(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-520434
(P2025-520434A)
(43)公表日　令和7年7月3日(2025.7.3)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*47/26 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*47/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	*47/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12		
Ａ６１Ｋ	*47/10 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全108頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-573473(P2024-573473)
(86)(22)出願日　令和5年6月14日(2023.6.14)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月12日(2025.2.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/068420
(87)国際公開番号　WO2023/245048
(87)国際公開日　令和5年12月21日(2023.12.21)
(31)優先権主張番号　63/352,475
(32)優先日　令和4年6月15日(2022.6.15)
(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　515110373
バイオベラティブ・ユーエスエイ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１．ウォルサム．セカンド・アベニュー２２５
(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　サンケット・パッケ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４１．ケンブリッジ．ウォーター・ストリート４５０．サノフィ．パテント・デパートメント
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗補体Ｃ１ｓ抗体製剤

(57)【要約】
補体成分Ｃ１ｓに特異的に結合するヒト化抗体（抗Ｃ１ｓ抗体）を含む、安定した長期保存が可能な組成物が本明細書で提供される。この組成物は、ヒト化抗体に加えて、アルギニン又はその塩を含有し得る。

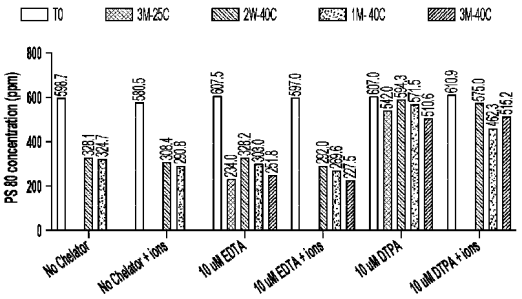


FIG. 8A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）補体成分Ｃ１ｓに特異的に結合するヒト化抗体であって、配列番号１のアミノ酸配列を含む軽鎖（ＬＣ）相補性決定領域（ＣＤＲ）１、配列番号２のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ２、配列番号３のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ３並びに配列番号４のアミノ酸配列を含む重鎖（ＨＣ）ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ２及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ３を含むヒト化抗体と、
（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニン又はその塩と
を含む組成物。
【請求項２】
約１００ｍＭ～約２００ｍＭ又は約１００ｍＭ～約１５０ｍＭのアルギニン又はその塩を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記アルギニン塩は、アルギニン塩酸塩、アルギニンクエン酸塩、アルギニンシュウ酸塩、アルギニンリン酸塩、アルギニンコハク酸塩又はアルギニン酒石酸塩である、請求項１又は２に記載の組成物。
【請求項４】
前記アルギニン塩は、アルギニン塩酸塩であり、任意選択的に、前記組成物は、約１５０ｍＭのアルギニン塩酸塩を含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５】
緩衝剤を約１ｍＭ～約５０ｍＭ、約５ｍＭ～約２５ｍＭ又は約１０ｍＭ～約２０ｍＭの濃度で含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項６】
前記緩衝剤は、ヒスチジン、酢酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩又は酒石酸塩である、請求項５に記載の組成物。
【請求項７】
約１０ｍＭのヒスチジンを含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項８】
安定剤を約１％～約８％（ｗ／ｖ）又は約１％～約５％（ｗ／ｖ）の濃度で更に含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９】
前記安定剤は、スクロース、ソルビトール又はトレハロースである、請求項８に記載の組成物。
【請求項１０】
前記安定剤は、スクロースであり、任意選択的に、前記組成物は、約３％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む、請求項１～９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１】
キレート剤を更に含み、任意選択的に、前記キレート剤は、約１μＭ～約５０μＭ、又は約５μＭ～約２５μＭ、又は約１０μＭ～約２５μＭの濃度である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１２】
前記キレート剤は、ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）又はメチオニンである、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１３】
約１０μＭのジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）を含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１４】
界面活性剤を約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）又は約０．０３％～約０．０６％（ｗ／ｖ）の濃度で更に含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１５】

前記界面活性剤は、ポリソルベート８０（ＰＳ８０）又はポロキサマー１８８（Ｐ１８８）である、請求項１４に記載の組成物。
【請求項１６】
前記界面活性剤は、ＰＳ８０であり、任意選択的に、前記組成物は、約０．０６％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０を含む、請求項１～１５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１７】
約６～約７．５、約６～約７、約６．５～約７．５又は約６．５～約７．１のｐＨを有する、請求項１～１６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１８】
約６．８のｐＨを有する、請求項１～１７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１９】
約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ又は約１００ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの前記抗Ｃ１ｓ抗体を含む、請求項１～１８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２０】
約１５０ｍｇ／ｍＬの前記抗Ｃ１ｓ抗体を含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２１】
（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬの前記抗体と、
（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニンＨＣｌと、
（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジンと、
（ｄ）約１％～約８％（ｗ／ｖ）のスクロースと、
（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）と、
（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）と
を含み、約６～約７．５のｐＨを有する、請求項１～２０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２２】
（ａ）約１５０ｍｇ／ｍＬの前記抗体と、
（ｂ）約１５０ｍＭのＬ－アルギニンＨＣｌと、
（ｃ）約１０ｍＭのヒスチジンと、
（ｄ）約３％（ｗ／ｖ）のスクロースと、
（ｅ）約１０μＭのＤＴＰＡと、
（ｆ）約０．０６％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０と
を含み、約６．５～約７．１又は約６．８のｐＨを有する、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２３】
前記抗体は、配列番号７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、配列番号８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）とを含む、請求項１～２２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２４】
前記抗体は、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、ｓｃＦｖ又はＦｖである、請求項１～２３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２５】
前記抗体は、アイソタイプＩｇＧ４の重鎖定常領域を含む、請求項１～２３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２６】
前記ＩｇＧ４定常領域は、配列番号１１のＩｇＧ４定常領域配列に対して、それぞれアミノ酸残基１０８、１１５、３０８及び３１４におけるプロリン、グルタミン酸、ロイシン及びセリン置換を含む、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２７】
前記抗体は、配列番号９のアミノ酸配列を含む軽鎖と、配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖とを含む、請求項１～２３又は２５若しくは２６のいずれか一項に記載の組成物

。
【請求項２８】
前記抗体は、アルギニン又はその塩なしの対応する製剤中の前記抗体と比較して、前記軽鎖ＣＤＲ１のＤ３２においてより低い異性化率を有し、任意選択的に、Ｄ３２の異性化は、全ペプチドマップ解析によって決定される、請求項１～２７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２９】
前記抗体は、
（ｉ）アルギニン又はその塩なしの対応する製剤中の前記抗体と比較して、４０℃で１週間当たり少なくとも約２～３％低いか、２５℃で１ヶ月当たり少なくとも約１～３％低いか又は５℃で１ヶ月当たり少なくとも約０．４～０．６％低い異性化率を有するか、又は
（ｉｉ）アルギニン又はその塩なしの対応する製剤中の前記抗体と比較して、２５℃で１２週間の保存後、約１０％低い異性化率を有する、請求項１～２８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３０】
前記抗体は、５℃で１２週間の保存後に７．５％未満、２５℃で１２週間の保存後に２０％未満又は４０℃で１２週間の保存後に３５％未満の異性化率を有する、請求項１～２８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３１】
液体形態、凍結乾燥形態又は再構成された凍結乾燥形態である、請求項１～３０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３２】
液体形態である、請求項３１に記載の組成物。
【請求項３３】
請求項１～３２のいずれか一項に記載の組成物を収容する容器。
【請求項３４】
バイアル又はシリンジである、請求項３３に記載の容器。
【請求項３５】
前記シリンジは、プレフィルドシリンジである、請求項３４に記載の容器。
【請求項３６】
請求項３３～３５のいずれか一項に記載の容器を含むキット又は製造物品。
【請求項３７】
請求項１～３２のいずれか一項に記載の組成物を容器内に含む、ヒトへの非経口投与に適した医薬単位剤形。
【請求項３８】
請求項１～３２のいずれか一項に記載の組成物をヒトに投与することを含む方法。
【請求項３９】
ヒトにおける補体成分切断産物のレベルを低下させる方法であって、請求項１～３２のいずれか一項に記載の組成物を前記ヒトに投与することを含む方法。
【請求項４０】
ヒトにおける補体成分のＣ１ｓ媒介性切断を阻害する方法であって、請求項１～３２のいずれか一項に記載の組成物を前記ヒトに投与することを含む方法。
【請求項４１】
前記ヒトは、寒冷凝集素症（ＣＡＤ）、免疫性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（ＣＩＤＰ）又は抗体関連型拒絶反応（ＡＭＲ）を有する、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４２】
補体媒介性疾患の治療を、それを必要とするヒトにおいて行う方法であって、請求項１～３２のいずれか一項に記載の組成物を前記ヒトに投与することを含む方法。
【請求項４３】

前記補体媒介性疾患は、寒冷凝集素症（ＣＡＤ）、免疫性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（ＣＩＤＰ）又は抗体関連型拒絶反応（ＡＭＲ）である、請求項４２に記載の方法。

【請求項４４】

前記投与は、静脈内又は皮下である、請求項３８～４３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４５】

請求項１～３２のいずれか一項に記載の組成物を収容する一次容器を含む薬物送達デバイスであって、手動で針を挿入するスリーブ起動式自己注射器である薬物送達デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、米国特許法第１１９条（ｅ）に基づき、２０２２年６月１５日に出願された米国仮特許出願第６３／３５２，４７５号明細書の利益を主張し、その内容全体が参照により本明細書に援用される。

【０００２】

電子形式の配列表の参照

電子形式の配列表（Ｂ１５５３７００１７ＷＯ００－ＳＥＱ－ＪＲＶ．ｘｍｌ；サイズ：２１，７２６バイト；作成日：２０２３年６月９日）の内容は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【０００３】

補体系は、免疫反応のエフェクター機構としてよく知られており、病原体及び他の有害物質からの保護を行うのみならず、傷害の回復も行う。古典的補体経路は、Ｃ１ｑ、Ｃ１ｒ及びＣ１ｓタンパク質を含むＣ１複合体と呼ばれる補体第１成分が活性化されることによって開始される。Ｃ１が免疫複合体に結合すると、Ｃ１ｓの構成要素であるジイソプロピルフルオロリン酸（ＤＦＰ）感受性のセリンプロテアーゼが補体成分Ｃ４及びＣ２を切断し、古典的補体経路が開始される。古典的補体経路は、多くの疾患及び障害に影響を与えるようであり、この経路を標的とする抗体の安定な製剤が必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００４】

本開示は、補体Ｃ１ｓタンパク質に特異的に結合するヒト化抗体（すなわちヒト化抗補体Ｃ１ｓ抗体、本明細書では「ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体」、「ヒト化Ｃ１ｓ抗体」又は「対象抗体」とも称する）を含む組成物を提供する。本開示は、補体介在性疾患又は障害を治療する方法であって、本開示の組成物を投与することを含む方法も提供する。

【０００５】

対象抗体は、自己会合する傾向がより高く、且つ軽鎖の第１相補性決定領域（ＣＤＲ１）に位置する軽鎖可変ドメイン配列の３２位のアスパラギン酸残基が異性化する（ＬＣＤ３２異性化）傾向も有することが判明した。製剤の組成及び処理条件が対象抗体の生物物理学的及び化学的安定性に与える影響を理解するために一連の網羅的試験を実施した。本明細書に記載する試験は、アルギニン又はその塩が存在することによってＤ３２異性化率が低下することを示している。対象抗体の様々なバッチを用いたサンプル製剤において、本開示の組成物を使用した場合、冷蔵、常温及び加速保存条件下で異性化に耐性を示すことが認められた。本開示の組成物は、長期保存中に抗体の安定性を保持し、物理化学的ストレスから保護すると同時に、ＬＣ　Ｄ３２異性化、抗体凝集及び脱アミド化も阻止する。更に、本開示の組成物は、対象抗体を液体として製剤化することも可能にする。

【０００６】

一態様では、本開示は、（ａ）補体成分Ｃ１ｓに特異的に結合するヒト化抗体であって、配列番号１のアミノ酸配列を含む軽鎖（ＬＣ）相補性決定領域（ＣＤＲ）１、配列番号

２のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ２、配列番号３のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ３並びに配列番号４のアミノ酸配列を含む重鎖（ＨＣ）ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ２及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ３を含むヒト化抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニン又はその塩とを含む組成物を提供する。

【０００７】

いくつかの実施形態では、組成物は、約１００ｍＭ～約２００ｍＭ又は約１００ｍＭ～約１５０ｍＭのアルギニン又はその塩を含む。いくつかの実施形態では、アルギニン塩は、アルギニン塩酸塩、アルギニンクエン酸塩、アルギニンシュウ酸塩、アルギニンリン酸塩、アルギニンコハク酸塩又はアルギニン酒石酸塩である。いくつかの実施形態では、アルギニン塩は、アルギニン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、組成物は、約１５０ｍＭのアルギニン塩酸塩を含む。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０００８】

いくつかの実施形態では、組成物は、緩衝剤を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、緩衝剤を約１ｍＭ～約５０ｍＭ、約５ｍＭ～約２５ｍＭ又は約１０ｍＭ～約２０ｍＭの濃度で含む。いくつかの実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジン、酢酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩又は酒石酸塩である。いくつかの実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジンである。いくつかの実施形態では、組成物は、約１０ｍＭのヒスチジンを含む。

【０００９】

いくつかの実施形態では、組成物は、安定剤を更に含む。いくつかの実施形態では、組成物は、安定剤を約１％～約８％（ｗ／ｖ）又は約１％～約５％（ｗ／ｖ）の濃度で更に含む。いくつかの実施形態では、安定剤は、スクロース、ソルビトール又はトレハロースである。いくつかの実施形態では、安定剤は、スクロースである。いくつかの実施形態では、組成物は、約３％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。

【００１０】

いくつかの実施形態では、組成物は、キレート剤を更に含む。いくつかの実施形態では、組成物は、キレート剤を約１μＭ～約５０μＭ、約５μＭ～約２５μＭ又は約１０μＭ～約２５μＭの濃度で含む。いくつかの実施形態では、キレート剤は、ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）である。いくつかの実施形態では、組成物は、約１０μＭのジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）を含む。いくつかの実施形態では、キレート剤は、メチオニンである。いくつかの実施形態では、組成物は、約５ｍＭ～約１０ｍＭのメチオニンを含む。

【００１１】

いくつかの実施形態では、組成物は、界面活性剤を更に含む。いくつかの実施形態では、組成物は、界面活性剤を約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）又は約０．０３％～約０．０６％（ｗ／ｖ）の濃度で含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート８０（ＰＳ８０）又はポロキサマー１８８（Ｐ１８８）である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ＰＳ８０であり、任意選択的に、組成物は、約０．０６％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０を含む。

【００１２】

いくつかの実施形態では、組成物は、約６～約７．５、約６～約７、約６．５～約７．５又は約６．５～約７．１のｐＨを有する。いくつかの実施形態では、組成物は、約６．８のｐＨを有する。

【００１３】

いくつかの実施形態では、組成物は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ又は約１００ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの抗Ｃ１ｓ抗体を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約１５０ｍｇ／ｍＬの抗Ｃ１ｓ抗体を含む。

【００１４】

いくつかの実施形態では、組成物は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬの抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニンＨＣｌと、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約１％～約８％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）と、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含み、及び組成物は、約６～約７．５のｐＨを有する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【００１５】

いくつかの実施形態では、組成物は、（ａ）約１５０ｍｇ／ｍＬの抗体と、（ｂ）約１５０ｍＭのアルギニンＨＣｌと、（ｃ）約１０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約３％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０６％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０とを含み、及び組成物は、約６．５～約７．１又は約６．８のｐＨを有する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【００１６】

いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、配列番号８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）とを含む。いくつかの実施形態では、抗体は、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、ｓｃＦｖ又はＦｖである。いくつかの実施形態では、抗体は、アイソタイプＩｇＧ４の重鎖定常領域を含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ４定常領域は、配列番号１１のＩｇＧ４定常領域配列に対して、それぞれアミノ酸残基１０８、１１５、３０８及び３１におけるプロリン、グルタミン酸、ロイシン及びセリン置換を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む。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軽鎖と、配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖とを含む。

【００１７】

いくつかの実施形態では、抗体は、アルギニン又はその塩なしの対応する製剤中の抗体と比較して、ＣＤＲ１に位置する軽鎖のＤ３２においてより低い異性化率を有し、任意選択的に、Ｄ３２の異性化は、全ペプチドマップ解析によって決定される。いくつかの実施形態では、抗体は、（ｉ）アルギニン又はその塩なしの対応する製剤中の抗体と比較して、４０℃で１週間当たり少なくとも約２～３％低いか、２５℃で１ヶ月間当たり少なくとも約１～３％低いか又は５℃で１ヶ月間当たり少なくとも約０．４～０．６％低い異性化率を有するか、又は（ｉｉ）アルギニン又はその塩なしの対応する製剤中の抗体と比較して、２５℃で１２週間の保存後、約１０％低い異性化率を有する。

【００１８】

いくつかの実施形態では、抗体は、５℃で１２週間の保存後に７．５％未満、２５℃で１２週間の保存後に２０％未満又は４０℃で１２週間の保存後に３５％未満の異性化率を有する。

【００１９】

いくつかの実施形態では、組成物は、液体形態、凍結乾燥形態又は再構成された凍結乾燥形態である。いくつかの実施形態では、組成物は、液体形態である。

【００２０】

一態様では、本開示は、本開示の組成物を収容する容器を提供する。いくつかの実施形態では、容器は、バイアル又はシリンジである。いくつかの実施形態では、容器は、シリンジである。いくつかの実施形態では、シリンジは、プレフィルドシリンジである。

【００２１】

一態様では、本開示は、本開示の容器を含むキット又は製造物品を提供する。

【００２２】

一態様では、本開示は、本開示の組成物を容器内に含む、ヒトへの非経口投与に適した医薬単位剤形を提供する。

【００２３】

一態様では、本開示は、本開示の組成物をヒトに投与することを含む方法を提供する。

【００２４】
一態様では、本開示は、ヒトにおける補体成分切断産物のレベルを低下させる方法であって、本開示の組成物をヒトに投与することを含む方法を提供する。
【００２５】
一態様では、本開示は、ヒトにおける補体成分のＣ１ｓ媒介性切断を阻害する方法であって、本開示の組成物をヒトに投与することを含む方法を提供する。
【００２６】
いくつかの実施形態では、ヒトは、寒冷凝集素症（ＣＡＤ）、免疫性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（ＣＩＤＰ）又は抗体関連型拒絶（ＡＭＲ）を有する。
【００２７】
一態様では、本開示は、補体媒介性疾患の治療を、それを必要とするヒトにおいて行う方法であって、本開示の組成物をヒトに投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は、寒冷凝集素症（ＣＡＤ）、免疫性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（ＣＩＤＰ）又は抗体関連型拒絶（ＡＭＲ）である。
【００２８】
いくつかの実施形態では、投与は、静脈内又は皮下である。
【００２９】
一態様では、本開示は、本開示の組成物を収容する一次容器を含む薬物送達デバイスであって、手動で針を挿入するスリーブ起動式自己注射器である薬物送達デバイスを提供する。
【００３０】
２０１３年１０月２５日に出願されたＡｎｔｉ－Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｃ１ｓ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｕｓｅｓ Ｔｈｅｒｅｏｆという名称の国際公開第２０１４／０６６７４４号パンフレット、２０１６年４月５日に出願されたＨｕｍａｎｉｚｅｄ Ａｎｔｉ－Ｃ１ｓ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｕｓｅ Ｔｈｅｒｅｏｆという名称の国際公開第２０１６／１６４３５８号パンフレット及び２０１７年１０月１２日に出願されたＡｎｔｉ－Ｃ１ｓ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｕｓｅ Ｔｈｅｒｅｏｆという名称の国際公開第２０１８／０７１６７６号パンフレットの各々は、その全体が参照により本明細書に援用される。
【図面の簡単な説明】
【００３１】
【図１】ＬＣ Ｄ３２異性化率対するＢｉａｃｏｒｅ結合又は強制異性化試験を示す。
【図２Ａ－２Ｄ】ｐＨ及び安定剤がＬＣ Ｄ３２異性化に与える影響を示す。図２Ａは、５℃におけるｐＨ及び安定剤の影響を示す。図２Ｂは、２５℃におけるｐＨ及び安定剤の影響を示す。図２Ｃは、４０℃におけるｐＨ及び安定剤の影響を示す。図２Ｄは、異なる温度でｐＨ及び安定剤が異性化率に与える影響をまとめたものである。
【図３Ａ－３Ｅ】軌道振盪試験に関する分析を示す。図３Ａ：ＨＭＷ種、図３Ｂ：濁度、図３Ｃ～３Ｅ：サブビジブル粒子（≦２μｍ、≦１０μｍ、≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（ｈ＝時間；ｄ＝日）。
【図４Ａ－４Ｅ】リストアクション振盪試験に関する分析結果を示す。図４Ａ：ＨＭＷ種、図４Ｂ：濁度、図４Ｃ～４Ｅ：サブビジブル粒子（≦２μｍ、≦１０μｍ、≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（ｈ＝時間）。
【図５Ａ－５Ｄ】リストアクション振盪＋シリコーン混入試験に関する分析結果を示す。図５Ａ：濁度、図５Ｂ～５Ｄ：サブビジブル粒子（≦２μｍ、≦１０μｍ、≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（ｈ＝時間）。
【図６Ａ－６Ｆ】ＩＶバッグ希釈試験に関する分析結果を示す。図６Ａ：ＨＭＷ種、図６Ｂ：濁度、図６Ｃ：濃度、図６Ｄ～６Ｆ：サブビジブル粒子（≦２μｍ、≦１０μｍ、≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（ｈ＝時間）。

【図７Ａ－７Ｆ】光安定性試験に関する分析結果を示す。図７Ａ：ＨＭＷ種、図７Ｂ：濁度、図７Ｃ：ＰＳ８０濃度、図７Ｄ～７Ｆ：サブビジブル粒子（≦２μｍ、≦１０μｍ、≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（ｈ＝時間；ｄ＝日）。
【図８Ａ－８Ｅ】バッチ１のキレート剤試験に関する分析結果を示す。図８Ａは、１０μＭ　ＥＤＴＡ対１０μＭ　ＤＴＰＡの比較におけるＰＳ８０濃度を示す。図８Ｂは、１０／５０μＭ　ＥＤＴＡ対１０／５０μＭ　ＤＴＰＡの比較におけるＰＳ８０の残存率（％）を示す。図８Ｃ：エステルプロファイル、図８Ｄ：ＨＭＷ種、図８Ｅ：Ｂｉａｃｏｒｅ分析（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。
【図９】４０℃で３ヶ月間保存したバッチ１の製剤の目視による分析を示す。
【図１０Ａ－１０Ｅ】バッチ２のキレート剤試験に関する分析結果を示す。図１０Ａは、１０μＭ　ＥＤＴＡ対１０μＭ　ＤＴＰＡの比較におけるＰＳ８０濃度を示す。図１０Ｂは、１０／５０μＭ　ＥＤＴＡ対１０／５０μＭ　ＤＴＰＡの比較におけるＰＳ８０の残存率（％）を示す。図１０Ｃ：ＨＭＷ種、図１０Ｄ：ＬＭＷ種、図１０Ｅ：Ｂｉａｃｏｒｅ分析（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。
【図１１Ａ－１１Ｅ】バッチ３のキレート剤試験に関する分析結果を示す。図１１Ａは、１０μＭ　ＥＤＴＡ対１０μＭ　ＤＴＰＡの比較におけるＰＳ８０濃度を示す。図１１Ｂは、１０／５０μＭ　ＥＤＴＡ対１０／５０μＭ　ＤＴＰＡの比較におけるＰＳ８０の残存率（％）を示す。図１１Ｃ：ＨＭＷ種、図１１Ｄ：ＬＭＷ種、図１１Ｅ：Ｂｉａｃｏｒｅ分析（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。
【図１２Ａ－１２Ｅ】バッチ４のキレート剤試験に関する分析結果を示す。図１２Ａは、１０μＭ　ＥＤＴＡ対１０μＭ　ＤＴＰＡの比較におけるＰＳ８０濃度を示す。図１２Ｂは、１０／５０μＭ　ＥＤＴＡ対１０／５０μＭ　ＤＴＰＡの比較におけるＰＳ８０の残存率（％）の比較を示す。図１２Ｃ：ＨＭＷ種、図１２Ｄ：ＬＭＷ種、図１２Ｅ：Ｂｉａｃｏｒｅ分析（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。
【図１３Ａ－１３Ｅ】バッチ１のサンプルのプレフィルドシリンジ（ＰＦＳ）安定性試験から得られた、緩衝剤の種類（Ｈ＝ヒスチジン緩衝剤；Ｋ＝リン酸カリウム緩衝剤）及びｐＨ（緩衝剤の種類の後に記載する値）に関する分析結果を示す。図１３Ａ：ＨＭＷ種、図１３Ｂ：濃度、図１３Ｃ：ｐＨ、図１３Ｄ：濁度、図１３Ｅ：ＰＳ８０濃度（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。
【図１４Ａ－１４Ｃ】緩衝剤の種類（Ｈ＝ヒスチジン緩衝剤；Ｋ＝リン酸カリウム緩衝剤）及びｐＨ（緩衝剤の種類の後に記載する値）に関する、バッチ１のサンプルのＰＦＳ安定性試験におけるサブビジブル粒子の分析結果を示す。図１４Ａ：サブビジブル粒子≦２μｍ粒子／ｍＬ、図１４Ｂ：サブビジブル粒子≦１０μｍ粒子／ｍＬ、図１４Ｃ：サブビジブル粒子≦２５μｍ粒子／ｍＬ（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）（ＯＭＰＩ＝ＯＭＰＩ　ＰＦＳ；ＢＤ＝ＢＤ　ＰＦＳ）。
【図１５Ａ－１５Ｅ】バッチ１のサンプルのバイアル安定性試験から得られた、緩衝剤の種類（Ｈ＝ヒスチジン緩衝剤；Ｋ＝リン酸カリウム緩衝剤）及びｐＨ（緩衝剤の種類の後に記載する値）に関する分析結果を示す。図１５Ａ：ＨＭＷ種、図１５Ｂ：濃度、図１５Ｃ：ｐＨ、図１５Ｄ：濁度、図１５Ｅ：ＰＳ８０濃度（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。
【図１６Ａ－１６Ｃ】緩衝剤の種類（Ｈ＝ヒスチジン緩衝剤；Ｋ＝リン酸カリウム緩衝剤）及びｐＨ（緩衝剤の種類の後に記載する値）に関する、バッチ１のサンプルのバイアル安定性試験におけるサブビジブル粒子の分析を示す。図１６Ａ：サブビジブル粒子≦２μｍ粒子／ｍＬ、図１６Ｂ：サブビジブル粒子≦１０μｍ粒子／ｍＬ、図１６Ｃ：サブビジ

ブル粒子≦２５μｍ粒子／ｍＬ（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。
【図１７Ａ－１７Ｇ】バッチ１のサンプルの凍結保存安定性試験に関する分析結果を示す。図１７Ａ：ＨＭＷ種、図１７Ｂ：濃度、図１７Ｃ：ｐＨ、図１７Ｄ：濁度、図１７Ｅ～１７Ｇ：サブビジブル粒子（≦２μｍ、≦１０μｍ、≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（Ｍ＝月）。
【図１８Ａ－１８Ｅ】バッチ１のサンプルのペプチドマップ及びＢｉａｃｏｒｅ結合分析結果を示す。図１８Ａ：ＬＣ　Ｄ３２異性化、図１８Ｂ：重鎖（ＨＣ）Ｍ２５１酸化、図１８Ｃ：ＨＣ　ＰＥＮＮＹＫ脱アミド化、図１８Ｄ：ＨＣ　ＶＳＮＫ脱アミド化、図１８Ｅ：Ｂｉａｃｏｒｅ分析（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「６Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で６ヶ月間保存したことを表す）。
【図１９Ａ－１９Ｇ】バッチ２のサンプルのＰＦＳ安定性試験から得られた分析結果を示す。図１９Ａ：ＨＭＷ種、図１９Ｂ：ＬＭＷ種、図１９Ｃ：濃度、図１９Ｄ：ｐＨ、図１９Ｅ：濁度、図１９Ｆ：ＰＳ８０濃度、図１９Ｇ：チャージバリアント分析（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。
【図２０Ａ－２０Ｃ】バッチ２のサンプルのＰＦＳ安定性試験におけるサブビジブル粒子に関する分析結果を示す。図２０Ａ：サブビジブル粒子≦２μｍ粒子／ｍＬ、図２０Ｂ：サブビジブル粒子≦１０μｍ粒子／ｍＬ、図２０Ｃ：サブビジブル粒子≦２５μｍ粒子／ｍＬ（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。
【図２１Ａ－２１Ｇ】バッチ２のサンプルのバイアル安定性試験から得られた分析結果を示す。図２１Ａ：ＨＭＷ種、図２１Ｂ：ＬＭＷ種、図２１Ｃ：濃度、図２１Ｄ：ｐＨ、図２１Ｅ：濁度、図２１Ｆ：ＰＳ８０濃度、図２１Ｇ：チャージバリアント分析（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。
【図２２Ａ－２２Ｃ】バッチ２のサンプルのバイアル安定性試験におけるサブビジブル粒子に関する分析結果を示す。図２２Ａ：サブビジブル粒子≦２μｍ粒子／ｍＬ、図２２Ｂ：サブビジブル粒子≦１０μｍ粒子／ｍＬ、図２２Ｃ：サブビジブル粒子≦２５μｍ粒子／ｍＬ（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。
【図２３Ａ－２３Ｆ】バッチ２のサンプルの凍結保存安定性試験に関する分析結果を示す。図２３Ａ：ＨＭＷ種、図２３Ｂ：ＬＭＷ種、図２３Ｃ：濃度、図２３Ｄ：ｐＨ、図２３Ｅ：濁度、図２３Ｆ：サブビジブル粒子（≦２μｍ、≦１０μｍ、≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（Ｍ＝月）。
【図２４Ａ－２４Ｅ】バッチ２のサンプルのペプチドマップ及びＢｉａｃｏｒｅ結合分析結果を示す。図２４Ａ：ＬＣ　Ｄ３２異性化、図２４Ｂ：ＨＣ　Ｍ２５１酸化、図２４Ｃ：ＨＣ　ＰＥＮＮＹＫ脱アミド化、図２４Ｄ：ＨＣ　ＶＳＮＫ脱アミド化、図２４Ｅ：Ｂｉａｃｏｒｅ分析（Ｖ＝バイアル；Ｐ＝ＰＦＳ）（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。
【図２５Ａ－２５Ｇ】バッチ３のサンプルのＰＦＳ安定性試験から得られた分析結果を示す。図２５Ａ：ＨＭＷ種、図２５Ｂ：ＬＭＷ種、図２５Ｃ：濃度、図２５Ｄ：ｐＨ、図２５Ｅ：濁度、図２５Ｆ：ＰＳ８０濃度、図２５Ｇ：サブビジブル粒子（≦２μｍ、≦１０μｍ、≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。
【図２６Ａ－２６Ｇ】バッチ３のサンプルのバイアル安定性試験から得られた分析結果を示す。図２６Ａ：ＨＭＷ種、図２６Ｂ：ＬＭＷ種、図２６Ｃ：濃度、図２６Ｄ：ｐＨ、図２６Ｅ：濁度、図２６Ｆ：ＰＳ８０濃度、図２６Ｇ：サブビジブル粒子（≦２μｍ粒子／ｍＬ、≦１０μｍ粒子／ｍＬ≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。

【図２７Ａ－２７Ｅ】バッチ３のサンプルのペプチドマップ及びＢｉａｃｏｒｅ結合分析結果を示す。図２７Ａ：ＬＣ　Ｄ３２異性化、図２７Ｂ：ＨＣ　Ｍ２５１酸化、図２７Ｃ：ＨＣ　ＰＥＮＮＹＫ脱アミド化、図２７Ｄ：ＨＣ　ＶＳＮＫ脱アミド化、図２７Ｅ：Ｂｉａｃｏｒｅ分析（Ｖ＝バイアル；Ｐ＝ＰＦＳ）（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。

【図２８Ａ－２８Ｇ】バッチ４のサンプルのバイアル安定性試験から得られた分析結果を示す。図２８Ａ：ＨＭＷ種、図２８Ｂ：ＬＭＷ種、図２８Ｃ：濃度、図２８Ｄ：ｐＨ、図２８Ｅ：濁度、図２８Ｆ：ＰＳ８０濃度、図２８Ｇ：サブビジブル粒子（≦２μｍ粒子／ｍＬ、≦１０μｍ粒子／ｍＬ≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「３Ｍ－２５Ｃ」は、２５℃で３ヶ月間保存したことを表す）。

【図２９Ａ－２９Ｅ】バッチ４のサンプルのペプチドマップ及びＢｉａｃｏｒｅ結合分析結果を示す。図２９Ａ：ＬＣ　Ｄ３２異性化、図２９Ｂ：ＨＣ　Ｍ２５１酸化、図２９Ｃ：ＨＣ　ＰＥＮＮＹＫ脱アミド化、図２９Ｄ：ＨＣ　ＶＳＮＫ脱アミド化、図２９Ｅ：Ｂｉａｃｏｒｅ分析（Ｖ＝バイアル）（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「１Ｍ－５Ｃ」は５℃で１ヶ月間保存したことを表す）。

【図３０Ａ－３０Ｇ】バッチ５のサンプルのバイアル安定性試験から得られた分析結果を示す。図３０Ａ：ＨＭＷ種、図３０Ｂ：ＬＭＷ種、図３０Ｃ：濃度、図３０Ｄ：ｐＨ、Ｅ：濁度、図３０Ｆ：ＰＳ８０濃度、図３０Ｇ：サブビジブル粒子（≦２μｍ粒子／ｍＬ、≦１０μｍ粒子／ｍＬ≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（Ｗ＝週；Ｍ＝月；Ｃ＝摂氏度；例えば、「１Ｍ－５Ｃ」は５℃で１ヶ月間保存したことを表す）。

【図３１Ａ－３１Ｅ】バイアル中でリストアクション振盪したサンプルの分析結果を示す。図３１Ａ：ＨＭＷ種、図３１Ｂ：ＬＭＷ種、図３１Ｃ：濁度、図３１Ｄ：チャージバリアント分析（酸性（％）、単量体（％）、塩基性（％））、図３１Ｅ：サブビジブル粒子（≦２μｍ、≦１０μｍ、≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（ｈ＝時間）。

【図３２Ａ－３２Ｅ】ＰＦＳ中でリストアクション振盪したサンプルの分析結果を示す。図３２Ａ：ＨＭＷ種、図３２Ｂ：ＬＭＷ種、図３２Ｃ：濁度、図３２Ｄ：チャージバリアント分析（酸性（％）、単量体（％）、塩基性（％））、図３２Ｅ：サブビジブル粒子（≦２μｍ、≦１０μｍ、≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（ｈ＝時間）。

【図３３Ａ－３３Ｆ】凍結融解サイクルから得られたサンプルの分析結果を示す。図３３Ａ：ＨＭＷ種、図３３Ｂ：ＬＭＷ種、図３３Ｃ：濁度、図３３Ｄ：濃度、図３３Ｅ：ｐＨ、図３３Ｆ：サブビジブル粒子（≦２μｍ、≦１０μｍ、≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（ＦＴ＝凍結融解サイクル）。

【図３４Ａ－３４Ｉ】光安定性に関するサンプルの分析結果を示す。図３４Ａ：ＨＭＷ種、図３４Ｂ：ＬＭＷ種、図３４Ｃ：濁度、図３４Ｄ：濃度、図３４Ｅ：ｐＨ、Ｆ：ＰＳ８０濃度、図３４Ｇ：チャージバリアント分析、図３４Ｈ：全ペプチドマップ解析、図３４Ｉ：サブビジブル粒子（≦２μｍ、≦１０μｍ、≦２５μｍ粒子／ｍＬ）（ｄ＝日）。

【発明を実施するための形態】

【００３２】

ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体

本開示の組成物は、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体を含む。本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、古典経路（ＣＰ）内の活性型Ｃ１ｓに結合して阻害する。補体系は、体液性免疫を媒介する自然免疫系の構成要素である。この抗体の機序は、ＣＰに特異的であり、レクチン経路及び代替経路の機能は、影響を受けない。

【００３３】

いくつかの実施形態では、本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、補体成分Ｃ４のＣ１ｓ媒介性切断を、例えばＣ１ｓのセリンプロテアーゼドメインの酵素活性を阻害することによって阻害する。いくつかの実施形態では、本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、補体成分Ｃ２のＣ１ｓ媒介性切断を阻害する。いくつかの実施形態では、本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、Ｃ４及びＣ２のＣ１ｓ媒介性切断を阻害する。

【００３４】

いくつかの実施形態では、本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号１５で表されるアミノ酸配列を有する補体Ｃ１ｓタンパク質に結合する。以下に示す配列番号１５のアミノ酸配列は、ホモ・サピエンスの補体Ｃ１ｓタンパク質を表す。

【化１】

EPTMYGEILSPNYPQAYPSEVEKSWDIEVPEGYGIHLYFTHLDIELSENCAYDSVQIISGDT
EEGRLCGQRSSNNPHSPIVEEFQVPYNKLQVIFKSDFSNEERFTGFAAYYVATDINECTDFV
DVPCSHFCNNFIGGYFCSCPPEYFLHDDMKNCGVNCSGDVFTALIGEIASPNYPKPYPENSR
CEYQIRLEKGFQVVVTLRREDFDVEAADSAGNCLDSLVFVAGDRQFGPYCGHGFPGPLNIET
KSNALDIIFQTDLTGQKKGWKLRYHGDPMPCPKEDTPNSVWEPAKAKYVFRDVVQITCLDGF
EVVEGRVGATSFYSTCQSNGKWSNSKLKCQPVDCGIPESIENGKVEDPESTLFGSVIRYTCE
EPYYYMENGGGGEYHCAGNGSWVNEVLGPELPKCVPVCGVPREPFEEKQRIIGGSDADIKNF
PWQVFFDNPWAGGALINEYWVLTAAHVVEGNREPTMYVGSTSVQTSRLAKSKMLTPEHVFIH
PGWKLLEVPEGRTNFDNDIALVRLKDPVKMGPTVSPICLPGTSSDYNLMDGDLGLISGWGRT
EKRDRAVRLKAARLPVAPLRKCKEVKVEKPTADAEAYVFTPNMICAGGEKGMDSCKGDSGGA
FAVQDPNDKTKFYAAGLVSWGPQCGTYGLYTRVKNYVDWIMKTMQENSTPRED (配列番号15)

【００３５】

いくつかの実施形態では、本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ヒト補体Ｃ１ｓタンパク質に２．５ｎＭ以下の解離定数（ＫＤ）で結合する。いくつかの実施形態では、本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ヒト補体Ｃ１ｓタンパク質に２ｎＭ以下のＫＤで結合する。いくつかの実施形態では、本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ヒト補体Ｃ１ｓタンパク質に１ｎＭ以下のＫＤで結合する。いくつかの実施形態では、本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ヒト補体Ｃ１ｓタンパク質に、０．９ｎＭ以下、０．８ｎＭ以下、０．７ｎＭ以下、０．６ｎＭ以下、０．５ｎＭ以下、０．４ｎＭ以下、０．３ｎＭ以下、０．２ｎＭ以下又は０．１ｎＭ以下のＫＤで結合する。いくつかの実施形態では、本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ヒト補体Ｃ１ｓタンパク質に０．３ｎＭ以下のＫＤで結合する。いくつかの実施形態では、本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ヒト補体Ｃ１ｓタンパク質に０．２ｎＭ以下のＫＤで結合する。いくつかの実施形態では、本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ヒト補体Ｃ１ｓタンパク質に０．１ｎＭ以下のＫＤで結合する。抗体のヒト補体Ｃ１ｓタンパク質への結合を測定するための方法は、当業者が決定することができる。

【００３６】

いくつかの実施形態では、本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ヒト補体Ｃ１ｓタンパク質に９０ｐＭ以下、８０ｐＭ以下、７０ｐＭ以下、６０ｐＭ以下、５０ｐＭ以下、４０ｐＭ以下、３０ｐＭ以下、２０ｐＭ以下、１０ｐＭ以下、９ｐＭ以下、８ｐＭ以下、７ｐＭ以下、６ｐＭ以下、５ｐＭ以下、４ｐＭ以下、３ｐＭ以下、２ｐＭ以下又は１ｐＭ以下のＫＤで結合する。

【００３７】

いくつかの実施形態では、本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、古典的補体経路を10^{-8}Ｍ以下、5×10^{-9}Ｍ以下又は10^{-9}Ｍ以下の５０％阻害濃度（IC_{50}）で阻害する。

【００３８】

「抗体」には、あらゆるアイソタイプの抗体又は免疫グロブリンが包含され、限定されないが、ヒト化抗体及びキメラ抗体が含まれる。抗体は、一本鎖抗体（ｓｃＡｂ）又は単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）（例えば、単一ドメイン重鎖抗体又は単一ドメイン軽鎖抗体；Ｈｏｌｔ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２１：４８４を参照されたい）であり得る。「抗体」という用語は、抗原への特異的結合を保持する

抗体の断片（抗体断片）も包含する。「抗体」には、抗体の重鎖（V_H）及び軽鎖（V_L）の可変領域のタンパク質を短いリンカーペプチドで繋いで融合させた単鎖可変断片（ｓｃＦｖｓ）並びに小型のリンカーペプチドで連結されたV_H及びV_Lを含むｓｃＦｖ断片の非共有結合性二量体であるダイアボディが更に含まれる（Ｚａｐａｔａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇ．８（１０）：１０５７－１０６２（１９９５））。抗体の抗原結合部分と非抗体タンパク質とを含む他の融合タンパク質も「抗体」という語に包含される。

【００３９】

「抗体断片」は、インタクト抗体の一部、例えばインタクト抗体の抗原結合領域又は可変領域を含む。抗体断片の例としては、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$可変ドメインＦｖ断片（Ｆｖ）、Ｆｄ断片及びキメラ抗原受容体の抗原結合性断片が挙げられる。

【００４０】

抗体をパパイン消化すると、「Ｆａｂ」断片と呼ばれる、それぞれ単一の抗原結合部位を有する２つの同一の抗原結合性断片と、その残部である、容易に結晶化する能力を表す名称を有する「Ｆｃ」断片とが生成する。ペプシン処理を行うと、２つの抗原結合部位を有し、依然として抗原を架橋することができるＦ（ａｂ’）$_2$断片が生成する。

【００４１】

「Ｆｖ」は、完全な抗原認識部位及び抗原結合部位を含む最小の抗体断片である。この領域は、非共有結合的に緊密に会合している１つの重鎖可変ドメイン及び１つの軽鎖可変ドメインの二量体を含む。各可変ドメインの３つのＣＤＲが相互作用することによるV_H－V_L二量体の表面の抗原結合部位は、この構成によって定められる。まとめると、６つのＣＤＲによって抗体に抗原結合特異性が付与される。しかしながら、単一の可変ドメイン（又は抗原に特異的なＣＤＲを３つのみ含むＦｖの半分）でも、結合部位全体より親和性は低いが、抗原を認識し、結合する能力を有する。

【００４２】

「Ｆａｂ」断片は、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖第１定常ドメイン（CH_1）を含む。Ｆａｂ’断片は、重鎖CH_1ドメインのカルボキシル末端に、抗体のヒンジ領域由来の少なくとも１つのシステインを含む数個の残基を追加で有する点がＦａｂ断片と異なる。本明細書におけるＦａｂ’－ＳＨは、定常ドメインのシステイン残基が遊離チオール基を有するＦａｂ’の呼称である。Ｆ（ａｂ’）$_2$抗体断片は、元々、その間にヒンジシステインを有するＦａｂ’断片の対として産生させたものである。抗体断片を化学的に結合させたものは、他にも知られている。

【００４３】

「ｓｃＦｖ」抗体断片は、抗体のV_H及びV_Lを含み、これらの領域は、ポリペプチド単鎖中に存在する。いくつかの実施形態では、Ｆｖポリペプチドは、V_H領域とV_L領域との間にポリペプチドリンカーを更に含み、それにより、ｓｃＦｖは、抗原に結合するために望ましい構造を形成することができる。ｓｃＦｖに関する概説については、Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ　ａｎｄ　Ｍｏｏｒｅ　ｅｄｓ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）のＰｌｕｃｋｔｈｕｎを参照されたい。

【００４４】

「ダイアボディ」は、２つの抗原結合部位を有する小型の抗体断片を指し、この断片は、同一のポリペプチド鎖内でV_Lと連結しているV_Hを含む（V_H－V_L）。同一の鎖内のこの２つのドメインが対を形成するには短すぎるリンカーを使用することにより、これらのドメインは、強制的に他の鎖の相補的ドメインと対を形成し、２つの抗原結合部位が作り出される。ダイアボディについては、例えば、Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９０：６４４４－６４４８（１９９３）により詳細に説明されている。

【００４５】
抗体は、一価又は二価であり得る。抗体は、Ｉｇ単量体であり得、これは、４つのポリペプチド鎖：ジスルフィド結合で連結されている２つの重鎖及び２つの軽鎖から構成される「Ｙ字型」の分子である。
【００４６】
抗体は、例えば、放射性同位体、検出可能な産物を生成する酵素及び／又は蛍光タンパク質を用いて検出可能に標識され得る。更に抗体は、他の部分、例えば特異的に結合する対の構成要素、例えば特異的に結合するビオチン－アビジン対のビオチン構成要素などと結合させることができる。抗体は、限定されないが、ポリスチレンプレート及び／又はビーズなどの固体支持体に結合させることもできる。
【００４７】
「単離された」抗体とは、同定されており、その天然の環境の構成成分から分離及び／又は回収された抗体である（すなわち天然に生じるものではない）。その天然の環境の夾雑成分としては、抗体の使用（例えば、診断又は治療用途）の妨げになるであろう物質であり、酵素、ホルモン及び他のタンパク質性又は非タンパク質性の溶質が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、抗体の精製は、（１）例えばローリー法で決定した抗体の重量が、９０％超、９５％超、９８％超若しくは９９％超になるまで、（２）スピニングカップシークエネーターを使用してＮ末端若しくは内部アミノ酸配列の少なくとも１５残基を得るのに十分な程度まで、又は（３）還元若しくは非還元条件下でクマシーブルー若しくは銀染色を用いるドデシル硫酸ナトリウム－ポリアクリルアミド電気泳動（ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）により均質性が示されるまで、行われる。単離された抗体には、組換え細胞内に存在する抗体が包含される。その場合、天然の環境の構成要素の少なくとも１つが存在しないことになるためである。いくつかの実施形態では、単離された抗体は、少なくとも１つの精製ステップにより調製される。
【００４８】
「モノクローナル抗体」は、単一の細胞から細胞の複製を繰り返すことによって産生された同一の細胞群によって産生される抗体である。すなわち、細胞のクローンは、単一種の抗体のみを産生する。モノクローナル抗体はハイブリドーマ生産技術を用いて産生することができるが、当業者に知られている他の産生方法を用いることもできる（例えば、抗体ファージディスプレイライブラリーから得られる抗体）。
【００４９】
「相補性決定領域（ＣＤＲ）」は、重鎖及び軽鎖ポリペプチドの両方の可変領域内に見られる連続していない抗原結合部位である。ＣＤＲについては、Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｒａｔｉｖｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ２７：５５；Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２：６６０９－６６１６（１９７７）；Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｉｎｔｅｒｅｓｔ”（１９９１）；Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７）；及びＭａｃＣａｌｌｕｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２－７４５（１９９６）に記載されており、互いに比較した場合、その定義には、アミノ酸残基の重複又は部分集合が含まれる。それでも、抗体又はグラフト抗体又はこれらのバリアントのＣＤＲを参照するためにＫａｂａｔ、Ｌｅｆｒａｎｃ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はＭａｃＣａｌｌｕｍの定義（番号付け体系とも呼ばれる）のいずれかを適用することは、本明細書で定義及び使用される用語の範囲に含まれることが意図される。
【００５０】
「ＬＣ ＣＤＲ１」、「ＬＣ ＣＤＲ２」及び「ＬＣ ＣＤＲ３」という用語は、それぞれ軽鎖可変領域の１番目、２番目及び３番目のＣＤＲを指す。本明細書で使用される「ＨＣ ＣＤＲ１」、「ＨＣ ＣＤＲ２」及び「ＨＣ ＣＤＲ３」という用語は、それぞれ重鎖可変領域の１番目、２番目及び３番目のＣＤＲを指す。本明細書で使用される「ＣＤ

Ｒ１」、「ＣＤＲ２」及び「ＣＤＲ３」という用語は、それぞれいずれかの鎖の可変領域の１番目、２番目及び３番目のＣＤＲを指す。

【００５１】

抗体可変領域に関し使用される「フレームワーク」には、抗体の可変領域内の、ＣＤＲ領域の外側にある全てのアミノ酸残基が含まれる。可変領域のフレームワークとは、概して、ＣＤＲの外側にあるアミノ酸のみを含む連続していないアミノ酸配列である。「フレームワーク領域」には、ＣＤＲによって分離されたフレームワークの各ドメインが含まれる。

【００５２】

「ヒト化抗体」は、起源の異なる抗体の一部を含む抗体であり、その少なくとも一部にヒト由来のアミノ酸配列を含む、抗体である。例えば、ヒト化抗体は、必要な特異性を有するマウスなどの非ヒト起源の抗体に由来する部分と、ヒト由来の抗体配列に由来する部分とを含み得（例えば、キメラ免疫グロブリン）、これは、従来技法（例えば、合成）により化学的に結合されるか、又は遺伝子工学技術を用いて連続したポリペプチドとして作製される（例えば、キメラ抗体のタンパク質部分をコードするＤＮＡを発現させることによって連続したポリペプチド鎖を産生させることができる）。ヒト化抗体の他の例は、非ヒト起源の抗体に由来するＣＤＲと、ヒト由来の軽鎖及び／又は重鎖のフレームワーク領域とを含む少なくとも１つの鎖を含む抗体（例えば、フレームワークを変更した又は変更しないＣＤＲグラフト抗体）である。キメラ又はＣＤＲグラフト一本鎖抗体もヒト化免疫グロブリンという用語に包含される。例えば、Ｃａｂｉｌｌｙらによる米国特許第４，８１６，５６７号明細書；Ｃａｂｉｌｌｙらによる欧州特許第０，１２５，０２３Ｂ１号明細書；Ｂｏｓｓらによる米国特許第４，８１６，３９７号明細書；Ｂｏｓｓらによる欧州特許第０，１２０，６９４Ｂ１号明細書；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｍ．Ｓ．らによる国際公開第８６／０１５３３号パンフレット；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｍ．Ｓ．らによる欧州特許第０，１９４，２７６Ｂ１号明細書；Ｗｉｎｔｅｒによる米国特許第５，２２５，５３９号明細書；Ｗｉｎｔｅｒによる欧州特許第０，２３９，４００Ｂ１号明細書；Ｐａｄｌａｎ，Ｅ．Ａ．らによる欧州特許出願公開第０，５１９，５９６Ａ１号明細書を参照されたい。一本鎖抗体に関しては、Ｌａｄｎｅｒらによる米国特許第４，９４６，７７８号明細書；Ｈｕｓｔｏｎによる米国特許第５，４７６，７８６号明細書；及びＢｉｒｄ，Ｒ．Ｅ．ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４２：４２３－４２６（１９８８））も参照されたい。

【００５３】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗体は、所望のヒト化された鎖をコードする遺伝子（例えば、ｃＤＮＡ）を作製するための合成及び／又は組換え核酸を使用して作製される。例えば、ヒト化可変領域をコードする核酸（例えば、ＤＮＡ）配列は、ヒト又はヒト化鎖をコードするＤＮＡ配列、例えば先にヒト化された可変領域からのＤＮＡテンプレートを改変するＰＣＲ変異導入法を用いて構築することができる（例えば、Ｋａｍｍａｎ，Ｍ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．，１７：５４０４（１９８９））；Ｓａｔｏ，Ｋ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，５３：８５１－８５６（１９９３）；Ｄａｕｇｈｅｒｔｙ，Ｂ．Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．，１９（９）：２４７１－２４７６（１９９１）；及びＬｅｗｉｓ，Ａ．Ｐ．ａｎｄ　Ｊ．Ｓ．Ｃｒｏｗｅ，Ｇｅｎｅ，１０１：２９７－３０２（１９９１）を参照されたい）。これらの方法又は他の好適な方法を用いることによってバリアントも容易に作製することができる。例えば、クローニングされた可変領域に突然変異を誘発させ、所望の特異性を有するバリアントをコードする配列を選択することができる（例えば、ファージライブラリーから；例えば、Ｋｒｅｂｂｅｒらによる米国特許第５，５１４，５４８号明細書；１９９３年４月１日に発行されたＨｏｏｇｅｎｂｏｏｍらによる国際公開第９３／０６２１３号パンフレットを参照されたい）。

【００５４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、完全長ＩｇＧ、

ＩｇＧ単量体、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、Ｆｄ断片、ｓｃＦｖ、ｓｃＡｂ又はＦｖである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、完全長ＩｇＧである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するいずれかのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体の重鎖は、重鎖定常領域（ＣＨ）又はその一部分（例えば、ＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３又はこれらの組合せ）を含む。重鎖定常領域は任意の好適な起源、例えばヒト、マウス、ラット又はウサギに由来するものであり得る。いくつかの実施形態では、重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ（ガンマ重鎖）、例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２又はＩｇＧ４に由来する。

【００５５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するヒト化抗Ｃ１ｓ抗体のいずれか１つの重鎖定常領域に突然変異を導入することができる。いくつかの実施形態では、エフェクター細胞表面上のＦｃ受容体（例えば、活性化されたＦｃ受容体）に対する抗体の親和性を上昇させるか又は低下させるために、１つ、２つ又はそれを超える突然変異（例えば、アミノ酸置換）を、重鎖定常領域（例えば、ＣＨ２ドメイン（ヒトＩｇＧ１の残基番号２３１－３４０）及び／又はＣＨ３ドメイン（ヒトＩｇＧ１の残基番号３４１－４４７）及び／又はヒンジ領域（番号付けはＫａｂａｔ番号付け体系（例えば、ＫａｂａｔのＥＵインデックス）に従う））に導入することができる。抗体のＦｃ受容体に対する親和性を低下させるか又は上昇させる抗体のＦｃ領域の突然変異及びそのような突然変異をＦｃ受容体又はその断片に導入する技法は、当業者に知られている。Ｆｃ受容体に対する抗体の親和性を変更することができる抗体のＦｃ受容体の突然変異の例は、例えば、Ｓｍｉｔｈ　Ｐｅｔ　ａｌ．，（２０１２）ＰＮＡＳ　１０９：６１８１－６１８６、米国特許第６，７３７，０５６号明細書並びに国際出願公開である国際公開第０２／０６０９１９号パンフレット；国際公開第９８／２３２８９号パンフレット；及び国際公開第９７／３４６３１号パンフレットに記載されており、これらを参照により本明細書に援用する。

【００５６】

いくつかの実施形態では、例えば、米国特許第５，６７７，４２５号明細書に記載されているように、ヒンジ領域のシステイン残基の数が変更（例えば、増加又は減少）されるように、重鎖定常領域（ＣＨ１ドメイン）のヒンジ領域に１つ、２つ又はそれを超える突然変異（例えば、アミノ酸置換）が導入される。ＣＨ１ドメインのヒンジ領域のシステイン残基の数は、例えば、軽鎖及び重鎖の会合を促進するか、又は抗体の安定性を変更する（例えば、増大又は低下させる）か、又はリンカーの結合を促進するために変更され得る。

【００５７】

いくつかの実施形態では、抗体のインビボでの半減期を変更する（例えば、短縮又は延長する）ために、ＩｇＧ定常ドメイン又はそのＦｃＲｎ結合性断片に、１つ、２つ又はそれを超える突然変異（すなわち置換、挿入又は欠失）が導入される。いくつかの実施形態では、この１つ又は複数の突然変異が、Ｆｃ又はヒンジ－Ｆｃドメイン断片に導入される。抗体のインビボでの半減期を変更する（例えば、短縮又は延長する）ことになる突然変異の例に関しては、例えば、国際出願公開である国際公開第０２／０６０９１９号パンフレット；国際公開第９８／２３２８９号パンフレット；及び国際公開第９７／３４６３１号パンフレット；並びに米国特許第５，８６９，０４６号明細書；米国特許第６，１２１，０２２号明細書；米国特許第６，２７７，３７５号明細書；及び米国特許第６，１６５，７４５号明細書を参照されたい。

【００５８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載する抗体の定常領域はＩｇＧ１の定常領域であり、ＫａｂａｔによるＥＵインデックスに従う番号付けで、２５２番目のメチオニン（Ｍ）のチロシン（Ｙ）への置換、２５４番目のセリン（Ｓ）のトレオニン（Ｔ）への置換及び２５６番目のトレオニン（Ｔ）のグルタミン酸（Ｅ）への置換を含む。参照により本明細書に援用される米国特許第７，６５８，９２１号を参照されたい。「ＹＴＥ突然変異体」と称されるこの種のＩｇＧ突然変異体は、同じ抗体の野生型形態と比較して半減期が４倍長くなることが示されている（Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ　Ｗ　Ｆ　ｅｔ　ａｌ．，（２０

０６）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８１：２３５１４－２４を参照されたい）。いくつかの実施形態では、抗体は、ＫａｂａｔによるＥＵインデックスに従う番号付けで、２５１～２５７番、２８５～２９０番、３０８～３１４番、３８５～３８９番及び４２８～４３６番のアミノ酸残基の１つ、２つ、３つ又はそれを超えるアミノ酸置換を含むＩｇＧ定常ドメインを含む。抗体の半減期を延長することになる重鎖定常領域に導入され得る追加の突然変異、例えばＺａｌｅｖｓｋｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２０１０ Ｆｅｂ；２８（２）：１５７－１５９に記載されているＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ（ＥＵ番号付け；Ｋａｂａｔ番号付けではＭ４５９Ｌ／Ｎ４６６Ｓ）突然変異は、当技術分野で知られている。

【００５９】

いくつかの実施形態では、抗体のエフェクター機能を変化させるために、１つ、２つ又はそれを超えるアミノ酸置換がＩｇＧの定常ドメインのＦｃ領域に導入される。親和性が変化するエフェクター結合部位は、例えば、Ｆｃ受容体又は補体のＣ１成分であり得る。この手法は米国特許第５，６２４，８２１号明細書及び米国特許第５，６４８，２６０号明細書に更に詳述されている。いくつかの実施形態では、定常領域のドメインの欠失又は不活性化（点突然変異又は他の手段を介して）により、循環抗体のＦｃ受容体への結合を低下させ、それにより腫瘍への局在性を高めることができる。例えば、定常ドメインを欠失又は不活性化させ、それにより腫瘍への局在性を高める突然変異の説明については、米国特許第５，５８５，０９７号明細書及び米国特許第８，５９１，８８６号明細書を参照されたい。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域上の潜在的なグリコシル化部位を除去するために、少なくとも１つのアミノ酸置換を本明細書に記載する抗体のＦｃ領域に導入し、それによりＦｃ受容体への結合を低下させることができる（例えば、Ｓｈｉｅｌｄｓ ＲＬ ｅｔ ａｌ．，（２００１）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７６：６５９１－６０４を参照されたい）。

【００６０】

いくつかの実施形態では、抗体のＣ１ｑ結合性が変更され、且つ／又は補体依存性細胞傷害活性（ＣＤＣ）が低下若しくは消失するように、定常領域の少なくとも１つのアミノ酸を異なるアミノ酸残基に置き換えることができる。この手法は米国特許第６，１９４，５５１号明細書（Ｉｄｕｓｏｇｉｅら）に更に詳述されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載する抗体のＣＨ２ドメインのＮ末端領域の少なくとも１つのアミノ酸残基が変更され、それにより、抗体の補体を固定する能力が変更される。この手法は国際出願公開である国際公開第９４／２９３５１号パンフレットに更に詳述されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載する抗体のＦｃ領域が、抗体の、抗体依存性細胞傷害活性（ＡＤＣＣ）を媒介する能力を高め、且つ／又は抗体のＦｃγ受容体に対する親和性を高めるために改変される。この手法は国際出願公開である国際公開第００／４２０７２号パンフレットに更に詳述されている。

【００６１】

いくつかの実施形態では、天然のＩｇＧ４ ｍＡｂで起こることが知られているＦａｂアーム交換に起因する潜在的な問題を回避するために、本明細書で提供する抗体は、セリン２２８（ＥＵ番号付け；Ｋａｂａｔ番号付けでは２４１番目の残基）をプロリンに変換し、その結果としてＩｇＧ１様のヒンジ配列にすることで安定化させる、「Ａｄａｉｒ」突然変異（Ａｎｇａｌ Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，“Ａ ｓｉｎｇｌｅ ａｍｉｎｏ ａｃｉｄ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ ａｂｏｌｉｓｈｅｓ ｔｈｅ ｈｅｔｅｒｏｇｅｎｅｉｔｙ ｏｆ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ｍｏｕｓｅ／ｈｕｍａｎ（ＩｇＧ４）ａｎｔｉｂｏｄｙ，”Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ ３０，１０５－１０８；１９９３）を含むことができる。いくつかの実施形態では、抗体依存性細胞傷害活性を低下させるために、例えばＢｅｎｈｎｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌｏｇｙ，Ｄｅｃ．２００９，ｐ．１２３５５－１２３６７に記載されているように、Ｌ２３５Ｅ（ＥＵ番号付け、Ｋａｂａｔ番号付けのＬ２４８Ｅに対応）突然変異が重鎖定常領域に導入される。

【００６２】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ＫＡＳＱＳＶＤＹＤＧＤＳＹＭＮのアミノ酸配列（配列番号１）を含む軽鎖相補性決定領域１（ＬＣ　ＣＤＲ１）を含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ＤＡＳＮＬＥＳのアミノ酸配列（配列番号２）を含む軽鎖相補性決定領域２（ＬＣ　ＣＤＲ２）を含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ＱＱＳＮＥＤＰＷＴのアミノ酸配列（配列番号３）を含む軽鎖相補性決定領域３（ＬＣ　ＣＤＲ３）を含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号１のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ２及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ３を含む。

【００６３】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ＤＤＹＩＨのアミノ酸配列（配列番号４）を含む重鎖相補性決定領域１（ＨＣ　ＣＤＲ１）を含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ＲＩＤＰＡＤＧＨＴＫＹＡＰＫＦＱＶのアミノ酸配列（配列番号５）を含む重鎖相補性決定領域２（ＨＣ　ＣＤＲ２）を含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ＹＧＹＧＲＥＶＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号６）を含む重鎖相補性決定領域３（ＨＣ　ＣＤＲ３）を含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ２及び配列番号６を含むアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ３を含む。

【００６４】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号１のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ２及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ３、配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ２、配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ３を含む。

【００６５】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、ＤＩＶＬＴＱＳＰＤＳＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴＩＳＣＫＡＳＱＳＶＤＹＤＧＤＳＹＭＮＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＩＬＩＹＤＡＳＮＬＥＳＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＩＹＹＣＱＱＳＮＥＤＰＷＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫのアミノ酸配列（配列番号７）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号７のアミノ酸配列を含むＶＬのＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２及びＬＣ　ＣＤＲ３を含む。

【００６６】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、

【化２】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQAPGQGLEWIGRIDPADG
HTKYAPKFQVKVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARYGYGREVFDYWGQG
TTVTVSS (配列番号8)

のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。ＶＨのＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２及びＨＣ　ＣＤＲ３は、配列番号８のアミノ酸配列を含む。

【００６７】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号７のアミノ酸配列を含むＶＬ及び配列番号８のアミノ酸配列を含むＶＨを含む。

【００６８】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号７のアミノ酸配列を含むＶＬのＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２及びＬＣ　ＣＤＲ３並びに配列番号８のアミノ酸配列を含むＶＨのＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２及びＨＣ　ＣＤＲ３を含む。

【００６９】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、

【化３】

DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKILIYDASN
LESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAIYYCQQSNEDPWTFGGGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号9)

のアミノ酸配列を含む軽鎖（ＬＣ）を含む。

【００７０】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、

【化４】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQAPGQGLEWIGRIDPADG
HTKYAPKFQVKVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARYGYGREVFDYWGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPC
PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK (配列番号10)

のアミノ酸配列を含む重鎖（ＨＣ）を含む。

【００７１】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号９のアミノ酸配列を含むＬＣ及び配列番号１０のアミノ酸配列を含むＨＣを含む。

【００７２】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号１のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列に対し、３つ以下のアミノ酸バリエーション（例えば、３、２又は１つ以下のアミノ酸バリエーション）を含むアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ１を含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号２のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列に対し、３つ以下のアミノ酸バリエーション（例えば、３、２又は１つ以下のアミノ酸バリエーション）を含むアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ２を含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号３のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列に対し、３つ以下のアミノ酸バリエーション（例えば、３、２又は１つ以下のアミノ酸バリエーション）を含むアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ３を含む。

【００７３】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号４のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列に対し、３つ以下のアミノ酸バリエーション（例えば、３、２又は１つ以下のアミノ酸バリエーション）を含むアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ１を含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号５のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列に対し、３つ以下のアミノ酸バリエーション（例えば、３、２又は１つ以下のアミノ酸バリエーション）を含むアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ２を含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号６のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列に対し、３つ以下のアミノ酸バリエーション（例えば、３、２又は１つ以下のアミノ酸バリエーション）を含むアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ３を含む。

【００７４】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号７のＶＬアミノ酸配列に対し、２０個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２又は１つ以下のアミノ酸バリエーション）を含むアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【００７５】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号８のＶＨアミノ酸配列に対し、２０個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２又は１つ以下のアミノ酸バリエーション）を含むアミノ酸配列を含むＶＨを含む。

【００７６】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号１のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ２、配列番号３のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含み、配列番号７のＶＬ配列に対し、２０個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２又は１つ以下のアミノ酸バリエーション）を含むフレームワーク領域を含む。

【００７７】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ２、配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含み、配列番号８のＶＨ配列に対し、２０個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２又は１つ以下のアミノ酸バリエーション）を含むフレームワーク領域を含む。

【００７８】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ２、配列番号３のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含み、配列番号７のＶＬ配列に対し、２０個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２又は１つ以下のアミノ酸バリエーション）を含むフレームワーク領域を含み、且つ（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ２、配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含み、配列番号８のＶＨ配列に対し、２０個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２又は１つ以下のアミノ酸バリエーション）を含むフレームワーク領域を含む。

【００７９】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号７のＶＬアミノ酸配列と少なくとも８０％（例えば、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％）の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【００８０】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号８のＶＨアミノ酸配列と少なくとも８０％（例えば、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％）の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。

【００８１】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号１のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ１と、配列番号２のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ２と、配列番号３のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ３とを含むＶＬを含み、且つ配列番号７のＶＬ配列のフレームワーク領域と少なくとも８０％（例えば、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％）の同一性を有するフレームワーク領域を含む。

【００８２】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ１と、配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ２と、配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ３とを含むＶＨを含み、且つ配列番号８のＶＨ配列のフレームワーク領域と少なくとも８０％（例えば、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％）の同一性を有するフレームワーク領域を含む。

【００８３】

いくつかの実施形態では、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ１と、配列番号２のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ２と、配列番号３のアミノ酸配列を含むＬＣ　ＣＤＲ３とを含むＶＬを含み、且つ配列番号７のＶＬ配列のフレームワーク領域と少なくとも８０％（例えば、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％）の同一性を有するフレームワーク領域を含み、且つ（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ１と、配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ２と、配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣ　ＣＤＲ３とを含むＶＨを含み、且つ配列番号８のＶＨ配列のフレームワーク領域と少なくとも８０％（例えば、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％）の同一性を有するフレームワーク領域を含む。

【００８４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するヒト化抗Ｃ１ｓ抗体のいずれか１つにおける重鎖定常領域は、ＩｇＧ４定常領域又はそのバリアントである。ＩｇＧ４定常領域及びバリアントの例を表１に示す。

【００８５】

【表１】

表1.重鎖定常領域の例

重鎖 定常 領域	アミノ酸配列
IgG4　定常 領域　WT	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (配列番号:11)
IgG4　定常 領域 バリアント 1	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (配列番号:12)
IgG4　定常 領域 バリアント 2	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK (配列番号:13)

【００８６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するヒト化抗Ｃ１ｓ抗体のいずれか１つの軽鎖は、軽鎖定常領域（C_L）を更に含むことができる。いくつかの例では、C_Lは、カッパ軽鎖である。他の例では、C_Lは、ラムダ軽鎖である。いくつかの実施形態では、C_Lは、カッパ軽鎖であり、その配列は、以下に示す通りである：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１４）。

【００８７】

他の抗体重鎖及び軽鎖定常領域は、当技術分野でよく知られており、例えばＩＭＧＴデータベース（ｉｍｇｔ．ｏｒｇ）又はｖｂａｓｅ２．ｏｒｇ／ｖｂｓｔａｔ．ｐｈｐに提供されているものがあり、これらの両方が参照により本明細書に援用される。

【００８８】

組成物

本開示は、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体を含む医薬組成物又は製剤などの組成物を提供する。本開示のヒト化抗Ｃ１ｓ抗体は、適切な薬学的に許容される担体、薬学的に許容される希釈剤又は他の薬学的に許容される医薬品添加物と組み合わせることにより、医薬組成物に製剤化することができる。

【００８９】

本開示の組成物中の例示的な抗体濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬの範

囲、約７５ｍｇ／ｍＬ～約２２５ｍｇ／ｍＬの範囲、約１００ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの範囲、約１００ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬの範囲、約１５０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの範囲、約１２５ｍｇ／ｍＬ～約１７５ｍｇ／ｍＬの範囲又は約１４０ｍｇ／ｍＬ～約１６０ｍｇ／ｍＬの範囲であり得る。いくつかの実施形態では、本開示の組成物中の抗体濃度は、約５０ｍｇ／ｍＬ、約７５ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１２５ｍｇ／ｍＬ、約１３０ｍｇ／ｍＬ、約１４０ｍｇ／ｍＬ、約１５０ｍｇ／ｍＬ、約１６０ｍｇ／ｍＬ、約１７０ｍｇ／ｍＬ、約１７５ｍｇ／ｍＬ、約２００ｍｇ／ｍＬ又は約２５０ｍｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体を約１５０ｍｇ／ｍＬ含む。

【００９０】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、アルギニン又はその塩を含む。アルギニンは安定剤として機能し得る。本明細書に記載するように、アルギニンが存在することにより、対象抗体の軽鎖可変ドメイン配列の３２番目に位置するアスパラギン酸残基の異性化率（Ｄ３２異性化率）が低下する。組成物中のアルギニン又はその塩の例示的な濃度は、約５０ｍＭ～約２００ｍＭの範囲、約７５ｍＭ～約１７５ｍＭの範囲、約１００ｍＭ～約１５０ｍＭの範囲、約１２５ｍＭ～約１７５ｍＭの範囲又は約１２５ｍＭ～約１５０ｍＭの範囲であり得る。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、アルギニン又はその塩を、約５０ｍＭ、約５５ｍＭ、約６０ｍＭ、約６５ｍＭ、約７０ｍＭ、約７５ｍＭ、約８０ｍＭ、約８５ｍＭ、約９０ｍＭ、約９５ｍＭ、約１００ｍＭ、約１０５ｍＭ、約１１０ｍＭ、約１１５ｍＭ、約１２０ｍＭ、約１２５ｍＭ、約１３０ｍＭ、約１３５ｍＭ、約１４０ｍＭ、約１４５ｍＭ、約１５０ｍＭ、約１５５ｍＭ、約１６０ｍＭ、約１６５ｍＭ、約１７０ｍＭ、約１７５ｍＭ、約１８０ｍＭ、約１８５ｍＭ、約１９０ｍＭ又は約２００ｍＭ含む。アルギニンの例示的な塩として、アルギニンクエン酸塩、アルギニン塩酸塩、アルギニンシュウ酸塩、アルギニンリン酸塩、アルギニンコハク酸塩又はアルギニン酒石酸塩が挙げられる。他のアルギニン塩を使用することもできる。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、アルギニン塩酸塩を含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、アルギニン塩酸塩を約５０ｍＭ～約２００ｍＭ、約７５ｍＭ～約１７５ｍＭ、約１００ｍＭ～約１５０ｍＭ、約１２５ｍＭ～約１７５ｍＭ又は約１２５ｍＭ～約１５０ｍＭ含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、アルギニン塩酸塩を約５０ｍＭ、約５５ｍＭ、約６０ｍＭ、約６５ｍＭ、約７０ｍＭ、約７５ｍＭ、約８０ｍＭ、約８５ｍＭ、約９０ｍＭ、約９５ｍＭ、約１００ｍＭ、約１０５ｍＭ、約１１０ｍＭ、約１１５ｍＭ、約１２０ｍＭ、約１２５ｍＭ、約１３０ｍＭ、約１３５ｍＭ、約１４０ｍＭ、約１４５ｍＭ、約１５０ｍＭ、約１５５ｍＭ、約１６０ｍＭ、約１６５ｍＭ、約１７０ｍＭ、約１７５ｍＭ、約１８０ｍＭ、約１８５ｍＭ、約１９０ｍＭ又は約２００ｍＭ含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、アルギニン塩酸塩を約１５０ｍＭ含む。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【００９１】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、緩衝剤を含む。組成物中の緩衝剤の例示的な濃度は、約１ｍＭ～約５０ｍＭの範囲、約１０ｍＭ～約４０ｍＭの範囲、約１０ｍＭ～約３０ｍＭの範囲、約１０ｍＭ～約２５ｍＭの範囲、約１０ｍＭ～約２５ｍＭの範囲、約５ｍＭ～約２５ｍＭの範囲、約５ｍＭ～約２０ｍＭの範囲又は約５ｍＭ～約１０ｍＭの範囲となり得る。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、緩衝剤を約１ｍＭ、約２ｍＭ、約３ｍＭ、約４ｍＭ、約５ｍＭ、約６ｍＭ、約７ｍＭ、約８ｍＭ、約９ｍＭ、約１０ｍＭ、約１１ｍＭ、約１２ｍＭ、約１３ｍＭ、約１４ｍＭ、約１５ｍＭ、約１６ｍＭ、約１７ｍＭ、約１８ｍＭ、約１９ｍＭ又は約２０ｍＭ含む。例示的な緩衝剤としては、酢酸塩、クエン酸塩、ヒスチジン、シュウ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩及び酒石酸塩が挙げられる。他の緩衝剤を使用することもできる。いくつかの実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジンである。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジン、約１０ｍＭ～約４０ｍＭ、約１０ｍＭ～約３０ｍＭ、約１０ｍＭ～約２５ｍＭ、約１０ｍＭ～約２５ｍＭ、約５ｍＭ～約２５ｍＭ、約５ｍＭ～約２０ｍＭ又は約５ｍＭ

～約１０ｍＭ含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、ヒスチジンを約１ｍＭ、約２ｍＭ、約３ｍＭ、約４ｍＭ、約５ｍＭ、約６ｍＭ、約７ｍＭ、約８ｍＭ、約９ｍＭ、約１０ｍＭ、約１１ｍＭ、約１２ｍＭ、約１３ｍＭ、約１４ｍＭ、約１５ｍＭ、約１６ｍＭ、約１７ｍＭ、約１８ｍＭ、約１９ｍＭ又は約２０ｍＭ含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、ヒスチジンを約１０ｍＭ含む。ヒスチジン緩衝剤は、ヒスチジン及びヒスチジン塩を含むことができる。ヒスチジンの濃度とは、ヒスチジン及び存在する任意選択的なヒスチジン塩の濃度を指す。個々の成分の濃度への寄与は、目標とするｐＨに依存する。いくつかの実施形態では、ヒスチジン緩衝剤は、ヒスチジン及びヒスチジン塩酸塩を含む。いくつかの実施形態では、ヒスチジンの濃度とは、ヒスチジン及びヒスチジン塩酸塩の両方の濃度を指す。

【００９２】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、アルギニンに加えて安定剤も含む。組成物中の安定剤の例示的な濃度は、約１％～約８％（ｗ／ｖ）、約１％～約５％（ｗ／ｖ）、約１％～約３％（ｗ／ｖ）又は約３％～約５％（ｗ／ｖ）の範囲となり得る。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、安定剤を約１％（ｗ／ｖ）、約２％（ｗ／ｖ）、約３％（ｗ／ｖ）、約４％（ｗ／ｖ）、約５％（ｗ／ｖ）、約６％（ｗ／ｖ）、約７％（ｗ／ｖ）又は約８％（ｗ／ｖ）含む。いくつかの実施形態では、安定剤は、糖、糖アルコール又はアミノ糖である。例示的な糖、糖アルコール及びアミノ糖としては、フルクトース、ガラクトース、グルコース、ラクトース、マルトース、マンノース、ラフィノース、ソルビトール、ソルボース、スクロース、ガラクトサミン、グルコサミン、Ｎ－メチルグルコサミン及びノイラミン酸が挙げられる。他の安定剤を使用することもできる。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、スクロース、トレハロース又はソルビトールを含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物はスクロースを含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、スクロースを約１％～約８％（ｗ／ｖ）、約１％～約５％（ｗ／ｖ）、約１％～約３％（ｗ／ｖ）又は約３％～約５％（ｗ／ｖ）含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、スクロースを約１％（ｗ／ｖ）、約２％（ｗ／ｖ）、約３％（ｗ／ｖ）、約４％（ｗ／ｖ）、約５％（ｗ／ｖ）、約６％（ｗ／ｖ）、約７％（ｗ／ｖ）又は約８％（ｗ／ｖ）含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物はスクロースを約３％（ｗ／ｖ）含む。スクロースは凍結保護剤としても機能し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、エチレングリコール、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、グリセロール、トレハロース及びプロピレングリコールから選択される別の凍結保護剤を含むことができる。他の凍結保護剤を使用することもできる。いくつかの実施形態では、組成物中の凍結保護剤の濃度は、約１％～約１０％（ｗ／ｖ）の範囲、約１％～約５％（ｗ／ｖ）の範囲、約１％～約３％（ｗ／ｖ）の範囲又は約３％～約５％（ｗ／ｖ）の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、凍結保護剤を約１％（ｗ／ｖ）、約２％（ｗ／ｖ）、約３％（ｗ／ｖ）、約４％（ｗ／ｖ）、約５％（ｗ／ｖ）、約６％（ｗ／ｖ）、約７％（ｗ／ｖ）、約８％（ｗ／ｖ）、約９％（ｗ／ｖ）又は約１０％（ｗ／ｖ）含む。

【００９３】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物はキレート剤を含む。組成物中のキレート剤の例示的な濃度は、約１μＭ～約５０μＭ、約５μＭ～約４０μＭ、約５μＭ～約３０μＭ、約５μＭ～約２５μＭ、約５μＭ～約２０μＭ、約５μＭ～約１５μＭ、約１０μＭ～約２０μＭ、約１０μＭ～約２５μＭ又は約１０μＭ～３０μＭ．の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、キレート剤を約１μＭ、約２μＭ、約３μＭ、約４μＭ、約５μＭ、約６μＭ、約７μＭ、約８μＭ、約９μＭ、約１０μＭ、約１１μＭ、約１２μＭ、約１３μＭ、約１４μＭ、約１５μＭ、約１６μＭ、約１７μＭ、約１８μＭ、約１９μＭ又は約２０μＭの濃度で含む。例示的なキレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）、ジヒドロキシエチルグリシン、クエン酸、酒石酸及びメチオニンが挙げられる。他のキレート剤を使用することもできる。いくつかの実施形態では、キレート剤はメチオニンである。い

くつかの実施形態では、本開示の組成物は、メチオニンを約５ｍＭ～約１０ｍＭ、約５ｍＭ～約７．５ｍＭ、約７．５ｍＭ～約１０ｍＭ、約６ｍＭ～約８ｍＭ又は約８ｍＭ～約１０ｍＭ含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、メチオニンを約５ｍＭ、約５．５ｍＭ、約６ｍＭ、約６．５ｍＭ、約７ｍＭ、約７．５ｍＭ、約８ｍＭ、約８．５ｍＭ、約９ｍＭ、約９．５ｍＭ又は約１０ｍＭ含む。当業者であれば、キレート剤の濃度が使用するキレート剤に応じて変化し得ることを認識するであろう。いくつかの実施形態では、キレート剤はＤＴＰＡである。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡ、約５μＭ～約４０μＭ、約５μＭ～約３０μＭ、約５μＭ～約２５μＭ、約５μＭ～約２０μＭ、約５μＭ～約１５μＭ、約１０μＭ～約２０μＭ、約１０μＭ～約２５μＭ又は約１０μＭ～３０μＭ含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、ＤＴＰＡを約１μＭ、約２μＭ、約３μＭ、約４μＭ、約５μＭ、約６μＭ、約７μＭ、約８μＭ、約９μＭ、約１０μＭ、約１１μＭ、約１２μＭ、約１３μＭ、約１４μＭ、約１５μＭ、約１６μＭ、約１７μＭ、約１８μＭ、約１９μＭ又は約２０μＭ含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、ＤＴＰＡを約１０μＭ含む。

【００９４】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、界面活性剤を含む。組成物中の界面活性剤の例示的な濃度は、約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）、約０．０３％～約０．６％（ｗ／ｖ）、約０．０３％～約０．０８％（ｗ／ｖ）、約０．０３％～約０．１％（ｗ／ｖ）、約０．０５％～約０．１％（ｗ／ｖ）又は約０．０６％～約０．１％（ｗ／ｖ）である。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、界面活性剤を約０．０１％（ｗ／ｖ）、約０．０２％（ｗ／ｖ）、約０．０３％（ｗ／ｖ）、約０．０４％（ｗ／ｖ）、約０．０５％（ｗ／ｖ）、約０．０６％（ｗ／ｖ）、約０．０７％（ｗ／ｖ）、約０．０８％（ｗ／ｖ）、約０．０９％（ｗ／ｖ）又は約０．１％（ｗ／ｖ）の濃度で含む。例示的な界面活性剤としては、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート２０（ＰＳ２０）、ポリソルベート４０（ＰＳ４０）、ポリソルベート６０（ＰＳ６０）及びポリソルベート８０（ＰＳ８０））、ジカルボン酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、フタル酸、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポロキサマー、ポロキサマー（例えば、Ｐ１８８）及びポリエチレングリコールが挙げられる。他の界面活性剤を使用することもできる。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、Ｐ１８８である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ＰＳ８０である。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、ＰＳ８０を約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）、約０．０３％～約０．６％（ｗ／ｖ）、約０．０３％～約０．０８％（ｗ／ｖ）、約０．０３％～約０．１％（ｗ／ｖ）、約０．０５％～約０．１％（ｗ／ｖ）、約０．０６％～約０．１％（ｗ／ｖ）含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、ＰＳ８０を約０．０１％（ｗ／ｖ）、約０．０２％（ｗ／ｖ）、約０．０３％（ｗ／ｖ）、約０．０４％（ｗ／ｖ）、約０．０５％（ｗ／ｖ）、約０．０６％（ｗ／ｖ）、約０．０７％（ｗ／ｖ）、約０．０８％（ｗ／ｖ）、約０．０９％（ｗ／ｖ）又は約０．１％（ｗ／ｖ）含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、ＰＳ８０を約０．０６％（ｗ／ｖ）含む。

【００９５】

本開示の組成物は、約６～約７．５、約６～約７、約６．５～約７．５又は約６．５～約７．１のｐＨを有することができる。いくつかの実施形態では、本開示の組成物のｐＨは、約６．０、約６．１、約６．２、約６．３、約６．４、約６．５、約６．６．約６．７、約６．８、約６．９、約７．０、約７．１、約７．２、約７．３、約７．４又は約７．５である。いくつかの実施形態では、本開示の組成物のｐＨは約６．５～７．１である。いくつかの実施形態では、本開示の組成物のｐＨは約６．８である。本明細書に記載する試験から、アルギニンを含む組成物のｐＨを調整することが、対象抗体のＤ３２異性化を低下させるのに有益であることが示された。組成物のｐＨは、当業者に知られている任意の手段で測定され得る。ｐＨを測定する手段は、微小電極を備えたｐＨ計を使用することである。組成物のｐＨは、当技術分野で知られている任意の手段を用いて（例えば、酸、塩基若しくは緩衝剤を添加するか又はその濃度を調整することによって）調整され得る

。

【００９６】

いくつかの実施形態では、本開示は、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、アルギニン又はその塩と、緩衝剤、安定剤又は凍結保護剤、キレート剤及び界面活性剤の１種又は複数とを含む組成物を提供する。

【００９７】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニンＨＣｌと、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である組成物を提供する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【００９８】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニンクエン酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である組成物を提供する。

【００９９】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニンシュウ酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である組成物を提供する。

【０１００】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニンリン酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である組成物を提供する。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニンコハク酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である組成物を提供する。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニン酒石酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である組成物を提供する。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬの

ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニン塩酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭの酢酸塩と、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である組成物を提供する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニン塩酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのクエン酸塩と、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である、組成物を提供する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニン塩酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのシュウ酸塩と、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である組成物を提供する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニン塩酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのリン酸塩と、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である、組成物を提供する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニン塩酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのコハク酸塩と、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である組成物を提供する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニン塩酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭの酒石酸塩と、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である、組成物を提供する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニン塩酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のソルビトー

ルと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である、組成物を提供する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニン塩酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のトレハロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である、組成物を提供する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニン塩酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＥＤＴＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である、組成物を提供する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニン塩酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約５ｍＭ～約１０ｍＭのメチオニンと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である、組成物を提供する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニン塩酸塩と、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８（Ｐ１８８）とを含む組成物であって、ｐＨが約６～約７である、組成物を提供する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約１５０ｍｇ／ｍＬの抗体と、（ｂ）約１５０ｍＭのアルギニンＨＣｌと、（ｃ）約１０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約３％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０６％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０とを含む組成物であって、ｐＨが約６．５～約７．１又は約６．８である組成物を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、（ａ）約１５０ｍｇ／ｍＬの抗体と、（ｂ）約１５０ｍＭのアルギニンＨＣｌと、（ｃ）約２０ｍＭのクエン酸塩と、（ｆ）約０．０２％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０とを含み、組成物のｐＨは約６．５である。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０１１５】

本開示の組成物は、限定されないが、注射用水、希釈剤、可溶化剤、無痛化剤、追加の緩衝剤、無機又は有機塩、酸化防止剤などの他の医薬品添加物を含むこともできる。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、上に述べたものを除いて、他の医薬品添加物を含まない。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ

１６ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０）に記載されているものなどの他の薬学的に許容される担体又は医薬品添加物も、これらが製剤の所望の特性に悪影響を及ぼさない限り、製剤に含有させることができる。いくつかの実施形態では、防腐剤を添加することができる。いくつかの実施形態では、組成物は防腐剤を実質的に含まない。凍結保護剤又は凍結乾燥保護剤を凍結乾燥製剤中に含有させることができる。

【０１１６】

本開示の組成物は、液体形態、凍結乾燥形態又は凍結乾燥形態から再構成された液体形態であり得、凍結乾燥製剤は、投与前に無菌溶液で再構成する必要がある。凍結乾燥組成物を再構成するための標準的な手順は、ある体積の純水（典型的には、凍結乾燥時に除去された体積に等しい）を添加して戻すことであるが、非経口投与用医薬組成物の製造には、抗菌剤を含む水溶液を使用することもできる。Ｃｈｅｎ（１９９２）Ｄｒｕｇ　Ｄｅｖ　Ｉｎｄ　Ｐｈａｒｍ　１８，１３１１－５４も参照されたい。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、液体形態である。液体製剤は、そのまま注射できるものであり得るか、又は注射前に希釈され得る。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、本開示は、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、アルギニン又はその塩と、緩衝剤、安定剤又は凍結保護剤、キレート剤及び界面活性剤の１種又は複数とを含む安定な液体抗体製剤を提供する。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬのヒト化抗Ｃ１ｓ抗体と、（ｂ）約５０ｍＭ～約２００ｍＭのアルギニンＨＣｌと、（ｃ）約１ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約１％～約１０％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１μＭ～約５０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０１％～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０（ＰＳ８０）とを含む安定な液体抗体製剤であって、組成物のｐＨが約６～約７である、液体抗体製剤を提供する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）約１５０ｍｇ／ｍＬの抗体と、（ｂ）約１５０ｍＭのアルギニンＨＣｌと、（ｃ）約１０ｍＭのヒスチジンと、（ｄ）約３％（ｗ／ｖ）のスクロースと、（ｅ）約１０μＭのＤＴＰＡと、（ｆ）約０．０６％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０とを含む安定な液体抗体製剤であって、組成物のｐＨが約６．５～約７．１又は約６．８である、液体抗体製剤を提供する。いくつかの実施形態では、アルギニン塩酸塩は、Ｌ－アルギニン塩酸塩である。

【０１２０】

想定されている組成物は、５℃で少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１若しくは１２ヶ月間又はそれを超えて安定である。いくつかの実施形態では、組成物は、５℃で少なくとも約１２、１８、２４若しくは３０ヶ月間又はそれを超えて安定である。いくつかの実施形態では、これらは５℃で少なくとも約６ヶ月間以上安定である。いくつかの実施形態では、これらは５℃で少なくとも約９ヶ月間安定である。いくつかの実施形態では、これらは５℃で少なくとも約１年間以上又は約２年間を超えて安定である。

【０１２１】

本開示の組成物は、高水準の安定性を示す。組成物に関して本明細書で使用する「安定な」という用語は、規定の長さの時間保存した後の組成物中の抗体が、許容できる程度の構造、及び／又は機能、及び／又は生物学的活性を保持していることを意味する。組成物は、その中に含まれる抗体が、規定の長さの時間保存した後、その構造、及び／又は機能、及び／又は生物学的活性を１００％維持していなくても安定であり得る。特定の状況下では、規定の長さの時間保存した後、抗体の構造、及び／又は機能、及び／又は生物学的活性が約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％又は約９９％維持されていれば、「安定」と見なすことができる。

【０１２２】
いくつかの実施形態では、安定性は、所与の温度下で規定の長さの時間保存した後の製剤中に残存している元の抗体の割合を決定することによって測定される。元の抗体の割合は、例えば、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］）又は単量体の％、高分子量種の％及び低分子量種の％を評価するための、当技術分野で知られている他の任意の方法によって測定され得る。いくつかの実施形態では、安定性は、熱安定性を決定することにより（例えば、示差走査熱量分析（ＤＳＣ））を実施することにより測定される。いくつかの実施形態では、安定性は、機械的安定性を決定することにより（例えば、制御された撹拌を行うことにより）測定されるいくつかの実施形態では、安定性は、溶液の濁度を決定することにより（例えば、３４０ｎｍ～３６０ｎｍの光学濃度（ＯＤ）を測定することにより）測定される。いくつかの実施形態では、安定性は、サブビジブル粒子を測定することにより（例えば、液中粒子計測装置を用いた光遮蔽法によるか又はマイクロフローイメージング（ＭＦＩ）により）決定される。いくつかの実施形態では、安定性は、トリプシンペプチドマッピングを用いて、異性化、酸化及び脱アミド化などの化学的劣化を測定することにより決定される。いくつかの実施形態では、安定性は、マイクロネフェロメトリー（ｍｉｃｒｏ－ｎｅｐｈｅｌｏｍｅｔｒｙ）を用いて溶液のオパレッセンスを測定することにより決定される。

【０１２３】
いくつかの実施形態では、安定性は、ＰＳ８０の濃度を測定することにより間接的に評価することができる。いくつかの実施形態では、ＰＳ８０の濃度は、荷電化粒子検出器を取り付けた高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ－ＣＡＤ）により測定される。

【０１２４】
安定性は、抗体の生物学的活性及び／又はその標的に対する結合親和性を測定することにより評価することもできる。例えば、本発明の製剤は、例えば、５℃、２５℃、４５℃などで規定の長さの時間（例えば、１～１２ヶ月間）保存した後、組成物中に含まれるヒト化抗Ｃ１ｓ抗体が、前記保存を行う前の抗体の結合親和性の少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％又はそれを超える親和性でヒトＣ１ｓに結合した場合、安定と見なすことができる。

【０１２５】
本開示の組成物は、抗体の異性化を阻害する。いくつかの実施形態では、異性化は、アスパラギン酸からイソアスパラギン酸への異性化である。いくつかの実施形態では、異性化は、抗体のＣＤＲ１に位置する軽鎖のＤ３２の異性化である。抗体の機能が損なわれない限り、ある程度の異性化は許容され得る。したがって、組成物は、規定の長さの時間保存した後、その中に含まれる抗体がその構造、及び／又は機能、及び／又は生物学的活性を１００％維持していなくても、異性化の程度が許容され得る。特定の状況下では、規定の長さの時間保存した後、抗体の構造、及び／又は機能、及び／又は生物学的活性が約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％又は約９９％維持されていれば、許容される程度の異性化と見なすことができる。異性化は、当技術分野で知られている任意の好適な方法によって決定され得る。いくつかの実施形態では、異性化は、全ペプチドマップ解析を実施することにより決定される。いくつかの実施形態では、異性化は、所与の温度下で規定の長さの時間保存した後の製剤中の異性化率を決定することにより測定される。いくつかの実施形態では、５℃で１２週間保存した後の抗体の異性化率は、約１０％未満、約９％未満、約８％未満又は約７．５％未満である。いくつかの実施形態では、２５℃で１２週間保存した後の抗体の異性化率は、約２５％未満、約２４％未満、約２３％未満、約２１％未満又は約２０％未満である。いくつかの実施形態では、４０℃で１２週間保存した後の抗体の異性化率は、約４０％未満、約３９％未満、約３８％未満、約３７％未満、約３６％未満又は約３５％未満である。

【０１２６】
いくつかの実施形態では、抗体の異性化率（例えば、軽鎖ＣＤＲ１のＤ３２）は、アルギニン又はその塩なしの対応する製剤中の抗体と比較して、より低い。いくつかの実施形

態では、抗体の異性化率は、４０℃で１週間当たり少なくとも約２％又は少なくとも約３％である。いくつかの実施形態では、抗体の異性化率は、アルギニン又はその塩なしの対応する製剤中の抗体と比較して、２５℃で１ヶ月間当たり少なくとも約１～３％低いか又は５℃で１ヶ月間当たり少なくとも約０．４％、０．５％若しくは０．６％低い。いくつかの実施形態では、２５℃で１２週間保存した後の抗体の異性化率は、アルギニン又はその塩なしの対応する製剤中の抗体と比較して、約１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％又は１０％低い。

【０１２７】

投与経路

本開示の抗体は、全身又は局所経路を含む、従来の薬物を送達するのに適した任意の利用可能な従来法及び経路を用いて対象に投与することができる。概して、本開示により想定されている投与経路としては、経腸、非経口又は吸入経路が挙げられるが、必ずしもこれらに限定されない。

【０１２８】

吸入投与以外の非経口投与経路としては、局所、経皮、皮下、筋肉内、眼窩内、嚢内、脊髄内、胸骨内、髄腔内及び静脈内経路、すなわち消化管経由を除く任意の投与経路が挙げられるが、必ずしもこれらに限定されない。非経口投与は、対象抗体を全身又は局所に送達させるために行うことができる。全身送達が実施される場合、投与には、通常、医薬製剤の侵襲的な又は全身に吸収させる局所又は粘膜投与が含まれる。

【０１２９】

投与経路は、必要に応じて組み合わされ得るか、又は所望の効果に応じて調整され得る。組成物は、単回用量又は複数回用量で投与することができる。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、皮下投与される。

【０１３０】

投与量及び剤形

好適な投与量は、主治医又は他の有資格の医療関係者により、様々な臨床学的因子に基づいて決定され得る。医学分野でよく知られているように、任意の一人の患者の投与量は、患者のサイズ、体表面積、年齢、投与される具体的な化合物、患者の性別、投与時間及び経路、全般的な健康状態並びに同時に投与される他の薬物などの多くの因子に応じて異なる。

【０１３１】

当業者であれば、投与量及び投与スケジュールが、具体的な抗体、症状の重症度及び対象の副作用の感受性に応じて変化し得ることを容易に理解するであろう。所与の化合物に好ましい投与量及び投与スケジュールは、当業者が様々な手段を用いて決定することができる。

【０１３２】

本開示は、治療有効量の本開示の組成物を含む医薬単位剤形であって、対象における１つ又は複数の補体媒介性疾患を、対象にその剤形を投与することによって治療するための、医薬単位剤形も提供する。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。「医薬単位剤形」という用語は、治療すべき対象の単位投与量として適した、物理的に分離された単位を指し、各単位は、所望の治療／予防効果が得られるように計算された予め定められた量の活性化合物を含有する。

【０１３３】

単位剤形は、製剤を含む容器であり得る。好適な容器としては、封止されたアンプル、バイアル（例えば、ガラスバイアル）、瓶、シリンジ及び試験管が挙げられるが、これらに限定されない。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料から形成され得、無菌接続ポートを有し得る（例えば、容器は、皮下注射用針で穿刺できる栓を有するバイアルであり得る）。いくつかの実施形態では、容器は、バイアルである。いくつかの実施形態では、容器は、プレフィルドシリンジである。概して、容器は、製剤の無菌性及び安定

性を維持する必要がある。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、組成物は、タイプＩガラス製バイアル（１０Ｒ）に包装され、栓（ｆｌｕｒｏｔｅｃでコーティングされたクロロブチル）で閉じて、フランジ（アルミニウム）の付いたフリップオフキャップでシールされる。いくつかの実施形態では、バイアルには、８ｍＬの組成物が充填される。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、組成物は、ガラス製のプレフィルドシリンジ（ＯＭＰＩ）に包装され、ゴム栓（Ｎｏｖａｐｕｒｅ）で閉じられる。いくつかの実施形態では、プレフィルドシリンジには、２ｍＬの組成物が充填される。

【０１３６】

例示的な薬物送達装置は、ＩＳＯ　１１６０８－１：２０１４（Ｅ）の５．２節の表１に記載されている針ベースの注射システムを含み得る。ＩＳＯ　１１６０８－１：２０１４（Ｅ）に記載されているように、針ベースの注射システムは、複数回用量容器システムと単回用量（部分又は全量排出）容器システムとに大別され得る。容器は、交換式容器であり得るか、又は一体化された非交換式容器であり得る。

【０１３７】

ＩＳＯ　１１６０８－１：２０１４（Ｅ）に更に記載されているように、マルチドーズ容器システムには、交換式容器を有する注射針を使用する注入デバイスが含まれ得る。そのようなシステムでは、各容器は、その量が固定又は可変であり得る（ユーザが事前設定する）複数回分の投与量を保持する。他のマルチドーズ容器システムには、非交換式容器が一体化された注射針を使用する注入デバイスが含まれ得る。そのようなシステムでは、各容器は、その量が固定又は可変であり得る（ユーザが事前設定する）複数回分の投与量を保持する。

【０１３８】

ＩＳＯ　１１６０８－１：２０１４（Ｅ）に更に記載されているように、シングルドーズ容器システムには、交換式容器を備える注射針を使用する注入デバイスが含まれ得る。そのようなシステムの一例では、各容器は単回分の投与量を保持し、これにより投与可能量の全量が排出される（全量排出）。更なる例では、各容器は単回分の投与量を保持し、これにより投与可能量の一部が排出される（部分排出）。同じくＩＳＯ　１１６０８－１：２０１４（Ｅ）に記載されているように、シングルドーズ容器システムには、非交換式容器が組み込まれた注射針を使用する注入デバイスが含まれ得る。そのようなシステムの一例では、各容器は単回分の投与量を保持し、これにより投与可能量の全量が排出される（全量排出）。更なる例では、各容器は単回分の投与量を保持し、これにより投与可能量の一部が排出される（部分排出）。

【０１３９】

例示的な、針を手動で挿入するスリーブ起動式自己注射器は、国際公開第２０１５／００４０５２号パンフレットに更に記載されている。投与が終了したことを聴覚的に確認可能なフィードバック機構の例が、国際公開第２０１６／１９３３４６号パンフレット及び国際公開第２０１６／１９３３４８号パンフレットに記載されている。自己注射器の使用後に針を安全に保つ機構の例が国際公開第２０１６／１９３３５２号パンフレットに記載されている。シリンジ型自己注射器用針カバー除去機構の例が国際公開第２０１６／１９３３５３号パンフレットに記載されている。シリンジの軸方向の位置を支持するための支持機構の例が、国際公開第２０１６／１９３３５５号パンフレットに記載されている。

【０１４０】

キット及び製造物品

本開示は、本開示の組成物を含むキット又は製造物品を提供する。キット又は製造物品は、本開示の組成物を含む容器を含む。キット又は製造物品は、薬学的に許容される医薬品添加物を含む１つ又は複数の容器を更に含み得、商業的及び使用者の観点から望ましいフィルター、針及びシリンジなどの他の材料を含む。キットには、治療、予防又は診断用

製品の商品包装に通常含まれている、そのような治療、予防又は診断用製品の使用に関する、例えば適応症、用法、用量、製造、投与、禁忌及び／又は警告に関する情報を含む取扱説明書を添付することができる。このキットは、情報を含む任意の種類のデータキャリア（例えば、リーフレット、シール、チップ、印字又はバーコード）であり得るラベルと関連付けることもできる。特定の実施形態では、上に記載した取扱説明書はラベル内部又はラベル上に含めることができる。このキットは、製剤を投与するための器具及び特に組成物を収容する器具、すなわち、限定されないが、プレフィルドシリンジ又はプレフィルドオートインジェクターなどのプレフィルドデバイスを更に含み得る。このキットは、組成物を含む容器、すなわち予め充填されたバイアル、カートリッジ、バッグ又はアンプルなどの予め充填された容器も含み得る。

【０１４１】

補体媒介性疾患

本開示の組成物は、補体媒介性疾患の治療に有用である。したがって、一態様では、本開示は、補体媒介性疾患の治療方法を提供する。この方法は、概して、有効量の本開示の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。場合により、本開示の組成物を投与することにより、個体の細胞、組織、体液又は器官内の補体Ｃ１ｓの活性が調節され、補体媒介性疾患又は障害が治療される。本開示は、個体における補体成分Ｃ４の活性化を阻害する方法であって、本開示の組成物を有効量で対象に投与することを含む方法を提供する。本開示は、対象における補体Ｃ１ｓ活性を阻害する方法であって、本開示の組成物を有効量で対象に投与することを含む方法を提供する。本開示は、対象（例えば、個体の体液、組織又は器官中）における補体成分切断産物のレベルを低下させる方法であって、本開示の組成物を有効量で対象に投与することを含む方法を提供する。

【０１４２】

場合により、本開示の組成物の「有効量」は、それを必要とする対象に１つ又は複数の用量で投与した場合、対象（例えば、個体の体液、組織又は器官中）における補体成分切断産物のレベルを低下させる量である。場合により、本開示の組成物の「有効量」は、それを必要とする対象に１つ又は複数の用量で投与した場合、対象（例えば、個体の体液、組織又は器官中）における補体成分切断産物のレベルを、本組成物で治療していない、例えば本組成物で治療する前の体液、組織又は器官中の補体成分切断産物のレベルと比較して少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％又は１００％低下させる量である。いくつかの実施形態では、補体成分切断産物はＣ４切断産物（例えば、Ｃ４ｂ）である。いくつかの実施形態では、補体成分切断産物はＣ２切断産物（例えば、Ｃ２ａ）である。いくつかの実施形態では、補体成分切断産物はＣ３切断産物である。

【０１４３】

場合により、本開示の組成物の「有効量」は、それを必要とする対象に１つ又は複数の用量で投与した場合、対象（例えば、個体の体液、組織又は器官中）における古典的補体経路の活性を低下させる量である。場合により、本開示の組成物の「有効量」は、１つ又は複数の用量でそれを必要とする対象に投与した場合、ヒト化抗Ｃ１ｓ抗体の投与から約４８時間以内、約２４時間以内、約１２時間以内、約８時間以内又は約４時間以内に、対象（例えば、個体の体液、組織又は器官中）における古典的補体経路の活性を、本組成物で治療していない、例えば組成物で治療する前の体液、組織又は器官中の古典的補体経路の活性と比較して少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％又は１００％低下させる量である。古典的補体経路の活性レベルは様々な方法のいずれかを用いて決定することができる。非限定的な一例として、古典的補体経路の活性は、エクスビボで、例えば個体から得た血液、血清又は血漿サンプル中の古典的補体経路

の活性レベルを決定することにより決定することができる。例えば、血液、血清又は血漿サンプル中の古典的補体経路は、エクスビボで活性化させることができ、このような活性化によって産生された補体成分切断産物（Ｃ５ｂ～９など）の量を決定することができる。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物の「有効量」は、それを必要とする対象に１つ又は複数の用量で投与した場合、対象（例えば、個体の体液、組織又は器官中）における古典的補体経路の活性レベルを、本組成物で治療していない、例えば本組成物で治療する前の体液、組織又は器官中の古典的補体経路の活性レベルと比較して少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％又は１００％低下させて維持する量であり、この低下は、約４時間～約３０日間（例えば、４時間～８時間、８時間～２４時間、２日間～４日間、４日間～７日間、７日間～１４日間、１４日間～２１日間又は２１日間～３０日間）の期間維持される。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物の「有効量」は、それを必要とする対象に１つ又は複数の用量で投与した場合、対象（例えば、個体の体液、組織又は器官中）における補体成分切断産物のレベルを、本組成物で治療していない、例えば本組成物で治療する前の体液、組織又は器官中の補体成分切断産物のレベルと比較して少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％又は１００％低下させて維持する量であり、この低下は、約４時間～約３０日間（例えば、４時間～８時間、８時間～２４時間、２日間～４日間、４日間～７日間、７日間～１４日間、１４日間～２１日間又は２１日間～３０日間）の期間維持される。

【０１４６】

場合により、本開示の組成物の「有効量」は、それを必要とする対象に１つ又は複数の用量で投与した場合、対象（例えば、個体の体液、組織又は器官中）におけるＣ４ｂ２ａ（すなわち補体Ｃ４ｂ及びＣ２ａの複合体；「Ｃ３転換酵素」としても知られる）の産生を、本組成物で治療していない、例えば本組成物で治療する前の対象又は体液、組織若しくは器官中で産生されるＣ４ｂ２ａの量と比較して少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％又は１００％低下させる量である。

【０１４７】

本開示は、補体の活性化を調節する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、例えば、Ｃ４ｂ２ａの産生を低下させるために補体の活性化を阻害する。いくつかの実施形態では、本開示は、補体媒介性疾患を有する個体における補体の活性化を調節する方法であって、本開示の組成物を個体に投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、このような方法は、補体の活性化を阻害する。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は、細胞、組織又は体液中に存在するＣ１ｓの量が増加している（正常よりも多い）か又は補体Ｃ１ｓ活性レベルが上昇していることを特徴とする。例えば、いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は、脳組織及び／又は脳脊髄液中に存在するＣ１ｓの量が増加している及び／又はＣ１ｓ活性が上昇していることを特徴とする。細胞、組織又は体液中のＣ１ｓの量が「正常よりも多い」とは、細胞、組織又は体液中のＣ１ｓの量が正常対照水準よりも多い、例えば同じ年齢層の個体又は個体の集団の正常対照水準よりも多いことを表す。細胞、組織又は体液中のＣ１ｓ活性レベルが「正常よりも高い」とは、細胞、組織又は体液中のＣ１ｓによって起こるタンパク質

分解による切断が、正常対照水準よりも高い、例えば同じ年齢層の個体又は個体の集団の正常対照水準よりも高いことを表す。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患を有する個体は、そのような疾患の１つ又は複数の症状を追加で示す。「疾患」という用語は「障害」を包含すると理解すべきである。この２つの用語は互換的に使用することができる。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は、古典的な補体媒介性疾患である。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は、細胞、組織又は体液中に存在するＣ１ｓの量が正常量よりも少ないか又は補体Ｃ１ｓ活性レベルが低下していることを特徴とする。例えば、いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は、脳組織及び／又は脳脊髄液中に存在するＣ１ｓの量が低下している及び／又はＣ１ｓ活性が低下していることを特徴とする。細胞、組織又は体液中のＣ１ｓの量が「正常よりも少ない」とは、細胞、組織又は体液中のＣ１ｓの量が正常対照水準よりも少ない、例えば同じ年齢層の個体又は個体の集団の正常対照水準よりも少ないことを表す。細胞、組織又は体液中のＣ１ｓ活性レベルが「正常よりも低い」とは、細胞、組織又は体液中のＣ１ｓによって起こるタンパク質分解による切断が、正常対照水準よりも低い、例えば同じ年齢層の個体又は個体の集団の正常対照水準よりも低いことを表す。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患を有する個体は、そのような疾患の１つ又は複数の症状を追加で示す。

【０１５０】

補体媒介性疾患は、補体Ｃ１ｓの量又は活性が、個体に疾患を引き起こすほどの量又は活性である疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は、同種免疫疾患、自己免疫疾患、がん、血液疾患、感染性疾患、炎症性疾患、虚血再灌流障害、神経変性疾患、神経変性障害、眼疾患、腎疾患、移植拒絶、血管疾患及び血管炎からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は自己免疫疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は同種免疫疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患はがんである。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は感染性疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は炎症性疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は血液疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は虚血再灌流障害である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は眼疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は腎疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は移植拒絶である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は抗体媒介性移植拒絶である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は血管疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は血管炎である。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患は神経変性疾患である。

【０１５１】

補体媒介性疾患又は障害の例として、限定されないが、加齢黄斑変性、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、アナフィラキシー、抗体関連型拒絶（ＡＭＲ）、嗜銀顆粒性認知症、関節炎（例えば、関節リウマチ）、喘息、アテローム性動脈硬化症、非典型溶血性尿毒症症候群、自己免疫疾患（例えば、自己免疫性溶血性貧血（ＡＩＨＡ）；温式ＡＩＨＡ；混合型ＡＩＨＡなど）、Ｂａｒｒａｑｕｅｒ－Ｓｉｍｏｎｓ症候群、ベーチェット病、英国型アミロイド血管症、水疱性類天疱瘡、バージャー病、Ｃ１ｑ腎症、がん、劇症型抗リン脂質抗体症候群、脳アミロイド血管症、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（ＣＩＤＰ）、寒冷凝集素症（ＣＡＤ）、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、クローン病、クリオグロブリン血症性血管炎、拳闘家痴呆、レビー小体型認知症（ＤＬＢ）、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、円板状エリテマトーデス、ダウン症候群、エヴァンズ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、形式思考障害、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、１７番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、前頭側頭葉変性症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、ギラン・バレー症候群、ハラーホルデン・スパッツ症候群、溶血性尿毒症症候群、遺伝性血管性浮腫、低ホスファターゼ症、特発性肺炎症候群、免疫複合体疾患、封入体筋炎、感染性疾患（例えば、細菌（例えば、髄膜炎菌又は連鎖球菌）、ウイルス（例えば、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ））又は他の

感染病原体により引き起こされる疾患）、炎症性疾患、虚血再灌流障害、軽度認知障害、免疫性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、モリブデン補因子欠損症（ＭｏＣＤ）Ａ型、膜性増殖性糸球体腎炎（ＭＰＧＮ）Ｉ型、膜性増殖性糸球体腎炎（ＭＰＧＮ）ＩＩ型（デンスデポジット病）、膜性腎症、多発梗塞性認知症、ループス（例えば、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ））、糸球体腎炎、川崎病、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、多系統萎縮症、重症筋無力症、心筋梗塞、筋緊張性ジストロフィー、視神経脊髄炎、ニーマン・ピック病Ｃ型、神経原線維変化を呈する非グアム型運動ニューロン病、パーキンソン病、認知症を伴うパーキンソン病、発作性夜間ヘモグロビン尿症、尋常性天疱瘡、ピック病、脳炎後パーキンソニズム、多発性筋炎、プリオンタンパク質が蓄積する脳アミロイド血管症、進行性皮質下膠症、進行性核上性麻痺、乾癬、敗血症、志賀毒素産生性大腸菌（ＳＴＥＣ）関連溶血性尿毒症症候群、脊髄性筋萎縮症、脳卒中、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、移植拒絶、血管炎（例えば、ＡＮＣＡ関連血管炎）、ウェゲナー肉芽腫症、鎌状赤血球症、クリオグロブリン血症、混合型クリオグロブリン血症、本態性混合型クリオグロブリン血症、ＩＩ型混合型クリオグロブリン血症、ＩＩＩ型混合型クリオグロブリン血症、腎炎、薬剤性血小板減少症、ループス腎炎、後天性表皮水疱症、遅発性溶血性輸血反応、低補体血症性蕁麻疹様血管炎症候群、偽水晶体性水疱性角膜症及び血小板輸血不応が挙げられる。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患はＣＡＤである。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患はＩＴＰである。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患はＣＩＤＰである。いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患はＡＭＲである。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、対象における補体媒介性疾患の少なくとも１つの症状の発症を予防又は遅延させる。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、対象における補体媒介性疾患の少なくとも１つの症状を軽減又は解消する。症状の例としては、限定されないが、自己免疫疾患、がん、血液疾患、感染性疾患、炎症性疾患、虚血再灌流障害、神経変性疾患、神経変性障害、腎疾患、移植拒絶、眼疾患、血管疾患又は血管炎に関連する症状が挙げられる。症状は、神経学的症状、例えば認知機能障害、記憶障害、運動機能の低下などであり得る。症状は、個体の細胞、組織又は体液中のＣ１ｓタンパク質の活性でもあり得る。症状は、個体の細胞、組織又は体液中の補体の活性化の程度でもあり得る。

【０１５４】

「治療」とは、宿主を苦しめている病態に関連する症状を少なくとも改善することを意味し、改善は、補体媒介性疾患などの治療される病態に関連するパラメータ、例えば症状の重大さを少なくとも低下させることを指す広い意味で使用される。そのような場合、治療には、病態又は少なくともそれに関連する症状が、宿主がもはやその病態又は少なくともその病態を特徴付ける症状で苦しまないように完全に阻止される、例えば発生が防止又は停止される、例えば終息する状況も含まれる。

【０１５５】

本主題の方法に従い、様々な宿主（「宿主」という用語は、本明細書では、「対象」、「個体」及び「患者」という用語と互換的に使用される）を治療可能である。概して、このような宿主は、「哺乳動物（ｍａｍｍａｌｓ）」又は「哺乳動物（ｍａｍｍａｌｉａｎ）」であり、これらの用語は、食肉目（例えば、ネコ）、草食動物（例えば、ウシ、ウマ及びヒツジ）、雑食動物（例えば、イヌ、ヤギ及びブタ）、げっ歯目（例えば、マウス、モルモット及びラット）及び霊長目（例えば、ヒト、チンパンジー及びサル）を含む哺乳綱に属する生物を表すために広く使用される。いくつかの実施形態では、宿主は、哺乳動物、魚類又は無脊椎動物などの補体系を有する個体である。いくつかの実施形態では、宿主は、補体系を含む、哺乳動物、魚類又は無脊椎動物の、伴侶動物、農業用動物、労働動物、動物園用動物又は実験用動物である。いくつかの実施形態では、宿主は、ヒトである。

【実施例】
【０１５６】
実施例１．製剤開発試験のデザイン
ＳＡＲ４４５０８８は、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞で産生されたヒト化免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）サブクラス４（ＩｇＧ４）モノクローナル抗体（ｍＡｂ）であり、古典経路（ＣＰ）内でＣ１ｓの活性化形態に結合して阻害する。ＳＡＲ４４５０８８の機序はＣＰに特異的であり、レクチン経路及び代替経路の機能は影響を受けない。ＳＡＲ４４５０８８のＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、ＬＣ　ＣＤＲ３、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、ＨＣ　ＣＤＲ３、ＶＨ、ＶＬ並びに重鎖及び軽鎖の配列を、配列番号１～１０として本出願の他の箇所に記載する。この配列は、米国特許第９，５１２，２３３号明細書、米国特許第１０，７２９，７６７号明細書及び米国特許出願公開第２０２０／００４８３３２号明細書にも記載されており、これらは、その全体が参照により本明細書に援用される。
【０１５７】
開発初期段階の試験では、この抗体は、自己会合する傾向がより高く（ｋＤ　－２２．７ｍＬ／ｇ、ヒスチジン１０ｍＭ中、ｐＨ６．０及び－１２．４ｍＬ／ｇ、ヒスチジン１０ｍＭ中、ｐＨ６．０＋１５０ｍＭ　ＮａＣｌ）且つ軽鎖ＣＤＲ１のアスパラギン酸が異性化（ＬＣ　Ｄ３２異性化）する傾向を有することが示された。最適化されたヒスチジンベースの液体製剤（ＤＰ）に関連する実現可能性及び責務を評価するために、製剤開発試験を実施した。製剤の組成及び処理条件がＳＡＲ４４５０８８の生物物理学的及び化学的安定性に与える影響を理解するために一連の網羅的試験を実施した。ＳＡＲ４４５０８８液体ＤＰの最適な開発を行うために、緩衝剤の種類及びｐＨ、ポリソルベート８０の濃度並びに金属キレート剤の影響をいずれも批判的に評価した。具体的な評価及びその目的は以下の通りである。
【０１５８】
Ｄ３２異性化の管理
Ｄ３２異性化を防ぐために不適合境界を特定することと、ｐＨ及び安定剤がＤ３２異性化に与える影響を評価することとを目的とする。
【０１５９】
ポリソルベート８０のスクリーニング
撹拌により誘発されるストレス及び光曝露を受けた際に、ＳＡＲ４４５０８８液体製剤を安定化させるために必要なポリソルベート８０（ＰＳ８０）の最適な濃度を評価することを目的とする。加えて、ＳＡＲ４４５０８８サンプルを０．９％生理食塩水で５０倍希釈して３ｍｇ／ｍＬとした場合、濁度の上昇及び／又はサブビジブル粒子の形成を、様々な濃度のＰＳ８０が緩和する能力を試験することにより、液体ＤＰ中の最適なＰＳ８０濃度を決定した。
【０１６０】
金属混入及びキレート剤比較試験
製造中に原薬（ＤＳ）中に滲出する可能性がある遷移金属がＳＡＲ４４５０８８及びＰＳ８０の化学的及び物理的安定性に及ぼす影響を調査することを目的とする。キレート剤であるＥＤＴＡ及びＤＴＰＡが一連の最悪条件下の安定性実験でタンパク質を劣化から保護する能力についても評価した。
【０１６１】
ｐＨ／緩衝剤のスクリーニング及びＤＰの安定性
冷蔵保存、常温保存及び加速保存条件下で緩衝剤の種類及びｐＨがＳＡＲ４４５０８８液体製剤の物理的及び化学的安定性に及ぼす影響を評価することを目的とする。この試験にはヒスチジン及びリン酸塩緩衝剤系を選択した。提案された標的の製剤マトリックスについて、これらが高濃度ＤＰ溶液を凍結保存及び液体保存時に安定化させる能力を試験した。３％のスクロースの添加がＤＰの安定性に与える影響も評価した。
【０１６２】

ＤＰ頑健性試験
提案された標的の製剤の最終組成物が、保存又は製造中に製剤の安定性を損なうことなく、撹拌により誘発されるストレス、凍結融解及び光曝露に耐える十分な頑健性を有することを確認することを目的とする。
【０１６３】
実施例２．材料及び方法
材料
原薬。ＳＡＲ４４５０８８の製剤化原薬（ＦＤＳ）を＞１５０ｍｇ／ｍＬの濃度で調製した。製剤開発で実施した所与の試験には、特定のＦＤＳのロット及びバッチを使用した。ＦＤＳを、目標とするタンパク質及び医薬品添加物濃度で製剤化し、次いで製剤を層流で０．２２μｍのフィルターを通した後、無菌充填することにより液体製剤（ＤＰ）を調製した。
【０１６４】
医薬品添加物。製剤開発試験に使用した医薬品添加物は全てＡＣＳ、米国薬局方（ＵＳＰ）及び欧州薬局方（Ｅｕｒ）に準ずる等級の原料とした。この試験に使用した医薬品添加物には、Ｌ－ヒスチジン、Ｌ－ヒスチジン一塩酸塩、Ｌ－アルギニン一塩酸塩、スクロース、ＰＳ８０、リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウム七水和物、ＥＤＴＡ及びＤＴＰＡが含まれる。医薬品添加物は、ＤＴＰＡをＳｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈから入手したことを除いて、全てＪ．Ｔ．Ｂａｋｅｒから入手した。
【０１６５】
分析方法
ｐＨ。緩衝液及び製剤化された抗体溶液のｐＨは、Ｍｅｔｔｌｅｒ－ＴｏｌｅｄｏのｐＨプローブ及びｐＨ計を用いて測定した。結果は、繰り返し測定間の差が０．１ｐＨ単位内であれば同等と見なした。
【０１６６】
タンパク質濃度を求めるためのＬｕｎａｔｉｃ。Ｂｉｇ　Ｌｕｎａｔｉｃ分光計（Ｕｎｃｈａｉｎｅｄ　Ｌａｂｓ）を用いて２８０ｎｍのＵＶ吸光度をマイクロ流体チップ上で測定することにより、全タンパク質濃度を決定した。測定は２連で、サンプル量を２～５μＬとして実施した（ε１％：１４．６（ｇ／１００ｍＬ）－１ｃｍ－１）。
【０１６７】
濁度及び光学濃度を求めるためのＵＶプレートリーダー。ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　ｉ３　Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ　Ｒｅａｄｅｒ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）で３４０ｎｍ～３６０ｎｍの光学密度（ＯＤ）を測定することによりサンプルの濁度を定量化した。各サンプル２００μＬをＵＶ－Ｖｉｓ透明９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に装填した。ＯＤを、３４０ｎｍ、３４５ｎｍ、３５０ｎｍ、３５５ｎｍ及び３６０ｎｍの吸光度値の平均として決定した。
【０１６８】
高分子量（ＨＭＷ）種を求めるためのサイズ排除ＨＰＬＣ。サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）により凝集解析を実施した。ＴＳＫ－ＧＥＬ　Ｇ３０００ＳＷＸＬ（Ｔｏｓｏｈ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、Ｔｏｋｙｏ、Ｊａｐａｎ）分析カラム及び対応するガードカラムを取り付けた１２６０シリーズのＨＰＬＣ（Ａｇｉｌｅｎｔ、Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ、ＣＡ）上で、リン酸ナトリウム２０ｍＭ、塩化ナトリウム３００ｍＭを使用し、ｐＨ６．５±０．１とし、流量を０．５ｍＬ／ｍｉｎとして、３０分間かけてサンプルを分離した。各サンプルにつき２回注入を行った。２８０ｎｍのＵＶ吸光度により検出を行い、クロマトグラムのピークを積分して各溶出種の相対的な割合を決定した。
【０１６９】
ＨＭＷ種及び低分子量（ＬＭＷ）種を求めるためのサイズ排除超高圧液体クロマトグラフィー（ＵＰＬＣ）。サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）により凝集解析を実施した。Ａｃｑｕｉｔｙ　ＢＥＨ２００　ＵＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｍｉｌｆｏｒｄ、ＭＡ）分析カラムを取り付けたＷａｔｅｒｓ　ＵＰＬＣ（Ｗａｔｅｒ

ｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｍｉｌｆｏｒｄ、ＭＡ）上で、リン酸ナトリウム５０ｍＭ、塩化ナトリウム３００ｍＭを使用し、ｐＨ７．０とし、流量を０．３ｍＬ／ｍｉｎとして、２０分間かけてサンプルを分離した。各サンプルにつき３回注入を行った。２８０ｎｍのＵＶ吸光度により検出を行い、クロマトグラムのピークを積分して各溶出種の相対的な割合を決定した。

【０１７０】

サブビジブル粒子。高精度液中パーティクルカウンター（ＨＩＡＣ）Ｍｏｄｅｌ　９７０３＋（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）を用いて、光遮蔽法によるサブビジブル粒子の測定も行った。０．２２μｍのフィルターを通し、脱気したＭｉｌｌｉＱ水を、粒子計数が１０μｍで≦１粒子／ｍＬとなるまでカウンターに流した。粒子計数が正確であることを確認するために、２μｍ、１０μｍ及び２５μｍの標準粒子を測定した後、バックグラウンドシグナルを除去するためにカウンターを広範囲に洗浄した。１ｍＬ用の手順を用いて、０．２ｍＬの量のサンプルを４回に分けて注入して分析した。１回目のサンプルの測定値は無視し、それ以降の３回の測定値を平均した。

【０１７１】

チャージバリアントを求めるためのｃＩＥＦ。タンパク質の電荷多様性を、Ｍａｕｒｉｃｅ機器（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｉｍｐｌｅ）を使用し、２８０ｎｍのＵＶ吸光度で検出するキャピラリー等電点電気泳動（ｃＩＥＦ）により測定した。サンプル（１ｍＬ）及び標準液は、まず製剤用緩衝液で１５ｍｇ／ｍＬに希釈した後、水で５ｍｇ／ｍＬまで希釈した。分析前にサンプルをＭａｓｔｅｒＭｉｘと混合するためにオンボードミキシングを用いた。サンプルの等電点電気泳動は、１５００Ｖで３分間の予備焦点化時間と、それに続く３０００Ｖで１１分間の焦点化時間から構成されるものとした。結果は、サンプル間の差が１０％以下であれば同等と見なした。

【０１７２】

荷電化粒子検出（ＣＡＤ）によるＰＳ８０の測定。ＰＳ８０は非イオン性界面活性剤であり、エステル基によって脂肪酸に結合している親水性のソルビタンポリオキシエチレン基から主に構成される。Ｏａｓｉｓ　ＭＡＸカラム（２．１×２０ｍｍ、粒子径３０μｍ、部品番号１８６００２０５２）（Ｗａｔｅｒｓ）を使用するミックスモードＨＰＬＣ及び荷電化粒子検出（ＣＡＤ）（ＡｇｉｌｅｎｔＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、ＣＡ）により、ＰＳ８０をタンパク質及び製剤構成成分などの他のサンプル構成要素から分離した。カラム樹脂は正に帯電した四級アミンを支持する疎水性ポリマー骨格を含む。その結果として、このカラムは逆相性及びイオン交換能を併せ持つ。それにより、ＰＳ８０などの疎水性化合物を保持することが可能になり、タンパク質／医薬品添加物上の正電荷に対する静電反発が生じる。水中２％ギ酸（Ａ）及びイソプロピルアルコール中２％ギ酸（Ｂ）のグラジエント移動相を用いてサンプルを溶出させた。各サンプルは、注入後８分間カラムを通過させ、ＣＡＤの検出時間範囲を２．５～８分とした。

【０１７３】

ＬＣ－ＭＳによる翻訳後修飾（ＰＴＭ）の定量。タンパク質サンプルを１ｍｇ／ｍＬに希釈した後、ＳＴＡＲ液体ハンドリングシステム（Ｈａｍｉｌｔｏｎ）にて完全自動化された方法を用いて、還元、アルキル化並びにトリプシン及びＬｙｓ－Ｃ混合物による消化を行った。Ｑ　Ｅｘａｃｔｉｖｅ　ＨＦ　ＬＣ－ＭＳシステムにてペプチドマッピング解析を実施した。取得したＬＣ－ＭＳ及びＬＣ－ＭＳ／ＭＳデータを、修飾の同定及び相対定量化を行うために、ＢｉｏＰｈａｒｍａ　Ｆｉｎｄｅｒ　４．１を用いて処理した。

【０１７４】

薬効。Ｃ１ｓを Ｂｉａｃｏｒｅ　ＳＰＲセンサーチップ表面に直接固定化した。緩衝液を交換せずに、製剤化された抗体の元のサンプルを使用して、抗体によるＣ１ｓ結合の較正曲線を作成した。測定用緩衝液で１０００倍に希釈した後、全てのサンプルを試験した。全てのサンプルを、３つの異なる希釈方式（１００×１０、５０×２０及び２５×４０）を用いて３連で試験した。対照サンプルは、元のサンプルを１μｇ／ｍＬに希釈したものとした。対照サンプルを６サンプルごとに流した。

【０１７５】
実施例３．Ｄ３２異性化の管理
ＳＡＲ４４５０８８の軽鎖（ＬＣ）ＣＤＲ１領域のＤ３２異性化が、ＳＡＲ４４５０８８分子のＢｉａｃｏｒｅ結合に直接影響を及ぼす主要な化学的劣化機構であると特定された。図１から分かるように、ＣＤＲ１のＤ３２異性化に伴い、Ｂｉａｃｏｒｅ結合は低下する方向に影響を受けた。異性化率が４０％を超えるとＢｉａｃｏｒｅ結合は大きく低下した。基準調査により、予想される有効期限終了（ＥＯＳ）水準に到達した時点のＤ３２異性化は１０～１５％前後と推定された。
【０１７６】
次に、ｐＨ及びアルギニン塩酸塩などの安定剤の有無がＳＡＲ４４５０８８の異性化率に与える影響を評価するために、体系的な試験を実施した。図２Ａ～２Ｄから分かるように、全ての試験温度でｐＨが６．２から６．８に上昇するにつれてＤ３２異性化率が低下した。更に、安定剤としてアルギニン塩酸塩を添加すると、そのアルギニン塩酸塩を含まない比較相手と比較して、異性化率の低下が更に促された。予想された通り、凍結乾燥製剤の異性化は、全ての試験温度で無視できるほどであった。これらの結果に基づけば、ｐＨをより高くし（ｐＨ６．８）、アルギニン塩酸塩を含有させることが、更なる抗体製剤開発に有益なようであった。液体製剤のｐＨを高くすると、脱アミド化に基づく劣化が可能になり得るため、ＳＡＲ４４５０８８製剤は、異性化及び脱アミド化の両方を最小限に抑えるために最適なｐＨ及び安定剤濃度を有することが好ましい。
【０１７７】
実施例４．ＰＳ８０に関する妥当性評価試験
ＰＳ８０を０～０．１％含有する試験製剤（１５０ｍｇ／ｍＬ　ＳＡＲ４４５０８８、１５０ｍＭアルギニンＨＣｌ、３％スクロース、１０μＭ　ＥＤＴＡ、１０ｍＭヒスチジン、ｐＨ７．０）の、表２に記載する様々なストレスに対する耐性を観察することにより、ＳＡＲ４４５０８８製剤におけるＰＳ８０の最適量を決定した。本試験の目的は、製造、出荷及び取扱時のせん断による影響を低減するためのＰＳ８０の適量を、以下に記載する試験条件を用いて決定することであった。
【０１７８】
【表２】
表 2.PS80 に関する妥当性評価のための試験条件

試験	手法
軌道振盪	サンプルを速度 300rpm のオービタルシェイカーに 1 時間、6 時間及び 3 日間かけた。
リストアクション振盪	サンプルをリストアクションシェイカーに 1 時間、3 時間、及び 6 時間かけた。
リストアクション振盪+シリコーン混入	シリコーン油を混入したサンプルをリストアクションシェイカーに 1 時間、3 時間、及び 6 時間かけた。
IV バッグ希釈	0.9%生理食塩水で 50 倍希釈して抗体を 3mg/mL としたサンプルを常温の環境光下で IV バッグ内に 24 時間放置した。
光安定性	サンプルを室温及び環境光下の棚で 6 時間及び 3 日間保持した。

【０１７９】

軌道振盪試験

図３から分かるように、ＰＳ８０が存在しても、軌道振盪によるタンパク質のＨＭＷ種形成には影響がなかった（図３Ａ）。ＰＳ８０を含まないサンプルは、軌道振盪により、光学密度／濁度が経時的に増加した。一方、０．０１％という少量のＰＳ８０を含むサンプルでもはるかに高い安定性を示した（図３Ｂ）。最後に、ＰＳ８０を含まないサンプルは、軌道振盪により、２μｍ、１０μｍ及び２５μｍのサブビジブル粒子が経時的に増加した。一方、０．０１％を超えるＰＳ８０を含むサンプルは、サブビジブル粒子の形成がほとんど又は全く増加しなかった（図３Ｃ～Ｅ）。したがって、ＰＳ８０を、０．０１％を超える濃度で用いることにより、振盪によるＳＡＲ４４５０８８劣化の劣化を抑制することができる。

【０１８０】

リストアクション振盪

図４から分かるように、ＰＳ８０を含まないサンプルは、振盪によりタンパク質が凝集物（ＨＭＷ種）を形成する傾向が最も高かった。０．０３％を超えるＰＳ８０を含むサンプルは、ＨＭＷ種の形成に良好な耐性を示した（図４Ａ）。ＰＳ８０を含まないサンプルは、リストアクション振盪から１時間後という早さで濁度の上昇が見られた。濁度の上昇を防ぐためには０．０１％のＰＳ８０で十分であった（図４Ｂ）。ＰＳ８０を含まないサンプルは、振盪から１時間後という早さで２μｍ、１０μｍ及び２５μｍのサブビジブル粒子数が最大となった。その後、白っぽい不溶な析出物が出現したため、ＰＳ８０を含まないサンプルのサブビジブル粒子についてそれ以降評価しなかった。０．０３％を超えるＰＳ８０を含むサンプルはサブビジブル粒子形成に対し耐性を示した（図４Ｃ～Ｅ）。

【０１８１】

リストアクション振盪＋シリコーン混入

図５から分かるように、ＰＳ８０を含まないサンプルは、リストアクション振盪から１時間後という早さで濁度の上昇が見られた。濁度の上昇を防ぐためには０．０１％のＰＳ８０で十分であった。ＰＳ８０を含まないサンプル中に白っぽい不溶な析出物が形成されたため、これらのサンプルについてＴ０以降で評価しなかった（図５Ａ）。０．０１％を超えるＰＳ８０を含むサンプルでは、シリコーン油が存在することにより、２μｍのサブビジブル粒子数がより多くなった。０．０３％を超えるＰＳ８０を含むサンプルは、シリコーンの存在下でリストアクション振盪を行っても、１０μｍ及び２５μｍの粒子形成に対する耐性を示した（図５Ｂ～Ｄ）。シリコーン油によるカラムの損傷を防ぐため、ＳＥＣ分析は行わなかった。

【０１８２】

ＩＶバッグ希釈試験

図６から分かるように、ＰＳ８０は、ＩＶバッグ内で希釈及び保持されたサンプルのタンパク質凝集物形成に影響を与えなかった（図６Ａ）。いずれの濃度のＰＳ８０も、試験用ＩＶバッグ内の濁度に与える影響は、２４時間にわたって最小限であった（図６Ｂ）。全てのＩＶバッグが、目標のタンパク質濃度である３ｍｇ／ｍＬを有していた（図６Ｃ）。０．０１％未満のＰＳ８０を含むサンプルでは、ＩＶバッグ内で２４時間経過する間に２μｍ及び１０μｍのサブビジブル粒子が増加した。０．０３％を超えるＰＳ８０を含むサンプルは、サブビジブル粒子形成に対し耐性を示した（図６Ｄ～Ｆ）。

【０１８３】

短期光安定性試験

図７から分かるように、ＰＳ８０は、環境光に曝露されたタンパク質がＨＭＷ種を形成する力に影響を与えず、ＨＭＷ種形成が受ける影響は、試験を行った全てのＰＳ８０濃度で同程度であった（図７Ａ）。全てのサンプルで、環境光に３日間曝露すると濁度が上昇することが明らかであった（図７Ｂ）。いずれの試験条件でも、試験を行った全期間にわたってＰＳ８０の劣化は観察されなかった（図７Ｃ）。０．０１％未満のＰＳ８０を含むサンプルでは、２μｍ、１０μｍ及び２５μｍの粒子が経時的に増加した。０．０１％を超えるＰＳ８０を含むサンプルは、粒子形成に耐性を示した（図７Ｄ～Ｆ）。

【０１８４】
総括
製剤がその使用可能期間内に遭遇することが予想され、本試験で実施したストレス試験に反映されているあらゆる機械的、物理的及び化学的ストレスを考慮すると、ストレスに誘発されるＨＭＷ種及びサブビジブル粒子の形成に対し最低限の許容可能な保護を得るために必要なＰＳ８０は、少なくとも０．０３％のようである。但し、ＰＳ８０を０．０６％（６００ｐｐｍ）とすると、試験を行った全てのストレスから抗体製剤がより十分に保護された。
【０１８５】
実施例５．キレート剤に関する妥当性評価試験
ＳＡＲ４４５０８８製剤のＰＳ８０の酸化を防ぐために適したキレート剤の種類及び濃度を決定した。１５０ｍｇ／ｍＬのＳＡＲ４４５０８８、１５０ｍＭのアルギニンＨＣｌ、３％のスクロース、０．０６％のＰＳ８０、１０ｍＭのヒスチジンを含むｐＨ７．０の異なるＦＤＳのバッチに、表３に記載するようにキレート剤（ＥＤＴＡ又はＤＴＰＡ）及び金属イオン（鉄（Ｆｅ）、銅（Ｃｕ）及びタングステン（Ｗ））を混入し、冷蔵、常温及び加速（４０℃）安定性試験に付した。この２種のキレート剤は、承認されている生物製剤での使用に基づき選択した。金属イオンは製造に使用する水中に見られる金属、接触する可能性のあるステンレス鋼容器又は部品及びガラスプレフィルドシリンジのニードル形成に用いられるタングステンに基づき選択した。
【０１８６】
【表３】

表 3.キレート剤及び金属イオン混入計画

FDS バッチ	EDTA(μM)	DTPA(μM)	金属イオン	温度(℃)
1	10,50	10,50	50 ppb Fe, Cu, W	25,40
2	10,50	10, 50	50 ppb Fe, Cu, W	25,40
3	10,25,50	10,25,50	-	5,25,40
4	10,25,50	10,25,50	-	5,25,40

【０１８７】
バッチ１のキレート剤試験
図８から分かるように、１０μＭのＥＤＴＡを含み、金属イオンを含む／含まない全てのサンプルにおいて、４０℃で２週間という早さでＰＳ８０の劣化が観察される一方、１０μＭのＤＴＰＡを使用した場合、金属イオンの存在下でも４０℃で３ヶ月までＰＳ８０の劣化が緩和された（図８Ａ）。ＥＤＴＡを５０μＭ又はＤＴＰＡを５０μＭとするとＰＳ８０は劣化しなかった（図８Ｂ）。更に、エステルプロファイル解析から、ＰＳ８０劣化の根本原因が酸化であり、１０μＭのＤＴＰＡを存在させることでＰＳ８０の酸化が阻止されたことが判明した（図８Ｃ）。ＨＭＷ種が形成される傾向は、１０μＭのＥＤＴＡを用いた場合に最も高くなった。１０μＭのＤＴＰＡを用いた場合、ＨＭＷ種の形成は、１０μＭのＥＤＴＡを用いた場合よりも少なかった。５０μｍのＥＤＴＡ及びＤＴＰＡを用いると、１０μＭのＥＤＴＡの場合と比較して、ＨＭＷ種の形成がより大きく阻止されたが、１０μＭのＤＴＰＡの場合と比較すると、その差はさほど顕著ではなかった（図８Ｄ）。１０μＭのＥＤＴＡを用いた場合、他の試験群と比較して、溶液の着色も観察された（図９）。Ｂｉａｃｏｒｅ分析から、ＥＤＴＡ及びＤＴＰＡは分子の薬効に直接影響を及ぼさないことが判明した。４０℃では、薬効が経時的に僅かに低下することが観察され

た（図８Ｅ）キレート剤は、分子がＬＣ　Ｄ３２異性化、重鎖（ＨＣ）Ｍ２５１酸化、ＨＣ　ＰＥＮＮＹＫ脱アミド化又はＨＣ　ＶＳＮＫ脱アミド化を起こす傾向に大きい影響を及ぼさなかった。

【０１８８】

バッチ２のキレート剤試験

図１０から分かるように、１０μＭのＥＤＴＡを含み、イオンを含む／含まない全てのサンプルで、４０℃で２週間という早さでＰＳ８０の劣化が観察される一方、１０μＭのＤＴＰＡを使用した場合、金属イオンの存在下でも４０℃で３ヶ月までＰＳ８０の劣化が緩和された（図１０Ａ）。ＥＤＴＡを５０μＭ又はＤＴＰＡを５０μＭとするとＰＳ８０は劣化しなかった（図１０Ｂ）。ＨＭＷ種の形成はＥＤＴＡが１０μＭの場合に最大となった。１０μＭのＤＴＰＡを用いた場合のＨＭＷ種の形成は、１０μＭのＥＤＴＡを用いた場合ほど明らかではなかった。５０μｍのＥＤＴＡ及びＤＴＰＡを用いた場合、１０μＭのＥＤＴＡを用いた場合と比較して、ＨＭＷ種の形成がより大きく阻止されたが、５０μｍのＥＤＴＡによるＨＭＷ種形成の阻止は、１０μＭのＤＴＰＡの場合と同程度であった（図１０Ｃ）。ＬＭＷ種の形成に関しては、キレート剤に応じた有意な傾向は認められなかった（図１０Ｄ）。ＥＤＴＡが１０μＭの場合、他の試験群と比較して、溶液の着色も観察された。Ｂｉａｃｏｒｅ分析から、キレート剤の存在下でも非存在下でも、２５℃で６ヶ月後のサンプルに薬効の損失が認められなかったため、ＥＤＴＡ及びＤＴＰＡが分子の薬効に直接影響を及ぼさないことが判明した。４０℃では薬効が経時的に僅かに低下することが観察された（図１０Ｅ）。キレート剤は、分子がＬＣ　Ｄ３２異性化、ＨＣ　Ｍ２５１酸化、ＨＣ　ＰＥＮＮＹＫ脱アミド化又はＨＣ　ＶＳＮＫ脱アミド化を起こす傾向に大きい影響を及ぼさなかった。

【０１８９】

バッチ３のキレート剤試験

図１１から分かるように、全てのサンプルで、先のバッチと比較してＰＳ８０の劣化がより少ないことが認められた。２５℃で６ヶ月間保存した後の、キレート剤を含まない又は１０μＭのＥＤＴＡを含む製剤では、１０μＭのＤＴＰＡを含むサンプルと比較して、ＰＳ８０がある程度劣化したことが観察された（図１１Ａ～Ｂ）。ＨＭＷ種の形成に関して、キレート剤を含まない又は１０μＭのＥＤＴＡを含む製剤は、いずれもより高かった。１０μＭのＤＴＰＡを用いた場合、１０μＭのＥＤＴＡを用いた場合よりもＨＭＷ種の形成が少ないことが明らかであった（図１１Ｃ）。ＬＭＷ種の形成に関しては、キレート剤に応じた有意な傾向は認められなかった。試験を行った全ての群において、保存時間及び温度に応じてＬＭＷ種の形成が全体的に増加することが観察された（図１１Ｄ）。５℃又は２５℃のサンプルでは溶液の着色は観察されなかったが、４０℃のサンプルでは観察された。Ｂｉａｃｏｒｅ分析から、ＥＤＴＡ及びＤＴＰＡが分子の薬効に直接影響を及ぼさないことが判明し、２５℃で３ヶ月後、いずれのキレート剤を用いた場合にも薬効は実質的に保持されていた。４０℃で薬効が経時的に僅かに低下することが観察された（図１１Ｅ）。キレート剤は、分子がＬＣ　Ｄ３２異性化、ＨＣ　Ｍ２５１酸化、ＨＣ　ＰＥＮＮＹＫ脱アミド化又はＨＣ　ＶＳＮＫ脱アミド化を起こす傾向に大きい影響を及ぼさなかった。

【０１９０】

バッチ４のキレート剤試験

図１２から分かるように、全てのサンプルで、先のバッチと比較してＰＳ８０の劣化がより少ないことが認められた。ＥＤＴＡ及びＤＴＰＡは、全ての濃度で、ＰＳ８０の劣化を同程度に緩和するようであった（図１２Ａ～Ｂ）。５℃及び２５℃で保持した場合、ＥＤＴＡ含有製剤及びＤＴＰＡ含有製剤で類似のＨＭＷ種形成プロファイルが観察された。４０℃におけるＨＭＷ種の形成に関しては、ＤＴＰＡ含有製剤は、キレート剤を含まない又はＥＤＴＡを含む製剤と比較してより少ないことが示された（図１２Ｃ）。ＤＴＰＡ含有製剤は、キレート剤を含まない又はＥＤＴＡを含む製剤と比較して、ＬＭＷ種の形成がより少ないことが示された。試験を行った全ての群で、保存時間及び温度に伴いＬＭＷ種

形成が全体的に増加することが観察された（図１２Ｄ）。５℃又は２５℃では、いずれのサンプルでも溶液の着色は観察されなかった。４０℃では、キレート剤としてＤＴＰＡが存在する溶液の着色は明らかではなかった。Ｂｉａｃｏｒｅ分析から、ＥＤＴＡ及びＤＴＰＡが分子の薬効に直接影響を及ぼさないことが判明し、２５℃で１ヶ月後も薬効は実質的に保持されていた。４０℃で薬効が経時的に僅かに低下することが観察された（図１２Ｅ）。キレート剤は、分子がＬＣ　Ｄ３２異性化、ＨＣ　Ｍ２５１酸化、ＨＣ　ＰＥＮＮＹＫ脱アミド化又はＨＣ　ＶＳＮＫ脱アミド化を起こす傾向に大きい影響を及ぼさなかった。

【０１９１】

総括

ＤＴＰＡ又はＥＤＴＡを含有するＳＡＲ４４５０８８製剤サンプルの比較安定性試験に基づき、１０μＭの濃度のＤＴＰＡが、異なるバッチにわたり、ＰＳ８０の劣化を最も適切に緩和し、ＨＭＷ種の形成及び溶液の着色を防止し、分子が薬効を維持する能力に及ぼす影響が最小限であると判断された。

【０１９２】

実施例６．ｐＨスクリーニング／ＤＰ安定性試験

ＳＡＲ４４５０８８の異なるバッチを冷蔵、常温、加速及び冷凍保存安定性試験に付すことにより、ＳＡＲ４４５０８８製剤に最適な緩衝剤系及び目標のｐＨを特定した。この試験は、異なる一次容器、すなわち表４に記載するバイアル及びプレフィルドシリンジ（ＰＦＳ）を使用して実施し、これらの容器内でのＳＡＲ４４５０８８液体ＤＰの安定性を並行して試験した。

【０１９３】

【表４】

表 4.pH スクリーニング/DP 安定性試験計画

FDS バッチ	スクリーニングに付した緩衝剤	スクリーニングに付した目標 pH	DP 提供形態	温度(℃)	観察時点
1	10 mM ヒスチジン、10 mM リン酸塩	6.7,6.8,7.0,7.2	バイアル、PFS-BD Neopak High、BD Neopak Low、OMPI	-80,-30,5,25,40	2wk、1M、2M、3M、4.5M、6M、12M
2	10 mM ヒスチジン	6.4,6.8,7.1	バイアル、PFS-OMPI	-80,-30,5,25,40	2wk、1M、2M、3M、6M、12M
3	10 mM ヒスチジン	6.4,6.8,7.1	バイアル、PFS-OMPI	5,25,40	2wk、1M、2M、3M、6M
4	10 mM ヒスチジン	6.4,6.8,7.1	バイアル	5,25,40	2wk、1M、2M、3M
5	10 mM ヒスチジン	6.8	バイアル	5,25,40	2wk、1M

【０１９４】

バッチ１の製剤試験

ＰＦＳ安定性試験

図１３に示すように、４０℃の加速条件下では、ＳＡＲ４４５０８８は、ヒスチジン緩衝液中よりもリン酸カリウム緩衝液中でＨＭＷ種を形成する傾向が高かった。全体として、常温（２５℃）及び冷蔵保存（５℃）時には、試験を行った全てのｐＨ及び緩衝剤条件下でＳＡＲ４４５０８８は実質的に安定性を維持していた。ＢＤ　ｎｅｏｐａｋ　ｌｏｗ、ＢＤ　ｎｅｏｐａｋ　ｈｉｇｈ及びＯＭＰＩシリンジ内での保存に関しては、ＨＭＷ種の形成に有意差は認められなかった。ｐＨ７．２のヒスチジン緩衝剤では、ｐＨ６．７又は６．８のヒスチジン緩衝剤と比較して、Ｔ０及びその後の時点のＨＭＷ種形成に僅かな低下が認められた（図１３Ａ）。いずれの緩衝剤、ｐＨ又はＰＦＳも、安定性試験期間終了時に測定した抗体濃度（図１３Ｂ）又はｐＨ（図１３Ｃ）に明らかな影響を及ぼさなかった。全ての緩衝剤及び目標ｐＨで、時間及び温度に応じた濁度の全体的な増加が見られた。一方、試験を行った異なるｐＨ、緩衝剤又はシリンジの種類間で濁度に有意差は見られなかった（図１３Ｄ）。２５℃及び４０℃保存条件下では、全ての製剤でＰＳ８０が経時的にある程度劣化した。ヒスチジン含有製剤は、全てのｐＨ値でリン酸カリウム含有製剤よりもＰＳ８０の劣化が高かった（図１３Ｅ）。

【０１９５】

図１４に示すように、リン酸カリウム製剤をｐＨ７．０（Ｋ７．０）で４０℃において３ヶ月間保存したものを除いて、試験を行った全てのｐＨ値及び緩衝剤に関し、異なる温度で保存してもサブビジブル粒子形成の顕著な増加は起こらなかった。ＯＭＰＩ　ＰＦＳ

中での２μｍ粒子の形成は、その比較相手であるＢＤよりも高かった（図１４Ａ）。粒子径が≦１０μｍ及び≦２５μｍであるサブビジブル粒子の形成は、評価のばらつきによる少数の外れ値があったものの、ほぼ変わらなかった（図１４Ｂ～Ｃ）。

【０１９６】

バイアル安定性試験

図１５に示すように、４０℃の加速条件下では、ＳＡＲ４４５０８８は、リン酸カリウム緩衝液中の方がヒスチジン緩衝液中よりもＨＭＷ種を形成する傾向が高かった。全体として、常温（２５℃）及び冷蔵保存（５℃）時には、全てのｐＨ及び緩衝剤条件でＳＡＲ４４５０８８は実質的に安定性を維持していた。Ｈ７．２の緩衝剤を用いた場合、Ｈ６．７及びＨ６．８と比較して、Ｔ０及びその後の時点でＨＭＷ種の形成が僅かに低下したことが認められた（図１５Ａ）。いずれの緩衝剤もｐＨも、試験期間終了時に測定した抗体濃度（図１５Ｂ）又はｐＨ（図１５Ｃ）に明らかな影響を及ぼさなかった。全ての緩衝剤及び目標ｐＨ値で、時間及び温度に応じた濁度の全体的な上昇が認められた。但し、リン酸カリウム緩衝剤含有製剤の方が、ヒスチジン含有製剤よりも濁度の上昇が明白であった（図１５Ｄ）。２５℃及び４０℃の保存条件下では、全ての製剤で、ＰＳ８０が経時的に劣化したことが明らかであった。ヒスチジン含有製剤は、全てのｐＨで、リン酸カリウム含有製剤よりもＰＳ８０の劣化が高かった（図１５Ｅ）。同じ製剤をＰＦＳに入れた場合よりも、バイアルに入れた場合の方がＰＳ８０の劣化が高く、その理由はおそらく、バイアルのヘッドスペースが大きいことにある。

【０１９７】

図１６に示すように、試験を行った全てのｐＨ値及び緩衝剤に関し、異なる温度で保存しても、サブビジブル粒子形成の顕著な増加は認められなかった。≦２μｍ、≦１０μｍ及び≦２５μｍのサブビジブル粒子の形成は、評価のばらつきに起因する少数の外れ値があったものの、ほぼ変わらなかった（図１６Ａ～Ｃ）。

【０１９８】

凍結保存安定性試験

図１７に示すように、－８０℃及び－３０℃で凍結保存することにより、ＨＭＷ種形成が僅かに低下したことが観察された（図１７Ａ）。凍結保存は、保存期間終了時に測定した抗体濃度（図１７Ｂ）、ｐＨ（図１７Ｃ）、濁度（図１７Ｄ）及びサブビジブル粒子（図１７Ｅ）に観察可能な影響を与えなかった。ＳＡＲ４４５０８８は凍結保存で１２ヶ月まで安定であった。

【０１９９】

ペプチドマップ及びＢｉａｃｏｒｅ結合解析

図１８に示すように、試験を行った全ての緩衝剤及びｐＨ値で、温度及び時間に応じたホットスポットの修飾度合いの全体的な増加が観察された。具体的には、Ｄ３２異性化に関して、ヒスチジン緩衝剤を用いた製剤で、ｐＨ６．８で４０℃において３ヶ月間保存した場合の修飾度合いが１週間当たり約６％である一方、５℃で１２ヶ月間保存した場合の修飾度合いは、約３％であることが観察された。異なるｐＨ値及び緩衝剤の種類間で修飾度合いに有意差は認められなかった（図１８Ａ～Ｄ）。Ｋ７．０緩衝剤で、４０℃で２ヶ月間（２Ｍ－４０Ｃ）保存したＨＣ　Ｍ２５１酸化の程度が傾向外であったが、作業者のミスが原因のようである。Ｂｉａｃｏｒｅ解析から、ｐＨ６．８のヒスチジン緩衝液中のサンプルでは、２５℃で６ヶ月間及び５℃で１２ヶ月間保存した後もＳＡＲ４４５０８８が相対的活性を保持していることが示された。４０℃に３ヶ月間曝露したサンプルでは、薬効が僅かに低下したことが観察された。

【０２００】

総括

ＳＡＲ４４５０８８製剤は、リン酸カリウム緩衝液中の方がヒスチジン緩衝液中よりもＨＭＷ種を形成する傾向が高いことが示された。ＰＳ８０の劣化の程度は、リン酸カリウム緩衝剤を用いた場合の方が、ヒスチジン緩衝剤を用いた場合よりも低かった。しかしながら、ヒスチジン存在下でのＰＳ８０の劣化は、１０μＭのＤＴＰＡを用いることで有効

に緩和されるため、分子が凝集する傾向を主な理由として、ヒスチジンを緩衝剤として選択した。製剤の重要品質特性（ＣＱＡ）について、ｐＨ６．７～７．２の範囲のヒスチジン緩衝液中では有意差が見られなかった。ＯＭＰＩ　ＰＦＳ中で２μｍ粒子の形成が相対的に増加したことを除いて、それ以外で、ＢＤ　Ｎｅｏｐａｋ　Ｌｏｗ、ＢＤ　Ｎｅｏｐａｋ　Ｈｉｇｈ及びＯＭＰＩシリンジ間で比較した場合、ＣＱＡに有意差は見られなかった。ＯＭＰＩシリンジでは、≦１０μｍ及び≦２５μｍサブビジブル粒子数も高かったが、この粒子数はＵＳＰ規定の限度値（小容量容器ごとに１０μｍ粒子＜６０００個及び大容量容器ごとに２５μｍ粒子＜６００個）を下回っていた。

【０２０１】

バッチ２の製剤試験

ＰＦＳ安定性試験

図１９に示すように、経時的に且つ４０℃でＨＭＷ種が全体として増加することが観察された。５℃又は２５℃で起こるＨＭＷ種形成の度合いについて、ｐＨ６．４～７．１で有意差は見られなかった。５℃及び２５℃では、Ｈ６．４及びＨ６．８の製剤と比較すると、Ｈ７．１では、Ｔ０及びその後の時点でのＨＭＷ種の形成が僅かに少ないことが観察された（図１９Ａ）。ＬＭＷ種について、経時的に且つ４０℃で全体として増加することが観察された。５℃及び２５℃では、製剤のｐＨに応じたＬＭＷ種形成の傾向は認められなかった（図１９Ｂ）。保存期間終了時の抗体濃度（図１９Ｃ）及びｐＨ（図１９Ｄ）に関しては、製剤のｐＨによる影響は見られなかった。試験を行った全ての製剤に関し、時間及び温度に応じた濁度の全体的な増加が認められたが、異なるｐＨ間での有意差は認められなかった（図１９Ｅ）。全ての保存安定性試験条件下のいずれの試験製剤でも、観察されたＰＳ８０の劣化は、ごく僅かであった（図１９Ｆ）。チャージバリアント分析から、試験を行った全ての製剤において２５℃及び４０℃で酸性バリアントの生成が全体として増加し、それに対応して単量体及び塩基性バリアントが減少することが示された。ピーク分解能が低下したため、チャージバリアント分析は、４０℃で１ヶ月間保存したものまでのみ実施した。５℃では、試験を行った全ての条件について、チャージバリアントは、比較的変化しないままであった（図１９Ｇ）。

【０２０２】

図２０から分かるように、試験を行った全ての製剤において、２μｍのサブビジブル粒子は、それよりも大きい粒子よりも多く、これは、おそらくシリコーン油の存在に起因する。一方、サブビジブル粒子の発生が、異なる温度で保存することによって明らかに顕著に増加することはなかった。粒子径が≦２μｍ、≦１０μｍ及び≦２５μｍのサブビジブル粒子の出現は、乖離度の範囲内にある数個の外れ値があったが、製剤試験サンプル間でほぼ変化しなかった（図２０Ａ～Ｃ）。

【０２０３】

バイアル安定性試験

図２１に示すように、ＨＭＷ種が経時的に且つ及び４０℃で全体として増加することが観察された。５℃又は２５℃で起こるＨＭＷ種形成について、ｐＨ６．４～７．１で有意差は見られなかった。５℃及び２５℃では、Ｈ６．４及びＨ６．８の製剤と比較すると、Ｈ７．１では、Ｔ０及びその後の時点でのＨＭＷ種の形成が僅かに少ないことが観察された（図２１Ａ）。ＬＭＷ種について、経時的に且つ４０℃で全体として増加することが観察された。５℃及び２５℃では、製剤のｐＨに応じたＬＭＷ種形成の傾向は認められなかった（図２１Ｂ）。保存期間終了時の抗体濃度（図２１Ｃ）及びｐＨ（図２１Ｄ）に関しては、製剤のｐＨによる影響は見られなかった。試験を行った全ての製剤に関し、時間及び温度に応じた濁度の全体的な増加が認められたが、異なるｐＨ間での有意差は認められなかった（図２１Ｅ）。全ての保存安定性試験条件下のいずれの試験製剤でも、ＰＳ８０の大きい劣化は観察されなかった（図２１Ｆ）。ｃＩＥＦによるチャージバリアント分析から、試験を行った全ての製剤において２５℃及び４０℃で酸性バリアントの生成が全体として増加し、それに対応して単量体及び塩基性バリアントが減少することが示された。ピーク分解能が低下したため、チャージバリアント分析は、４０℃で１ヶ月間保存したも

のまでのみ実施した。５℃では、試験を行った全ての条件について、チャージバリアントは、比較的変化しないままであった（図２１Ｇ）。

【０２０４】

図２２に示すように、試験を行ったいずれの製剤も、異なる温度で保存することによってサブビジブル粒子形成が明らかに顕著に増加することはなかった。粒子径が≦２μｍ、≦１０μｍ及び≦２５μｍのサブビジブル粒子の出現は、評価のばらつきに起因する少数の外れ値があったものの、製剤試験サンプル間でほぼ変わらなかった（図２２Ａ～Ｃ）。

【０２０５】

凍結保存安定性試験

図２３に示すように、－８０℃及び－３０℃で凍結保存した場合のＨＭＷ種の形成は、試験を行った異なる製剤間で大きく変化しなかった（図２３Ａ）。－８０℃及び－３０℃で凍結保存した場合のＬＭＷ種の形成は、時間が経過しても同程度のままであった。－３０℃で保存したヒスチジン緩衝剤を含むｐＨ７．１（Ｈ７．１）の製剤サンプルのＬＭＷ種形成は傾向外であった。これは、評価のばらつきに起因するものであった（図２３Ｂ）。凍結保存は、保存期間終了時に測定した抗体濃度（図２３Ｃ）、ｐＨ（図２３Ｄ）、濁度（図２３Ｅ）及びサブビジブル粒子形成量（図２３Ｆ）に明らかな影響を及ぼさなかった。

【０２０６】

ペプチドマップ及びＢｉａｃｏｒｅ結合解析

図２４に示すように、試験を行った全ての緩衝剤及びｐＨでバイアル中及びＰＦＳ中において温度及び時間に応じたホットスポットの修飾度合いの全体的な増加が観察された。具体的には、４０℃におけるＤ３２異性化に関しては、ｐＨ６．８のヒスチジン緩衝液中の製剤（Ｈ６．８）で、修飾度合いが１週間当たり６％であることが観察された。異なるｐＨ値及び緩衝剤の種類間で修飾度合いに有意差は認められなかった（図２４Ａ～Ｄ）。Ｂｉａｃｏｒｅ解析から、ｐＨ６．８のヒスチジン緩衝液中のサンプルでは、２５℃及び５℃で６ヶ月間保存した後も、ＳＡＲ４４５０８８が相対的活性を保持していることが示された。４０℃に３ヶ月間曝露した全てのサンプルで、薬効が僅かに低下したことが観察された（図２４Ｅ）。

【０２０７】

総括

ｐＨが６．４～７．１であるＳＡＲ４５０８８試験製剤では、調査した全てのＣＱＡで有意差は見られなかった。ＰＦＳ及びバイアル内で凍結安定性に付した製剤サンプルは、試験期間（１２ヶ月間）を通して実質的に安定性を維持していた。

【０２０８】

バッチ３の製剤試験

ＰＦＳ安定性試験

図２５に示すように、ＨＭＷ種が経時的に且つ４０℃で全体として増加することが観察された。５℃又は２５℃で観察されるＨＭＷ種形成の度合いについて、ｐＨ６．４～７．１で有意差は見られなかった。５℃及び２５℃では、Ｈ６．４及びＨ６．８の製剤と比較すると、Ｈ７．１では、Ｔ０及びその後の時点でのＨＭＷ種の形成が僅かに少ないことが観察された（図２５Ａ）。試験を行ったｐＨ間で、ＬＭＷ種形成の度合いに明確な差は認められなかった（図２５Ｂ）。製剤のｐＨは、保存期間終了時に測定した濃度（図２５Ｃ）又はｐＨ（図２５Ｄ）に観察可能な影響を及ぼさなかった。試験を行った全ての製剤に関し、時間及び温度に応じた濁度の全体的な増加が認められたが、異なるｐＨ間での有意差は認められなかった（図２５Ｅ）。全ての保存安定性試験条件下のいずれの試験製剤でも、観察されたＰＳ８０の劣化は、ごく僅かであった（図２５Ｆ）。最後に、試験を行った全ての製剤で、２μｍのサブビジブル粒子数が他の粒子径の粒子数よりも多かった。しかしながら、５℃及び２５℃で保存した場合、サブビジブル粒子の濃度の明らかな増加は見られなかった。４０℃では、全ての製剤でサブビジブル粒子の経時的な増加が観察された（図２５Ｇ）。試験を行ったｐＨ値間では、サブビジブル粒子の傾向に大きい差は見ら

れなかった。
【０２０９】
バイアル安定性試験
図２６に示すように、ＨＭＷ種が経時的に且つ４０℃で全体として増加することが観察された。５℃又は２５℃で観察されるＨＭＷ種形成の度合いについて、ｐＨ６．４～７．１で有意差は見られなかった。５℃及び２５℃では、Ｈ６．４及びＨ６．８の製剤と比較すると、Ｈ７．１では、Ｔ０及びその後の時点でのＨＭＷ種の形成が僅かに少ないことが観察された（図２６Ａ）。試験を行ったｐＨ間で、ＬＭＷ種形成の度合いに明確な差は認められなかった（図２６Ｂ）。製剤のｐＨは、保存期間終了時に測定した濃度（図２６Ｃ）又はｐＨ（図２６Ｄ）に観察可能な影響を及ぼさなかった。試験を行った全ての製剤に関し、時間及び温度に応じた濁度の全体的な増加が認められたが、異なるｐＨ間での有意差は認められなかった（図２６Ｅ）。全ての保存安定性試験条件下のいずれの試験製剤でも、観察されたＰＳ８０の劣化は、ごく僅かであった（図２６Ｆ）。最後に、いずれの試験製剤でも、異なる温度で保存することによってサブビジブル粒子形成の度合いが明らかに増加することはかった。粒子径が≦２μｍ、≦１０μｍ及び≦２５μｍであるサブビジブル粒子形成の度合いは、作業者のミスに起因する少数の外れ値があったものの、ほぼ変わらなかった（図２６Ｇ）。
【０２１０】
ペプチドマップ及びＢｉａｃｏｒｅ結合解析
図２７に示すように、試験を行った全ての緩衝剤及びｐＨ値で、温度及び時間に応じたホットスポットの修飾度合いの全体的な増加が観察された。具体的には、４０℃におけるＤ３２異性化に関しては、ｐＨ６．８のヒスチジン緩衝液中の製剤（Ｈ６．８）で、修飾度合いが１週間当たり６％であることが観察された。異なるｐＨ値及び緩衝剤の種類間で修飾度合いに有意差は認められなかった（図２７Ａ～Ｄ）。Ｂｉａｃｏｒｅ解析から、ｐＨ６．８のヒスチジン緩衝液中のサンプルでは、２５℃及び５℃で３ヶ月間保存した後も、ＳＡＲ４４５０８８が相対的活性を保持していることが示された。４０℃に３ヶ月間曝露した全てのサンプルで、薬効が僅かに低下したことが観察された（図２７Ｅ）。
【０２１１】
総括
ｐＨが６．４～７．１であるＳＡＲ４４５０８８試験製剤では、調査した全てのＣＱＡで有意差は見られなかった。ＰＦＳ及びバイアル内の製剤サンプルは、試験期間（６ヶ月間）を通して実質的に安定性を維持していた。
【０２１２】
バッチ４の製剤試験
バイアル安定性試験
図２８に示すように、ＨＭＷ種が経時的に且つ４０℃で全体として増加することが観察されたが、先のバッチと比較するとその程度は小さかった。５℃又は２５℃で観察されるＨＭＷ種形成の度合いについて、ｐＨ６．４～７．１で有意差は見られなかった。５℃及び２５℃では、ｐＨ６．４及びｐＨ６．８の製剤と比較すると、ｐＨ７．１ではＴ０及びその後の時点のＨＭＷ種形成が僅かに少ないことが観察された（図２８Ａ）。５℃及び２５℃では、試験を行ったｐＨ間でＬＭＷ種形成の度合いに明確な差は認められなかったが、４０℃では経時的に僅かに増加したことが観察された（図２８Ｂ）。製剤のｐＨは、保存期間終了時に測定した濃度（図２８Ｃ）又はｐＨ（図２８Ｄ）に観察可能な影響を及ぼさなかった。試験を行った全ての製剤に関し、時間及び温度に応じた濁度の全体的な増加が認められたが、異なるｐＨ間での有意差は認められなかった（図２８Ｅ）。全ての保存安定性試験条件下のいずれの試験製剤でも、観察されたＰＳ８０の劣化は、ごく僅かであった（図２８Ｆ）。最後に、いずれの試験製剤でも、異なる温度で保存することによるサブビジブル粒子の濃度の明らかな増加は見られなかった。粒子径が≦２μｍ、≦１０μｍ及び≦２５μｍであるサブビジブル粒子形成の度合いは、評価のばらつきに起因する少数の外れ値があったものの、ほぼ変わらなかった（図２８Ｇ）。

【０２１３】
ペプチドマップ及びＢｉａｃｏｒｅ結合解析
図２９に示すように、試験を行った全ての緩衝剤及びｐＨ値で、温度及び時間に応じたホットスポットの修飾度合いの全体的な増加が観察された。具体的には、４０℃におけるＤ３２異性化に関しては、ｐＨ６．８のヒスチジン緩衝液中の製剤（Ｈ６．８）で、修飾度合いが１週間当たり１０％であることが観察された。異なるｐＨ値及び緩衝剤の種類間で修飾度合いに有意差は認められなかった（図２９Ａ～Ｄ）。Ｂｉａｃｏｒｅ解析から、ｐＨ６．８のヒスチジン緩衝液中のサンプルでは、１ヶ月間保存した後もＳＡＲ４４５０８８が相対的活性を保持していることが示された（図２９Ｅ）。
【０２１４】
総括
ｐＨが６．４～７．１であるＳＡＲ４４５０８８試験製剤では、試験期間（３ヶ月間）を通して、調査した全てのＣＱＡで有意差は見られなかった。
【０２１５】
バッチ５の製剤試験
図３０に示すように、経時的に且つ４０℃でＨＭＷ種形成の度合いが僅かに増加することが観察されたが、先のバッチと比較するとその程度は小さかった（図３０Ａ）。ＬＭＷ種の形成は、４０℃で経時的に僅かに増加することが観察された（図３０Ｂ）。製剤のｐＨは、保存期間終了時に測定した濃度（図３０Ｃ）又はｐＨ（図３０Ｄ）に観察可能な影響を及ぼさなかった。全ての試験製剤で、時間及び温度に応じた濁度の全体的な増加が見られた（図３０Ｅ）。いずれの保存安定性条件でも、観察されたＰＳ８０の劣化は、ごく僅かであった（図３０Ｆ）。最後に、異なる温度で保存することによってサブビジブル粒子の程度が明らかに増加することはなかった。粒子径が≦２μｍ、≦１０μｍ及び≦２５μｍのサブビジブル粒子の濃度はほぼ変わらなかった（図３０Ｇ）。
【０２１６】
実施例７．頑健性研究
異なるバッチのＳＡＲ４４５０８８を使用したＳＡＲ４４５０８８製剤に、表５に記載する様々な物理化学的ストレスを与えた。
【０２１７】
【表５】

表 5.頑健性試験のための試験条件

試験	手法
リストアクション振盪(バイアル)	サンプルを入れたバイアルをリストアクションシェイカーに 1 時間、3 時間、及び 6 時間かけた。
リストアクション振盪(PFS)	サンプルを入れた PFS をリストアクションシェイカーに 1 時間、3 時間、及び 6 時間かけた。
凍結融解サイクル	サンプルを-80℃～室温の 5 回の凍結融解サイクルに付した。
光安定性	サンプルを室温及び環境光下の棚で 1 日間、3 日間、7 日間、及び 14 日間保持した。対照として、光から保護した(アルミ箔で覆った)サンプルを使用した。

【０２１８】

リストアクション振盪（バイアル）
図３１に示すように、異なるバッチのＨＭＷ種の出発値は様々であったが、バイアル中のリストアクション振盪がＨＭＷ種形成の度合いに有意な影響を及ぼすことはなかった（図３１Ａ）。リストアクション振盪は、ＬＭＷ種形成（図３１Ｂ）、濁度（図３１Ｃ）又はチャージバリアント形成（図３１Ｄ）に観察可能な影響を及ぼさなかった。サブビジブル粒子分析から、出発時のサブビジブル粒子はバッチ間で異なっていたが、バイアル中でリストアクション振盪しても、≦２μｍ、≦１０μｍ及び≦２５μｍのサブビジブル粒子形成が増加する傾向はないことが示された（図３１Ｅ）。
【０２１９】
リストアクション振盪（ＰＦＳ）
図３２に示すように、異なるバッチのＨＭＷ種の出発値は様々であったが、ＰＦＳ中のリストアクション振盪がＨＭＷ種形成に有意な影響を及ぼすことはなかった（図３２Ａ）。リストアクション振盪は、ＬＭＷ種形成（図３２Ｂ）、濁度（図３２Ｃ）又はチャージバリアント形成（図３２Ｄ）に観察可能な影響を及ぼさなかった。サブビジブル粒子分析から、開始時のサブビジブル粒子は、バッチ間で異なり、バイアルと比較するとその差が大きかったが、ＰＦＳ中でリストアクション振盪しても、≦２μｍ、≦１０μｍ及び≦２５μｍのサブビジブル粒子形成が増大する傾向はないことが示された（図３２Ｅ）。
【０２２０】
凍結融解サイクル
図３３に示すように、異なるバッチのＨＭＷ種の出発値は様々であったが、凍結融解はＨＭＷ種形成の度合いに有意な影響を及ぼさなかった（図３３Ａ）。凍結融解は、保存期間終了時に測定した製剤のＬＭＷ種形成（図３３Ｂ）、濁度（図３３Ｃ）、濃度（図３３Ｄ）又はｐＨ（図３３Ｅ）に観察可能な影響を及ぼさなかった。サブビジブル粒子分析から、凍結融解サイクルを繰り返すことにより、≦２μｍ、≦１０μｍ及び≦２５μｍの粒子形成が僅かに増加する傾向が示されたが、容器当たりの粒子数はＵＳＰの規定範囲（小量容器当たり１０μｍ粒子＜６０００個及び小量容器当たり２５μｍ粒子＜６００個）内に十分に留まっていた（図３３Ｆ）。
【０２２１】
光安定性試験
図３４に示すように、常温及び光曝露が長くなると、アルミ箔で覆った対照サンプルと比較して、ＨＭＷ種の形成が僅かに増加することが観察された（図３４Ａ）。光曝露は、保存期間終了時に測定した製剤のＬＭＷ種形成（図３４Ｂ）、濁度（図３４Ｃ）、濃度（図３４Ｄ）又はｐＨ（図３４Ｅ）に観察可能な影響を及ぼさなかった。いずれのサンプルでも、ＰＳ８０の劣化は観察されなかった（図３４Ｆ）。環境光に最長１４日間曝露しても、チャージバリアント形成に有意な変化は見られなかった（図３４Ｇ）。全ペプチドマップ解析は、Ｄ３２異性化、ＶＳＮＫ脱アミド化及びＰＥＮＮＹＫ脱アミド化が全体的に増加したことを示しており、覆いで保護された対照サンプルも含まれていることから、これらは光曝露の直接の結果ではないことを示唆している。但し、Ｍ２５１酸化は、光曝露により、覆いで保護された対照よりも増加していた。この影響は、予想されたものであった（図３４Ｈ）。サブビジブル粒子形成分析から、環境光曝露は、≦２μｍ、≦１０μｍ及び≦２５μｍのサブビジブル粒子にほとんど影響しないことが示された（図３４Ｉ）。
【０２２２】
総括
ＳＡＲ４４５０８８製剤は、バイアル及びＰＦＳ内でのリストアクション振盪、凍結融解サイクル並びに１４日間の環境光曝露による物理化学的ストレスに対し頑健性を有することが示された。頑健性は、異なるバッチにわたって且つ６．４～７．１のｐＨ値間で観察された。
【０２２３】
実施例８．例示的な液体製剤
本明細書に記載した製剤の特性評価試験により、ＰＳ８０の適切な濃度を特定し、キレ

ート剤の最適な種類及び濃度を特定し、最適なｐＨを中心としてＤＰに安定性を付与すると共に物理化学的ストレスに対するＤＰの頑健性を支援する適切な緩衝剤及びｐＨ値を特定し、Ｄ３２異性化を管理することに加えて、スクロースを３％添加する効果を評価した。

【０２２４】

具体的には、ｐＨを６．８とより高くし、製剤にアルギニン塩酸塩を含有させることにより、ＳＡＲ４４５０８８のＬＣ　ＣＤＲ１におけるＤ３２異性化率が低下した。このような最適化された製剤により、冷蔵、常温及び加速保存条件下で試験を行った異なるＳＡＲ４４５０８８バッチにわたり、異性化に対する耐性が付与された。

【０２２５】

異なる濃度のＰＳ８０を含有する製剤の、機械的ストレス、臨床を模擬した希釈及び短期間の光曝露に対する耐性を評価することにより、最適なＰＳ８０濃度を決定した。これらの試験から、６００ｐｐｍ（０．０６％）のＰＳ８０が、せん断、ＩＶ希釈及び光曝露の影響からＳＡＲ４４５０８８を保護するのに最適な界面活性剤濃度であると特定された。

【０２２６】

様々な原薬バッチの金属イオン含有量がバッチ間で変動し、１０μＭのＥＤＴＡを含有する製剤は、異なるバッチ全体にわたるＰＳ８０の劣化を軽減する能力がないため、ＰＳ８０の劣化リスクを軽減するための最適なキレート剤として、濃度１０μＭのＤＴＰＡを選択した。ＤＴＰＡはＰＳ８０の劣化（酸化）の防止、ＨＭＷ種形成の低減及び製品溶液の着色を回避するのにより効果が高く、このことは、１０μＭのＥＤＴＡを含む製剤又はキレート剤を使用しない製剤で観察された（図８Ａ、８Ｂ、８Ｄ、９、１０Ａ、１０Ｂ及び１０Ｃを参照されたい）。

【０２２７】

ヒスチジン緩衝液及びリン酸塩緩衝液中のＳＡＲ４４５０８８製剤の直接比較では、ｐＨ６．８のヒスチジン緩衝液が、加速安定性試験条件下で凝集傾向を低下させる最適な能力を有することが示された。

【０２２８】

安定性試験から、スクロースを添加してもタンパク質の安定性に悪影響は及ぼされず、凍結融解サイクルを繰り返す間に起こる可能性がある凝集に対する耐性が付与されることが示された。

【０２２９】

異なるＰＦＳを比較したところ、類似した製品プロファイルを示した。バイアル及びＰＦＳ中のＤＰ安定性試験を６．４～７．１のｐＨ値で冷蔵、常温、加速及び冷凍条件下において実施した。ＰＦＳは、このｐＨ範囲では、異なるバッチにわたり許容される製品プロファイルを示した。すなわち、各場合にＨＭＷ種の傾向が全体的に制御され、ＰＳ８０の酸化が軽減され、且つ分子特異的なＤ３２異性化が制御されていた。

【０２３０】

本明細書に記載した分析から、１５０ｍｇ／ｍＬの液体ＤＰのみならず１５０ｍｇ／ｍＬの凍結ＦＤＳの安定化にも最適であることが示された例示的なＳＡＲ４４５０８８液体製剤は、ヒスチジン１０ｍＭ、アルギニンＨＣｌ　１５０ｍＭ、スクロース３％（ｗ／ｖ）、ＤＴＰＡ１０μＭ、ＰＳ８０　０．０６％（ｗ／ｖ）であり、ｐＨが６．８±０．３である。

【０２３１】

実施例９．製剤の構成要素

ＳＡＲ４４５０８８ＤＰは、ＳＡＲ４４５０８８、Ｌ－ヒスチジン、Ｌ－ヒスチジン塩酸塩一水和物、Ｌ－アルギニン塩酸塩、スクロース、ＤＴＰＡ及びポリソルベート８０から構成することができる。これらの医薬品添加物は、非経口投与後の耐容性が良いことが知られており、水溶性である。例示的なＤＰ組成物及び容器の閉鎖具の詳細を以下の表６にまとめる。

【０２３２】
【表６】

表 6.例示的な SAR445088 DP の構成要素

品名	含有量/バイアル	詳細	含有量/PFS	詳細
SAR445088	1200 mg	-	300 mg	-
L-ヒスチジン	11.52 mg	-	2.88 mg	-
L－ヒスチジン塩酸塩一水和物	1.2 mg		0.30 mg	
L-アルギニン塩酸塩	252.8 mg		63.2 mg	
スクロース	240 mg	-	60 mg	-
DTPA	0.00003 mg		0.000008 mg	
ポリソルベート 80	4.8 mg	-	1.2 mg	-
容器	ガラスバイアル	Schott タイプ I ガラス製バイアル (10R) トップライン品質	ガラスシリンジ	2.25 mL OMPI シリンジ
閉鎖具	アルミニウムキャップ付きエラストマー栓	West 20 mm flurotec コーティング付きクロロブチル フリップオフキャップを有するフランジ付きアルミニウムキャップ	エラストマー栓	1-3 mL シリンジ用 Novapure ゴム栓

【０２３３】
本明細書に開示する全ての参考文献、特許及び特許出願は、それぞれが引用される主題に関して参照により本明細書に援用され、場合により文献全体が包含され得る。
【０２３４】
本明細書では、本明細書及び特許請求の範囲に使用する不定冠詞「１つの（ａ）」及び「１つの（ａｎ）」は、そうでないことが明確に示されていない限り、「少なくとも１つ」を意味すると理解すべきである。
【０２３５】
本明細書で特許請求される２つ以上のステップ又は行為を含む任意の方法では、この方法のステップ又は行為の順序は、そうでないことが明確に示されていない限り、必ずしも記載されている方法のステップ又は行為の順序に限定されないことも理解すべきである。
【０２３６】

特許請求の範囲及び上記の本明細書では、「含む」、「包含する」、「保有する」、「有する」、「含有する」、「伴う」、「保持する」及び「から構成される」などの全ての移行句は、オープンエンドであり、すなわち、含むが、限定されないことを意味すると理解されるべきである。移行句「からなる」及び「から本質的になる」のみが、米国特許庁特許審査手続マニュアル第２１１１．０３節に記載されるように、それぞれクローズド又はセミクローズドの移行句であるものとする。

【０２３７】

数値に先行する「約」及び「実質的に」という用語は、記載した数値の±１０％を意味する。

【０２３８】

値の範囲が示される場合、その範囲間にある、上限の境界値及び下限の境界値を含む各値がその中に具体的に意図され、記載される。

【図面】

【図１】

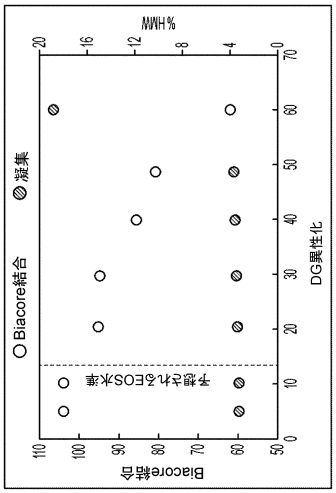


図1

【図２Ａ】

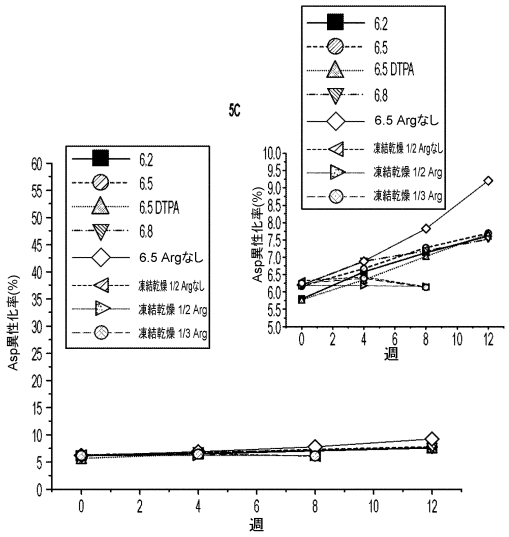


図2A

【図２Ｂ－２Ｃ】

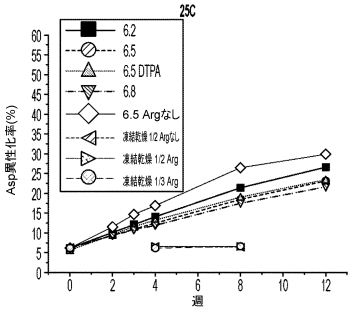


図2B

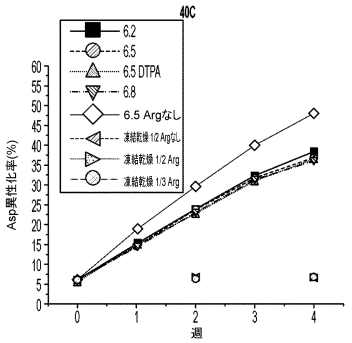


図2C

【図２Ｄ】

D32G	40℃における1週間当たりの異性化率(%)	25℃における1ヶ月間当たりの異性化率(%)	5℃における1ヶ月間当たりの異性化率(%)
pH6.2	8.2	7.0	0.6
pH6.5	7.7	5.7	0.5
pH6.8	7.5	5.2	0.4
pH6.5 Argなし	10.5	8.0	1.0
凍結乾燥2	0.2	0.3	0.0

図2D

【図３Ａ】

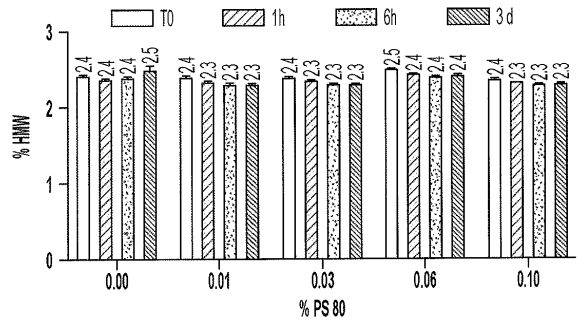


FIG. 3A

【図３Ｂ－３Ｃ】

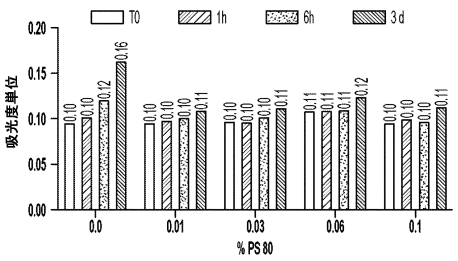


図3B

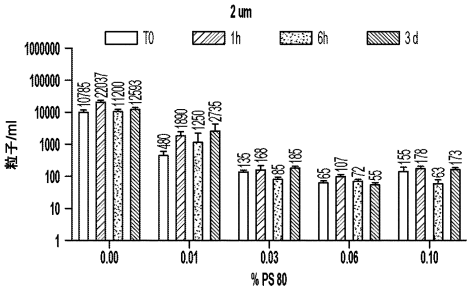


図3C

【図３Ｄ－３Ｅ】

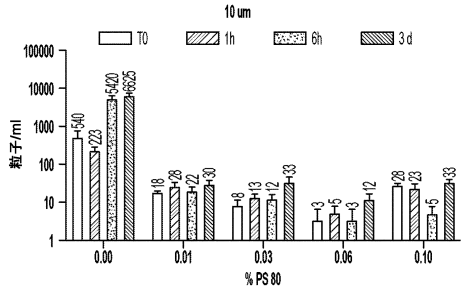


図3D

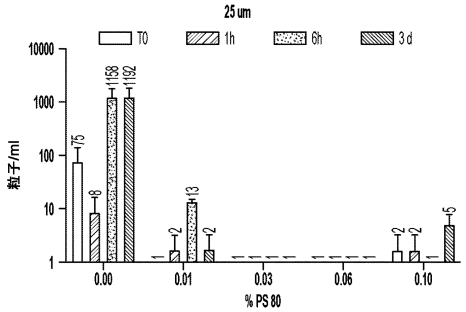


図3E

【図４Ａ－４Ｂ】

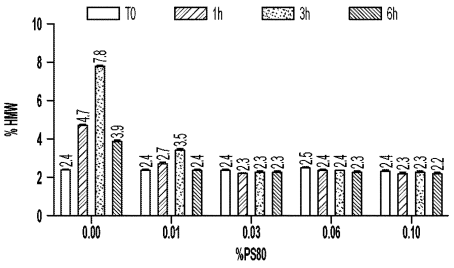


図4A

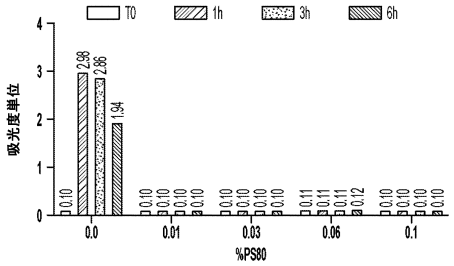


図4B

【図４Ｃ－４Ｄ】

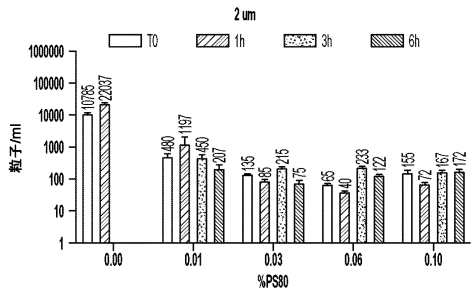


図4C

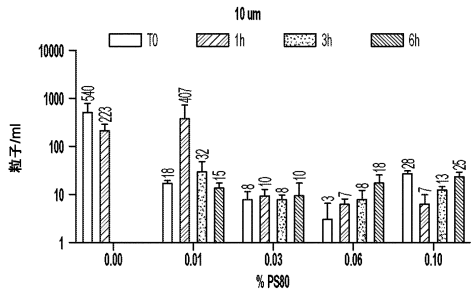


図4D

【図４Ｅ】

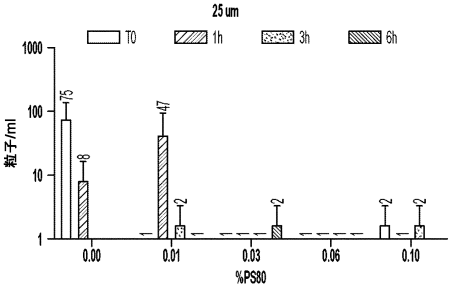


図4E

【図５Ａ】

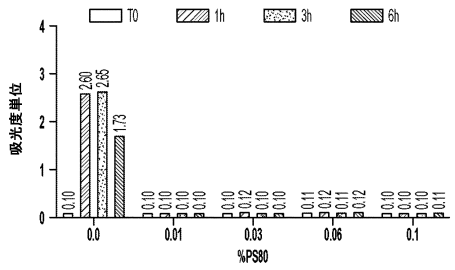


図5A

【図５Ｂ】

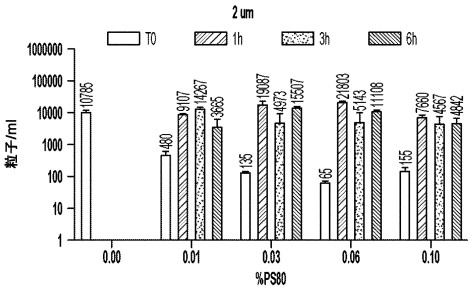


図5B

【図５Ｃ－５Ｄ】

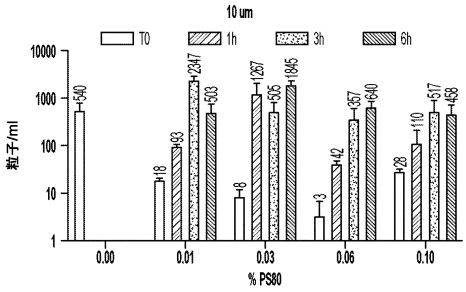


図5C

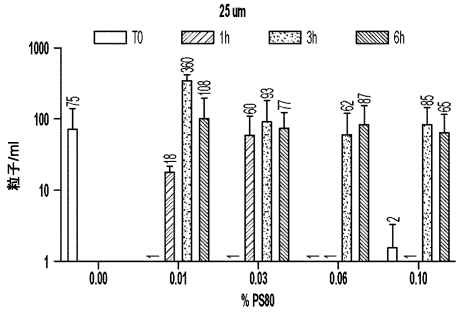


図5D

【図６Ａ－６Ｂ】

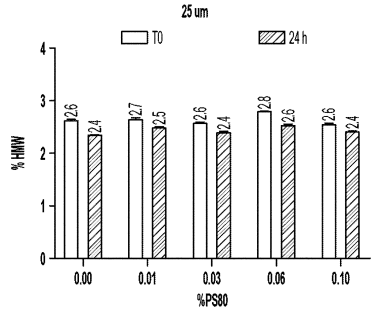


図6A

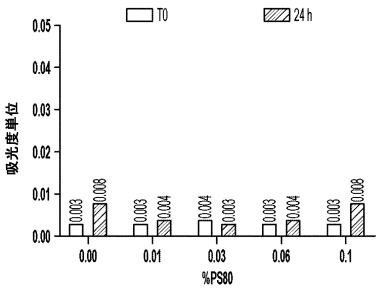


図6B

【図６Ｃ－６Ｄ】

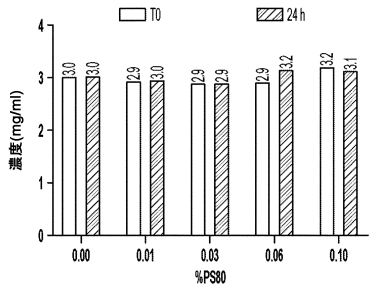


図6C

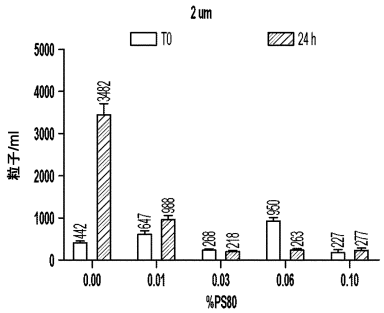


図6D

【図６Ｅ】

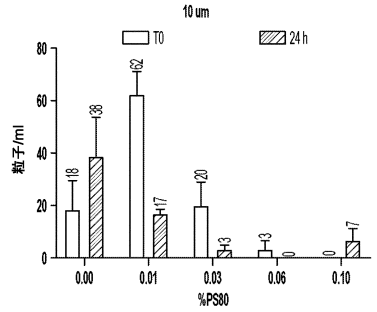


図6E

【図６Ｆ】

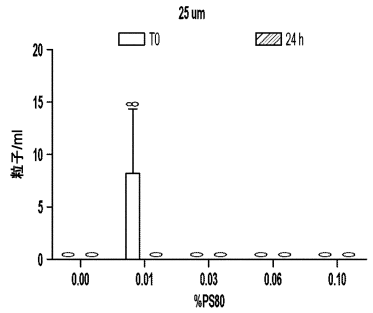


図6F

【図７Ａ】

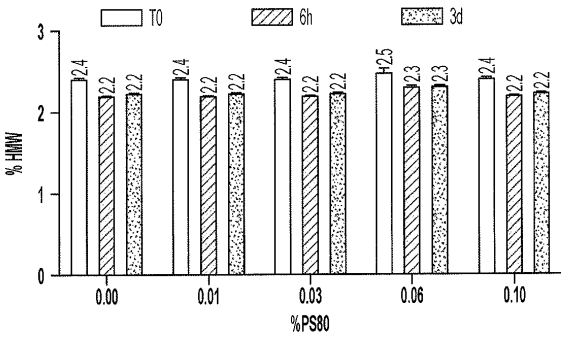


FIG. 7A

【図７Ｂ－７Ｃ】

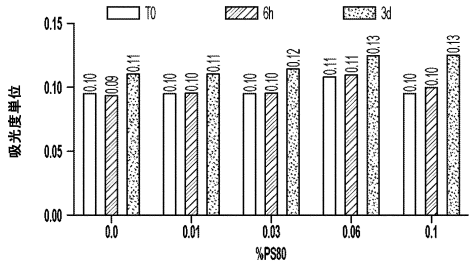


図7B

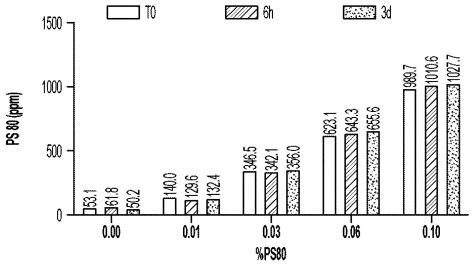


図7C

【図７Ｄ】

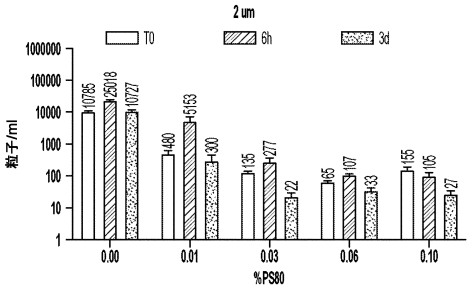


図7D

【図７Ｅ－７Ｆ】

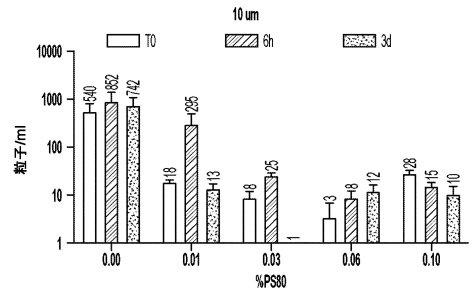


図7E

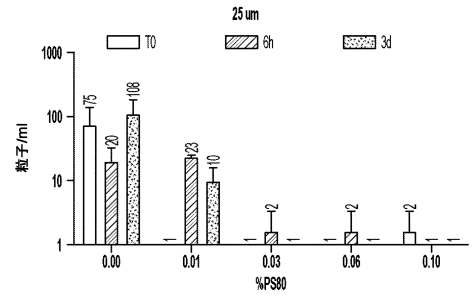


図7F

【図８Ａ】

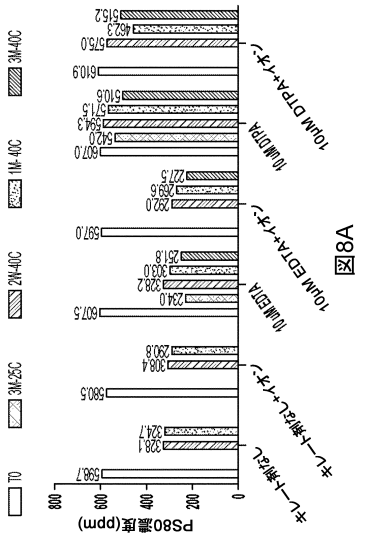


図8A

【図８Ｂ】

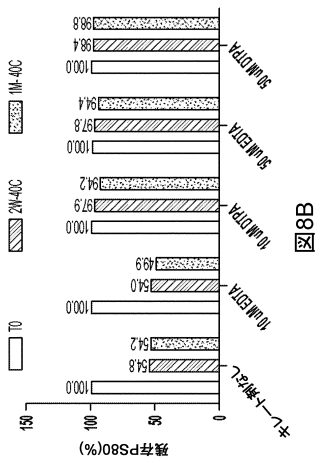


図8B

【図８Ｃ】

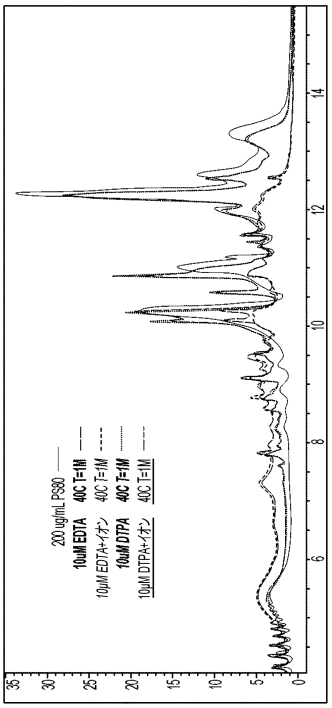


図8C

【図８Ｄ】

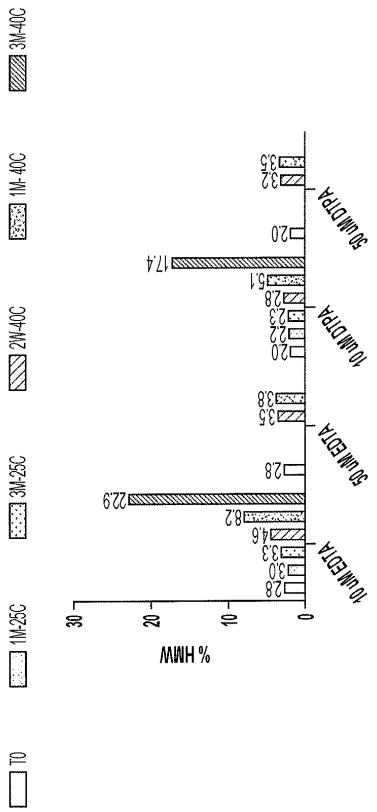


FIG. 8D

【図８Ｅ】

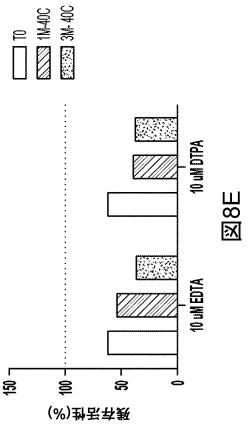


図8E

【図９】

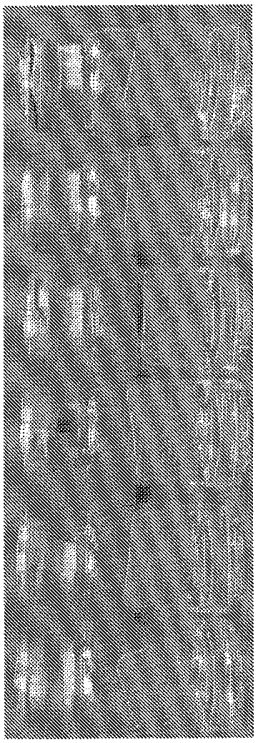


FIG. 9

【図１０Ａ】

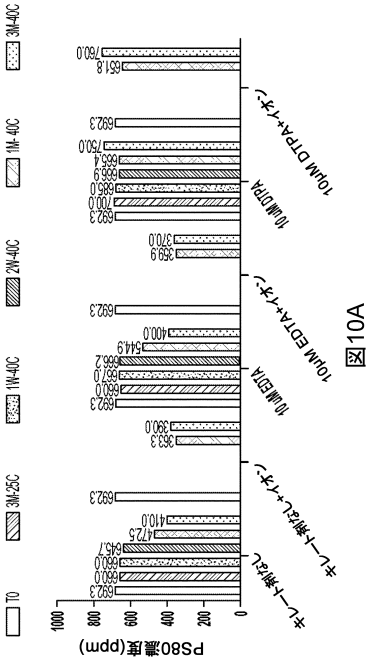


図10A

【図１０Ｂ】

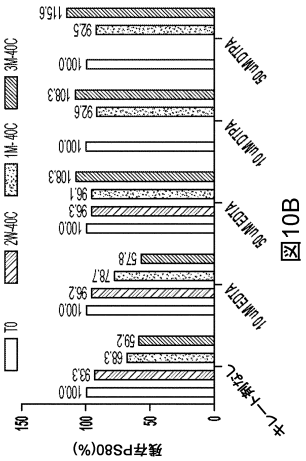


図10B

【図１０Ｃ】

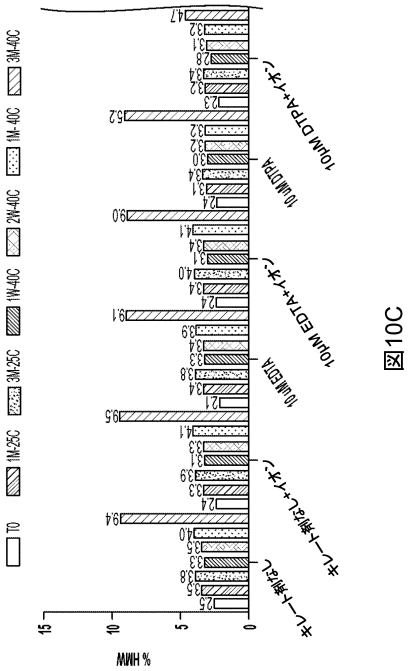


図10C

【図１０Ｃ－１】

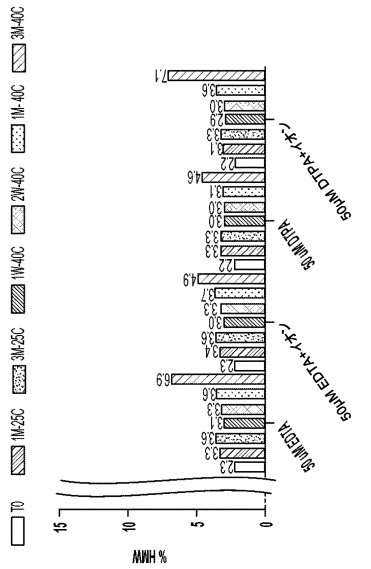


図10C
続き

【図１０Ｄ】

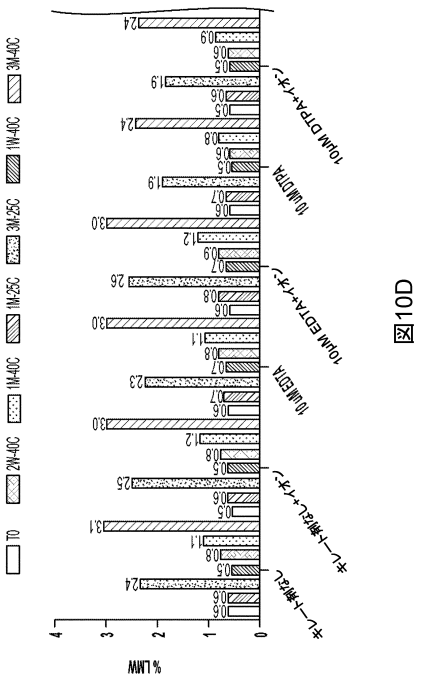


図10D

【図１０Ｄ－１】

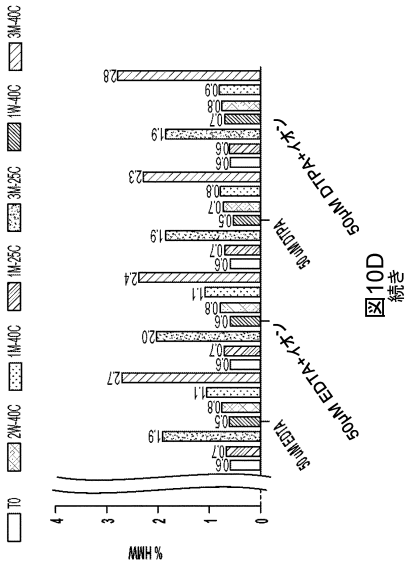


図10D
続き

【図１０Ｅ】

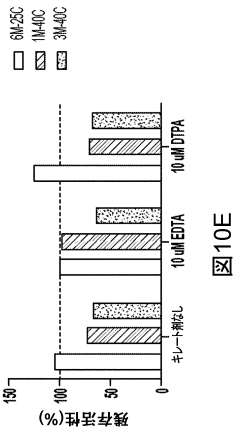


図10E

【図１１Ａ】

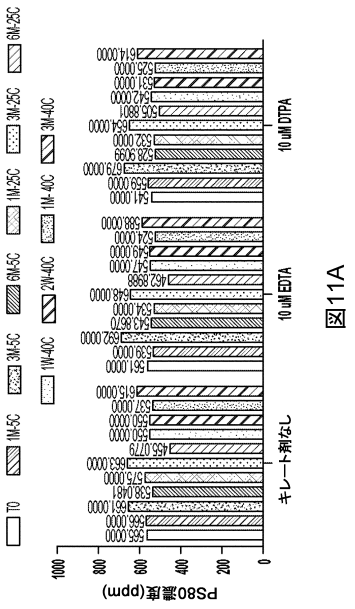


図11A

【図１１Ｂ】

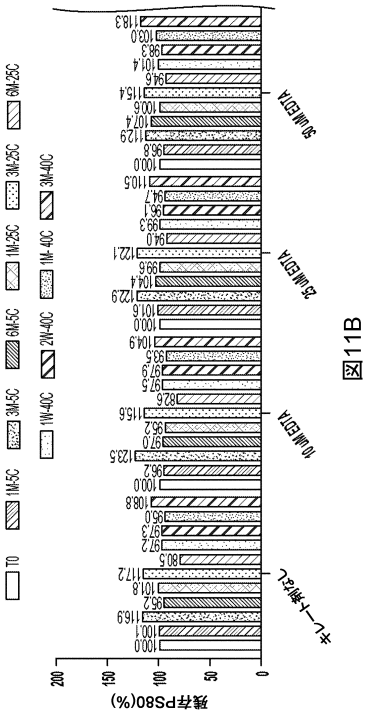


図11B

【図１１Ｂ－１】

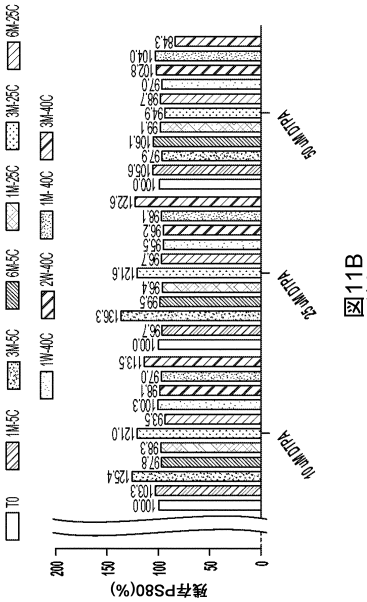


図11B
続き

【図１１Ｃ】

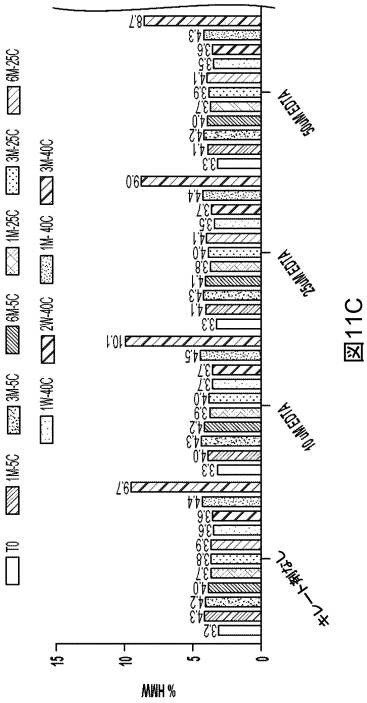


図11C

【図１１Ｃ－１】

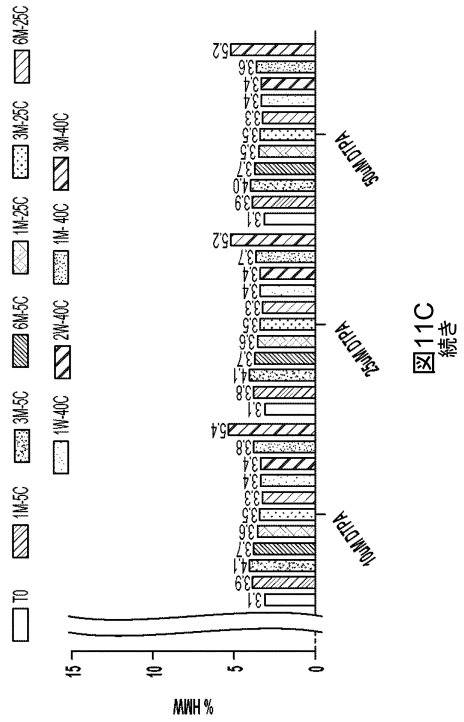


図11C
続き

【図１１Ｄ】

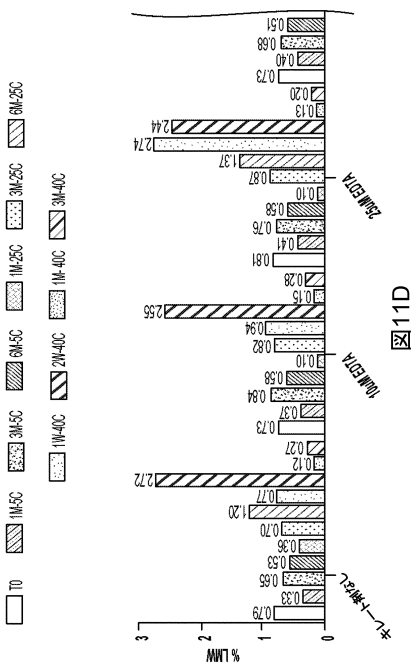


図11D

【図１１Ｄ－１】

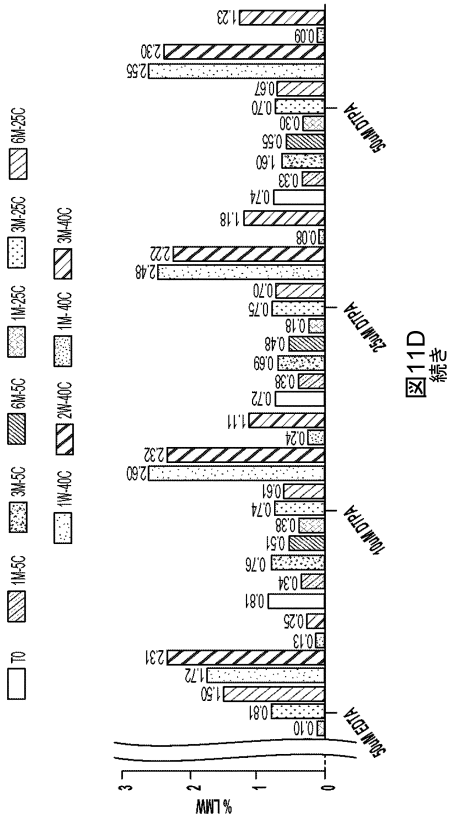


図11D
続き

【図１１Ｅ】

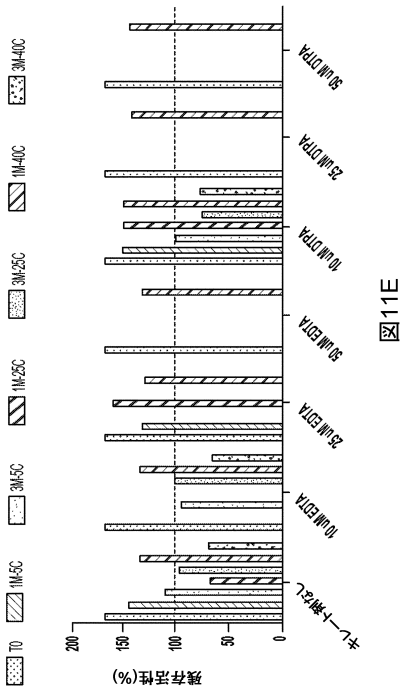


図11E

【図１２Ａ】

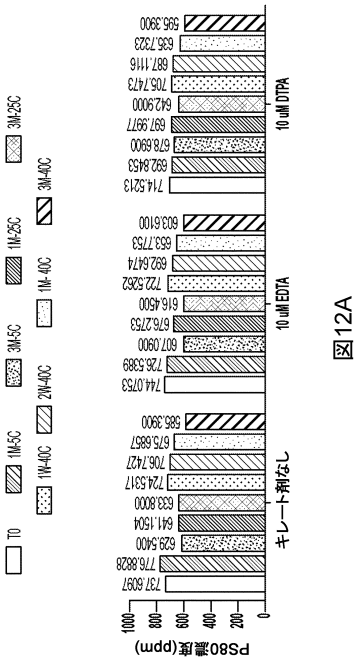


図12A

【図１２Ｂ】

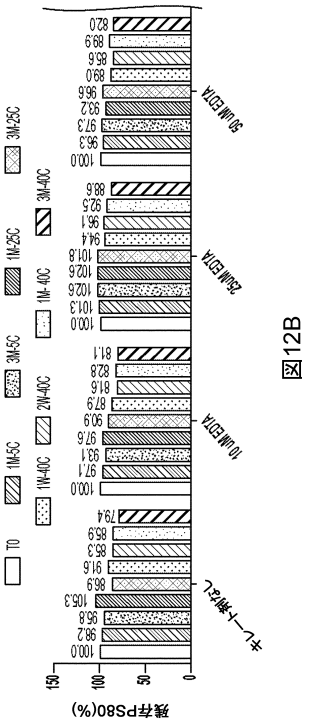


図12B

【図１２Ｂ－１】

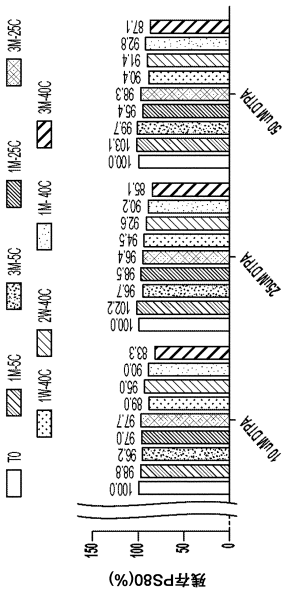


図12B
続き

【図１２Ｃ】

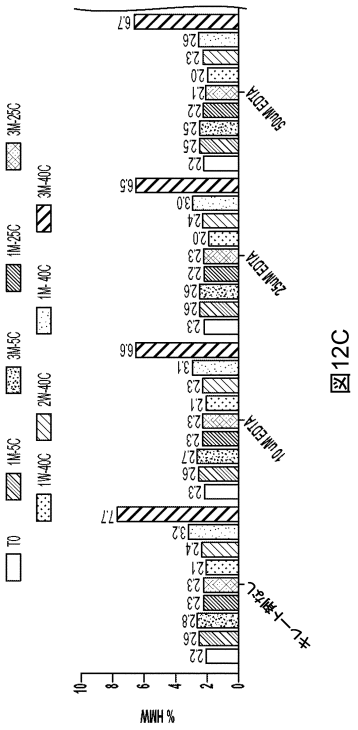


図12C

【図１２Ｃ－１】

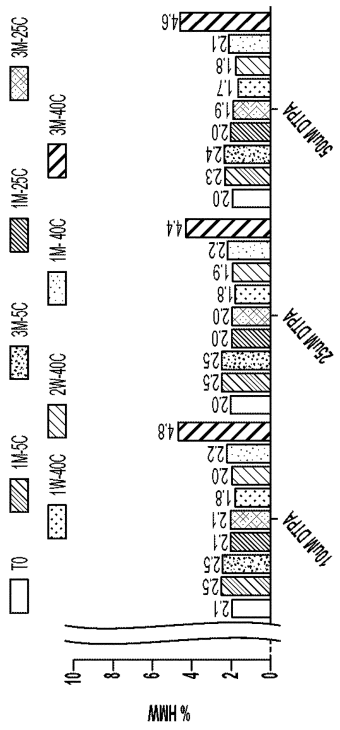


図12C
続き

【図１２Ｄ】

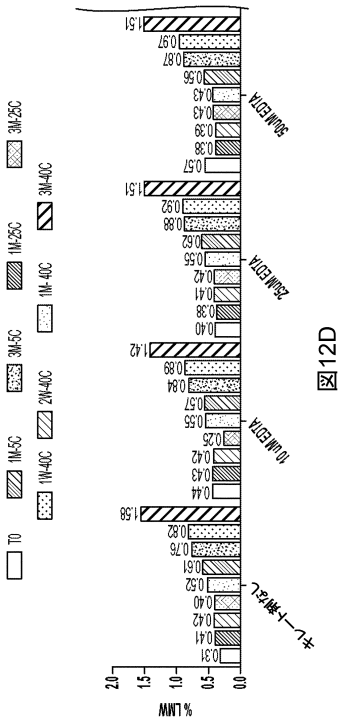


図12D

【図１２Ｄ－１】

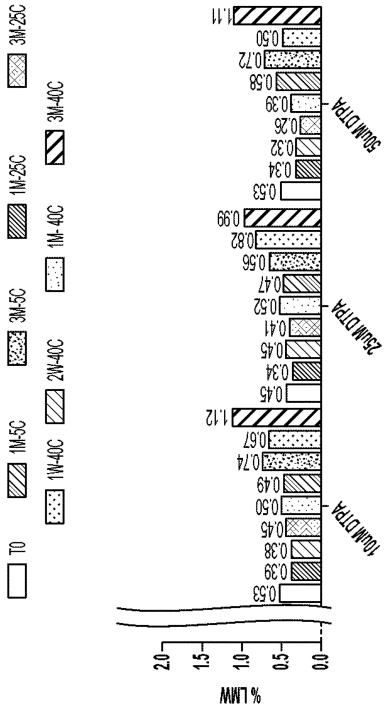


図12D
続き

【図１２Ｅ】

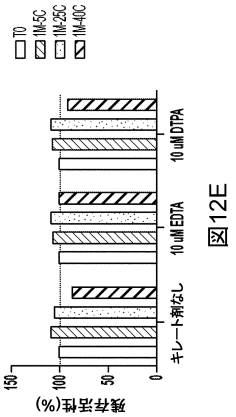


図12E

【図１３Ａ】

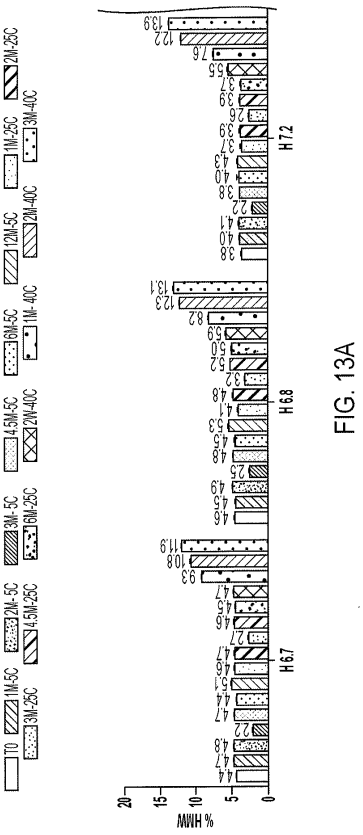


FIG. 13A

【図１３Ａ－１】

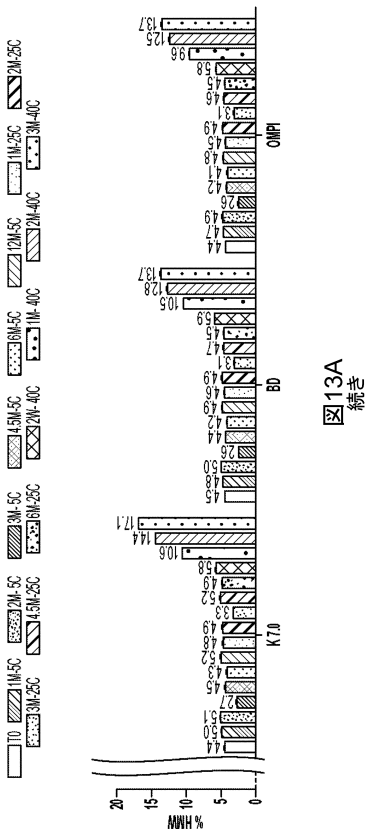


図13A
続き

【図１３Ｂ】

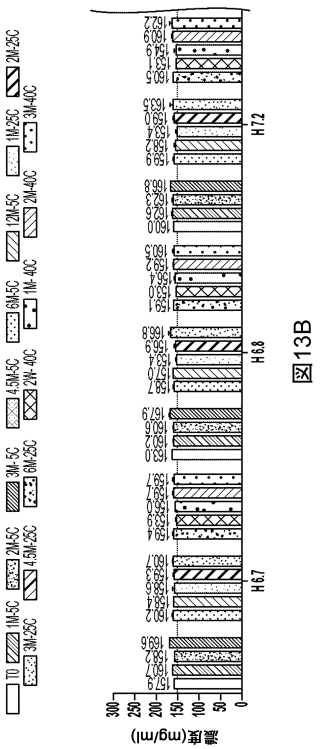


図13B

【図１３Ｂ－１】

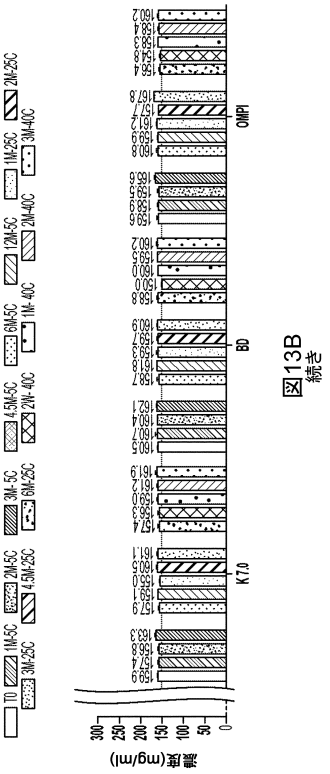


図13B
続き

【図１３Ｃ】

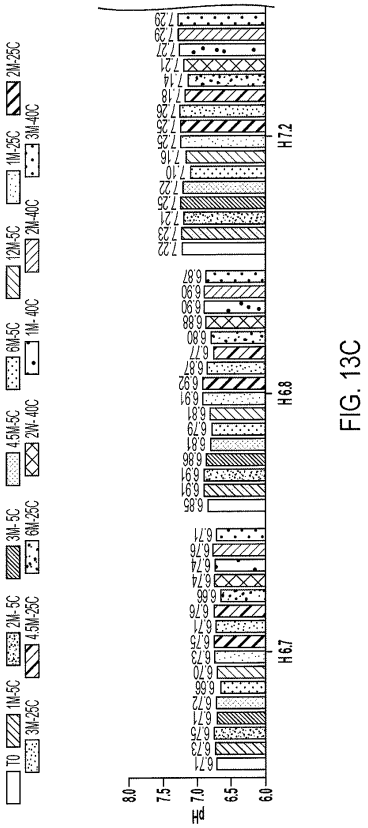


FIG. 13C

【図１３Ｃ－１】

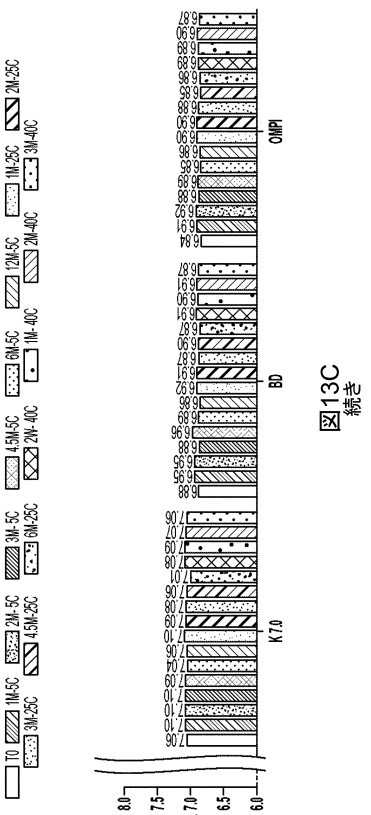


図13C
続き

【図１３Ｄ】

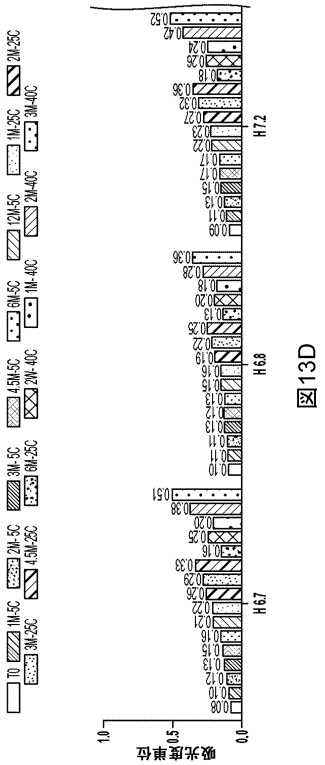


図13D

【図１３Ｄ－１】

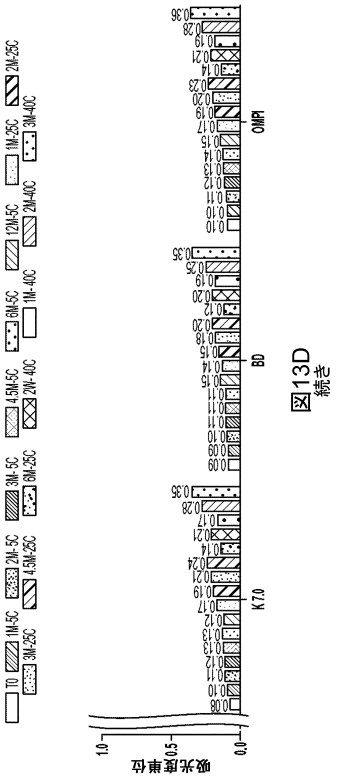


図13D
続き

【図１３Ｅ】

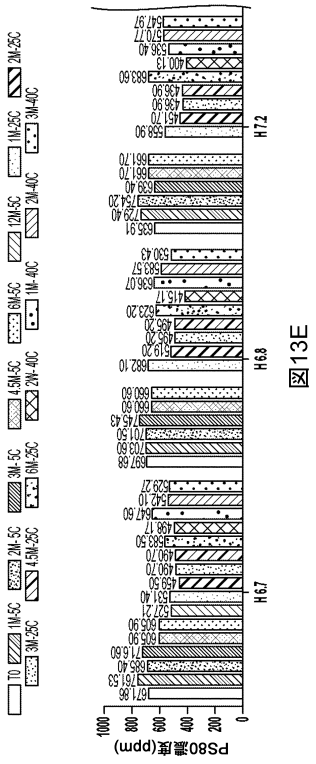


図13E

【図１３Ｅ－１】

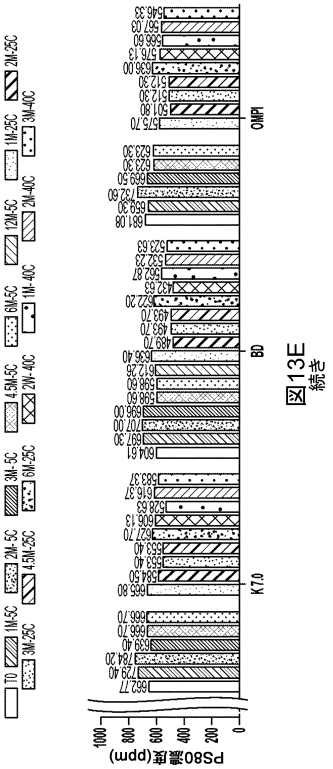


図13E
続き

【図１４Ａ】

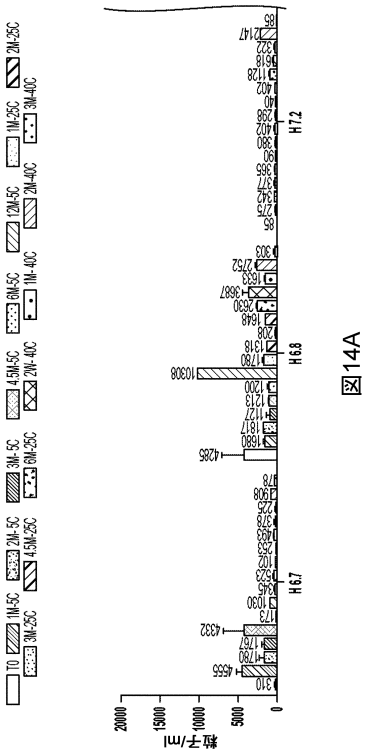


図14A

【図１４Ａ－１】

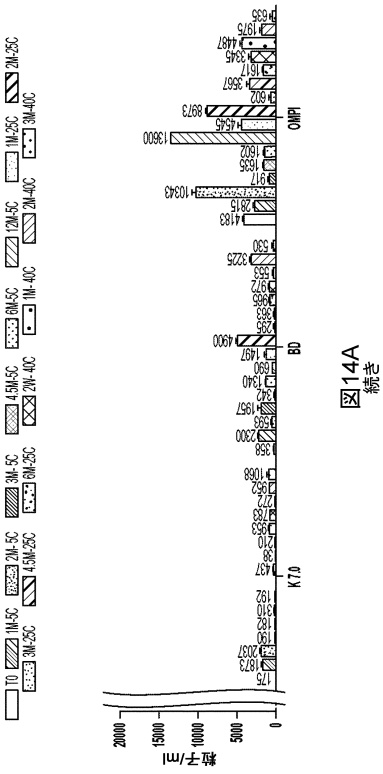


図14A
続き

【図１４Ｂ】

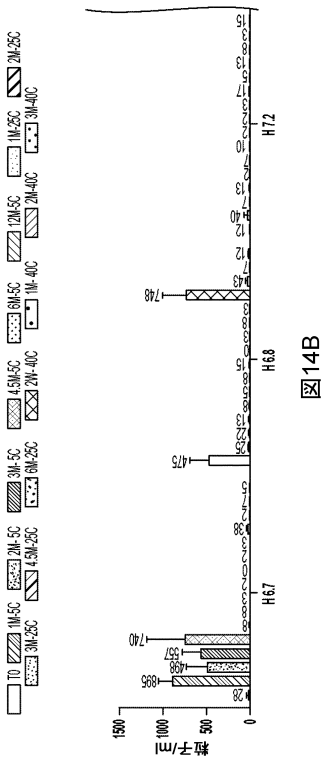


図14B

【図１４Ｂ－１】

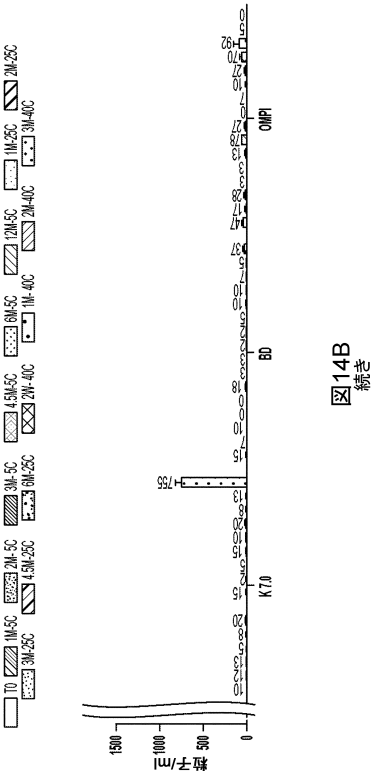


図14B
続き

【図１４Ｃ】

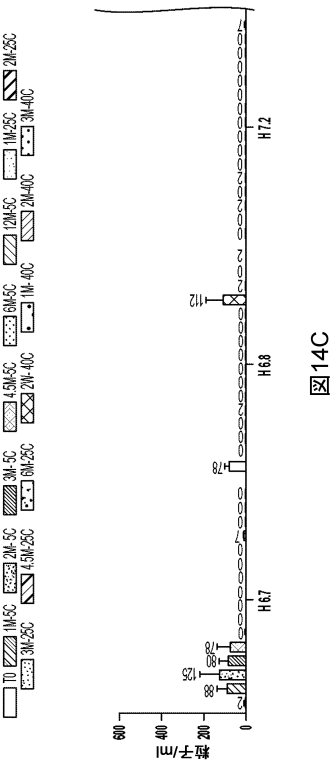


図14C

【図１４Ｃ－１】

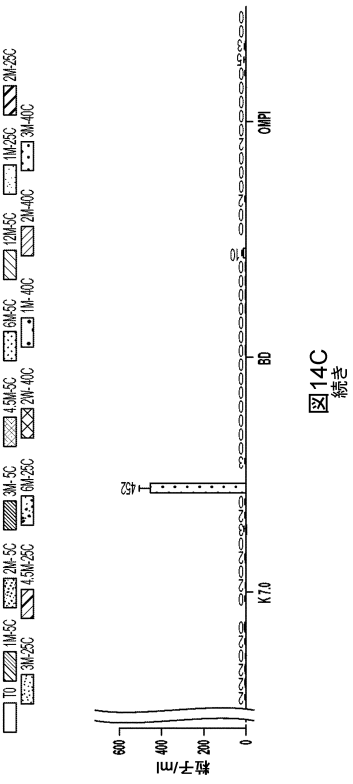


図14C
続き

【図１５Ａ】

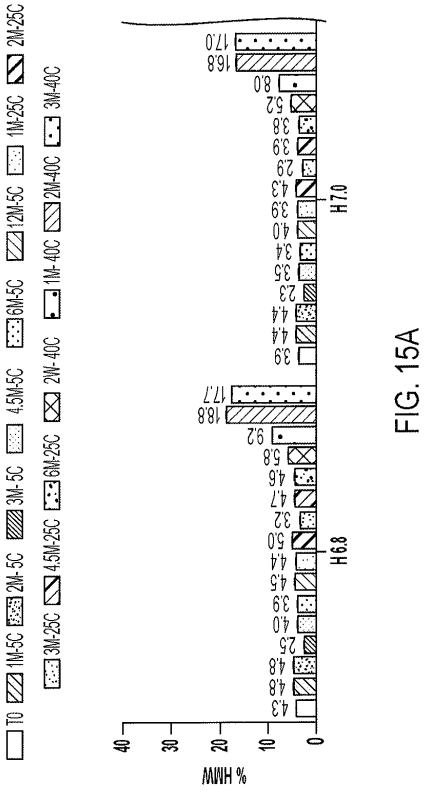


FIG. 15A

【図１５Ａ－１】

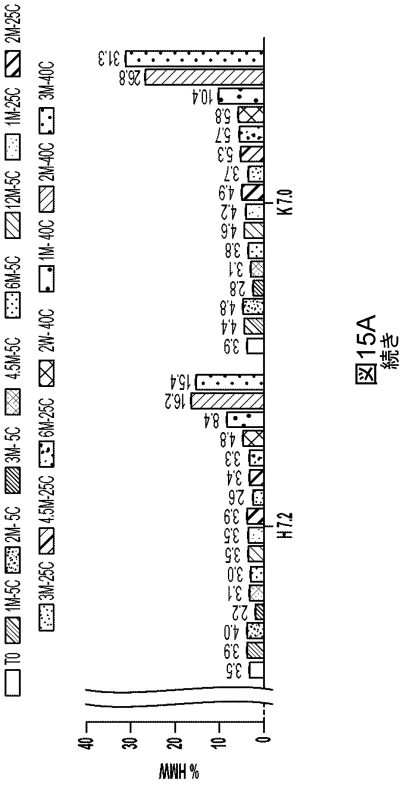


図15A
続き

【図１５Ｂ】

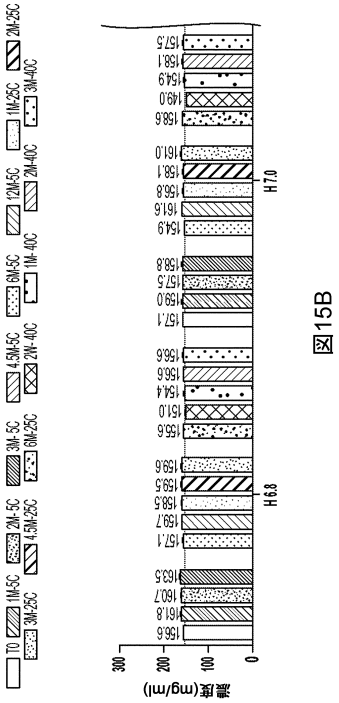


図15B

【図１５Ｂ－１】

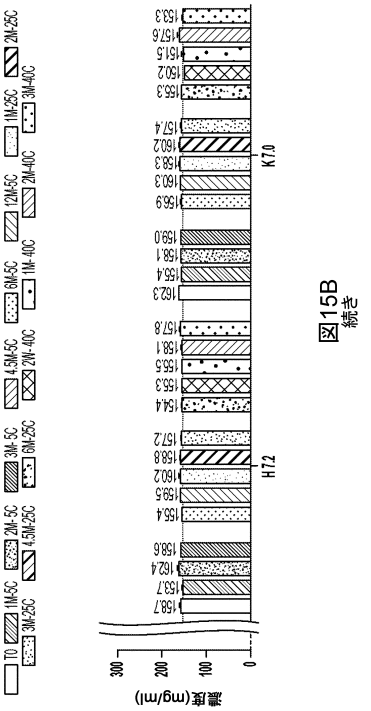


図15B
続き

【図１５Ｃ】

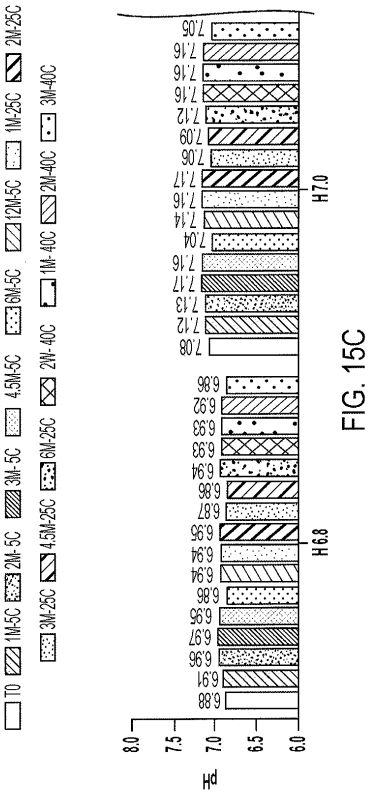


FIG. 15C

【図１５Ｃ－１】

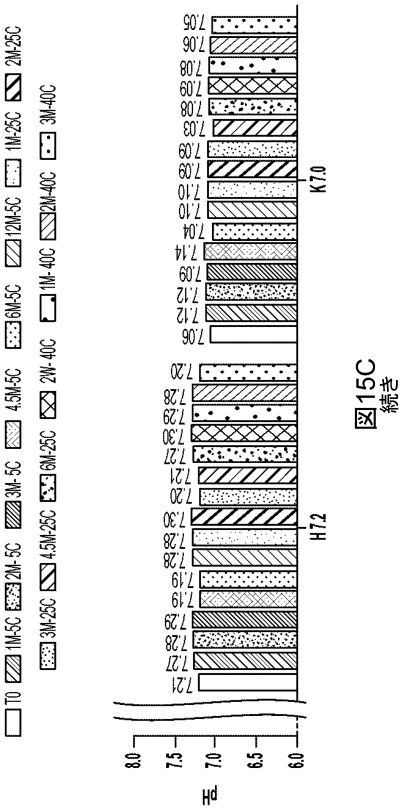


図15C
続き

【図１５Ｄ】

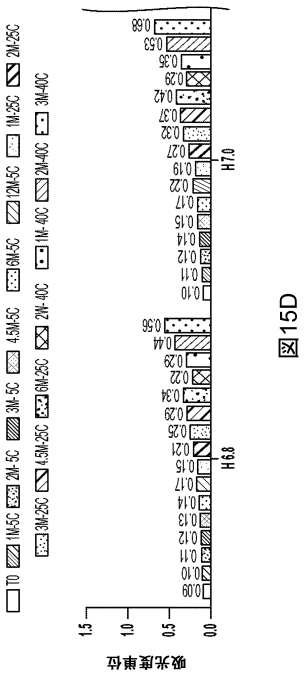


図15D

【図１５Ｄ－１】

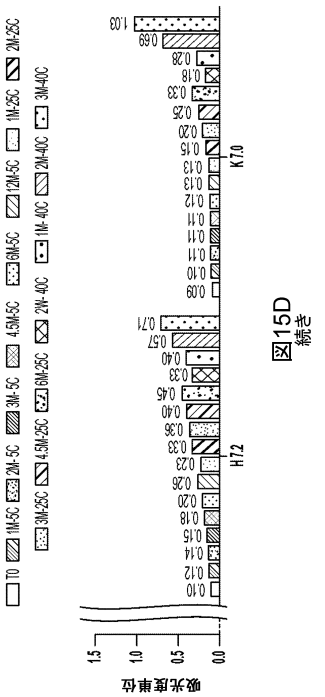


図15D
続き

【図１５Ｅ】

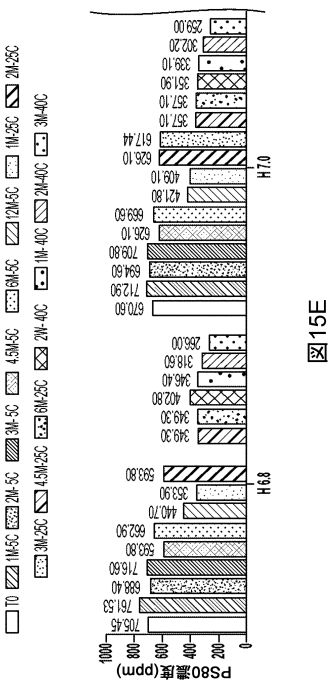


図15E

【図１５Ｅ－１】

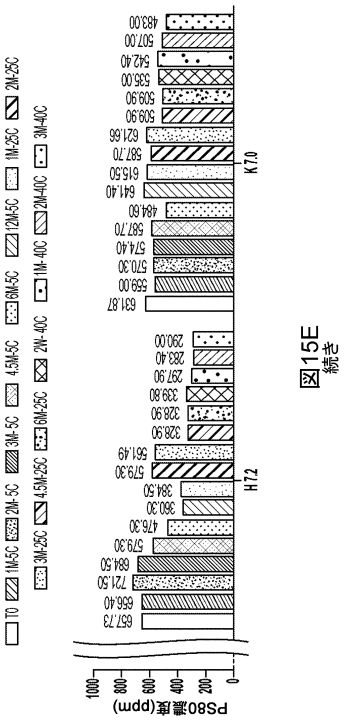


図15E
続き

【図１６Ａ】

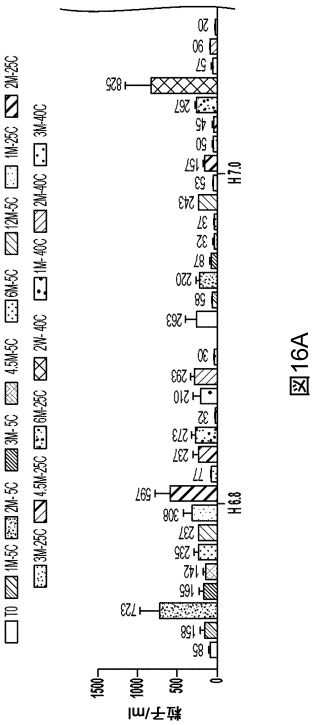


図16A

【図１６Ａ－１】



図16A
続き

【図１６Ｂ】

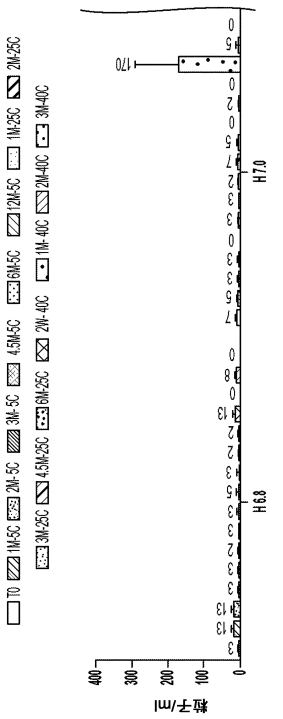


図16B

【図１６Ｂ－１】

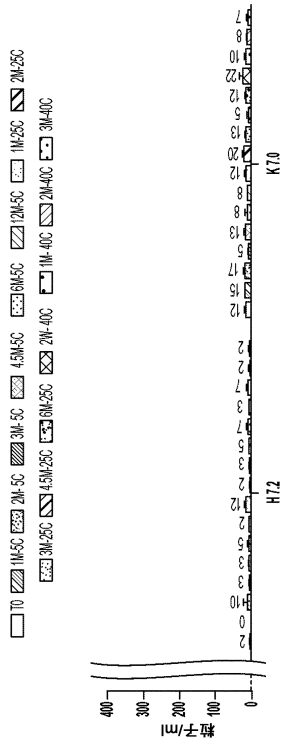


図16B
続き

【図１６Ｃ】

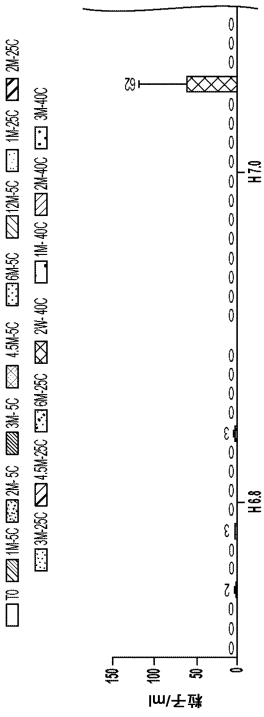


図16C

【図１６Ｃ－１】

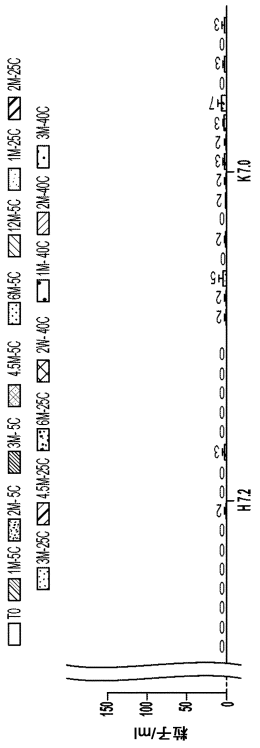


図16C
続き

【図１７Ａ－１７Ｂ】

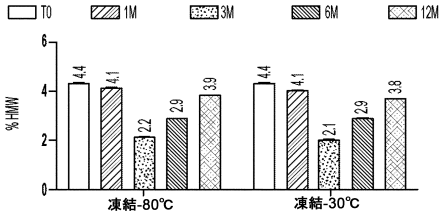


図17A

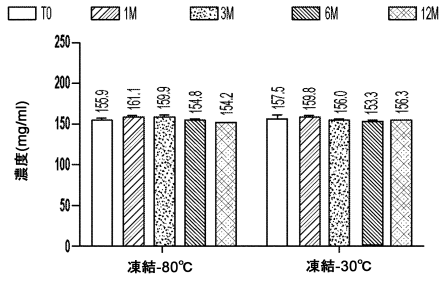


図17B

【図１７Ｃ－１７Ｄ】

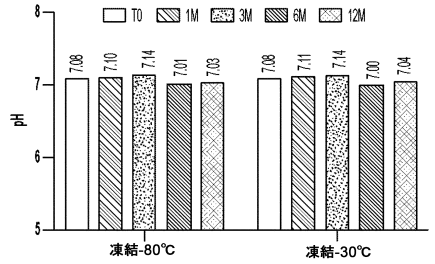


図17C

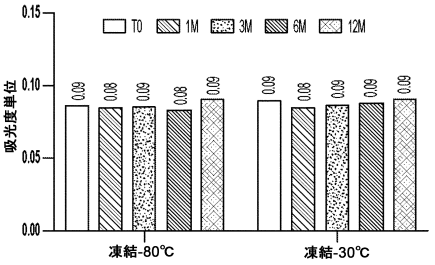


図17D

【図１７Ｅ－１７Ｆ】

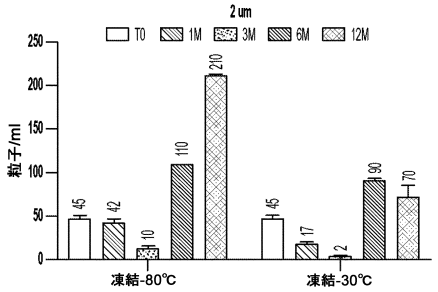


図17E

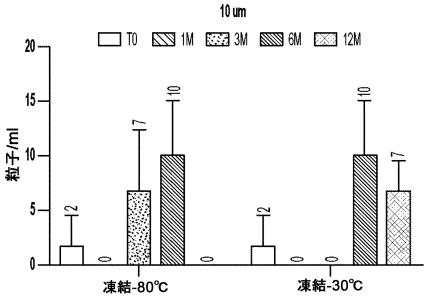


図17F

【図１７Ｇ】

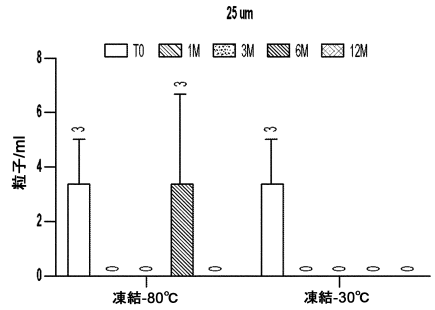


図17G

【図１８Ａ】

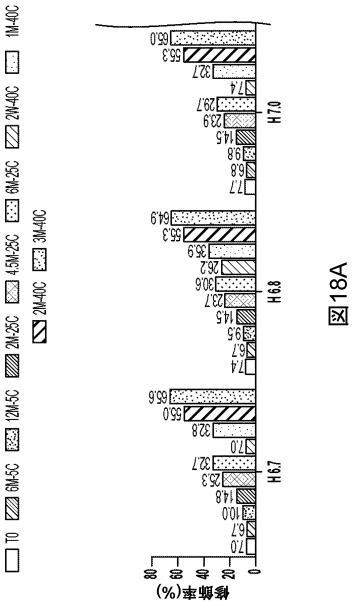


図18A

【図１８Ａ－１】

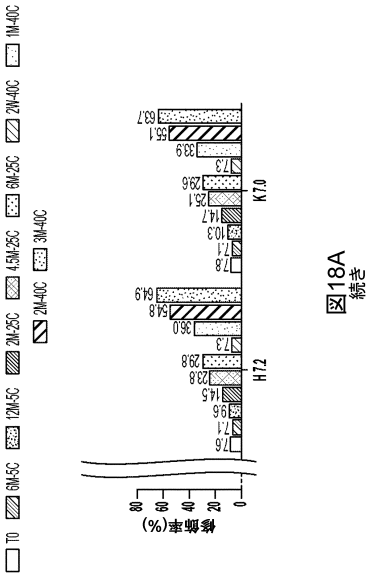


図18A
続き

【図１８Ｂ】

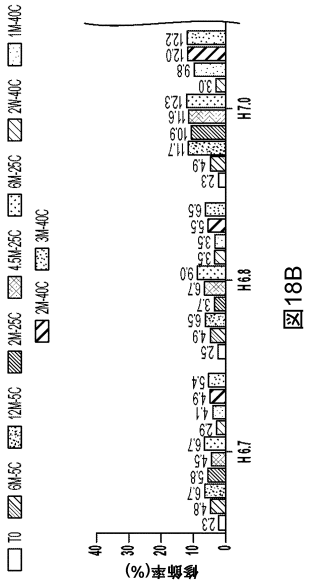


図18B

【図１８Ｂ－１】

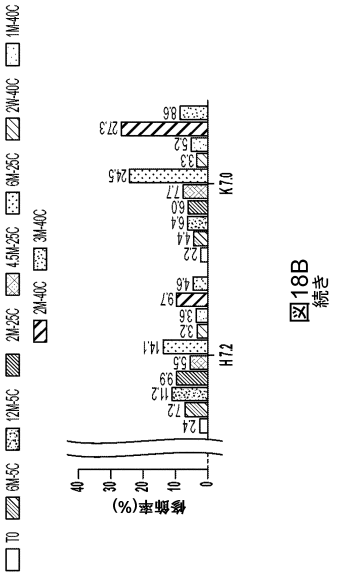


図18B
続き

【図１８Ｃ】

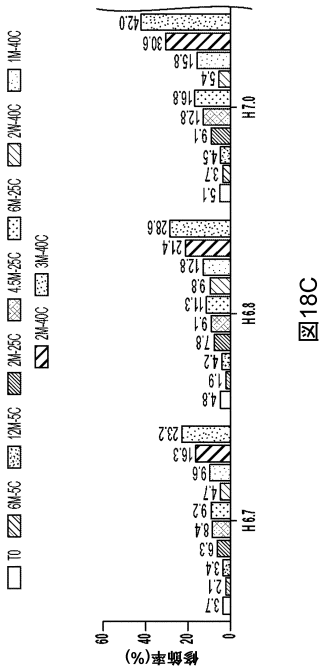


図18C

【図１８Ｃ－１】

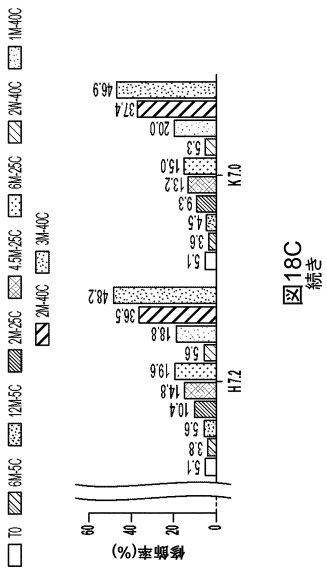


図18C
続き

【図１８Ｄ】

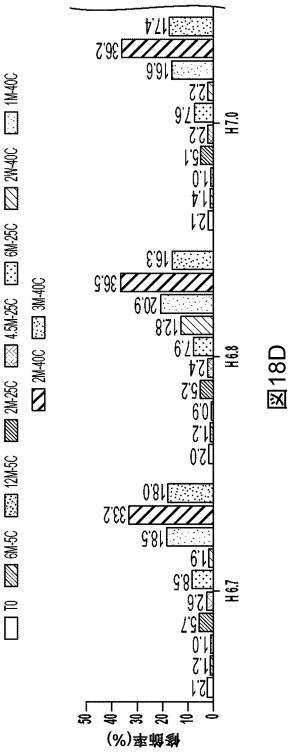


図18D

【図１８Ｄ－１】

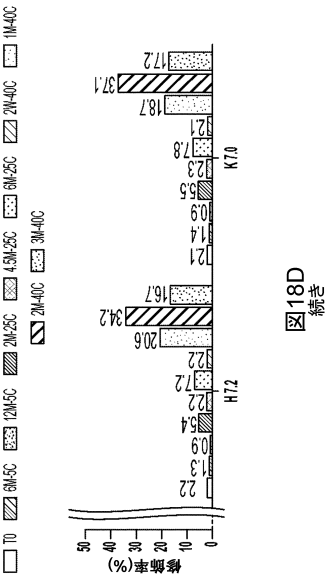


図18D
続き

【図１８Ｅ】

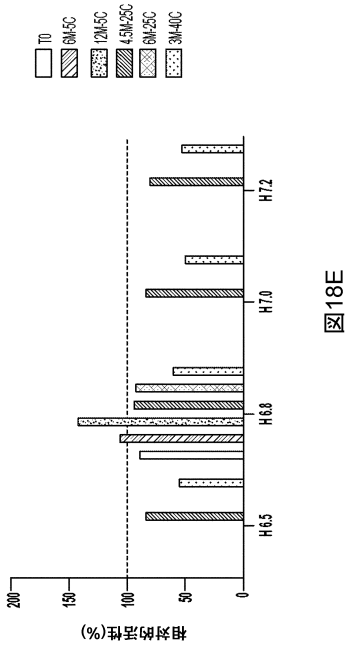


図18E

【図１９Ａ－１９Ｂ】

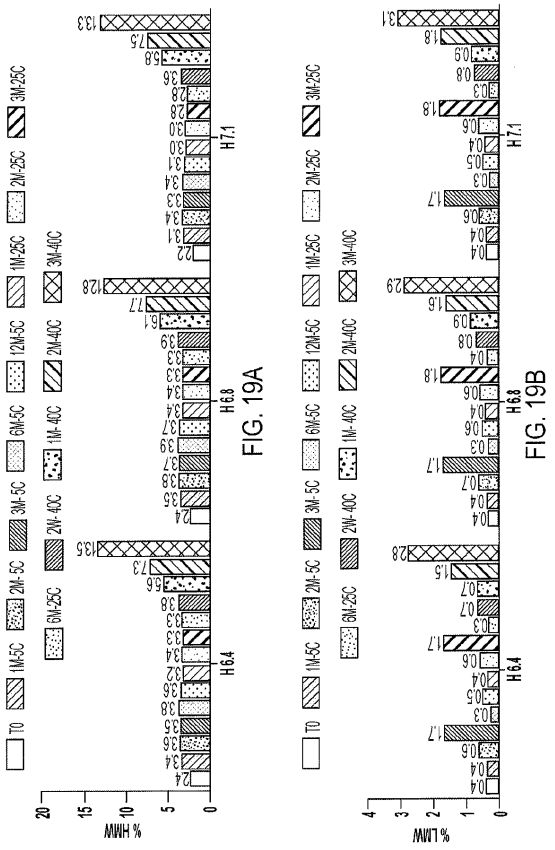


FIG. 19A

FIG. 19B

【図１９Ｃ－１９Ｄ】

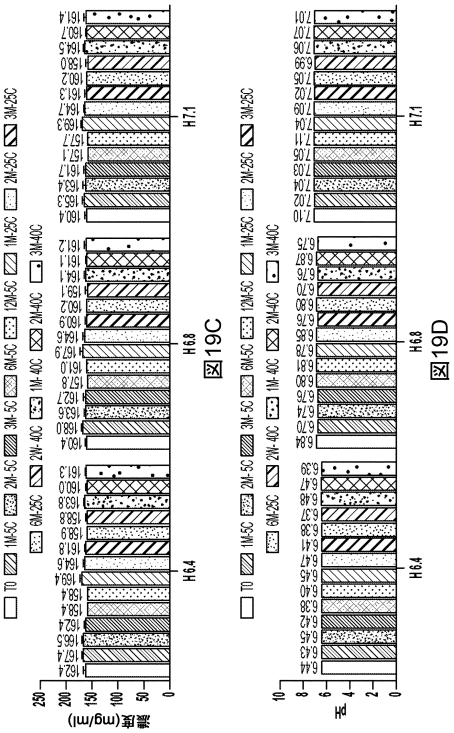


図19C

図19D

【図１９Ｅ－１９Ｆ】

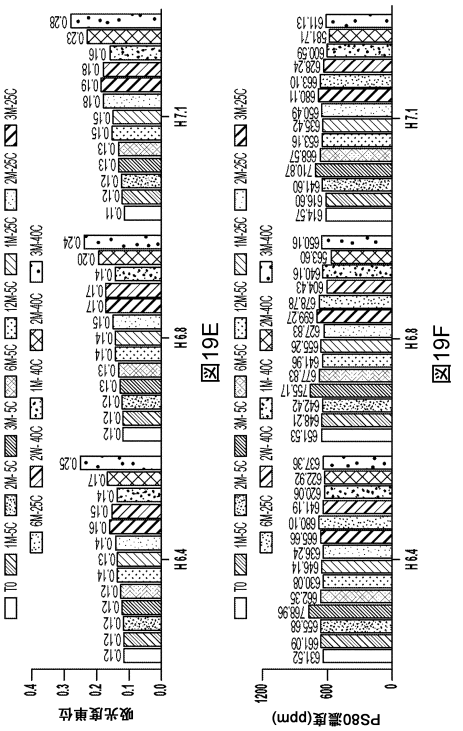


図19E

図19F

【図１９Ｇ】

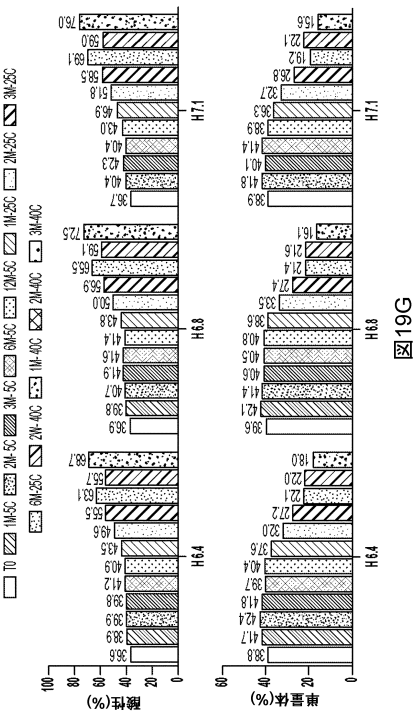


図19G

【図１９Ｇ－１】

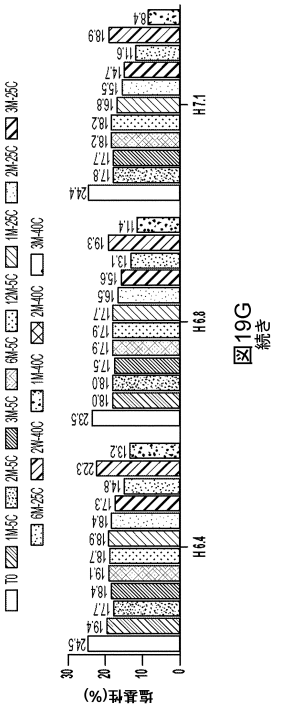


図19G
続き

【図２０Ａ－２０Ｂ】

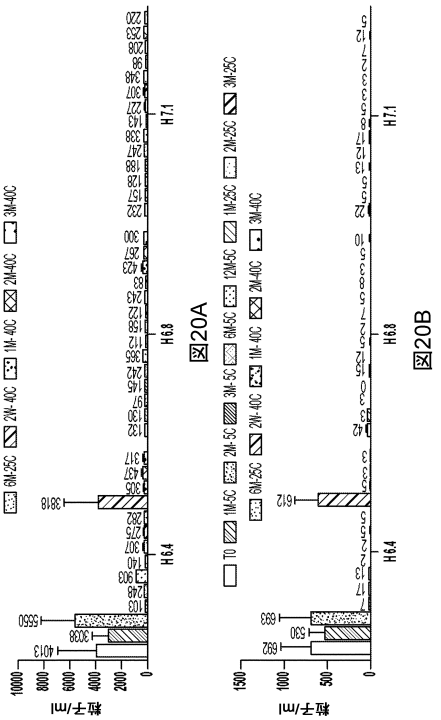


図20A

図20B

【図２０Ｃ】

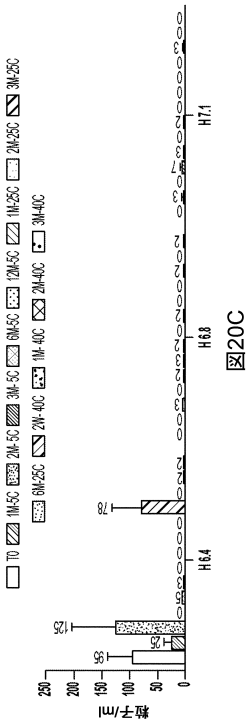


図20C

【図２１Ａ】

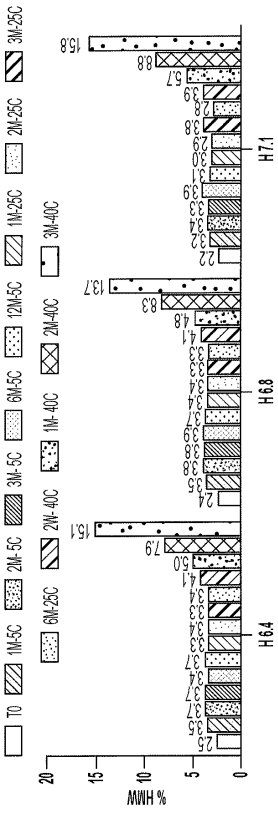


FIG. 21A

【図２１Ｂ】

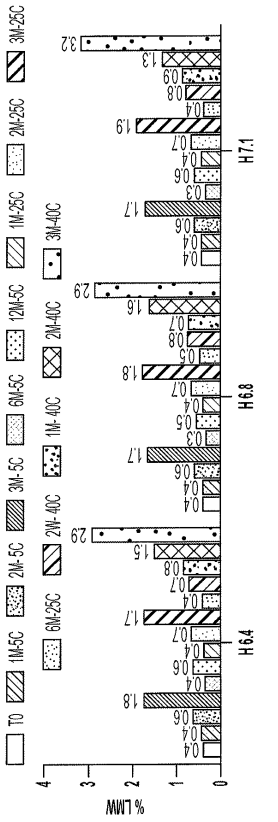


FIG. 21B

【図２１Ｃ】

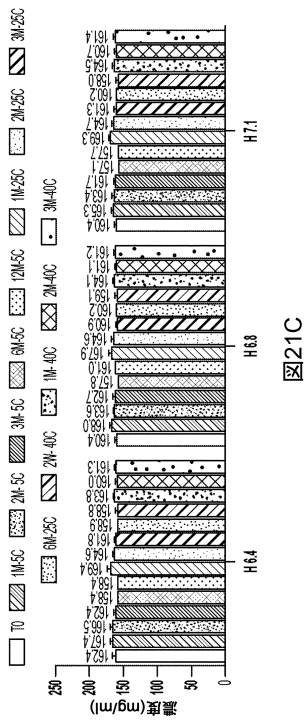


図21C

【図２１Ｄ】

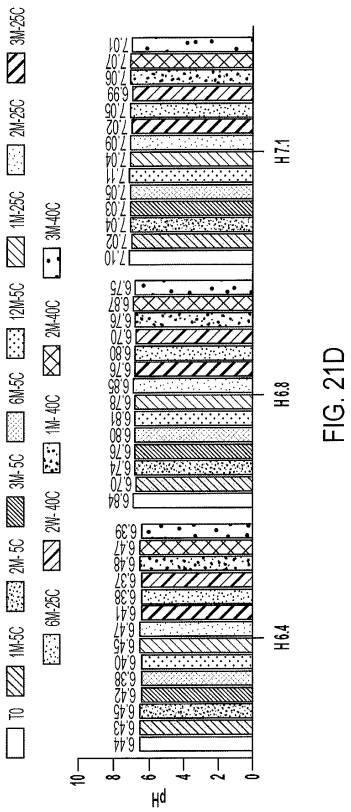


FIG. 21D

【図２１Ｅ】

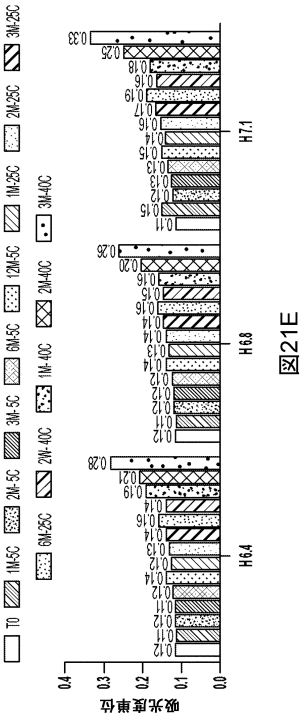


図21E

【図２１Ｆ】

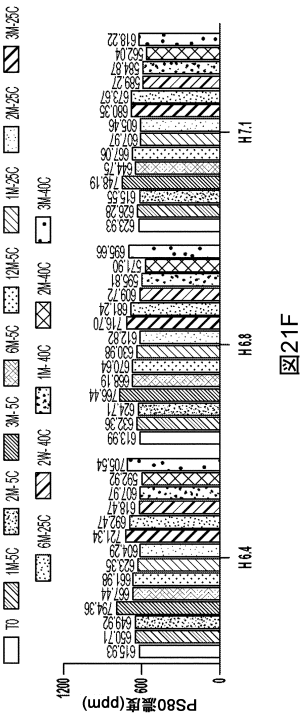


図21F

【図２１Ｇ】

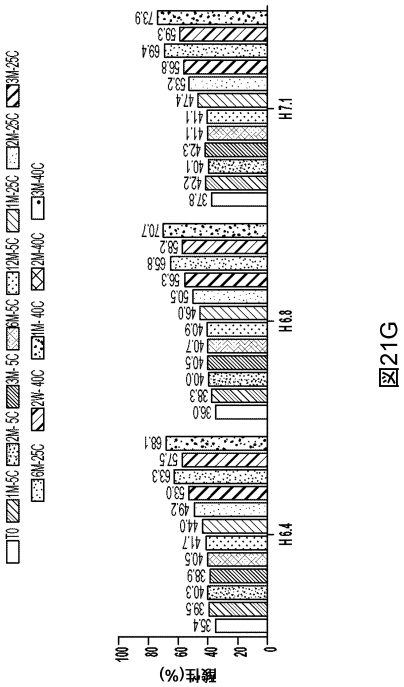


図21G

【図２１Ｇ－１】

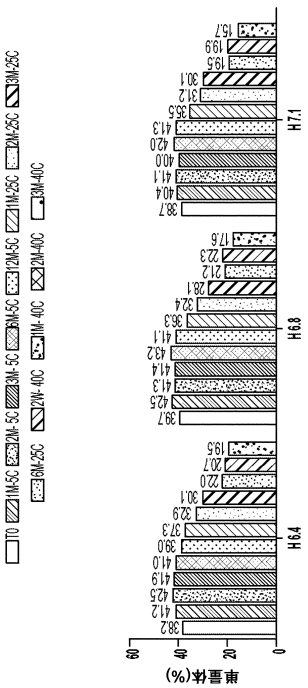


図21G
続き

【図２１Ｇ－２】

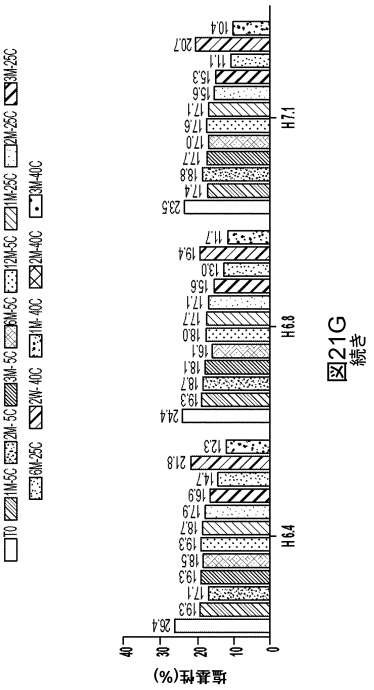


図21G
続き

【図２２Ａ】

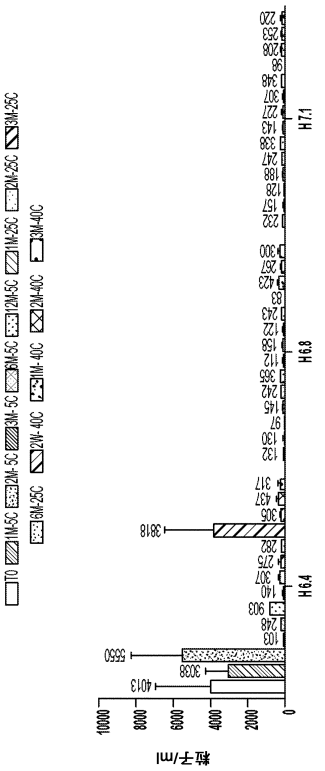


図22A

【図２２Ｂ】

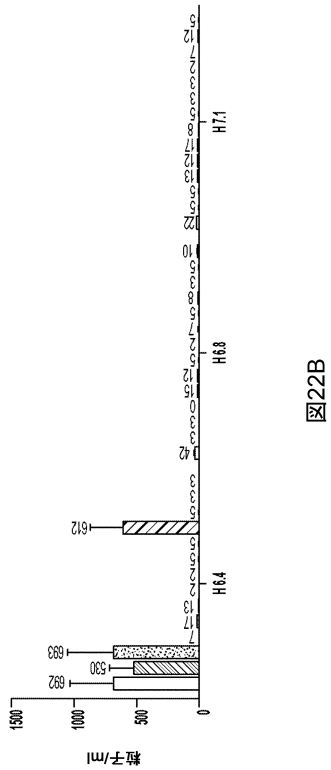


図22B

【図２２Ｃ】

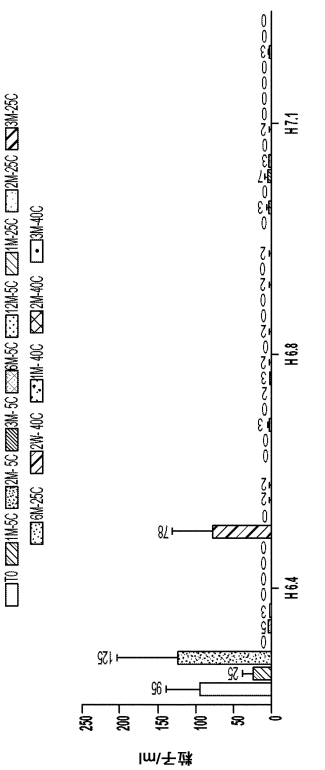


図22C

【図２３Ａ】

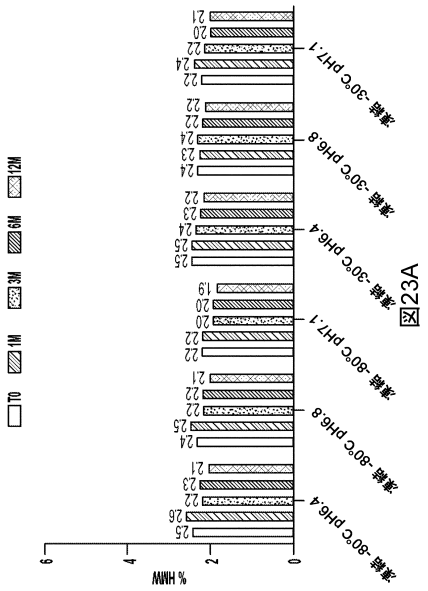


図23A

【図２３Ｂ】

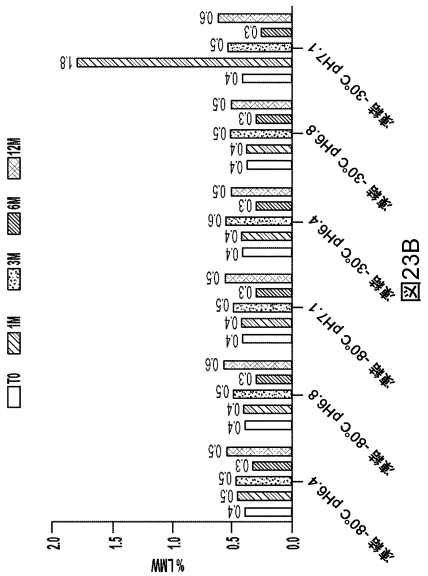


図23B

【図２３Ｃ】

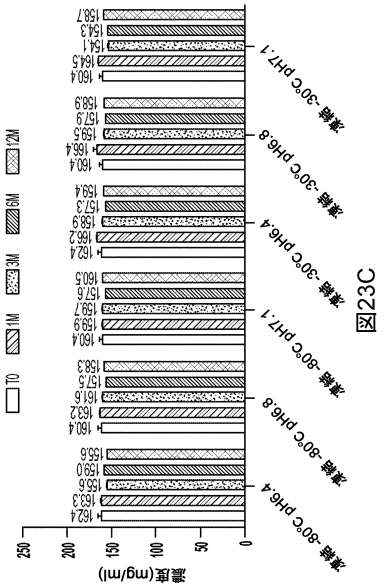


図23C

【図２３Ｄ】

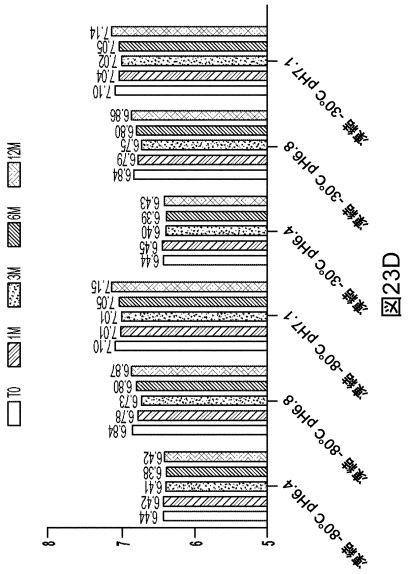


図23D

【図２３Ｅ】

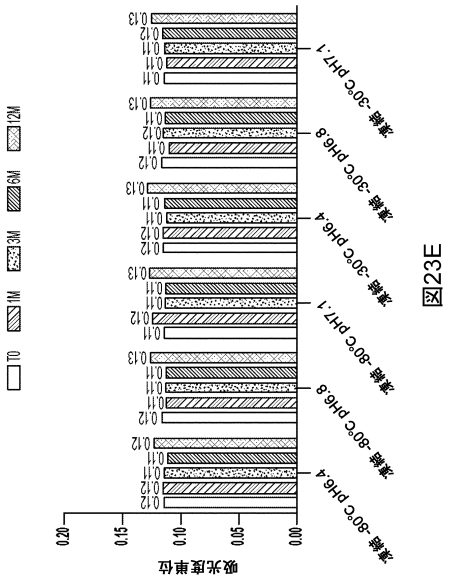


図23E

【図２３Ｆ】

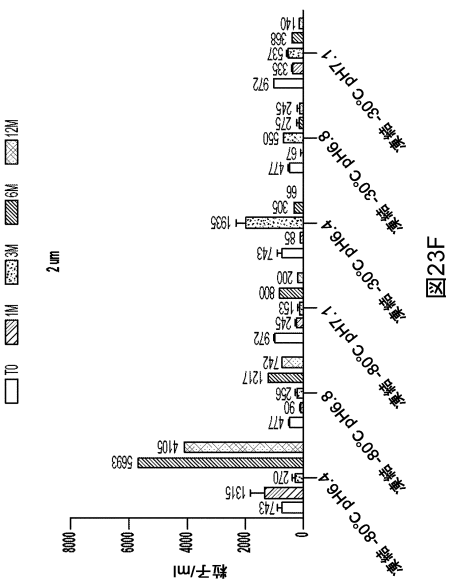


図23F

【図２３Ｆ－１】

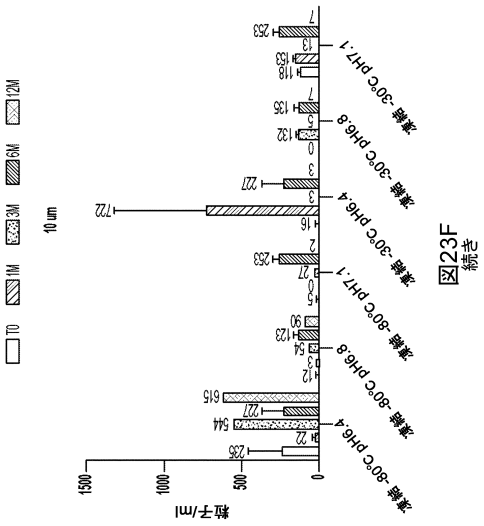


図23F
続き

【図２３Ｆ－２】

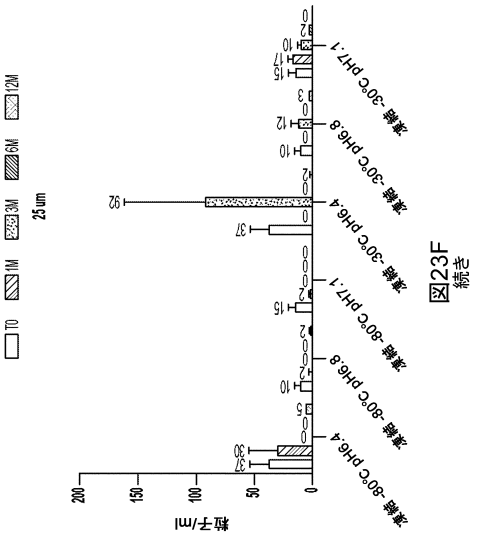


図23F
続き

【図２４Ａ】

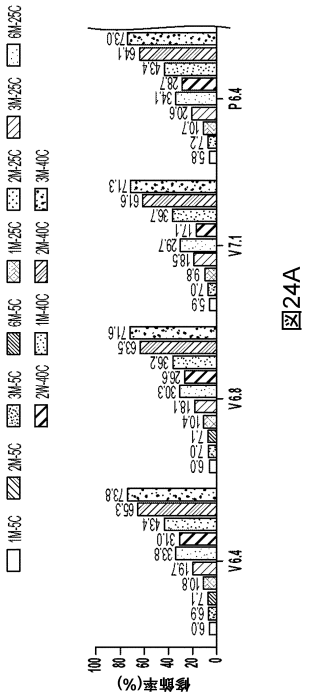


図24A

【図２４Ａ－１】

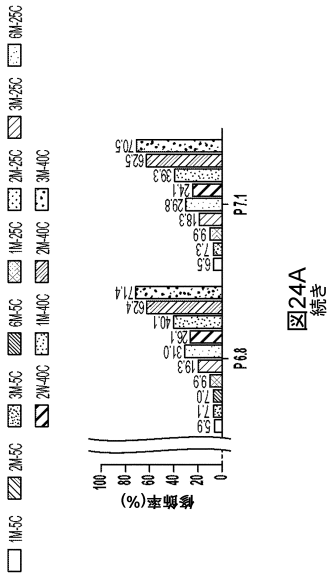


図24A
続き

【図２４Ｂ】

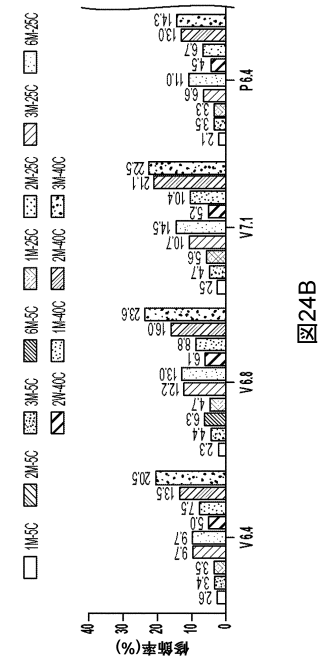


図24B

【図２４Ｂ－１】

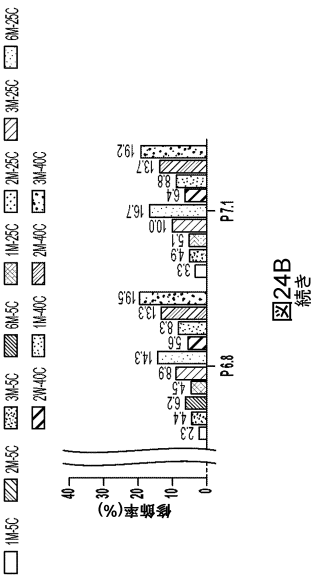


図24B
続き

【図２４Ｃ】

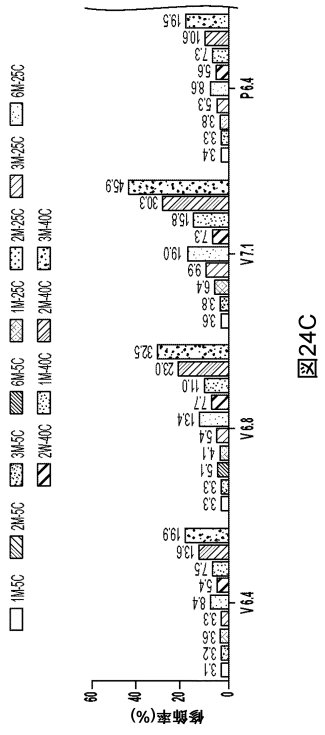


図24C

【図２４Ｃ－１】

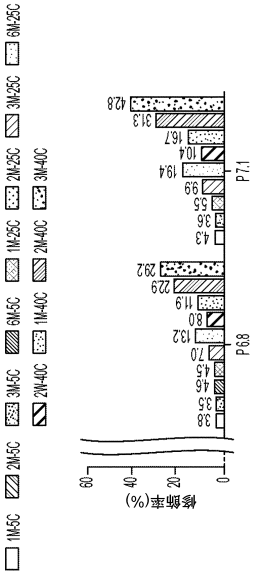


図24C
続き

【図２４Ｄ】

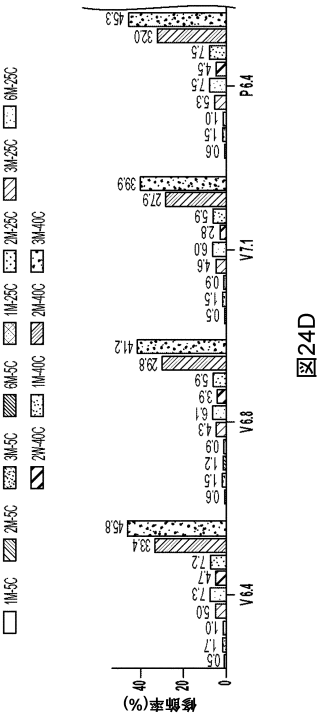


図24D

【図２４Ｄ－１】

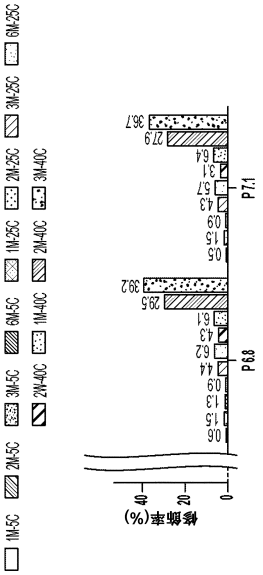


図24D
続き

【図２４Ｅ】

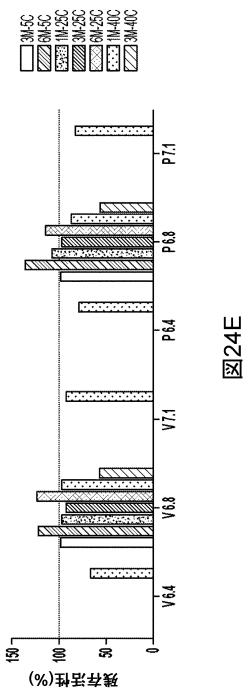


図24E

【図２５Ａ】

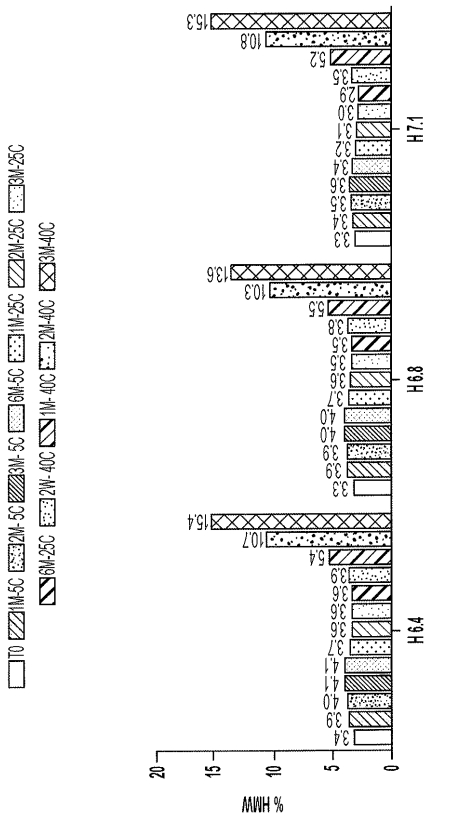


FIG. 25A

【図２５Ｂ】

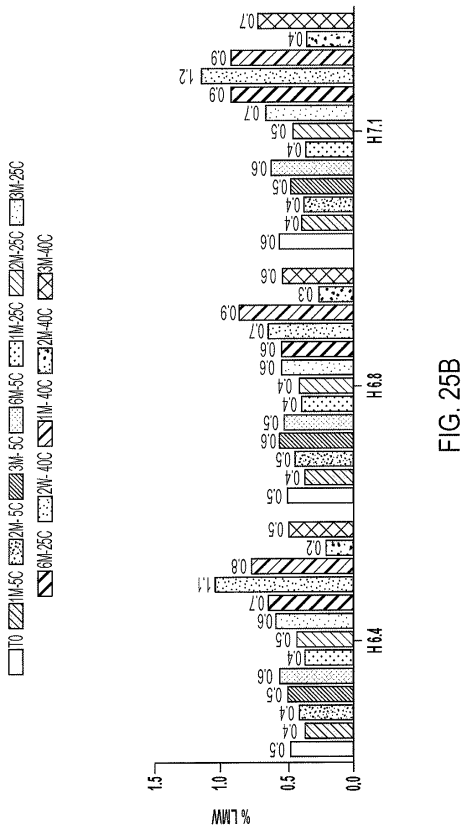


FIG. 25B

【図２５Ｃ】

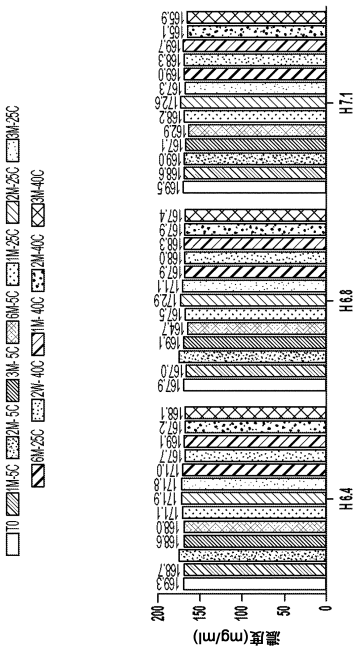


図25C

【図２５Ｄ】

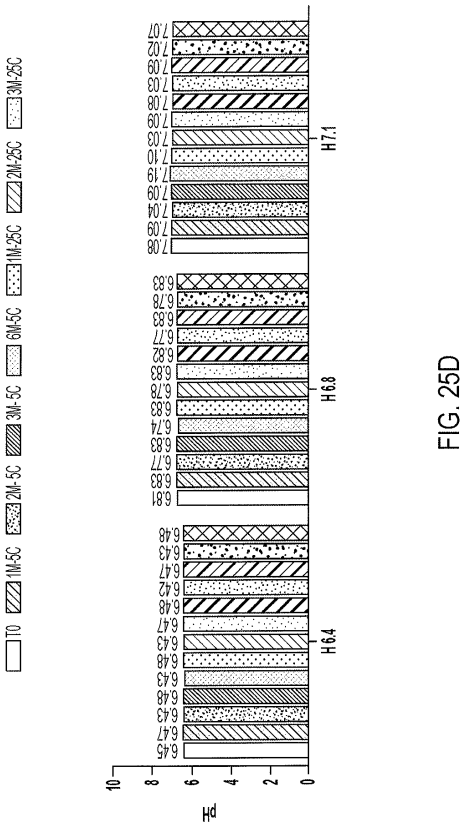


FIG. 25D

【図２５Ｅ】

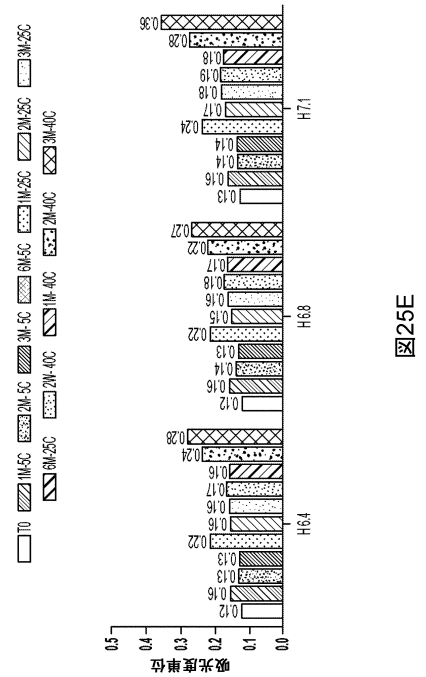


図25E

【図２５Ｆ】

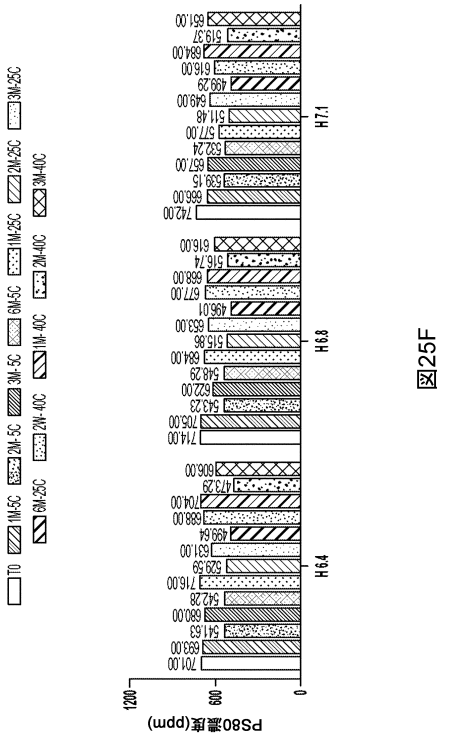


図25F

【図２５Ｇ】

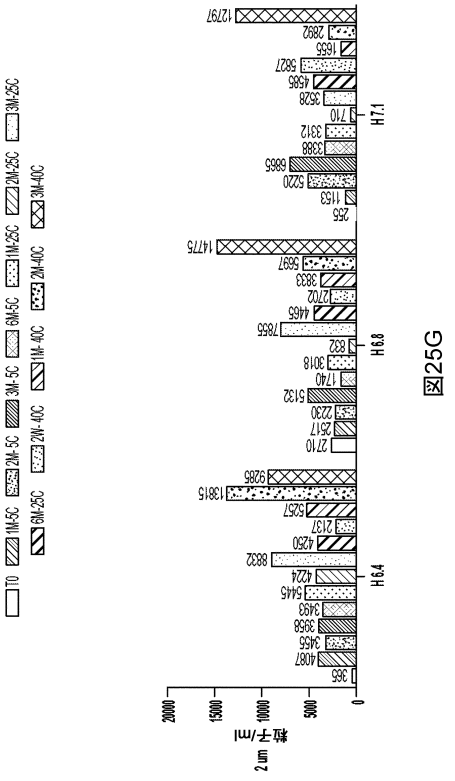


図25G

【図２５Ｇ－１】

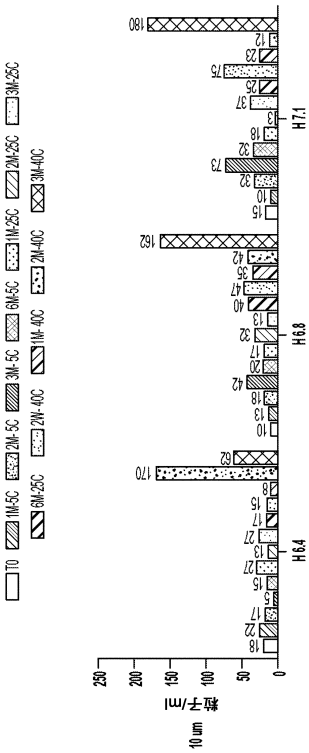


図25G
続き

【図２５Ｇ－２】

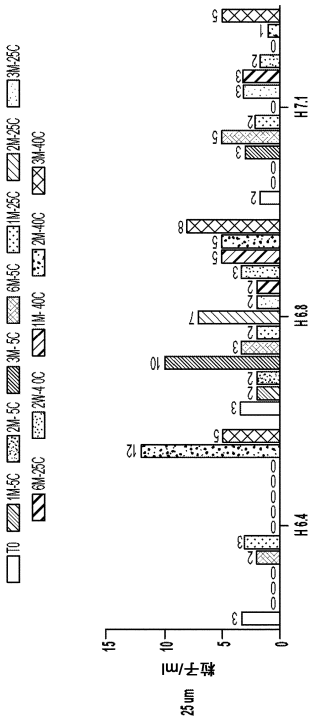


図25G
続き

【図２６Ａ】

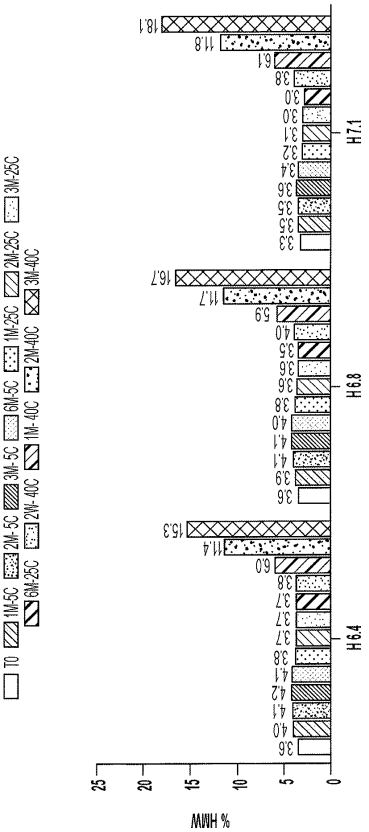


FIG. 26A

【図２６Ｂ】

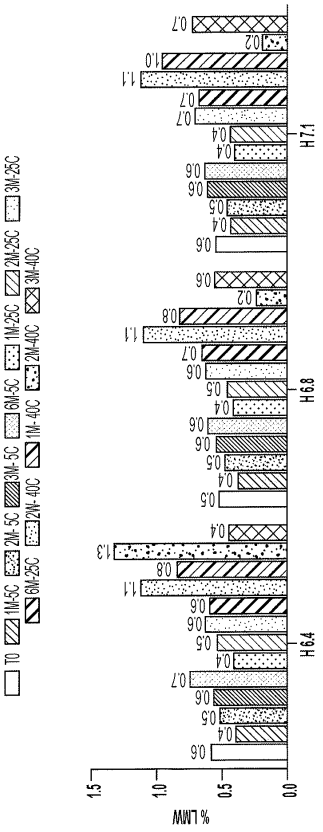


FIG. 26B

【図２６Ｃ】

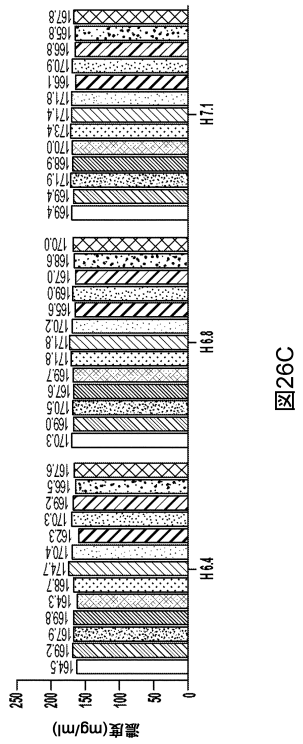


図26C

【図２６Ｄ】

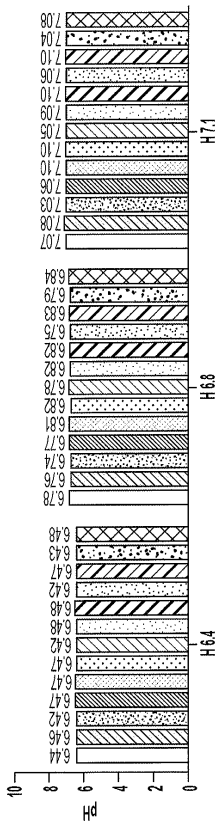


FIG. 26D

【図２６Ｅ】

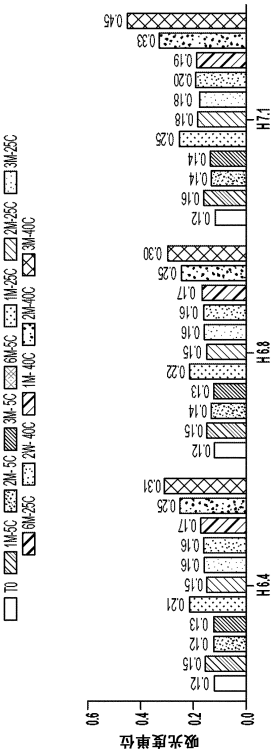


図26E

【図２６Ｆ】

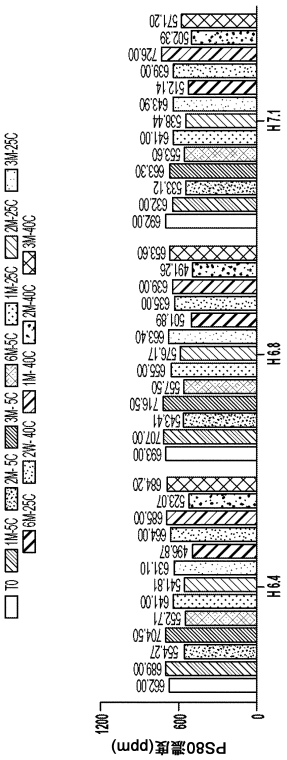


図26F

【図２６Ｇ】

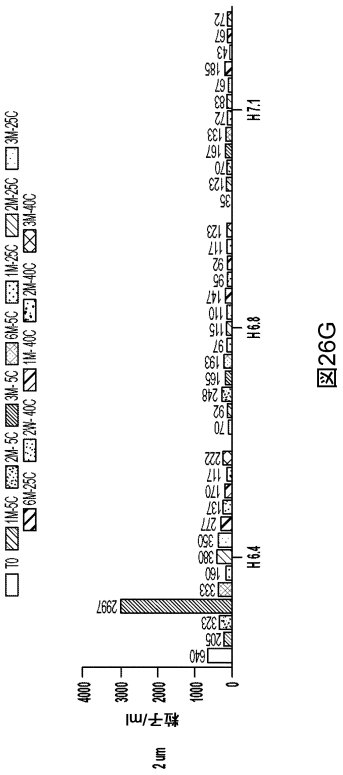


図26G

【図２６Ｇ－１】

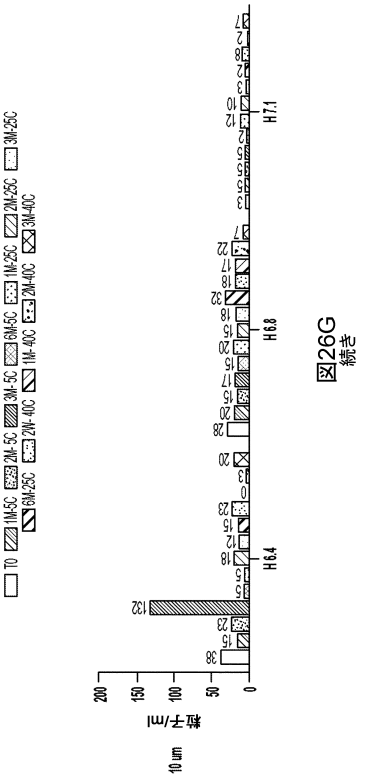


図26G
続き

【図２６Ｇ－２】

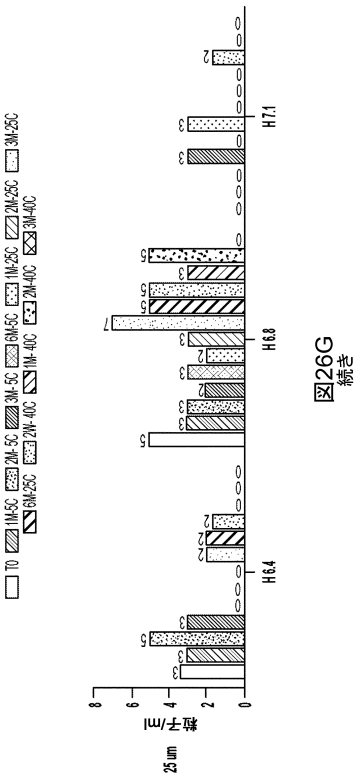


図26G
続き

【図２７Ａ】

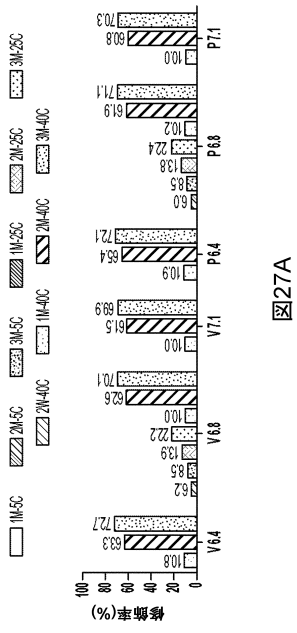


図27A

【図２７Ｂ】

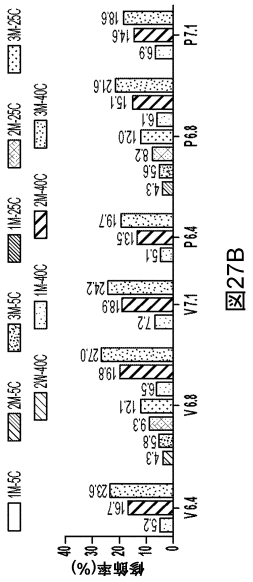


図27B

【図２７Ｃ】



図27C

【図２７Ｄ】

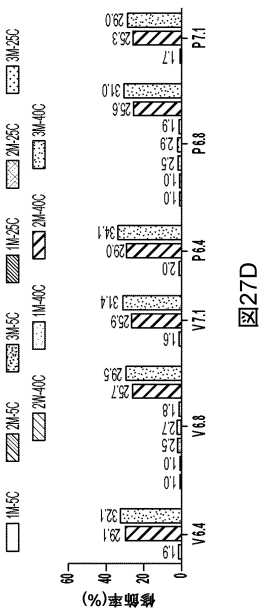


図27D

【図２７Ｅ】

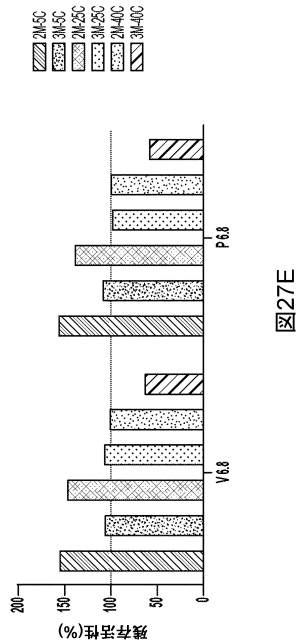


図27E

【図２８Ａ】

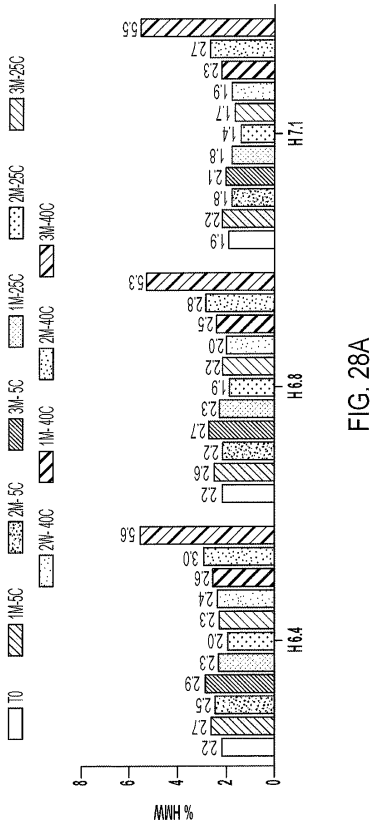


FIG. 28A

【図２８Ｂ】

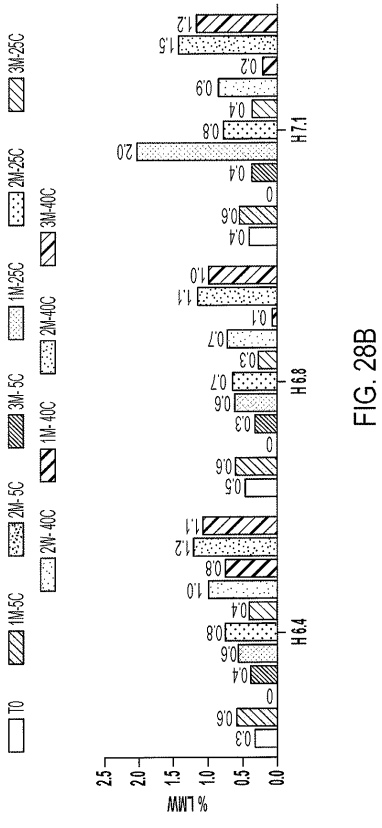


FIG. 28B

【図２８Ｃ】

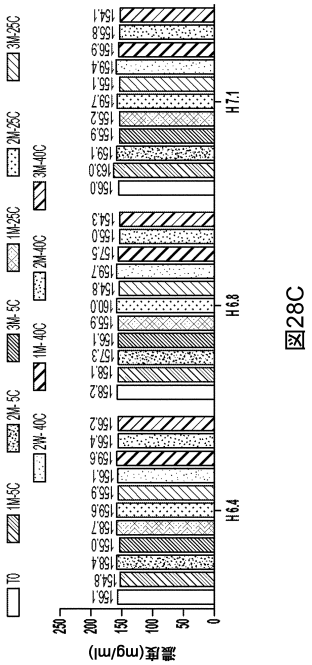


図28C

【図２８Ｄ】

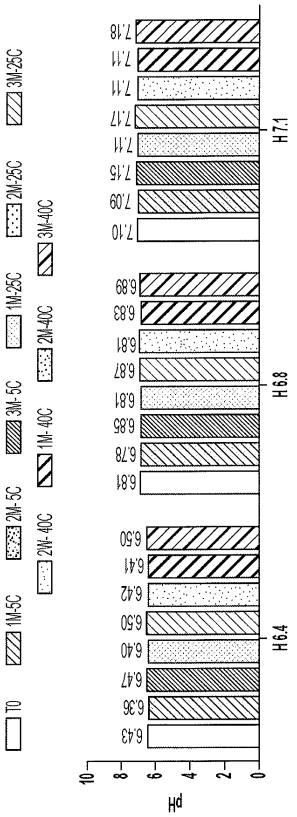


FIG. 28D

【図２８Ｅ】

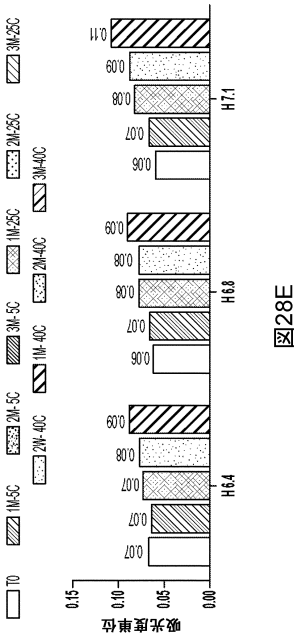


図28E

【図２８Ｆ】

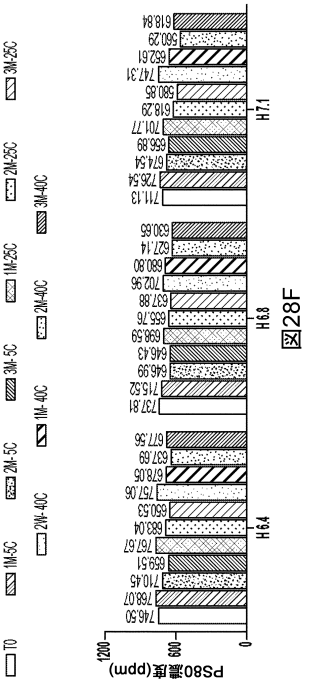


図28F

【図２８Ｇ】

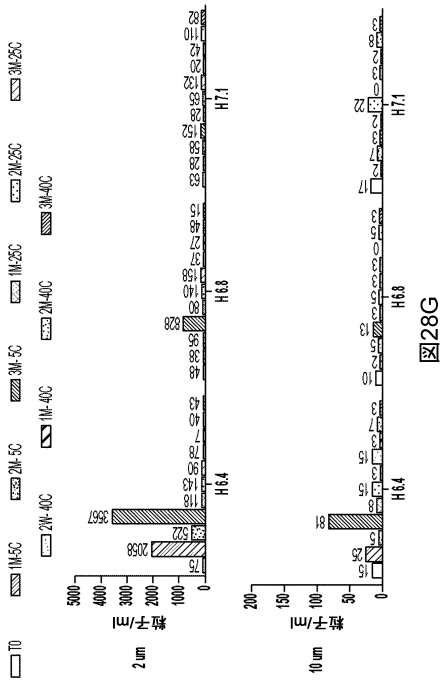


図28G

【図２８Ｇ－１】

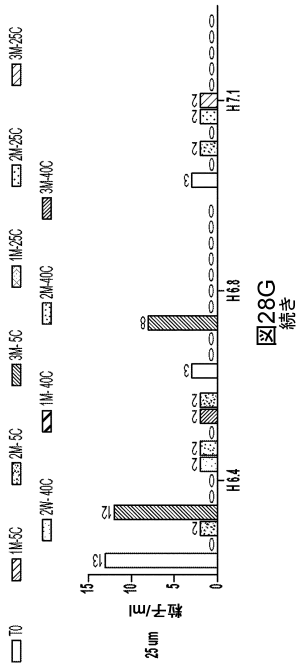


図28G
続き

【図２９Ａ－２９Ｂ】

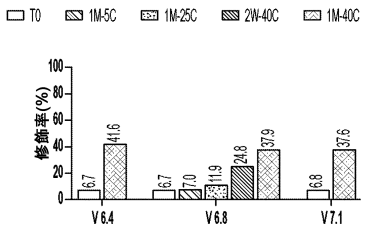


図29A

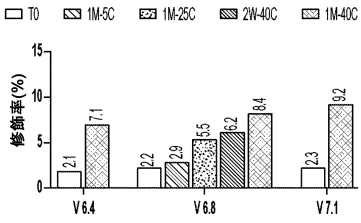


図29B

【図２９Ｃ－２９Ｅ】

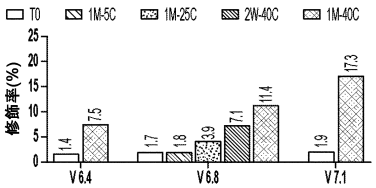


図29C

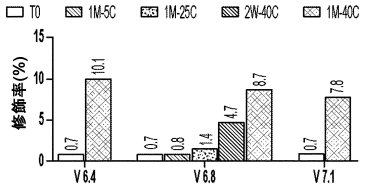


図29D

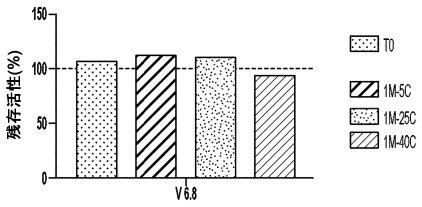


図29E

【図３０Ａ－３０Ｄ】

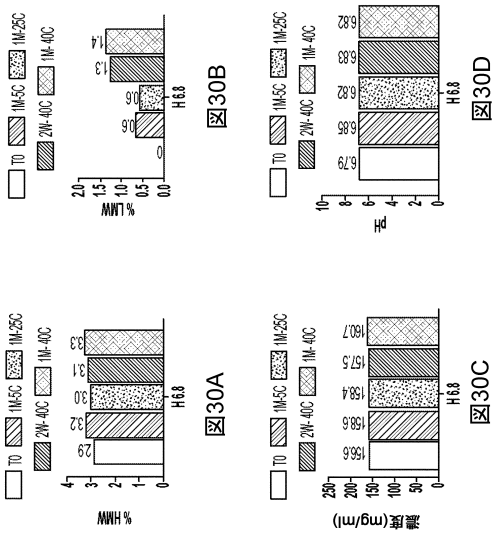


図30A　図30B　図30C　図30D

【図３０Ｅ－３０Ｆ】

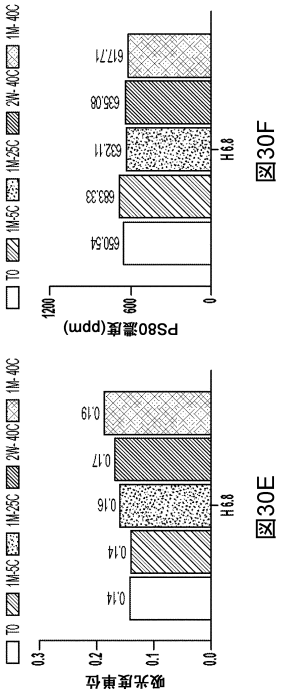


図30E　図30F

【図３０Ｇ】

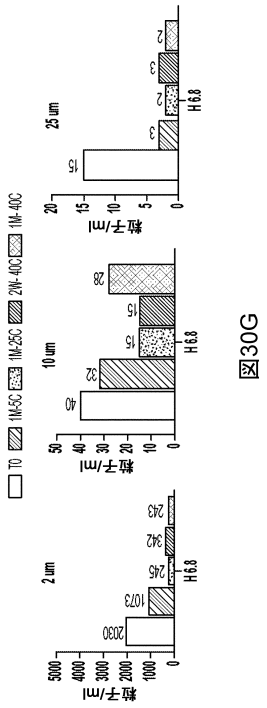


図30G

【図３１Ａ】

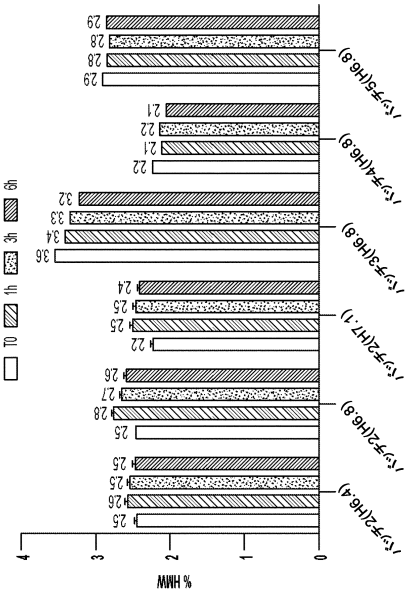


図31A

【図３１Ｂ】

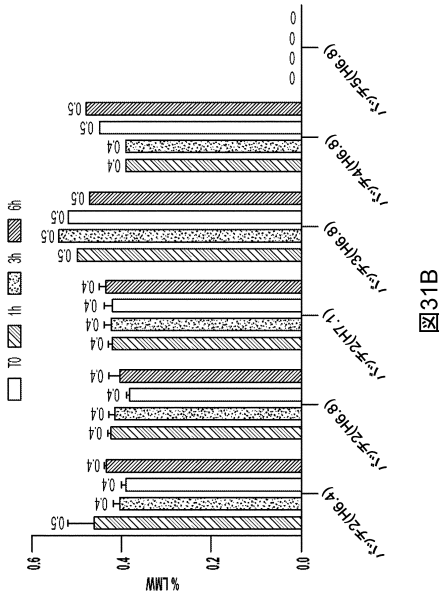


図31B

【図３１Ｃ】

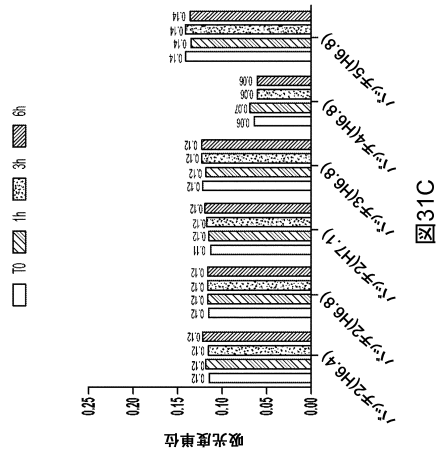


図31C

【図３１Ｄ】

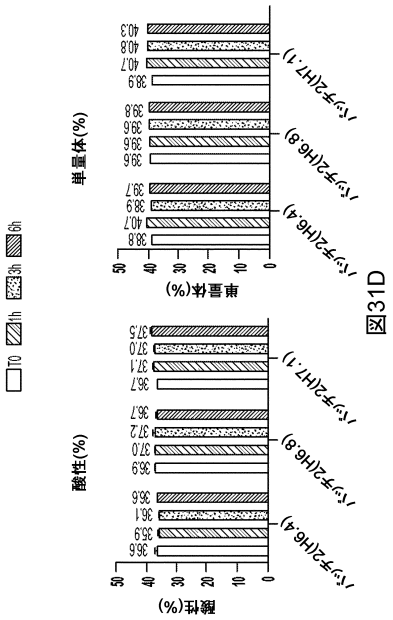


図31D

【図３１Ｄ－１】

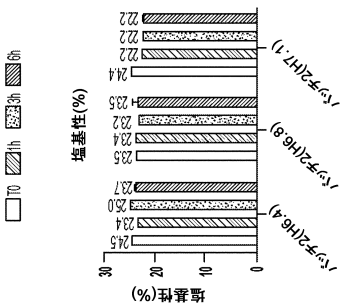


図31D
続き

【図３１Ｅ】

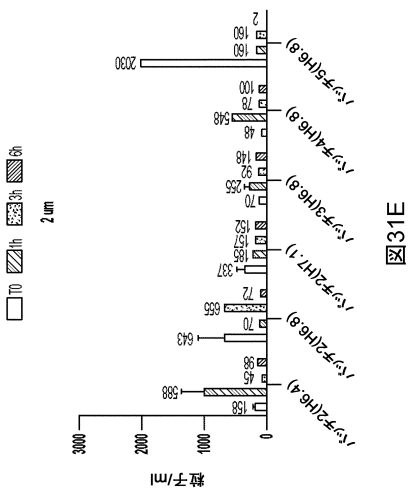


図31E

【図３１Ｅ－１】

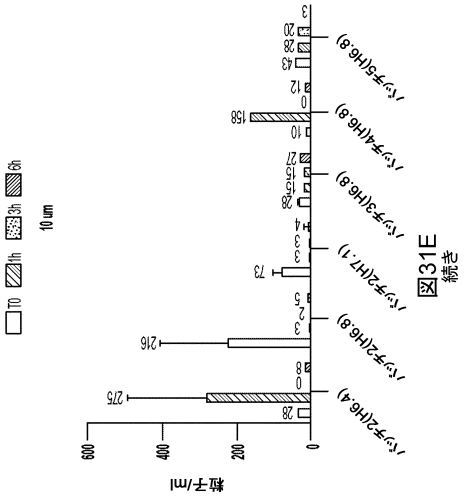


図31E
続き

【図３１Ｅ－２】

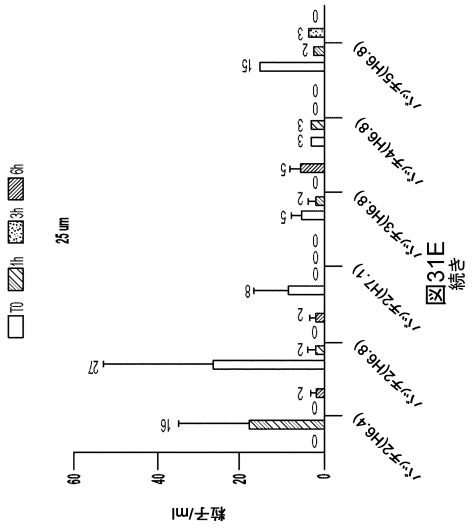


図31E
続き

【図３２Ａ】

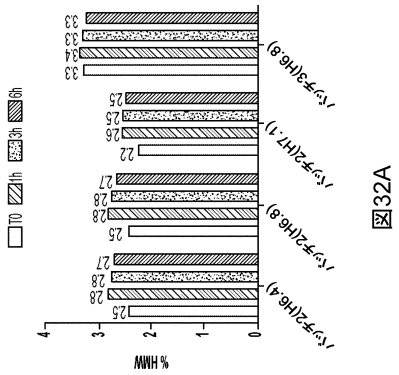


図32A

【図３２Ｂ－３２Ｃ】

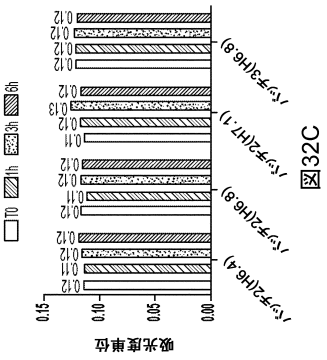


図32C

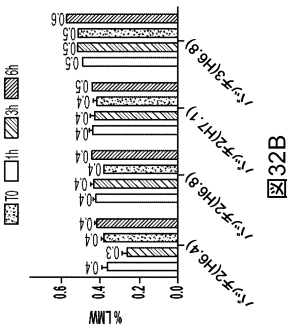


図32B

【図３２Ｄ】

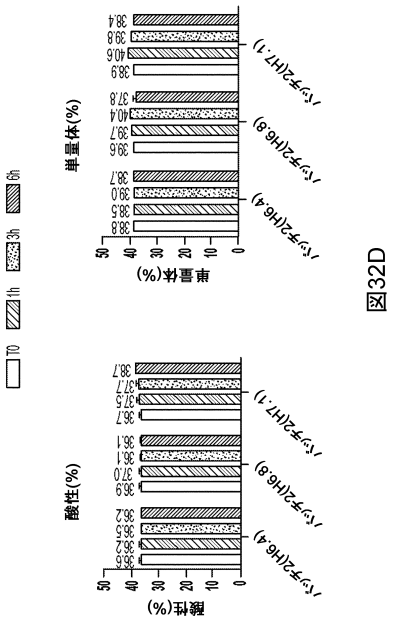


図32D

【図３２Ｄ－１】

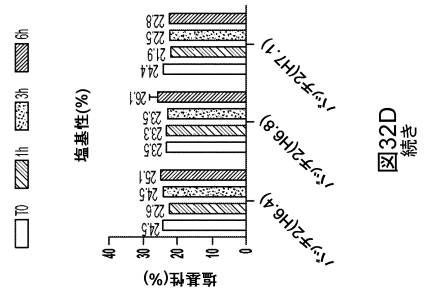


図32D
続き

【図３２Ｅ】



図32E

【図３２Ｅ－１】

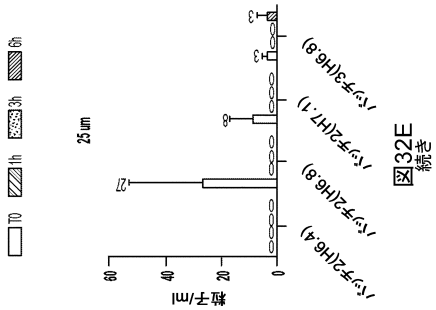


図32E
続き

【図３３Ａ－３３Ｃ】

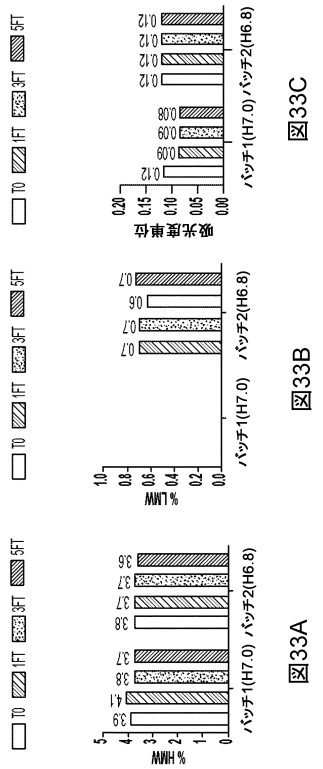


図33A
図33B
図33C

【図３３Ｄ－３３Ｅ】

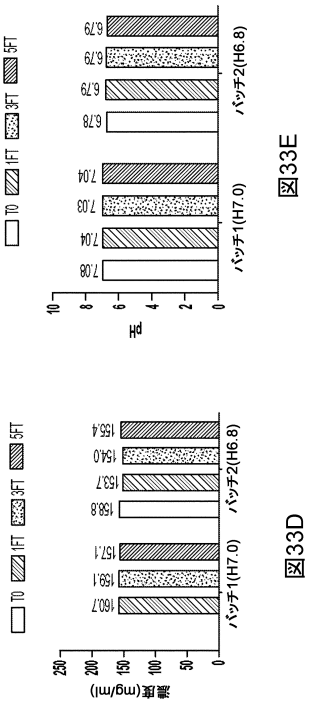


図33D

図33E

【図３３Ｆ】

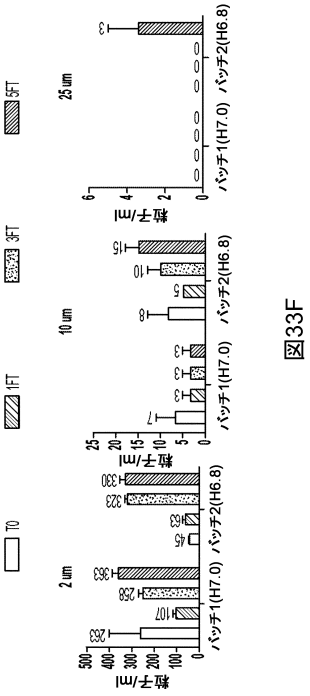


図33F

【図３４Ａ－３４Ｂ】

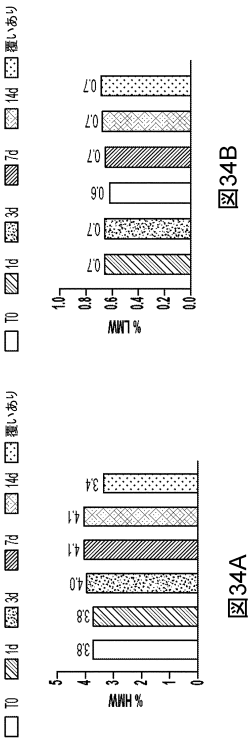


図34A

図34B

【図３４Ｃ－３４Ｄ】

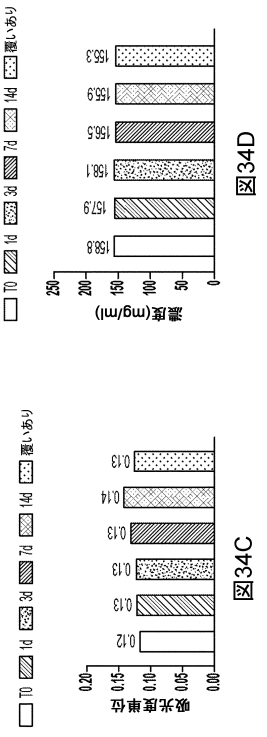


図34D

図34C

【図３４Ｅ－３４Ｆ】

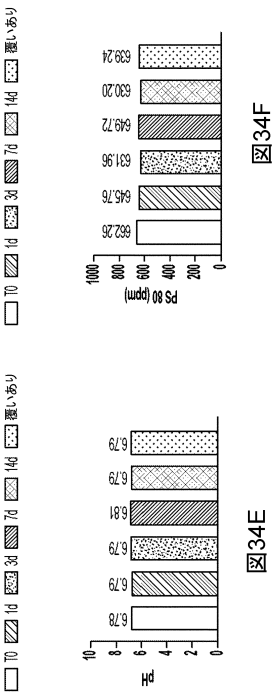


図34E

図34F

【図３４Ｇ】

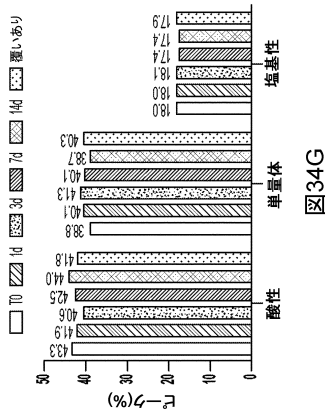


図34G

【図３４Ｈ】

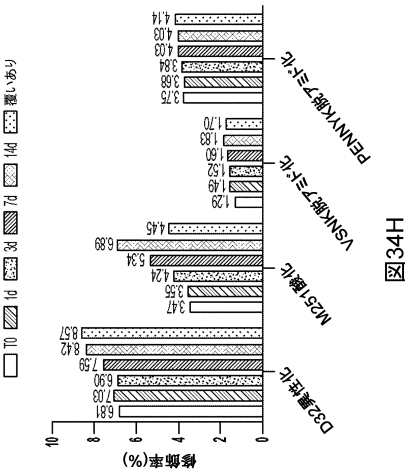


図34H

【図３４Ｉ】

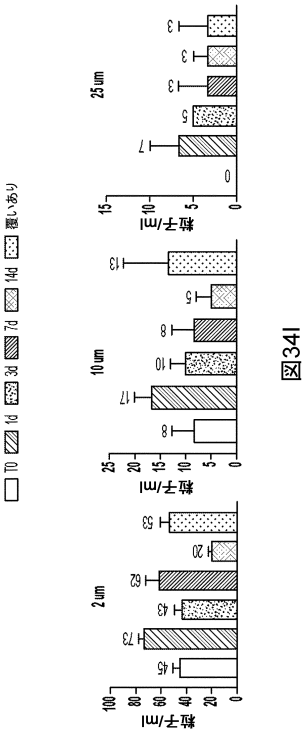


図34I

【配列表】
20255204340000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/068420

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/395 A61K47/18 C07K16/18
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018/071676 A1 (BIOVERATIV USA INC [US]) 19 April 2018 (2018-04-19) cited in the application paragraph [0185]; sequences 29,30 -----	1-45
Y	WO 2022/031978 A1 (BIOVERATIV USA INC [US]) 10 February 2022 (2022-02-10) page 30 - page 33; sequences 11, 12 ----- -/--	1-45

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] 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
13 September 2023	22/09/2023

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	Wimmer, Georg

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/068420

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BAYNES B M ET AL: "Role of arginine in the stabilization of proteins against aggregation", BIOCHEMISTRY,, vol. 44, no. 12, 1 March 2005 (2005-03-01), pages 4919-4925, XP002686707, ISSN: 0006-2960, DOI: 10.1021/BI047528R [retrieved on 2005-03-05] arginine (hydrochloride) is frequently used as a solution additive to stabilize proteins against aggregation	1-45
Y	WO 2016/059512 A1 (PFIZER [US]) 21 April 2016 (2016-04-21) Examples 1-7	1-45
Y	WO 2020/081408 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; HASHEMI VENUS [US] ET AL.) 23 April 2020 (2020-04-23) Claims 1, 2, 12	1-45
Y	WO 2018/204368 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; SHARMA MANOJ K [US] ET AL.) 8 November 2018 (2018-11-08) Examples 1-14	1-45
A	ISHIKAWA TOMOYOSHI ET AL: "Influence of pH on Heat-Induced Aggregation and Degradation of Therapeutic Monoclonal Antibodies", BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 33, no. 8, 1 August 2010 (2010-08-01), pages 1413-1417, XP009157095, ISSN: 0918-6158, DOI: 10.1248/BPB.33.1413 abstract	1-45

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/068420

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/US2023/068420

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018071676 A1	19-04-2018	AR 110677 A1	24-04-2019
		AU 2017341766 A1	23-05-2019
		AU 2022205174 A1	29-09-2022
		BR 112019007309 A2	02-07-2019
		CA 3040253 A1	19-04-2018
		CL 2019000975 A1	04-10-2019
		CN 110300520 A	01-10-2019
		CN 116554320 A	08-08-2023
		CO 2019004741 A2	31-07-2019
		CR 20190223 A	21-08-2019
		DO P2019000085 A	31-07-2019
		EA 201990884 A1	31-10-2019
		EC SP19033211 A	31-07-2019
		EP 3525583 A1	21-08-2019
		IL 265957 A	30-05-2019
		JP 7069138 B2	17-05-2022
		JP 2020502996 A	30-01-2020
		JP 2022105114 A	12-07-2022
		KR 20190082783 A	10-07-2019
		PE 20191031 A1	05-08-2019
		PH 12019500789 A1	29-07-2019
		SG 11201903012R A	30-05-2019
		TN 2019000109 A1	05-10-2020
		TW 201821437 A	16-06-2018
		TW 202246327 A	01-12-2022
		US 2020048332 A1	13-02-2020
		WO 2018071676 A1	19-04-2018
WO 2022031978 A1	10-02-2022	AU 2021320870 A1	06-04-2023
		BR 112023001942 A2	28-02-2023
		CA 3187866 A1	10-02-2022
		CN 116724236 A	08-09-2023
		EP 4193153 A1	14-06-2023
		IL 300376 A	01-04-2023
		JP 2023536904 A	30-08-2023
		KR 20230044312 A	03-04-2023
		WO 2022031978 A1	10-02-2022
WO 2016059512 A1	21-04-2016	AU 2015332151 A1	27-04-2017
		BR 112017007393 A2	19-12-2017
		CA 2909491 A1	18-04-2016
		CN 107073113 A	18-08-2017
		EP 3207061 A1	23-08-2017
		JP 2016104715 A	09-06-2016
		KR 20170065662 A	13-06-2017
		RU 2017111228 A	21-11-2018
		SG 11201702177V A	27-04-2017
		US 2017247460 A1	31-08-2017
		WO 2016059512 A1	21-04-2016
WO 2020081408 A1	23-04-2020	CA 3115708 A1	23-04-2020
		CN 113056482 A	29-06-2021
		EP 3867271 A1	25-08-2021
		JP 2022512704 A	07-02-2022
		KR 20210078514 A	28-06-2021
		SG 11202103907P A	28-05-2021
		US 2021324052 A1	21-10-2021
		WO 2020081408 A1	23-04-2020

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/068420

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018204368 A1	08-11-2018	AU 2018263862 A1	21-11-2019
		BR 112019022972 A2	26-05-2020
		CA 3062160 A1	08-11-2018
		CL 2019003142 A1	10-07-2020
		CN 110869002 A	06-03-2020
		CO 2019012151 A2	07-02-2020
		CR 20190497 A	20-01-2020
		DO P2019000280 A	15-12-2019
		EA 201992590 A1	08-04-2020
		EC SP19078502 A	27-12-2019
		EP 3618808 A1	11-03-2020
		JP 2020518599 A	25-06-2020
		KR 20190142392 A	26-12-2019
		MA 50663 A	26-05-2021
		NI 201900112 A	04-02-2020
		PE 20200513 A1	05-03-2020
		PH 12019502484 A1	20-07-2020
		SG 11201910182R A	28-11-2019
		US 2020147213 A1	14-05-2020
		US 2023263887 A1	24-08-2023
		WO 2018204368 A1	08-11-2018

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	47/10	
Ａ６１Ｋ	*9/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18	
Ａ６１Ｋ	*9/19*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	
Ａ６１Ｐ	*7/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/19	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/04	
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ｃ０７Ｋ	*16/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
			Ｃ０７Ｋ	16/18	ＺＮＡ

,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

(72)発明者　アンヴェイ・アシシュ・ウキドゥヴェ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４１．ケンブリッジ．ウォーター・ストリート４５０．サノフィ．パテント・デパートメント

Ｆターム（参考）　4C076　AA11 AA31 BB13 BB16 CC01 CC07 CC14 DD09F DD26Z DD38Q DD41Z DD42Z DD43Z DD51 DD51Z DD67Q EE23F FF63
4C085　AA13 AA14 BB11 BB31 DD62 EE01 GG02 GG04
4H045　AA11 AA30 BA10 CA40 DA76 FA74 GA21