

ＩＳＯ　１１６０８－１：２０１４（Ｅ）にさらに記載されるように、複数回用量の容器システムは、交換可能な容器を有する針ベースの注射装置を伴い得る。このようなシステムでは、各容器は、複数回用量を保持し、そのサイズは、固定または可変であってもよい（ユーザーによって予め設定される）。別の複数回用量容器システムは、一体型の交換不可能な容器を有する針ベースの注射装置を伴い得る。このようなシステムでは、各容器は、複数回用量を保持し、そのサイズは、固定または可変であってもよい（ユーザーによって予め設定される）。

【０１１４】

ＩＳＯ　１１６０８－１：２０１４（Ｅ）にさらに記載されるように、単回用量の容器システムは、交換可能な容器を有する針ベースの注射装置を伴い得る。このようなシステムの一例では、各容器は、単回用量を保持し、それによって送達可能な体積全体が排出される（完全な排出）。さらなる例では、各容器は、単回用量を保持し、それによって送達可能な体積の一部が排出される（部分的な排出）。ＩＳＯ１１６０８－１：２０１４（Ｅ）にも記載されるように、単回用量の容器システムは、一体型の交換可能な容器を有する針ベースの注射装置を伴い得る。このようなシステムの一例では、各容器は、単回用量を保持し、それによって送達可能な体積全体が排出される（完全な排出）。さらなる例では、各容器は、単回用量を保持し、それによって送達可能な体積の一部が排出される（部分的な排出）。

【０１１５】

手動針挿入を有する例示的なスリーブトリガー自動注射器は、国際公開第ＷＯ２０１５／００４０５２号に記載されている。例示的な可聴投与終了フィードバック機構は、国際公開第ＷＯ２０１６／１９３３４６号および同第ＷＯ２０１６／１９３３４８号に記載されている。自動注射器を使用した後の例示的な針安全性機構は、国際公開第ＷＯ２０１６／１９３３５２号に記載されている。シリンジ自動注射器の例示的な針シース取り外し機構は、国際公開第ＷＯ２０１６／１９３３５３号に記載されている。シリンジの軸方向位置を支持するための例示的な支持機構は、国際公開第ＷＯ２０１６／１９３３５５号に記載されている。

【０１１６】

本開示の医薬製剤はまた、単位剤形で含有され得る。本明細書で使用される場合の「単位剤形」という用語は、治療される患者のための単一投与量として好適な物理的に不連続な単位を指し、各単位は、必要とされる医薬担体、希釈剤、または賦形剤に関連して所望の治療効果をもたらすように計算された所定の数量の活性化合物を含有する。様々な実施形態では、単位剤形は、本明細書で考察されるように容器内に含まれる。本開示の製剤中の活性成分（例えば、抗ＩＬ－４Ｒ抗体）の実際の投与量レベルは、患者に悪影響を与えることなく、特定の患者、組成物、および投与様式に対して所望の治療応答を達成するために効果的である活性成分の量を取得するように変動され得る。選択された投与量レベルは、用いられる本開示の特定の組成物の活性、投与経路、投与時間、用いられている特定の化合物の排出速度、治療期間、他の薬物、用いられる特定の組成物と組み合わせて使用される化合物および／または材料、治療されている患者の年齢、性別、体重、状態、一般的健康、および以前の病歴、ならびに医療技術分野で周知である同様の因子を含む、様々な薬物動態因子に依存するであろう。本明細書で使用される場合の「希釈剤」という用語は、本明細書に記載される一つ若しくは複数の例示的または適切な濃度を変更または達成するために好適な溶液を指す。

【０１１７】

様々な実施形態では、単位剤形は、単回使用のために意図される活性成分（例えば、抗ＩＬ－４Ｒ抗体）の量を含有する。様々な実施形態では、単位剤形中の活性成分の量は、約０．１ｍｇ～約５０００ｍｇ、約１００ｍｇ～約１０００ｍｇ、および約１００ｍｇ～約５００ｍｇ、約１００ｍｇ～約４００ｍｇ、約１００ｍｇ～約２００ｍｇ、約２５０ｍｇ～約３５０ｍｇ、約１２５ｍｇ～約１７５ｍｇ、約２７５ｍｇ～約３２５ｍｇ、またはその範囲若しくは間隔である。例えば、上限および／または下限として上記に列挙される値（若しくは上記に列挙された範囲内に含まれる値）のうちのいずれかの組み合わせを使用した値の範囲は、含まれることを意図している。特定の実施形態では、製剤は、しばしば単位剤形で液体として供給される。いくつかの実施形態では、単位剤形は、約１００ｍｇの活性成分を含有する。いくつかの実施形態では、単位剤形は、約１５０ｍｇを含有する。いくつかの実施形態では、単位剤形は、約２００ｍｇを含有する。いくつかの実施形態では、単位剤形は、約３００ｍｇを含有する。いくつかの実施形態では、単位剤形は、約３５０ｍｇを含有する。いくつかの実施形態では、単位剤形は、約６００ｍｇを含有する。いくつかの実施形態では、本開示による単位剤形は、患者への皮下投与に適している。

【０１１８】

本開示はまた、単位剤形を調製する方法も含む。例示的な実施形態では、医薬単位剤形を調製するための方法は、好適な容器（例えば、本明細書で考察される容器）内で前述の実施形態のうちのいずれかの製剤を組み合わせることを含む。

【０１１９】

医薬製剤の治療用途

本開示の医薬製剤は、とりわけ、ＩＬ－４Ｒ活性に関連する任意の疾患または障害の治療、予防、および／または改善に有用である。

【０１２０】

本開示の治療方法は、本明細書に開示される抗ｈＩＬ－４Ｒ抗体を含む任意の製剤を対

象に投与することを含む。医薬製剤が投与される対象は、例えば、このような治療、予防、および／もしくは改善を必要とする、またはそうでなければＩＬ－４Ｒおよび／もしくはＩＬ－ＩＬ－４Ｒ介在性活性の阻害もしくは減弱から利益を得るであろう任意のヒトまたは非ヒト動物であり得る。本開示は、ＩＬ－４Ｒ活性に関連する任意の疾患または障害の治療、予防、および／または改善のための医薬の製造における本明細書に開示される医薬製剤のいずれかの使用を含む。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－４Ｒ活性に関連する疾患または障害は、炎症性状態、アレルギー状態、肺／呼吸障害、胃腸障害、または皮膚疾患である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、２型炎症性疾患である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、アトピー性疾患である。ＩＬ－４Ｒ活性に関連する疾患および障害の非限定的な例としては、アレルギー（例えば、食物アレルギーまたは環境アレルギー）、アレルギー反応、アレルギー性気管支肺アスペルギル症、円形脱毛症、喘息（軽度、中程度または重度の喘息、持続性喘息、またはアレルギー性喘息）、関節炎（敗血症性関節炎を含む）、アトピー性皮膚炎（中程度または重度のアトピー性皮膚炎を含む）、アトピー性角結膜炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性リンパ増殖症候群、自己免疫性ぶどう膜炎、バレット食道、良性前立腺肥大症、気管支拡張症、水疱性類天疱瘡、チャーグ・ストラウス症候群、慢性特発性蕁麻疹、慢性誘導性蕁麻疹、寒冷誘導性蕁麻疹、接触性皮膚炎（例えば、アレルギー性接触性皮膚炎）、ＣＯＰＤ、好酸球性食道炎、好酸球性十二指腸炎、好酸球性胃腸炎、グレーブス病、ヘルペス、肥厚性瘢痕、炎症性腸疾患、川崎病、鼻ポリープ、ネフローゼ、ネザートン症候群、子癇前症、結節性痒疹、そう痒（例えば、未知の起源の慢性そう痒）、鼻炎（例えば、アレルギー性鼻炎）、副鼻腔炎（例えば、アレルギー性真菌鼻鼻炎、鼻ポリープを伴う、または伴わない慢性副鼻腔炎）、強皮症、鎌状赤血球症、シェーグレン症候群、結核、潰瘍性大腸炎、およびウィップル病が挙げられる。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で考察される医薬製剤（例えば、製剤または単位剤形を含む容器）と、上記で考察される疾患または障害の治療のために医薬製剤を使用するための説明書を含む包装またはラベリング（例えば、添付文書）と、を含む、キットを提供する。場合によっては、説明書は、疾患または障害の治療のための本明細書で考察される単位剤形の使用を提供する。

【０１２３】

本明細書で参照される配列および対応する配列番号の概要が、以下の表１に示される。

【表１－１】

表１：非公式配列表

配列番号	配列	説明
1	EVQLVESGGGLEQPGGSLRLSCAGSGFTFRDYAMTWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRLSIT IRPRYYGLDVWGQGTTVTVTVS	デュピルマブHCVR アミノ酸配列
2	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSIGYNYLDWYLQKSGQSPQLL IYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGFYYCMQALQTPYTFG QGTKLEIK	デュピルマブLCVRアミノ酸配列
3	GFTFRDYA	デュピルマブHCDR1 アミノ酸配列
4	ISGSGGNT	デュピルマブHCDR2 アミノ酸配列
5	AKDRLSITIRPRYYGLDV	デュピルマブHCDR3 アミノ酸配列
6	QSLLYSIGYNY	デュピルマブLCDR1 アミノ酸配列
7	LGS	デュピルマブLCDR2 アミノ酸配列
8	MQALQTPYT	デュピルマブLCDR3 アミノ酸配列
9	EVQLVESGGGLEQPGGSLRLSCAGSGFTFRDYAMTWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRLSIT IRPRYYGLDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	デュピルマブheavy chainアミノ酸配列
10	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSIGYNYLDWYLQKSGQSPQLL IYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGFYYCMQALQTPYTFG QGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	デュピルマブ軽鎖アミノ酸配列
11	MKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNGPTNCSTELRLLYQLVFLLSEAHTCIPE NNGGAGCVCHLLMDDVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPRAPGNL TVHTNVSDTLLLTWSNPYPPDNYLYNHLTYAVNIWSENDPADFRIYNVTYLE PSLRIAASTLKSGISYRARVRAWAQCYNTTWSEWSPSTKWHNSYREPFEQH	ヒトIL-4Rα
12	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSNSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-39
13	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-40
14	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGA	SCB-VL-41

【表１－２】

	SSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGT KVEIK	
15	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSNSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-42
16	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSNSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGA SSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-43
17	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-44
18	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDHSPPWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-45
19	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSAGWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-46
20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDHSAGWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-47
21	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSNSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDHSPPWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-48
22	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDHSPPWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-49
23	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGA SSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDHSPPWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-50
24	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDHSAGWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-51
25	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSNSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGA SSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDHSAGWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-52
26	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSNSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDHSAGWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-53
27	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGA SSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDHSAGWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-54
28	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDHSAGWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-55
29	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSNSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDHSAGWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-56
30	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGA	SCB-VL-57

【表１－３】

	SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGT KVEIK	
31	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSNSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDHSAGWTFGQGT KVEIK	SCB-VL-58
32	EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-59
33	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-60
34	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-61
35	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATSYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-62
36	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-63
37	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-64
38	EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-65
39	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-66
40	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATSYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-67
41	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-68
42	EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-69
43	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-70
44	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-71
45	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATSYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-72
46	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG	SCB-VH-73

【表１－４】

	TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	
47	EVQLVQSGGGLVHPGRSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-74
48	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLTCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-75
49	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMHWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-76
50	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGEGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-77
51	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDEAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-78
52	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAGDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-79
53	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFDDYAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-80
54	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATSYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-81
55	EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATSYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-82
56	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATSYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-83
57	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-84
58	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATSYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-85
59	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATSYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-86
60	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATSYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-87
61	EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATSYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-88
62	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG	SCB-VH-89

【表１－５】

	TGGATSYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	
63	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-90
64	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATSYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-91
65	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGRYYFDY WGQGTLVTVSS	SCB-VH-92
66	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRNAMFWVRQAPGKGLEWVSGIG TGGATSYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYYFPW WGQGTLVTVSS	SCB-VH-93
67	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWLD YWGKGTLVTVSS	MEDI-1-VH
68	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSLSANYVFGT GTKLTVL	MEDI-1-VL
69	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWLY NWGKGTLVTVSS	MEDI-2-VH
70	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSQPPNPLFGT GTKLTVL	MEDI-2-VL
71	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKLLKN PWGKGTLVTVSS	MEDI-3-VH
72	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWFGTPASNYVFGT GTKLTVL	MEDI-3-VL
73	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWLY NWGKGTLVTVSS	MEDI-4-VH
74	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSSPPQPIFGT GTKLTVL	MEDI-4-VL
75	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWLY DWGKGTLVTVSS	MEDI-5-VH
76	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSSPPQPIFGT GTKLTVL	MEDI-5-VL
77	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-6-VH
78	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN	MEDI-6-VL

【表１－６】

	NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTTYHPIFGT GTKLTVL	
79	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWWQ YWGKGTLVTVSS	MEDI-7-VH
80	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSSPPQPIFGT GTKLTVL	MEDI-7-VL
81	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWWQ YWGKGTLVTVSS	MEDI-8-VH
82	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTTYHPIFGT GTKLTVL	MEDI-8-VL
83	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWLY NWGKGTLVTVSS	MEDI-9-VH
84	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTTMYPLFGT GTKLTVL	MEDI-9-VL
85	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWLY DWGKGTLVTVSS	MEDI-10-VH
86	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTVLTPIFGT GTKLTVL	MEDI-10-VL
87	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWFY DWGKGTLVTVSS	MEDI-11-VH
88	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSPSMIPLFGT GTKLTVL	MEDI-11-VL
89	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWFY DWGKGTLVTVSS	MEDI-12-VH
90	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTTMYPLFGT GTKLTVL	MEDI-12-VL
91	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWLY DWGKGTLVTVSS	MEDI-13-VH
92	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTTLQPLFGT GTKLTVL	MEDI-13-VL
93	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWLY NWGKGTLVTVSS	MEDI-14-VH
94	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN	MEDI-14-VL

【表１－７】

	NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSPPTKPLFGT GTKLTVL	
95	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWLY NWGKGTLVTVSS	MEDI-15-VH
96	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTHRHPLFGT GTKLTVL	MEDI-15-VL
97	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWLY NWGKGTLVTVSS	MEDI-16-VH
98	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTTYHPIFGT GTKLTVL	MEDI-16-VL
99	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWWQ HWGKGTLVTVSS	MEDI-17-VH
100	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSPVDRPIFGT GTKLTVL	MEDI-17-VL
101	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWWQ HWGKGTLVTVSS	MEDI-18-VH
102	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTTPMPVFGT GTKLTVL	MEDI-18-VL
103	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKWWWQ HWGKGTLVTVSS	MEDI-19-VH
104	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTTYHPIFGT GTKLTVL	MEDI-19-VL
105	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-20-VH
106	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-20-VL
107	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSASYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-21-VH
108	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEAVYFCGTWDTSTVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-21-VL
109	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-22-VH
110	QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN	MEDI-22-VL

【表１－８】

	NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYFCGTWDTSTVWEWPFGT GTKLTVL	
111	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-23-VH
112	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPPGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-23-VL
113	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PRGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-24-VH
114	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYFCGTWDTSTVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-24-VL
115	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PRGGSASYAQKFQGRVSMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-25-VH
116	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTTATLAITGLQTGDEADYYCGTWVTSTVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-25-VL
117	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-26-VH
118	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYFCGTWDTSTVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-26-VL
119	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRPEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTQVTVSS	MEDI-27-VH
120	QSVLTQPPLVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQRLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-27-VL
121	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGNGTLVTVSS	MEDI-28-VH
122	LPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSSIGNSYVSWYQQLPGAAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGFRSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSPVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-28-VL
123	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTRVTVSS	MEDI-29-VH
124	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSPVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-29-VL
125	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-30-VH
126	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQRLPGAAPKLLIYDN	MEDI-30-VL

【表１－９】

	NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTVWEWPFGT GTKLTVL	
127	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-31-VH
128	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSSIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWATSPVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-31-VL
129	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-32-VH
130	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYFCGTWDTSTAWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-32-VL
131	QVQLVQSGAEEKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-33-VH
132	QSALTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYFCGTWDTSTVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-33-VL
133	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVSMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-34-VH
134	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYFCGTWDTSTVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-34-VL
135	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-35-VH
136	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSPVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-35-VL
137	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSASYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-36-VH
138	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDSSTVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-36-VL
139	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PRGGSTSYAQKFQGRVAMTRDTSTSTVYMELSSLRPEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-37-VH
140	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGGSSIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGVPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSPVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-37-VL
141	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSASYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-38-VH
142	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN	MEDI-38-VL

【表１－１０】

	NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYFCGTWDTSTVWEWPFGT GTKLTVL	
143	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PRGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-39-VH
144	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTAWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-39-VL
145	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-40-VH
146	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDSSTVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-40-VL
147	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRPEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSG	MEDI-41-VH
148	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSTNIGNSYVSWYQRLPGTAPKLLIYDN NKRPPGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-41-VL
149	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWARQAPGQGLEWVGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSGDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-42-VH
150	QAVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIGNSYVSWYQRLPGAAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDTSTGWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-42-VL
151	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIIN PRGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKYWMY DWGKGTLVTVSS	MEDI-37GL-VH
152	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGGSSIGNSYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDTSPVWEWPFGT GTKLTVL	MEDI-37GL-VL
153	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS SGGGNIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLRRYFD YWGQGTLVTVSS	AJOU-1-VH
154	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS SGGSSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLHLQMNSLRAEDTAVYYCARGPQRSA TAVFDYWGQGTLVTVSS	AJOU-2-VH
155	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSWIS PNSGNIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRPLSAA WSHSSYYNAMDVWGQGTLVTVSS	AJOU-3-VH
156	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSLIS HSGSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPHRAFD YWGQGTLVTVSS	AJOU-4-VH
157	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIS HGSGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPHRAFD YWGQGTLVTVSS	AJOU-5-VH
158	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIS	AJOU-6-VH

【表１－１１】

	HGNGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTGRHFD YWGQGTLVTVSS	
159	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIS PSGSSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYRAFD YWGQGTLVTVSS	AJOU-7-VH
160	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS PSGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAKRAFD YWGQGTLVTVSS	AJOU-8-VH
161	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS PGSGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFRRHFD YWGQGTLVTVSS	AJOU-9-VH
162	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS SGGGNIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVHRAFD YWGQGTLVTVSS	AJOU-10-VH
163	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIT SSGRSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVHRAFD YWGQGTLVTVSS	AJOU-69-VH
164	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIT SSGANIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVHRAFD YWGQGTLVTVSS	AJOU-70-VH
165	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIT SSGGNIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVHRAFD YWGQGTLVTVSS	AJOU-71-VH
166	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIT AGGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVHRAFD YWGQGTLVTVSS	AJOU-72-VH
167	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRHAMAWVRQAPGKGLEWVSAIT SSGRSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVHRAFD YWGQGTLVTVSS	AJOU-83-VH
168	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVNWYQQLPGTAPKLLIYDN SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDASLSAYVFGGG TKLTVL	AJOU-33-VL
169	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNNVSWYQQLPGTAPKLLIYAN SKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGSWDDSLSAYVFGGG TKLTVL	AJOU-34-VL
170	QSVLTQPPSAPGTPGQRVTISCTGSSSNIGSNSVNWYQQLPGTAPKLLIYDD SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCDAWDSSLSAYVFGGG TKLTVL	AJOU-35-VL
171	QSVLTQPPSASGTPGQRVTLSCTGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYAD SQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDDSLSGYVFGGG TKLTVL	AJOU-36-VL
172	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSSSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYSD SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGSWDYSLSAYVFGGG TKLTVL	AJOU-37-VL
173	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGNNTVSWYQQLPGTAPKLLIYDN SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGSWDYSLSAYVFGGG TKLTVL	AJOU-38-VL
174	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGNNDVNWYQQLPGTAPKLLIYYD	AJOU-39-VL

【表１－１２】

	SQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDASLSAYVFGGG TKLTVL	
175	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNAVNWYQQLPGTAPKLLIYYD NQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDDSLNGYVFGGG TKLTVL	AJOU-40-VL
176	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNAVTWYQQLPGTAPKLLIYDD SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGSWDYSLSAYVFGGG TKLTVL	AJOU-41-VL
177	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTFNWYQQLPGTAPKLLIYAD SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDYSLSGYVLGGG TKLTVL	AJOU-42-VL
178	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTFNWYQQLPGTAPKLLIYAD SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDYSLSGYVLGGG TKLTVL	AJOU-77-VL
179	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTFNWYQQLPGTAPKLLIYAD SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDYSLRGYVLGGG TKLTVL	AJOU-78-VL
180	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTFNWYQQLPGTAPKLLIYAD SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGYWDYSLSGYVLGGG TKLTVL	AJOU-79-VL
181	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTFNWYQQLPGTAPKLLIYAD SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDYSLSGYVLGGG TKLTVL	AJOU-80-VL
182	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSANSRTDGFNWYQQLPGTAPKLLIYAD SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDYSLSGYVLGGG TKLTVLG	AJOU-86-VL
183	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSAQFGSRDNFNWYQQLPGTAPKLLIYAD SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDYSLSGYVLGGG TKLTVLG	AJOU-87-VL
184	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSTKQMHNYQFNWYQQLPGTAPKLLIYAD SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDYSLSGYVLGGG TKLTVLG	AJOU-88-VL
185	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSLLRGENLQFNWYQQLPGTAPKLLIYAD SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDYSLSGYVLGGG TKLTVLG	AJOU-89-VL
186	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSPLFPDSGSFNWYQQLPGTAPKLLIYAD SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDYSLSGYVLGGG TKLTVLG	AJOU-90-VL
187	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSAALDLSPSFNWYQQLPGTAPKLLIYAD SHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDYSLSGYVLGGG TKLTVLG	AJOU-91-VL
188	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWIS VYNGKTNYAQKLQGRVTMTTDTSTTTAYMEMRSLRSDDTAVYYCARGSGYDL DYWGQGTLVSVSS	REGN-VH-3
189	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFWMTWVRQAPGKGLEWVANIK QDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPGRTM VRGGIRYYYGMDVWGQGTTVTVSS	REGN-VH-19
190	EVKLAESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHWMNWVRQAPGKGLEWVANIK	REGN-VH-35

【表１－１３】

	QDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQLNSLIAEDTAVYYCARDRGVRP PRGAFDIWGQGTMVTVSS	
191	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYGISWVRQAPGQGLEWMGWIR TYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDEARIV VAGTTPYYYGMDVWGQGTTVTVSS	REGN-VH-51
192	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTISDHYMSWIRQAPGKGLEWISYIS SSGSKIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARTRQLVG DYWGQGTLVTVSS	REGN-VH-67
193	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDNYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIR WNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKEGGYSG YRPGPFFDYWGQGTLVTVSS	REGN-VH-83
194	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWIS VYNGHTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGYDF DSWGQGTLVTVSS	REGN-VH-99
195	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASRYTFTSYDINWVRQATGQGLEWMGWMN PNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVRRFFD YWGQGTLVTVSS	REGN-VH-115
196	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWIS VYNGNINYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMDLRSLRSDDTAVYYCARGSGYDF DYWGQGTLVTVSS	REGN-VH-147
197	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKDSAYTFNRYGISWVRQAPGQGLEWMGWIS AYTGNTVYAQKLQGRVTMTTDNSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDKSIFG VVRGFDYWGQGTLVTVSS	REGN-VH-163
198	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNALGWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTFSSLQPEDFATYYCLQDFNYPYTFGQGTKL EIK	REGN-VL-11
199	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTISCRASQGVSSWLAWYQQKPGNAPKLLISAAS SIQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKV EIK	REGN-VL-27
200	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS SFQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQANSFPLTFGGGTTV EIK	REGN-VL-43
201	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISIWLAWYQQSPGKAPKLLINVAS RLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFVTYYCQQANSFPITFGQGTRL ATK	REGN-VL-59
202	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCWASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIFAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKV EIR	REGN-VL-75
203	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNYNLAWYQHKPGQAPRLLIYGAS TRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTFGGGTKV EIK	REGN-VL-91
204	AIQMTQSSSSLSASVGDRVTITCRASQAIRNALGWYQQKPGKAPKVLIYAAS SLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYDYPYTFGQGTKL EIK	REGN-VL-107
205	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCWASQGIISYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS TLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQLKSYPITFGQGTRL EIK	REGN-VL-123
206	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNALGWYQQKPGKAPKLLIYAAS	REGN-VL-155

【表１－１４】

	SLQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFAAYYCLQDYNYPYTFGQGTKL EIK	
207	EIVMTQSPVTLSLSPGERATLPCRASQSVSSSLAWYQQKAGQSPRLLIYGAS TRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISNLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTFGGGTKV EIK	REGN-VL-171
208	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS SNGGSTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKVGYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-VH
209	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS PSGSSTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRSKVRYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-6-33-VH
210	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS PSGVSTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKVKYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-7-33-VH
211	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS PTSGSTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKVRYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-24-56-VH
212	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS PTGTSTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKGAYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-47-56-VH
213	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS SSGSSTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKVAYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-33-33-VH
214	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS PSSTSTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKVLYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-56-56-VH
215	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS PSSASTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKSKYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-78-78-VH
216	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS GNSASTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKLKYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-82-58-VH
217	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS HSGTSTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVRVLYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-54-54-VH
218	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS PSGVSTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKVKYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-36-36-VH
219	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS SNGGSTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVFVRYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-53-53-VH
220	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS PTSASTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKGRYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-67-67-VH
221	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS PTGGSTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKGRYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-55-55-VH
222	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS	STSA-C27-59-59-VH

【表１－１５】

	HSGNSTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKRRYR GGMDVWGQGTTVTVSS	
223	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS PSSNSTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKVRYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-58-58-VH
224	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS SSGSSTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKPAYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-52-52-VH
225	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSGIS YSSASTYYANSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCVRVKVRYR GGMDVWGQGTTVTVSS	STSA-C27-Y2-Y2-VH
226	ETTLTQSPDTLPLSPGDRASLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGVPGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGSSSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-VL
227	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQGISSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGATSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-6-33-VL
228	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQGISSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGATSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-7-33-VL
229	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGASSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-24-56-VL
230	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGASSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-47-56-VL
231	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQGISSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGATSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-33-33-VL
232	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGASSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-56-56-VL
233	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISTAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGASSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-78-78-VL
234	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQDISSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGATSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-82-58-VL
235	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQDVSSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGATSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-54-54-VL
236	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNISTAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGATSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-36-36-VL
237	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQDASNAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGSSSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-53-53-VL
238	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQGVSSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT	STSA-C27-67-67-VL

【表１－１６】

	SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGRSSVTFGQGTK LEIK	
239	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNISTAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGTSSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-55-55-VL
240	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSTAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGATSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-59-59-VL
241	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQDISSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGATSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-58-58-VL
242	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQGVSTAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLYGATSVTFGQGTK LEIK	STSA-C27-52-52-VL
243	EIVLPQSPGTLSLSPGERATLSCRASQGVSSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGT SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQL YGSTSVTFGQGTKLEIK	STSA-C27-Y2-Y2-VL
244	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYGMHWVRQAPGKGLEWVAHIR SKSSNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMNNLKTEDTAMYYCVRWFRA MDYWGQGTSVTVSS	Y0188-1 VH
245	EVQLIESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNMYAMDWVRQAPGKGLEWVARIR SKGSNFETNYADSVKDRFTISRDDSQSMVYLQMINLKTEDTAMYYCVRHRGG AWFAYWGQGTLVSVSA	Y0188-2 VH
246	QVQLVETGGGLVRPGNSLKLSCVTSGFTFSNYRMHWLRQPPGKRLEWIAVIT VKSNNYGANYAESVKGRFAISRDDSKSSVYLEMNRLREEDTATYFCSRERAY GNPFDYWGQGTTLTVSS	Y0188-3 VH
247	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNMYAMNWVRQAPGQGLEWVARIR SKSNNYATYYADSVKDRFIISRDDSESMVYLQMSNLRAADTAMYYCVRHLRA MDYWGQGTSVTVSS	Y0188-4 VH
248	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFSFNMYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR TKSNHYSTYYADSVKDRFTISRDDSASMFYLQMNNLKTEDTAMYFCVRHLRA MDYWGQGTSVTVSS	Y0188-6 VH
249	EVQLIESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNMYAMDWVRQAPGKGLEWVARIR SKGSNFETNYADSVKDRFTISRDDSQSMVYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHRGG AWFAYWGQGTLVTVSA	Y0188-8 VH
250	EVQLVESGGGLVRPKGSLKLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLEWIVWIR SKSHNYATYYADSVKDRFTISRDDSESMLYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHLRA MDYWGQGTSVTVSS	Y0188-9 VH
251	EVRLVESGGGLVQPKGSLKLSCEASGFSFNMYAMNWVRQAPGKGLEWITHIR SKSNNYATYYADSVKDRFIISRDDSESMVYLQMNNLKTEDTAMYYCVRLLRA LDYWGQGTSVTVSS	Y0188-10 VH
252	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNMYGMHWVRQAPGKGLEWVAHIR SKSSNYATYYADSVKDRLTISRDDSQSMLYLQMNNLKTEDTAMYYCVRWFRA MDYWGQGTSVTVSS	Y0188-14 VH
253	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSMYGMHWVRQAPGKGLEWVGHIR SKSSNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTWFRA MDYWGQGTLVTVSS	HV3-15-14 VH
254	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSMYGMHWVRQAPGKGLEWVSHIR	HV3-48-14 VH

【表１－１７】

	SKSSNYATYYADSVKDRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWFRA MDYWGQGTLVTVSS	
255	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSMYGMHWVRQASGKGLEWVGHIR SKSSNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRWFRA MDYWGQGTLVTVSS	HV3-73*2-14 VH
256	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSMYGMHWVRQAPGKGLEWVGHIR SKSSNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARWFRA MDYWGQGTLVTVSS	HV3-72-14 VH
257	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSMYGMHWVRQAPGKGLEWVSHIR SKSSNYATYYADSVKDRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWFRA MDYWGQGTLVTVSS	Y01-14 VH
258	EVQLVESGGGLEQPGGSLRLSCAGSGFTFRMYGMHWVRQAPGKGLEWVSHIR SKSSNYATYYADSVKDRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWFRA MDYWGQGTTVTVSS	162-14 VH
259	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSMYGMHWVRQASGKGLEWVGHIR SKSSNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRWFRA MDYWGQGTTVTVSS	VH73-14 VH
260	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQEKPGQSPKLLIYWAS TRHTGVPDRFTGSGSGTDYTLTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPLTFGAGTKL ELK	Y0188-1 VL
261	DIVVTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLI YLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDVAIYYCQHSRELPLTFGA GTKLELK	Y0188-2 VL
262	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKPDGTIKRLIYAAS TLDSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFADYYCLQYGSYPYTFGGGTKL EIK	Y0188-3 VL
263	DIVLTQSPASLTVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLI YLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPITFGS GTKLEIK	Y0188-4 VL
264	DIVLTQSPASLVVSLGQRATISCRASQSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLI YLASNVQSGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDVATYYCHHNRDLPFTFGS GTKLEIK	Y0188-6 VL
265	DIVVTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLI YLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDVAIYYCQHSRELPLTFGA GTKLELK	Y0188-8 VL
266	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSASGYSYMHWYQQKPGQPPKLLI YLASNLQSGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPPTFGG GTKLEIK	Y0188-9 VL
267	DIVLTQSPASLAVFLGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKAGQPPKLLI YLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCHHSRELPITFGS GTKLEMK	Y0188-10 VL
268	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQEKPGQSPKLLIYWAS TRHTGVPDRFTGSGSGTDYTLTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPLTFGAGTKL ELK	Y0188-14 VL
269	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKASQDVSTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWAS TRHTGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHYSTPLTFGQGTKV EIK	Y01-14 VL
270	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKASQDVSTAVAWYLQKSGQSPQLLIYWAS	164-14 VL

【表１－１８】

	TRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGFYYCQQHYSTPLTFGQGTKL EIK	
271	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQDVSTAVAWYQQKPGQPPKLLIYWAS TRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYSTPLTFGGGTKV EIK	KV4-14 VL
272	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKVPKLLIYWAS TRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQHYSTPLTFGGGTKV EIK	KV1-27-14 VL
273	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWAS TRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPLTFGGGTKV EIK	KV1-9-14 VL
274	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLLYWAS TRHTGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPLTFGGGTKV EIK	KV1-NL1-14 VL
275	AIRMTQSPFSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPAKAPKLFIYWAS TRHTGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPLTFGGGTKV EIK	KV1D-43-14 VL

【実施例】

【０１２４】

以下の実施例は、本発明の方法および組成物をどのように作製し使用するかという完全な開示および説明を当業者に提供するように記載され、発明者がその発明とみなすものの範囲を限定することを意図していない。使用される数字（例えば、量、温度など）に関して正確性を確保するための努力がなされているが、いくらかの実験誤差および偏差を考慮に入れるべきである。別段の指示がない限り、部は重量部、分子量は平均分子量、温度は摂氏、圧力は大気圧または大気圧付近である。

【０１２５】

実施例１：ＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を含むリパーゼ含有製剤における粒子形成の防止

理論に拘束されることを意図するものではないが、ハムスター、ラット、マウス、ヒトおよびウシにおいて高度に保存されている、推定ホスホリパーゼＢ様２（ＰＬＢＬ２）は、特定のプロセス下で、特定の細胞株において産生される一部のクラスの対象のタンパク質と共精製し、ポリソルベート２０および８０の加水分解に関与するエステラーゼ活性を有すると考えられている。精製方法（例えば、米国特許第１０，３４２，８７６号に記載される）を介してリパーゼを除去する代替として、ＩＬ－４Ｒ抗体の製剤を代替の界面活性剤を使用して調製し、粒子形成を経時的に測定した。１５０ｍｇ／ｍＬのｍＡｂ１の濃度の配列番号１／２のＨＣＶＲ／ＬＣＶＲアミノ酸配列対を含む抗ＩＬ－４Ｒ抗体を、ｐＨ５．９で、２０ｍＭのヒスチジン、１２．５ｍＭの酢酸ナトリウム、２５ｍＭのアルギニン－ＨＣｌ、５％ｗ／ｖのスクロース、および様々な濃度のＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８のいずれかを用いて製剤化した。製剤を、顕微鏡によって決定するように、製剤中に存在する粒子（≧１０μｍおよび≧２５μｍ）数の定期的な測定をしながら、５℃で最大３６ヶ月間シリンジ中に保管した。

【０１２６】

図１に示すように、３６ヶ月の観察期間にわたって製剤中で≧１０μｍまたは≧２５μｍの粒子はほとんどを特定しなかった。さらに、異なるＰＥＧ３３５０含有製剤またはポロクサマー１８８含有製剤の中で、不可視の粒子の数に顕著な差異または変化は、保管期間にわたって観察しなかった。この実験は、低濃度のＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８が、長期間にわたり粒子製剤を防止し得ることを示す。

【０１２７】
実施例２：ＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を含有する製剤の撹拌ストレス安定性
異なる濃度の界面活性剤ＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を含有するＩＬ－４Ｒ抗体製剤について、撹拌ストレス安定性を試験した。１５０ｍｇ／ｍＬの濃度の配列番号１／２のＨＣＶＲ／ＬＣＶＲアミノ酸配列対を含む抗ＩＬ－４Ｒ抗体を、ｐＨ５．９で、２０ｍＭのヒスチジン、１２．５ｍＭの酢酸ナトリウム、２５ｍＭのアルギニン－ＨＣｌ、５％ｗ／ｖのスクロース、および様々な濃度のＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を用いて製剤化した。製剤をガラスバイアル中に保管し、３０分間、６０分間、または１２０分間ボルテックス（速度設定＝４）することによって撹拌した。次いで、高分子量（ＨＭＷ）種の割合を、サイズ排除超高速液体クロマトグラフィー（ＳＥ－ＵＰＬＣ）によって決定した。
【０１２８】
図２Ａに示すように、少なくとも０．０１％（ｗ／ｖ）のＰＥＧ３３５０を有する抗体の製剤は、撹拌によるＨＭＷ種（ＳＥ－ＵＨＰＬＣにより定量）の観察可能な増加を防止した。少量のＰＥＧ３３５０（０．００１％または０．００５％）は、ＨＭＷの形成を防止するには不十分であった。同様に、図２Ｂに示すように、少なくとも０．０１％（ｗ／ｖ）のポロクサマー１８８を有する抗体の製剤は、ＨＭＷ種の観察可能な増加を防止したが、ＨＭＷ種は、より少ない量のポロクサマー１８８（０．００１％または０．００５％）で観察した。
【０１２９】
実施例３：ＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を含有する製剤の熱ストレス安定性
ＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を含有するＩＬ－４Ｒ抗体製剤の熱ストレス安定性を試験し、ポリソルベートを含有する様々なＩＬ－４Ｒ抗体製剤と比較した。１５０ｍｇ／ｍＬの濃度の配列番号１／２のＨＣＶＲ／ＬＣＶＲアミノ酸配列対を含む抗ＩＬ－４Ｒ抗体を、ｐＨ５．９で、２０ｍＭのヒスチジン、１２．５ｍＭの酢酸ナトリウム、２５ｍＭのアルギニン－ＨＣｌ、５％ｗ／ｖのスクロース、および様々な濃度のポリソルベート２０、ポリソルベート８０、ＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を用いて製剤化した。これらの製剤を、最大５６日間、熱ストレス（４５℃）に供し、高分子量（ＨＭＷ）種の割合を、７日、１４日、２８日、４２日、および５６日でサイズ排除超高速液体クロマトグラフィー（ＳＥ－ＵＰＬＣ）によって決定した。
【０１３０】
図３に示すように、０．０１％または０．０２％の濃度のＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８を含む抗体製剤は、より少ない量のポリソルベート（最大０．１％ｗ／ｖ）を含有する抗体製剤と類似の熱安定性を示した。２８日後までに、ＰＥＧ３３５０またはポロクサマー１８８含有製剤は、０．２％のポリソルベート２０を含む対照製剤よりも低い割合のＨＭＷ種を示した。
【０１３１】
実施例４：様々な濃度のポロクサマー１８８またはＰＥＧ３３５０を含有する製剤の熱ストレス安定性
異なる濃度のポロクサマー１８８またはＰＥＧ３３５０を含有するＩＬ－４Ｒ抗体製剤の熱ストレス安定性を、熱ストレス条件（４５℃）下で最大３ヶ月間試験した。１５０ｍｇ／ｍＬの濃度の配列番号１／２のＨＣＶＲ／ＬＣＶＲアミノ酸配列対を含む抗ＩＬ－４Ｒ抗体を、ｐＨ５．９で、２０ｍＭのヒスチジン、１２．５ｍＭの酢酸ナトリウム、２５ｍＭのアルギニン－ＨＣｌ、５％ｗ／ｖのスクロース、および界面活性剤［０．２％ｗ／ｖのポリソルベート８０、０．０１％、０．１％、もしくは０．５％ｗ／ｖのポロクサマー１８８、または０．０１％、０．１％、もしくは０．５％ｗ／ｖのＰＥＧ３３５０］を用いて製剤化した。これらの製剤を、４５℃で１、２、または３ヶ月間、ガラスバイアル中で保管した。回収した医薬品（抗体）の割合を、逆相超高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＵＰＬＣ）によって決定した。高分子量（ＨＭＷ）種の割合を、サイズ排除超高速

液体クロマトグラフィー（ＳＥ－ＵＰＬＣ）によって決定した。電荷バリアント種の形成を、カチオン交換超高速液体クロマトグラフィー（ＣＥＸ－ＵＰＬＣ）によって測定した。マイクロフロー画像化（ＭＦＩ）を使用して、不可視の粒子を測定した。

【０１３２】

表２は、０ヶ月、１ヶ月、および３ヶ月での０．２％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０を含有する製剤の安定性データを示す。表３、４、および５は、それぞれ、０．０１％、０．１％、および０．５％のポロクサマー１８８を含有する製剤の安定性データを示す。表６、７、および８は、それぞれ、０．０１％、０．１％、および０．５％のＰＥＧ３３５０を含有する製剤の安定性データを示す。表３および６に示すように、試験した最低濃度のポロクサマー１８８およびＰＥＧ３３５０（０．０１％）でさえも、０．２％のポリソルベート８０と同様の程度の保護をもたらした。０．０１％ポロクサマー１８８製剤は、０．１％および０．５％ポロクサマー１８８と類似の安定性特性を示した（表３～５を参照されたい）。０．０１％ＰＥＧ３３５０製剤は、０．１％および０．５％ＰＥＧ３３５０と類似の安定性特性を示した（表６～８を参照されたい）。

【表２】

表２：０．２％（ｗ／ｖ）ポリソルベート８０を有する製剤の安定性データ

アッセイ		45℃での保管期間（月数）		
		0	1	3
RP-UPLCによって回収された抗体の%		100	98	94
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	10.3	26.6
	主要%	97.2	88.7	70.7
	LMW%	0.7	1.0	2.7
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	27.7	53.7	86.9
	主要%	62.5	41.0	9.5
	塩基性%	9.9	5.3	3.6
MFI(粒子数/mL)	2～10μm	125	1428	377
	≧10μm	23	29	19
	≧25μm	4	2	4

【表３】

表３：０．０１％（ｗ／ｖ）のポロクサマー１８８を有する製剤の安定性データ

アッセイ		45℃での保管期間（月数）		
		0	1	3
RP-UPLCによって回収された抗体の%		100	100	98
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	9.1	23.7
	主要%	97.2	90.0	73.5
	LMW%	0.7	0.9	2.7
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	28.4	51.7	86.6
	主要%	62.1	43.1	8.9
	塩基性%	9.5	5.3	4.5
MFI(粒子数/mL)	2～10μm	79	142	396
	≧10μm	17	17	8
	≧25μm	0	6	0

【表４】

表４：０．１％（ｗ／ｖ）のポロクサマー１８８を有する製剤の安定性データ

アッセイ		45℃での保管期間（月数）		
		0	1	3
RP-UPLCによって回収された抗体の%		100	99	100
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	9.1	23.7
	主要%	97.3	90.0	73.6
	LMW%	0.6	0.9	2.8
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	28.1	51.9	84.0
	主要%	62.1	46.2	8.7
	塩基性%	9.8	1.9	7.4
MFI(粒子数/mL)	2～10μm	69	540	811
	≧10μm	0	17	25
	≧25μm	0	0	0

【表５】

表５：０．５％（ｗ／ｖ）のポロクサマー１８８を有する製剤の安定性データ

アッセイ		45℃での保管期間（月数）		
		0	1	3
RP-UPLCによって回収された抗体の%		100	100	100
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	9.1	24.2
	主要%	97.3	90.0	73.1
	LMW%	0.6	0.9	2.7
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	29.5	50.8	86.6
	主要%	61.5	44.5	9.0
	塩基性%	9.1	4.8	4.4
MFI(粒子数/mL)	2～10μm	179	805	1887
	≧10μm	10	8	307
	≧25μm	0	2	61

【表６】

表６：０．０１％（ｗ／ｖ）のＰＥＧ３３５０を有する製剤の安定性データ

アッセイ		45℃での保管期間（月数）		
		0	1	3
RP-UPLCによって回収された抗体の%		100	102	100
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	9.3	23.6
	主要%	97.4	89.9	73.6
	LMW%	0.6	0.9	2.7
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	29.4	51.6	86.4
	主要%	62.2	46.1	11.9
	塩基性%	8.5	2.4	1.8
MFI(粒子数/mL)	2～10μm	42	494	2085
	≧10μm	6	15	206
	≧25μm	0	6	40

【表７】

表７：０．１％（ｗ／ｖ）のＰＥＧ３３５０を有する製剤の安定性データ

アッセイ		45℃での保管期間（月数）		
		0	1	3
RP-UPLCによって回収された抗体の%		100	97	92
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	9.3	22.4
	主要%	97.4	89.8	74.9
	LMW%	0.6	0.9	2.8
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	32.1	51.0	85.7
	主要%	60.6	45.6	10.9
	塩基性%	7.4	3.4	3.5
MFI(粒子数/mL)	2～10μm	94	313	2058
	≧10μm	2	15	159
	≧25μm	0	4	21

【表８】

表８：０．５％（ｗ／ｖ）のＰＥＧ３３５０を有する製剤の安定性データ

アッセイ		45℃での保管期間（月数）		
		0	1	3
RP-UPLCによって回収された抗体の%		100	100	98
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	9.2	23.9
	主要%	97.3	89.8	73.4
	LMW%	0.6	0.9	2.7
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	29.7	52.0	83.6
	主要%	62.0	45.7	10.5
	塩基性%	8.4	2.3	6.0
MFI(粒子数/mL)	2～10μm	121	1289	2654
	≧10μm	0	44	279
	≧25μm	0	25	31

【０１３３】

実施例５：様々な濃度のポロクサマー１８８またはＰＥＧ３３５０を含有する製剤の保管およびストレス条件の安定性データ

様々な濃度のポロクサマー１８８またはＰＥＧ３３５０を有するＩＬ－４Ｒ抗体製剤の安定性を、５℃で最大１８ヶ月間の保管条件、加速条件（２５℃で最大６ヶ月間）、熱ストレス条件（４５℃で最大２ヶ月間）、および撹拌ストレス条件下で試験した。１５０ｍｇ／ｍＬの濃度の配列番号１／２のＨＣＶＲ／ＬＣＶＲアミノ酸配列対を含む抗ＩＬ－４Ｒ抗体を、ｐＨ５．９で、２０ｍＭのヒスチジン、１２．５ｍＭの酢酸ナトリウム、２５ｍＭのアルギニン－ＨＣｌ、および５％ｗ／ｖのスクロース、界面活性剤の不存在下、または０．０２％、０．０４％、もしくは０．１％ｗ／ｖのポロクサマー１８８もしくはＰＥＧ３３５０の存在下のいずれかを用いて製剤化した。これらの製剤を、Ｎｕｏｖａ　Ｏｍｐｉ　２．２５ｍＬシリンジ中で保管した。ＨＭＷ種の割合を、ＳＥ－ＵＰＬＣによって決定した。電荷バリアント種の形成を、ＣＥＸ－ＵＰＬＣによって測定した。膜顕微鏡および／またはＭＦＩを使用して、容器内の粒子の数を測定した。

【０１３４】

表９～１１は、界面活性剤を含まない製剤のデータを示す。表１２～１４、１５～１７、および１８～２０は、それぞれ、０．０２％、０．０４％、および０．１％（ｗ／ｖ）のポロクサマー１８８を含有する製剤の安定性データを示す。表２１～２３、２４～２６

、および２７～２９は、それぞれ、０．０２％、０．０４％、および０．１％（ｗ／ｖ）のＰＥＧ３３５０を含有する製剤の安定性データを示す。表１２、１５、および１８に示すように、０．０２％、０．０４％、または０．１％（ｗ／ｖ）のポロクサマーを含有する製剤は、５℃（最大１８ヶ月）で長期間保管した後、粒子が有意に少なかった。同様に、表２１、２４、および２７に示すように、０．０２％、０．０４％、または０．１％のＰＥＧ３３５０を含有する製剤は、５℃（最大１８ヶ月）で長期間保管した後、粒子が有意に少なかった。２５℃の加速条件または４５℃の熱ストレス条件下で、０．０２％、０．０４％、または０．１％（ｗ／ｖ）のポロクサマー１８８またはＰＥＧ３３５０を含有する製剤は、界面活性剤を含まない製剤よりも有意に少ない不可視の粒子を有していた（表１０、１３、１６、１９、２２、２５、および２８を参照されたい）。

【０１３５】

製剤を、２５℃で２４時間の撹拌ストレスに供し、次いで、以下のように保管した：５℃で６、１２、もしくは１８ヶ月間、２５℃で６ヶ月間、または４５℃で１もしくは２ヶ月間。０．０２％、０．０４％、または０．１％（ｗ／ｖ）のポロクサマー１８８またはＰＥＧ３３５０を含有する製剤は、界面活性剤を欠く製剤と比較して、２５℃で２４時間の撹拌後にＨＭＷ種の形成が有意に少なかった。さらに、０．０２％、０．０４％、または０．１％（ｗ／ｖ）のポロクサマー１８８またはＰＥＧ３３５０を含有する製剤は、界面活性剤を欠く製剤と比較して、２４時間の撹拌、続いて５℃または２５℃の条件での長期保管後、より低い割合のＨＭＷ種を示し、安定性の改善を示した。表１１、１４、１７、２０、２３、２６、および２９を参照されたい。

【表９】

表９：界面活性剤を有しない製剤の保管安定性データ（５℃）

アッセイ		t=0	5℃での保管期間（月）					
			1	3	6	9	12	18
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	2.2	2.3	2.6	2.6	2.7	2.9
	主要%	96.8	97.6	97.7	96.5	96.5	96.6	96.3
	LMW%	1.1	0.3	0.0	1.0	0.9	0.7	0.9
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	27.1	26.2	25.8	26.4	N/A	26.3	25.7
	主要%	58.7	61.1	61.8	60.4	N/A	60.8	61.9
	塩基性%	14.2	12.7	12.4	13.3	N/A	13.0	12.4
膜顕微鏡(粒子数/容器)[a]	≧10μm	N/A	N/A	N/A	72	N/A	51	120
	≧25μm	N/A	N/A	N/A	11	N/A	30	27
MFI(粒子数/容器)(アスペクト比≦0.85適用)	2～300μm	13600	N/A	N/A	17782	N/A	15175	38790
	5～300μm	4895	N/A	N/A	6367	N/A	4859	17738
	10～300μm	2491	N/A	N/A	3024	N/A	2044	9521
	25～300μm	533	N/A	N/A	511	N/A	406	2368
	50～300μm	47	N/A	N/A	59	N/A	51	265

[a]顕微鏡USP 規格：≧10 μmのサイズ≦3000個の粒子/容器、≧25 μmのサイズ≦300個の粒子/容器

HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表１０】

表１０：界面活性剤を有しない製剤の加速保管および熱ストレス安定性データ

アッセイ		t=0	25℃でのインキュベーションの長さ（月）			45℃でのインキュベーションの長さ（月）		
			1	3	6	0.5	1	2
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	2.7	3.2	3.8	3.6	4.7	8.3
	主要%	96.8	96.9	96.38	94.9	95.4	93.8	89.3
	LMW%	1.1	0.4	0.0	1.3	1.0	1.5	2.4
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	27.1	26.5	28.9	32.3	31.2	37.5	62.5
	主要%	58.7	59.5	57.9	53.8	56.3	50.3	27.0
	塩基性%	14.2	14.1	13.2	13.9	12.5	12.2	10.5
膜顕微鏡（粒子数／容器）[a]	≧10μm	N/A	N/A	N/A	49	N/A	N/A	N/A
	≧25μm	N/A	N/A	N/A	11	N/A	N/A	N/A
MFI（粒子数／容器）（アスペクト比≦0.85適用）	2～300μm	13600	N/A	N/A	19813	N/A	9066	N/A
	5～300μm	4895	N/A	N/A	8827	N/A	2510	N/A
	10～300μm	2491	N/A	N/A	4347	N/A	1117	N/A
	25～300μm	533	N/A	N/A	639	N/A	163	N/A
	50～300μm	47	N/A	N/A	39	N/A	7	N/A

[a]顕微鏡USP 規格：≧10 μmのサイズ≦3000個の粒子/容器、≧25 μmのサイズ≦300個の粒子/容器

HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表１１】

表１１：界面活性剤を有しない製剤の撹拌ストレス安定性データ

アッセイ		t=0	24時間の撹拌*、次いで5℃での保管（月）				24時間の撹拌*、次いで25℃での保管（月）	24時間の撹拌*、次いで45℃での保管（月）	
			T0	6	12	18	6	1	2
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	9.4	8.5	9.1	7.2	7.9	5.3	8.3
	主要%	96.8	90.6	90.6	90.3	92.0	91.1	93.4	89.5
	LMW%	1.1	0.0	0.9	0.6	0.8	1.0	1.3	2.3
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	27.1	26.7	25.8	26.4	26.2	32.4	37.5	61.5
	主要%	58.7	59.8	61.0	60.7	61.8	53.9	49.9	26.8
	塩基性%	14.2	13.5	13.3	13.0	12.1	13.7	12.7	11.7

*25℃で24時間撹拌し、その後、示した温度で保管

HMW=高分子量、LMW=低分子量

【表１２】

表１２：０．０２％（ｗ／ｖ）のポロクサマー１８８を有する製剤の保管安定性データ（５℃）

アッセイ		t=0	5℃での保管期間（月）					
			1	3	6	9	12	18
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.0	2.2	2.3	2.5	2.6	2.7	2.8
	主要%	97.1	97.6	97.7	96.5	96.5	96.6	96.4
	LMW%	0.8	0.2	0.0	1.0	0.9	0.7	0.9
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.9	27.5	26.4	26.5	N/A	26.1	25.9
	主要%	58.4	59.2	60.5	59.9	N/A	60.3	61.8
	塩基性%	14.8	13.3	13.1	13.6	N/A	13.6	12.3
膜顕微鏡（粒子数/容器）[a]	≧10μm	N/A	N/A	N/A	36	N/A	42	86
	≧25μm	N/A	N/A	N/A	17	N/A	17	21
MFI（粒子数/容器）（アスペクト比≦0.85適用）	2～300μm	27602	N/A	N/A	6120	N/A	14265	9781
	5～300μm	8871	N/A	N/A	992	N/A	3355	1560
	10～300μm	3440	N/A	N/A	277	N/A	1349	622
	25～300μm	294	N/A	N/A	10	N/A	201	43
	50～300μm	11	N/A	N/A	2	N/A	38	2

[a]顕微鏡USP 規格：≧10 μmのサイズ≦3000個の粒子/容器、≧25 μmのサイズ≦300個の粒子/容器

HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表１３】

表１３：０．０２％（ｗ/ｖ）ポロクサマー１８８を有する製剤の加速保管および熱ストレス安定性データ

アッセイ		t=0	25℃でのインキュベーションの長さ（月）			45℃でのインキュベーションの長さ（月）		
			1	3	6	0.5	1	2
外観								
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.0	2.7	3.1	3.8	3.8	4.8	8.2
	主要%	97.1	97.1	96.9	95.1	95.1	93.8	89.1
	LMW%	0.8	0.3	0.0	1.2	1.1	1.4	2.6
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.9	26.8	29.2	32.1	31.5	37.9	60.0
	主要%	58.4	59.0	55.4	54.3	55.3	49.1	26.6
	塩基性%	14.8	14.2	15.4	13.6	13.3	13.0	13.4
膜顕微鏡（粒子数/容器）[a]	≧10μm	N/A	N/A	N/A	36	N/A	N/A	N/A
	≧25μm	N/A	N/A	N/A	13	N/A	N/A	N/A
MFI（粒子数/容器）（アスペクト比≦0.85適用）	2～300μm	27602	N/A	N/A	5786	N/A	4584	N/A
	5～300μm	8871	N/A	N/A	457	N/A	455	N/A
	10～300μm	3440	N/A	N/A	198	N/A	209	N/A
	25～300μm	294	N/A	N/A	10	N/A	14	N/A
	50～300μm	11	N/A	N/A	2	N/A	0	N/A

[a]顕微鏡USP 規格：≧10 μmのサイズ≦3000個の粒子/容器、≧25 μmのサイズ≦300個の粒子/容器

HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表１４】

表１４：０．０２％（ｗ/ｖ）のポロクサマー１８８を有する製剤の撹拌ストレス安定性データ

アッセイ		t=0	24時間の撹拌*、次いで5℃での保管（月）			24時間の撹拌*、次いで25℃での保管（月）	24時間の撹拌*、次いで45℃での保管（月）	
			T0	6	12	18	6	1	2
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.0	4.1	3.0	3.0	3.0	3.9	4.9	8.3
	主要%	97.1	95.7	96.1	96.3	95.9	95.0	93.8	89.3
	LMW%	0.8	0.1	0.9	0.7	0.9	1.2	1.4	2.5
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.9	26.7	26.0	26.2	25.8	32.5	37.4	59.4
	主要%	58.4	59.3	60.8	60.1	61.6	53.6	48.9	26.9
	塩基性%	14.8	14.0	13.3	13.8	12.6	13.9	13.7	13.7

*25℃で24時間撹拌し、その後、示した温度で保管
HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表１５】

表１５：０．０４％（ｗ/ｖ）のポロクサマー１８８を有する製剤の保管安定性データ（５℃）

アッセイ		t=0	5℃での保管期間（月）					
			1	3	6	9	12	18
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	2.2	2.3	2.6	2.6	2.7	2.8
	主要%	97.1	97.6	97.7	96.5	96.5	96.6	96.3
	LMW%	0.8	0.2	0.0	1.0	0.9	0.7	0.8
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.9	27.7	26.4	26.1	N/A	25.9	25.6
	主要%	58.3	59.0	60.3	59.4	N/A	60.8	62.0
	塩基性%	14.8	13.4	13.3	14.5	N/A	13.3	12.4
膜顕微鏡（粒子数/容器）[a]	≧10μm	N/A	N/A	N/A	34	N/A	25	40
	≧25μm	N/A	N/A	N/A	2	N/A	8	4
MFI（粒子数/容器）（アスペクト比≦0.85適用）	2～300μm	7067	N/A	N/A	2747	N/A	15777	19227
	5～300μm	772	N/A	N/A	171	N/A	1698	2034
	10～300μm	289	N/A	N/A	54	N/A	734	720
	25～300μm	8	N/A	N/A	5	N/A	33	23
	50～300μm	0	N/A	N/A	0	N/A	3	0

[a]顕微鏡USP 規格：≧10 μmのサイズ≦3000個の粒子/容器、≧25 μmのサイズ≦300個の粒子/容器
HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表１６】

表１６：０．０４％（ｗ／ｖ）ポロクサマー１８８を有する製剤の加速保管および熱ストレス安定性データ

アッセイ		t=0	25℃でのインキュベーションの長さ（月）			45℃でのインキュベーションの長さ（月）		
			1	3	6	0.5	1	2
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	2.7	2.9	3.8	3.8	4.8	8.7
	主要%	97.1	97.2	97.1	95.0	95.2	93.7	89.0
	LMW%	0.8	0.1	0.0	1.1	1.0	1.5	2.3
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.9	26.4	29.5	32.3	31.3	37.8	60.3
	主要%	58.3	57.9	54.8	54.1	55.6	48.5	24.2
	塩基性%	14.8	15.6	15.8	13.6	13.0	13.8	15.5
膜顕微鏡(粒子数/容器)[a]	≧10μm	N/A	N/A	N/A	15	N/A	N/A	N/A
	≧25μm	N/A	N/A	N/A	0	N/A	N/A	N/A
MFI(粒子数/容器)(アスペクト比≦0.85適用)	2～300μm	7067	N/A	N/A	7042	N/A	7510	N/A
	5～300μm	772	N/A	N/A	550	N/A	377	N/A
	10～300μm	289	N/A	N/A	253	N/A	98	N/A
	25～300μm	8	N/A	N/A	5	N/A	3	N/A
	50～300μm	0	N/A	N/A	2	N/A	0	N/A

[a]顕微鏡USP 規格：≧10 μmのサイズ≦3000個の粒子/容器、≧25 μmのサイズ≦300個の粒子/容器

HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表１７】

表１７：０．０４％（ｗ/ｖ）のポロクサマー１８８を有する製剤の撹拌ストレス安定性データ

アッセイ		t=0	24時間の撹拌*、次いで5℃での保管（月）				24時間の撹拌*、次いで25℃での保管（月）	24時間の撹拌*、次いで45℃での保管（月）	
			T0	6	12	18	6	1	2
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	2.0	2.6	2.8	2.9	3.9	5.0	8.8
	主要%	97.1	95.2	96.5	96.5	96.2	95.0	93.7	89.0
	LMW%	0.8	2.7	0.1	0.7	0.9	1.2	1.3	2.3
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.9	26.9	26.3	26.4	26.3	32.3	38.0	60.2
	主要%	58.3	58.3	60.0	59.9	61.2	54.3	48.3	25.4
	塩基性%	14.8	14.8	13.7	13.7	12.6	13.4	13.8	14.4

*25℃で24時間撹拌し、その後、示した温度で保管

HMW=高分子量、LMW=低分子量

【表１８】

表１８：０．１％（ｗ／ｖ）のポロクサマー１８８を有する製剤の保管安定性データ（５℃）

アッセイ		t=0	5℃での保管期間（月）					
			1	3	6	9	12	18
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	2.2	2.3	2.6	2.6	2.7	2.9
	主要%	97.0	97.6	97.8	96.5	96.5	96.6	96.3
	LMW%	1.0	0.2	0.0	0.9	0.9	0.7	0.9
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	27.0	27.6	26.2	26.0	N/A	26.3	25.3
	主要%	58.2	59.1	59.9	59.8	N/A	60.7	62.3
	塩基性%	14.8	13.3	14.0	14.2	N/A	13.0	12.4
膜顕微鏡（粒子数/容器）[a]	≧10μm	N/A	N/A	N/A	84	N/A	34	114
	≧25μm	N/A	N/A	N/A	19	N/A	4	30
MFI（粒子数/容器）（アスペクト比≦0.85適用）	2～300μm	3424	N/A	N/A	3325	N/A	6985	18856
	5～300μm	215	N/A	N/A	217	N/A	426	1802
	10～300μm	119	N/A	N/A	131	N/A	204	894
	25～300μm	5	N/A	N/A	3	N/A	8	16
	50～300μm	0	N/A	N/A	2	N/A	3	3

[a]顕微鏡USP 規格：≧10 μmのサイズ≦3000個の粒子/容器、≧25 μmのサイズ≦300個の粒子/容器

HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表１９】

表１９：０．１％（ｗ/ｖ）ポロクサマー１８８を有する製剤の加速保管および熱ストレス安定性データ

アッセイ		t=0	25℃でのインキュベーションの長さ（月）			45℃でのインキュベーションの長さ（月）		
			1	3	6	0.5	1	2
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	2.7	3.0	3.8	3.8	4.7	8.3
	主要%	97.0	97.2	97.0	95.0	95.2	94.0	89.4
	LMW%	1.0	0.1	0.0	1.2	1.0	1.3	2.3
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	27.0	27.6	29.5	32.3	31.4	37.8	59.4
	主要%	58.2	57.8	54.3	53.8	54.9	49.0	25.9
	塩基性%	14.8	14.6	16.3	13.9	13.7	13.3	14.7
膜顕微鏡（粒子数/容器）[a]	≧10μm	N/A	N/A	N/A	38	N/A	N/A	N/A
	≧25μm	N/A	N/A	N/A	8	N/A	N/A	N/A
MFI（粒子数/容器）（アスペクト比≦0.85適用）	2～300μm	3424	N/A	N/A	18633	N/A	7812	N/A
	5～300μm	215	N/A	N/A	1410	N/A	465	N/A
	10～300μm	119	N/A	N/A	650	N/A	204	N/A
	25～300μm	5	N/A	N/A	29	N/A	5	N/A
	50～300μm	0	N/A	N/A	0	N/A	0	N/A

[a]顕微鏡USP 規格：≧10 μmのサイズ≦3000個の粒子/容器、≧25 μmのサイズ≦300個の粒子/容器

HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表２０】

表２０：０．１％（ｗ／ｖ）のポロクサマー１８８を有する製剤の撹拌ストレス安定性データ

アッセイ		t=0	24時間の撹拌*、次いで5℃での保管（月）				24時間の撹拌*、次いで25℃での保管（月）	24時間の撹拌*、次いで45℃での保管（月）	
			T0	6	12	18	6	1	2
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	2.1	2.6	2.8	2.9	3.9	4.9	8.4
	主要%	97.0	97.8	96.4	96.5	96.3	95.0	93.8	89.2
	LMW%	1.0	0.1	1.0	0.7	0.9	1.2	1.3	2.4
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	27.0	26.8	26.6	26.4	26.4	32.3	38.1	58.9
	主要%	58.2	58.0	60.0	60.3	60.6	54.0	47.5	26.6
	塩基性%	14.8	15.2	13.4	13.4	13.0	13.7	14.4	14.5

*25℃で24時間撹拌し、その後、示した温度で保管
HMW=高分子量、LMW=低分子量

【表２１】

表２１：０．０２％（ｗ／ｖ）のＰＥＧ３３５０を有する製剤の保管安定性データ（５℃）

アッセイ		t=0	5℃での保管期間（月）					
			1	3	6	9	12	18
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.0	2.2	2.3	2.5	2.7	2.7	2.8
	主要%	97.1	97.8	97.7	96.5	96.5	96.6	96.3
	LMW%	0.9	0.0	0.0	0.9	0.9	0.7	0.9
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.9	25.7	25.9	25.9	N/A	26.1	26.0
	主要%	58.5	61.3	60.4	60.7	N/A	60.5	61.8
	塩基性%	14.6	13.0	13.7	13.5	N/A	13.3	12.2
膜顕微鏡（粒子数/容器）[a]	≧10μm	N/A	N/A	N/A	15	N/A	23	25
	≧25μm	N/A	N/A	N/A	0	N/A	6	8
MFI（粒子数/容器）（アスペクト比≦0.85適用）	2～300μm	15027	N/A	N/A	10791	N/A	23589	22239
	5～300μm	6840	N/A	N/A	2297	N/A	8189	6644
	10～300μm	3540	N/A	N/A	1021	N/A	3571	2581
	25～300μm	612	N/A	N/A	144	N/A	444	386
	50～300μm	18	N/A	N/A	8	N/A	18	51

[a]顕微鏡USP 規格：≧10 μmのサイズ≦3000個の粒子/容器、≧25 μmのサイズ≦300個の粒子/容器
HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表２２】

表２２：０．０２％（ｗ／ｖ）のＰＥＧ３３５０を有する製剤の加速保管および熱ストレス安定性データ

アッセイ		t=0	25℃でのインキュベーションの長さ（月）			45℃でのインキュベーションの長さ（月）		
			1	3	6	0.5	1	2
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.0	2.6	3.1	3.8	3.7	4.9	8.6
	主要%	97.1	97.1	96.9	95.0	95.4	93.8	89.2
	LMW%	0.9	0.3	0.0	1.3	0.9	1.4	2.3
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.9	27.0	29.4	32.3	31.2	37.5	60.9
	主要%	58.5	58.6	55.3	53.8	56.3	50.0	25.7
	塩基性%	14.6	14.4	15.3	13.9	12.5	12.5	13.4
膜顕微鏡（粒子数/容器）[a]	≧10μm	N/A	N/A	N/A	49	N/A	N/A	N/A
	≧25μm	N/A	N/A	N/A	15	N/A	N/A	N/A
MFI（粒子数/容器）（アスペクト比≦0.85適用）	2～300μm	15027	N/A	N/A	6011	N/A	9876	N/A
	5～300μm	6840	N/A	N/A	2448	N/A	1077	N/A
	10～300μm	3540	N/A	N/A	10334	N/A	432	N/A
	25～300μm	612	N/A	N/A	70	N/A	47	N/A
	50～300μm	18	N/A	N/A	3	N/A	2	N/A

[a]顕微鏡USP 規格：≧10 μmのサイズ≦3000個の粒子/容器、≧25 μmのサイズ≦300個の粒子/容器

HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表２３】

表２３：０．０２％（ｗ／ｖ）のＰＥＧ３３５０を有する製剤の撹拌ストレス安定性データ

アッセイ		t=0	24時間の撹拌*、次いで5℃での保管（月）				24時間の撹拌*、次いで25℃での保管（月）	24時間の撹拌*、次いで45℃での保管（月）	
			T0	6	12	18	6	1	2
外観									
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.0	2.9	2.9	2.8	2.9	3.9	4.9	8.5
	主要%	97.1	97.1	96.1	96.5	96.2	95.0	93.7	89.1
	LMW%	0.9	0.0	1.0	0.7	0.9	1.1	1.4	2.4
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.9	26.7	26.0	261	26.1	32.7	37.6	60.3
	主要%	58.5	59.3	60.7	60.4	61.6	54.0	49.6	25.8
	塩基性%	14.6	14.0	13.3	13.6	12.3	13.4	12.8	13.9

*25℃で24時間撹拌し、その後、示した温度で保管

HMW=高分子量、LMW=低分子量

【表２４】

表２４：０．０４％（ｗ／ｖ）のＰＥＧ３３５０を有する製剤の保管安定性データ（５℃）

アッセイ		t=0	5℃での保管期間（月）					
			1	3	6	9	12	18
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	2.2	2.4	2.6	2.6	2.7	2.9
	主要%	97.0	97.7	97.6	96.4	96.5	96.6	96.3
	LMW%	1.0	0.1	0.0	1.0	0.9	0.7	0.9
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.8	26.2	25.8	26.4	N/A	26.1	25.2
	主要%	58.2	60.2	61.1	60.4	N/A	60.7	62.7
	塩基性%	14.9	13.7	13.1	13.2	N/A	13.2	12.1
膜顕微鏡（粒子数/容器）[a]	≧10μm	N/A	N/A	N/A	38	N/A	61	42
	≧25μm	N/A	N/A	N/A	11	N/A	19	6
MFI（粒子数/容器）（アスペクト比≦0.85適用）	2～300μm	43797	N/A	N/A	18903	N/A	16022	22243
	5～300μm	6840	N/A	N/A	5833	N/A	4553	6873
	10～300μm	10262	N/A	N/A	1951	N/A	1881	3082
	25～300μm	940	N/A	N/A	67	N/A	204	367
	50～300μm	16	N/A	N/A	5	N/A	2	15

[a]顕微鏡USP 規格：≧10 μmのサイズ≦3000個の粒子/容器、≧25 μmのサイズ≦300個の粒子/容器

HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表２５】

表２５：０．０４％（ｗ／ｖ）のＰＥＧ３３５０を有する製剤の加速保管および熱ストレス安定性データ

アッセイ		t=0	25℃でのインキュベーションの長さ（月）			45℃でのインキュベーションの長さ（月）		
			1	3	6	0.5	1	2
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	2.6	3.0	3.8	3.8	4.6	8.2
	主要%	97.0	97.3	97.0	95.1	95.2	94.0	89.4
	LMW%	1.0	0.1	0.0	1.1	1.0	1.4	2.4
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.8	27.0	28.8	32.3	31.3	35.3	60.3
	主要%	58.2	58.3	56.0	53.6	55.0	51.1	24.3
	塩基性%	14.9	14.8	15.2	14.1	13.7	13.6	15.4
膜顕微鏡（粒子数/容器）[a]	≧10μm	N/A	N/A	N/A	80	N/A	N/A	N/A
	≧25μm	N/A	N/A	N/A	25	N/A	N/A	N/A
MFI（粒子数/容器）（アスペクト比≦0.85適用）	2～300μm	43797	N/A	N/A	13611	N/A	5744	N/A
	5～300μm	6840	N/A	N/A	3628	N/A	475	N/A
	10～300μm	10262	N/A	N/A	1581	N/A	188	N/A
	25～300μm	940	N/A	N/A	103	N/A	18	N/A
	50～300μm	16	N/A	N/A	2	N/A	2	N/A

[a]顕微鏡USP 規格：≧10 μmのサイズ≦3000個の粒子/容器、≧25 μmのサイズ≦300個の粒子/容器

HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表２６】

表２６：０．０４％（ｗ／ｖ）のＰＥＧ３３５０を有する製剤の撹拌ストレス安定性データ

アッセイ		t=0	24時間の撹拌*、次いで5℃での保管（月）				24時間の撹拌*、次いで25℃での保管（月）	24時間の撹拌*、次いで45℃での保管（月）	
			T0	6	12	18	6	1	2
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.1	2.1	2.6	2.7	2.9	3.9	4.8	8.3
	主要%	97.0	97.9	96.4	96.6	96.3	95.0	93.7	89.5
	LMW%	1.0	0.0	1.0	0.7	0.9	1.1	1.5	2.2
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.8	26.8	26.6	26.3	25.9	32.6	35.8	59.5
	主要%	58.2	57.5	60.0	60.3	61.7	53.7	50.0	26.4
	塩基性%	14.9	15.8	13.5	13.4	12.4	13.6	14.2	14.2

*25℃で24時間撹拌し、その後、示した温度で保管
HMW=高分子量、LMW=低分子量

【表２７】

表２７：０．１％（ｗ／ｖ）のＰＥＧ３３５０を有する製剤の保管安定性データ（５℃）

アッセイ		t=0	5℃での保管期間（月）					
			1	3	6	9	12	18
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.0	2.2	2.3	2.6	2.6	2.7	2.9
	主要%	97.0	97.7	97.7	96.5	96.5	96.6	96.3
	LMW%	0.9	0.2	0.0	0.9	0.9	0.7	0.8
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.9	27.7	26.5	26.3	N/A	26.3	26.1
	主要%	58.2	59.1	60.0	59.5	N/A	60.4	61.8
	塩基性%	15.0	13.3	13.5	14.2	N/A	13.3	12.1
膜顕微鏡（粒子数/容器）[a]	≧10μm	N/A	N/A	N/A	99	N/A	36	38
	≧25μm	N/A	N/A	N/A	42	N/A	11	11
MFI（粒子数/容器）（アスペクト比≦0.85適用）	2～300μm	12061	N/A	N/A	12946	N/A	8967	11449
	5～300μm	1075	N/A	N/A	1010	N/A	528	638
	10～300μm	445	N/A	N/A	414	N/A	184	200
	25～300μm	13	N/A	N/A	16	N/A	2	7
	50～300μm	0	N/A	N/A	0	N/A	0	0

[a]顕微鏡USP 規格：≧10 μmのサイズ≦3000個の粒子/容器、≧25 μmのサイズ≦300個の粒子/容器
HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表２８】

表２８：０．１％（ｗ／ｖ）のＰＥＧ３３５０を有する製剤の加速保管および熱ストレス安定性データ

アッセイ		t=0	25℃でのインキュベーションの長さ（月）			45℃でのインキュベーションの長さ（月）		
			1	3	6	0.5	1	2
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.0	2.7	3.0	3.8	3.7	4.8	8.6
	主要%	97.0	97.1	97.0	95.0	95.3	93.7	88.9
	LMW%	0.9	0.2	0.0	1.2	1.0	1.5	2.5
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.9	27.7	28.7	32.3	31.1	37.6	60.1
	主要%	58.2	57.1	55.5	53.6	55.4	48.5	26.2
	塩基性%	15.0	15.2	15.7	14.1	13.4	13.9	13.7
膜顕微鏡（粒子数/容器）[a]	≧10μm	N/A	N/A	N/A	27	N/A	N/A	N/A
	≧25μm	N/A	N/A	N/A	2	N/A	N/A	N/A
MFI（粒子数/容器）（アスペクト比≦0.85適用）	2～300μm	12061	N/A	N/A	6177	N/A	3701	N/A
	5～300μm	1075	N/A	N/A	430	N/A	297	N/A
	10～300μm	445	N/A	N/A	161	N/A	129	N/A
	25～300μm	13	N/A	N/A	7	N/A	15	N/A
	50～300μm	0	N/A	N/A	2	N/A	0	N/A

[a]顕微鏡USP 規格：≧10 μmのサイズ≦3000個の粒子/容器、≧25 μmのサイズ≦300個の粒子/容器

HMW=高分子量、LMW=低分子量、N/A=利用不可能

【表２９】

表２９：０．１％（ｗ／ｖ）のＰＥＧ３３５０を有する製剤の撹拌ストレス安定性データ

アッセイ		t=0	24時間の撹拌*、次いで5℃での保管（月）				24時間の撹拌*、次いで25℃での保管（月）	24時間の撹拌*、次いで45℃での保管（月）	
			T0	6	12	18	6	1	2
SE-UPLCによる純度	HMW%	2.0	2.1	2.6	2.8	2.9	3.9	5.0	8.8
	主要%	97.0	97.9	96.4	96.5	96.3	95.0	93.7	88.9
	LMW%	0.9	0.0	1.0	0.7	0.9	1.1	1.3	2.3
CEX-UPLCによる電荷バリアント分析	酸性%	26.9	26.7	26.2	27.2	25.5	32.6	37.7	60.6
	主要%	58.2	57.8	60.0	59.3	62.1	53.7	49.7	25.0
	塩基性%	15.0	15.5	13.7	13.5	12.4	13.6	12.7	14.5

*25℃で24時間撹拌し、その後、示した温度で保管

HMW=高分子量、LMW=低分子量

【０１３６】

本発明は、本明細書に記載される具体的な実施形態によって範囲を限定されるものではない。実際には、本明細書に記載されるものに加えて本発明の様々な修正が、前述の記載から当業者に明らかとなるであろう。そのような修正は、添付される特許請求の範囲内にあることを意図している。

【表３０】

表３０：ＳＴ．２６形式の配列表から除外された配列

配列番号	配列
7	LGS

＊＊＊＊＊＊＊

【図面】

【図１】

(≥10μm) 顕微鏡法による数／容器

5°C, 月数	PBG 3350 濃度(w/v)			ポロクサマー188 濃度(w/v)		
	0.02%	0.04%	0.1%	0.02%	0.04%	0.1%
6	15	38	99	36	34	84
12	23	61	36	42	25	34
18	25	42	38	86	40	114
24	61	103	57	91	105	143
36	25	17	38	32	19	67

(≥25μm) 顕微鏡法による数／容器

5°C, 月数	PBG 3350 濃度(w/v)			ポロクサマー188 濃度(w/v)		
	0.02%	0.04%	0.1%	0.02%	0.04%	0.1%
6	0	11	42	17	2	19
12	6	19	11	17	8	4
18	8	6	11	21	4	30
24	8	13	11	11	15	15
36	15	0	6	2	4	17

図１

【図２Ａ】

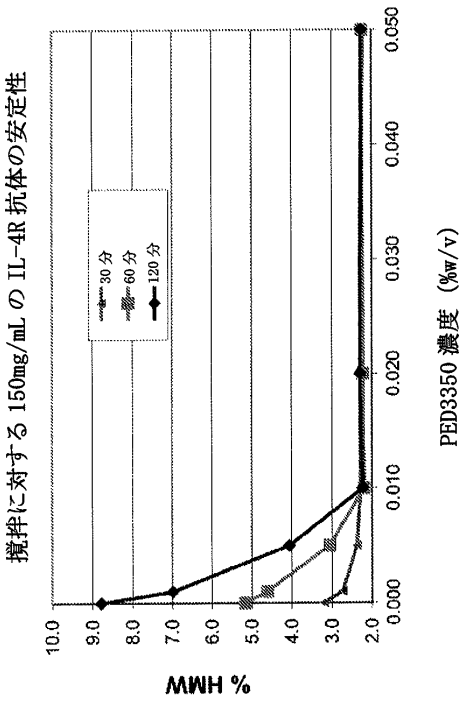


図２Ａ

【図２Ｂ】

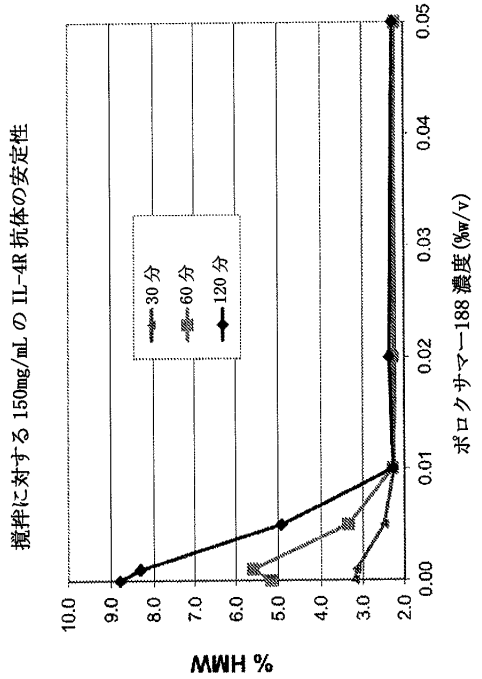


図２Ｂ

【図３】

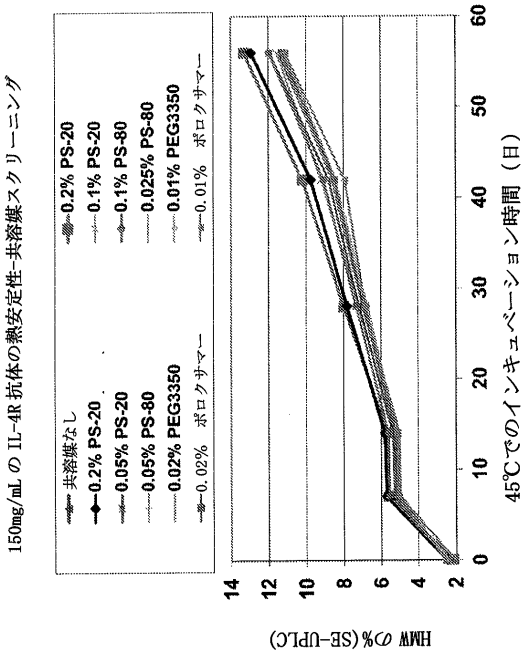


図３

【配列表】
20255162980000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/020660

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K39/00 A61K47/10 A61K47/34
ADD. A61K47/18 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 2012/047954 A1 (REGENERON PHARMA [US]; DIX DANIEL B [US]; TANG XIAOLIN [US]) 12 April 2012 (2012-04-12)	1-26, 30-65
Y	page 25, line 1415; examples 1, 6; table 2	27-29
Y	WO 2013/131866 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; GOLDBACH PIERRE [FR] ET AL.) 12 September 2013 (2013-09-12) formulation F16; claim 1	27-29
Y	WO 2015/159254 A1 (BIOCON LTD [IN]; MYLAN GMBH [CH]) 22 October 2015 (2015-10-22) claim 1; table 2B	27-29

☐ 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
24 July 2023	01/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Frelichowska, J

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/020660

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. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] 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:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/020660

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012047954 A1	12-04-2012	AU 2011312191 A1	02-05-2013
		BR 112013008366 A2	14-06-2016
		CA 2813587 A1	12-04-2012
		CL 2013000912 A1	15-11-2013
		CN 103501814 A	08-01-2014
		CN 106267189 A	04-01-2017
		CY 1121233 T1	29-05-2020
		EA 201390494 A1	30-09-2013
		EA 201791328 A1	28-02-2018
		EP 2624865 A1	14-08-2013
		EP 3354280 A1	01-08-2018
		EP 3733711 A1	04-11-2020
		IL 274902 A	30-07-2020
		IL 283424 A	30-06-2021
		JP 5918246 B2	18-05-2016
		JP 6231605 B2	15-11-2017
		JP 6396565 B2	26-09-2018
		JP 2013543505 A	05-12-2013
		JP 2016166218 A	15-09-2016
		JP 2018048164 A	29-03-2018
		KR 20130118879 A	30-10-2013
		MX 344294 B	13-12-2016
		MX 366337 B	05-07-2019
		MY 158130 A	30-08-2016
		NZ 609557 A	24-12-2014
		PL 2624865 T3	30-11-2018
		PL 3354280 T3	08-02-2021
		PT 2624865 T	05-11-2018
		SG 189220 A1	31-05-2013
		US 2012097565 A1	26-04-2012
		US 2015100030 A1	09-04-2015
		US 2016102147 A1	14-04-2016
		US 2018002426 A1	04-01-2018
		US 2019367624 A1	05-12-2019
		US 2021403581 A1	30-12-2021
		WO 2012047954 A1	12-04-2012
		ZA 201302460 B	25-09-2014
WO 2013131866 A1	12-09-2013	AR 090272 A1	29-10-2014
		AR 122746 A2	05-10-2022
		AU 2013229613 A1	24-07-2014
		BR 112014019667 A2	27-06-2017
		CA 2860543 A1	12-09-2013
		CN 104159613 A	19-11-2014
		CY 1117363 T1	26-04-2017
		DK 2822587 T3	29-02-2016
		EP 2822587 A1	14-01-2015
		ES 2564281 T3	21-03-2016
		HK 1200717 A1	14-08-2015
		HR P20160434 T1	20-05-2016
		HU E028440 T2	28-12-2016
		JP 5859148 B2	10-02-2016
		JP 2015510871 A	13-04-2015
		KR 20140120942 A	14-10-2014
		MX 351148 B	04-10-2017
		MY 166045 A	22-05-2018
		NZ 626955 A	29-01-2016
		PL 2822587 T3	29-07-2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/020660

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		RU 2014140137 A	27-04-2016
		SG 11201404481R A	26-09-2014
		SI 2822587 T1	29-04-2016
		US 2015030589 A1	29-01-2015
		WO 2013131866 A1	12-09-2013
		ZA 201405103 B	29-04-2015
WO 2015159254 A1	22-10-2015	BR 112016024088 A2	19-06-2018
		CN 106456784 A	22-02-2017
		EP 3131584 A1	22-02-2017
		ES 2910443 T3	12-05-2022
		US 2017028063 A1	02-02-2017
		WO 2015159254 A1	22-10-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61K	*47/18*	*(2017.01)*	A61K	47/26		
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61K	47/18		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00		
A61K	*47/42*	*(2017.01)*	A61P	43/00	111	
A61M	*5/178*	*(2006.01)*	A61K	47/42		
A61M	*5/20*	*(2006.01)*	A61M	5/178		
A61M	*5/24*	*(2006.01)*	A61M	5/20		
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	A61M	5/24		
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C07K	16/28		
C12N	*9/18*	*(2006.01)*	C12N	15/13		
			C12N	9/18		

,MC,ME,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,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,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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

ル・リバー・ロード７７７．リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

Fターム（参考） 4C066 BB01 CC01 DD12
4C076 AA11 BB11 CC04 DD41 DD51 DD60 DD67 EE23 FF36 FF63
4C085 AA13 AA14 BB17 BB36 EE01 GG01
4H045 AA10 AA11 CA40 DA76 EA20 FA74