(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-502861
(P2025-502861A)
(43)公表日　令和7年1月28日(2025.1.28)

(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	*9/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	ＺＮＡ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*47/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04		
Ａ６１Ｋ	*47/10 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		
Ａ６１Ｋ	*47/34 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/34		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全66頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-540670(P2024-540670)
(86)(22)出願日　令和5年1月5日(2023.1.5)
(85)翻訳文提出日　令和6年7月2日(2024.7.2)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/070573
(87)国際公開番号　WO2023/131213
(87)国際公開日　令和5年7月13日(2023.7.13)
(31)優先権主張番号　202210006206.X
(32)優先日　令和4年1月5日(2022.1.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202210053441.2
(32)優先日　令和4年1月18日(2022.1.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　524250857
上▲海▼▲邁▼晋生物医▲薬▼科技有限公司
中華人民共和国２０１２０６上▲海▼市浦▲東▼新区自由▲貿▼易▲試▼▲験▼区金▲ディアン▼路１８号５幢第３▲層▼
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部 達彦
(72)発明者　沈 立君
中華人民共和国２０１２０６上▲海▼市
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体を含む医薬組成物及びその使用

(57)【要約】
抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体を含む医薬組成物及びその使用である。具体的に関わる医薬組成物は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片及び緩衝剤を含む。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
医薬組成物であって、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、及び緩衝剤を含み、前記緩衝剤は、酢酸塩緩衝剤、ヒスチジン塩緩衝剤、Ｔｒｉｓ－塩酸塩緩衝剤、Ｔｒｉｓ－クエン酸塩緩衝剤及びリン酸塩緩衝剤から選ばれる１つ又は複数であり、
好ましくは、前記緩衝剤は、ヒスチジン塩緩衝剤、Ｔｒｉｓ－塩酸塩緩衝剤又はリン酸塩緩衝剤である、
医薬組成物。
【請求項２】
前記緩衝剤又は前記医薬組成物のｐＨ値は、約４．０～約８．５、好ましくは約６．５～約７．５、より好ましくは約７．０である、
請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
前記緩衝剤の濃度は、約５ｍＭ～約１００ｍＭ、好ましくは約１０ｍＭ～約３０ｍＭ、より好ましくは約５ｍＭ～約１５ｍＭである、
請求項１又は２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬ、好ましくは約５０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬである、
請求項１～３の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５】
界面活性剤をさらに含み、
好ましくは、前記界面活性剤はポロキサマー１８８、ポリソルベート８０又はポリソルベート２０である、
請求項１～４の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記界面活性剤の濃度は約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬ、好ましくは約１．５ｍｇ／ｍＬ～約４ｍｇ／ｍＬ、好ましくは約０．４ｍｇ／ｍＬ～約０．８ｍｇ／ｍＬである、
請求項５に記載の医薬組成物。
【請求項７】
浸透圧調整剤をさらに含み、
好ましくは、前記浸透圧調整剤は、スクロース、トレハロース、ソルビトール、アルギニン、プロリン、グリシン及び塩化ナトリウムからなる群から選ばれる１つ又は複数であり、
より好ましくは、前記浸透圧調整剤は、スクロース、プロリン及びスクロース、又はグリシン及びスクロースから選ばれる、
請求項１～６の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記浸透圧調整剤は、
約１０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
約１０ｍＭ～２００ｍＭのグリシン及び約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのスクロース、又は
約１０ｍＭ～２００ｍＭのプロリン及び約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースから選ばれ、
好ましくは、前記浸透圧調整剤は、
約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
約１００ｍＭのグリシン及び約４０ｍｇ／ｍＬのスクロース、又は
約１００ｍＭのプロリン及び約４０ｍｇ／ｍＬのスクロースから選ばれる、
請求項７に記載の医薬組成物。

【請求項９】
医薬組成物であって、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片を含み、前記医薬組成物は自己緩衝系であり、好ましくは、前記医薬組成物は塩基性アミノ酸を含み、より好ましくは、前記塩基性アミノ酸はヒスチジンである、
医薬組成物。
【請求項１０】
前記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片の濃度は約１ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬ、好ましくは約３０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、より好ましくは約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬである、
請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記塩基性アミノ酸の濃度は約１ｍＭ～約１００ｍＭ、好ましくは１０ｍＭ～約６０ｍＭ、より好ましくは約３０ｍＭ～約４０ｍＭ、最も好ましくは約３５ｍＭである、
請求項９又は１０に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
ｐＨ値は約４．０～約８．５、好ましくは約６．５～約７．５、より好ましくは約６．７～約７．３、最も好ましくは約７．０である、
請求項９～１１の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
浸透圧調整剤をさらに含み、
好ましくは、前記浸透圧調整剤は、スクロース、トレハロース、ソルビトール、アルギニン、プロリン、グリシン及び塩化ナトリウムから選ばれる１つ又は複数であり、
より好ましくは、前記浸透圧調整剤はスクロースである、
請求項９～１２の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記浸透圧調整剤の濃度は約１０ｍｇ／ｍＬ～約４００ｍｇ／ｍＬ、好ましくは約５０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、より好ましくは約８０ｍｇ／ｍＬである、
請求項１３に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
界面活性剤をさらに含み、
好ましくは、前記界面活性剤はポロキサマー１８８、ポリソルベート８０又はポリソルベート２０である
請求項９～１４の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
前記界面活性剤の濃度は約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬ、好ましくは約１．８ｍｇ／ｍＬ～約２．８ｍｇ／ｍＬ、より好ましくは約２ｍｇ／ｍＬである、
請求項１５に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
医薬組成物であって、（ａ）及び（ｂ）を含み、選択的に、（ｃ）及び／又は（ｄ）をさらに含み、そのうち、
（ａ）約１ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体、
（ｂ）約１ｍＭ～約１００ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約１０ｍｇ／ｍＬ～約４００ｍｇ／ｍＬのスクロース又はトレハロース、
（ｄ）約０．５ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー、ポリソルベート８０又はポリソルベート２０であり、
前記医薬組成物のｐＨは約４．０～約８．５であり、
或いは、
（ａ）約３０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体、
（ｂ）約１０ｍＭ～約６０ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのスクロース、

（ｄ）約１．５ｍｇ／ｍＬ～約５．０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８であり、
前記医薬組成物のｐＨは約６．５～約７．５であり、
或いは、
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体、
（ｂ）約３０ｍＭ～約４０ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約６０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び
（ｄ）約１．８ｍｇ／ｍＬ～約２．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８であり、
前記医薬組成物のｐＨは約６．７～約７．３であり、
或いは、
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体、
（ｂ）約３０ｍＭ～約１００ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約６０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び
（ｄ）約１．８ｍｇ／ｍＬ～約２．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８であり、
前記医薬組成物のｐＨは約６．７～約７．３である、
医薬組成物。
【請求項１８】
前記医薬組成物は、
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約３５ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８を含み、
前記医薬組成物のｐＨは約７．０であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約３５ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８を含み、
前記医薬組成物のｐＨは約６．７であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約３５ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８を含み、
前記医薬組成物のｐＨは約７．３であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約３０ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約１．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８を含み、
前記医薬組成物のｐＨは約７．０であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約３０ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約２．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８を含み、
前記医薬組成物のｐＨは約７．０であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約４０ｍＭのヒスチジン、

（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約１．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８を含み、
前記医薬組成物のｐＨは約７．０であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約４０ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約２．３ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８を含み、
前記医薬組成物のｐＨは約７．０であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約４０ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約２．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８を含み、
前記医薬組成物のｐＨは約７．０であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約３５ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約２．３ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８を含み、
前記医薬組成物のｐＨは約７．０であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約３５ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約１．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８を含み、
前記医薬組成物のｐＨは約７．０である、
請求項１７に記載の医薬組成物。

【請求項１９】

医薬組成物であって、請求項１７又は１８に記載の医薬組成物を、０．９％の生理食塩水又は５％のグルコース溶液で希釈して得られるか、或いは請求項１６に記載の医薬組成物を、０．９％の生理食塩水又は５％のグルコース溶液で希釈した後、静脈注射剤として利用可能な濃度を有する抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、ヒスチジン、スクロース、ポロキサマー１８８を含み、
好ましくは、そのうち、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片の濃度は、約０．０１ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬであり、
より好ましくは、そのうち、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬであり、
最も好ましくは、そのうち、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片の濃度は、約０．２０ｍｇ／ｍＬ～約１３．３０ｍｇ／ｍＬである、
医薬組成物。

【請求項２０】

前記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、そのうち、前記重鎖可変領域はそれぞれ配列番号７、８、９に示されるＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含み、及び、前記軽鎖可変領域はそれぞれ配列番号１０、１１、１２に示されるＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３を含む、
請求項１～１９の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２１】

前記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、そのうち、前記重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は以下から選ばれる：

重鎖可変領域の配列は、配列番号５又はそれと少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、軽鎖可変領域の配列は、配列番号６又はそれと少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、
重鎖可変領域の配列は、配列番号１３又はそれと少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、軽鎖可変領域の配列は、配列番号１４又はそれと少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、
重鎖可変領域の配列は、配列番号１５又はそれと少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、軽鎖可変領域の配列は、配列番号１６又はそれと少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、或いは
重鎖可変領域の配列は、配列番号１７又はそれと少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、軽鎖可変領域の配列は、配列番号１６又はそれと少なくとも９０％の同一性を有する配列である、
請求項１～２０の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
前記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片はヒトＩｇＧ１　Ｆｃ又はヒトＩｇＧ４　Ｆｃをさらに含み、前記ヒトＩｇＧ４　ＦｃはＳ２４１Ｐ変異を含むことが好ましい、
請求項１～２１の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
前記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片は重鎖及び軽鎖を含み、そのうち、前記重鎖配列は、配列番号２１又はそれと少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、及び前記軽鎖配列は配列番号２２又はそれと少なくとも９０％の同一性を有する配列を含む、
請求項１～２２の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
請求項１～２３の何れか一項に記載の医薬組成物を凍結乾燥することで得られるか、又は再溶解されると、請求項１～２３の何れか一項に記載の医薬組成物を形成することができる、凍結乾燥製剤。
【請求項２５】
請求項２４に記載の凍結乾燥製剤を再溶解することで調製されて得られる、再溶解溶液。
【請求項２６】
静脈注射剤、皮下注射剤、腹腔注射剤又は筋肉注射剤であり、好ましくは静脈又は皮下注射剤である、
請求項１～２３の何れか一項に記載の医薬組成物又は請求項２５に記載の再溶解溶液。
【請求項２７】
請求項１～２３の何れか一項に記載の医薬組成物、請求項２４に記載の凍結乾燥製剤又は請求項２５に記載の再溶解溶液が収容された容器を含む、製品。
【請求項２８】
疾患を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に治療又は予防有効量の請求項１～２２の何れか一項に記載の医薬組成物、請求項２３に記載の凍結乾燥製剤、請求項２５に記載の再溶解溶液又は請求項２７に記載の製品を投与することを含み、そのうち、
前記疾患は、血栓形成性若しくは血栓塞栓性疾患及び／又は血栓形成性若しくは血栓塞栓性合併症、又は不整脈、心原性血栓塞栓、びまん性血管内血液凝固であり、
好ましくは、前記血栓形成性又は血栓塞栓性疾患又はその合併症は、心冠動脈疾患、例えば、急性冠動脈症候群（ＡＣＳ）、ＳＴ上昇型心筋梗塞（ＳＴＥＭＩ）と非ＳＴ上昇型心筋梗塞（非ＳＴＥＭＩ）、安定狭心症、不安定狭心症、冠動脈インターベンション後の再閉塞と再狭窄、及び末梢動脈閉塞性疾患、肺塞栓、静脈血栓塞栓、静脈血栓形成、一過性脳虚血発作、及び血栓形成性脳卒中と血栓塞栓性脳卒中を引き起こす他の血管中の血栓

形成性又は血栓塞栓性疾患、慢性血栓塞栓（ＣＴＥＰＨ）による肺疾患と肺動脈高血圧又はそれらの組み合わせから選ばれ、
好ましくは、前記投与の方式は皮下又は静脈注射である、
方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、出願日が２０２２年０１月０５日、出願番号が２０２２１０００６２０６．Ｘ、及び出願日が２０２２年０１月１８日、出願番号が２０２２１００５３４４１．２、発明の名称が「抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体を含む医薬組成物及びその使用」である中国特許出願という特許出願の優先権を主張し、上記特許出願の全内容は、参照により本開示に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、薬物製剤の分野に属し、具体的に、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体及びその抗原結合断片を含む医薬組成物、並びにその薬剤としての使用に関する。
【背景技術】
【０００３】
ＦＸＩ遺伝子はヒト第４染色体にあり、６０７個のアミノ酸からなる分泌タンパク質をコードしており、ＦＸＩタンパク質分子は４つのアップルドメイン（ａｐｐｌｅ ｄｏｍａｉｎｓ）及び１つの触媒ドメイン（ｃａｔａｌｙｔｉｃ ｄｏｍａｉｎ）を含み、ヒト血液においてホモ二量体の形態で存在し、ＨＫと非共有結合複合物を形成するタンパク質ＦＸＩは、ヒト血漿において約３０ｎＭ（１５～４５ｎＭ）のＦＸＩ濃度で循環しており、ヒトＦＸＩ分子は、サル及びマウスのＦＸＩ分子とそれぞれ８８％、６７％、及び５８％（２つの種、３つの相同性データ）の相同性を有する。
【０００４】
現在、ＦＸＩ及びその形質転換されたＦＸＩａの活性を阻害することで、血栓の形成を効果的に低減することができると共に、見られる出血リスクが引き起こされないことを示している文献と臨床試験が既に多数ある。現在開示された臨床結果によると、従来の経口抗凝固剤（ＮＯＡＣ）に対して、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体は、類似の、又はより良い抗血栓効果を有すると共に、出血リスクがより低く、患者がより安全な治療を受けることができる。
【０００５】
ヒトモノクローナル抗体などの治療用タンパク質は、その特性のため、液体薬物製剤として注射投与されることが一般的である。しかし、抗体薬物は、その分子量が大きく、構造が複雑で、分解や重合したり、望ましくない化学修飾などが生じたりして不安定になることが容易である。抗体が投薬に適し、且つ保存中及びその後の使用中に安定性を維持し、より良い効果を果たすことを可能にするために、抗体薬物の安定化製剤の研究が特に重要である。本開示は、十分に安定で、且つ投与により適した、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体を含む医薬組成物（製剤）を提供することを目的とする。
【発明の概要】
【０００６】
本開示は、タンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）を含む医薬組成物を提供する。また、上記医薬組成物を調製する方法、及びその疾患を治療又は予防する方法又は関連する製薬的使用を提供する。
【０００７】
幾つかの実施形態において、本開示に係る医薬組成物中のタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）は、約５．０～約６．６のＰＩ値を有し、例えば、約５．２～約６．４、約５．３～約６．３、約５．４～約６．２、約５．５～約６．１、約５．６～約６．０、約５．７～約５．９（例えば、約５．８）、又はそれらの点値間の任意の範囲である。幾つかの実施形態において、上記ＰＩ値は、キャピラリー電気泳

動装置（ＰｒｏｔｅｉｎＳｉｍｐｌｅ社、Ｍａｕｒｉｃｅ）により検出して取得され、検出条件は以下の通りである：
実験温度：１５℃、フォーカス時間：１５００Ｖ　１ｍｉｎ、３０００Ｖ　６ｍｉｎ
方法：対照品及び試験品（脱塩した場合、脱塩された試験品を選択する）を調製して均一に混合し、１３０００ｒｐｍで５分間遠心分離した。８０μＬを取ってＭａｕｒｉｃｅ９６ウェルプレート又はＭａｕｒｉｃｅ　ｉＣＩＥＦ注入フラスコに移し、１３０００ｒｐｍで５分間遠心分離し（注入フラスコへの注入）又は４０００ｒｐｍで５分間遠心分離した（９６ウェルプレートへの注入）。

【０００８】
幾つかの実施形態において、本開示のタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）含有医薬組成物は、約１００～約３００ｍＳ／ｃｍの導電率を有し、例えば、約１２０～約２６０ｍＳ／ｃｍ、約１３０～約２５０ｍＳ／ｃｍ、約１４０～約２４０ｍＳ／ｃｍ、約１５０～約２２０ｍＳ／ｃｍ、約１７０～約２００ｍＳ／ｃｍ、約１８０～約１９０ｍＳ／ｃｍ（例えば、約１８３．７ｍＳ／ｃｍ）、又はそれらの点値間の任意の範囲である。幾つかの実施形態において、上記導電率は、導電率計（メトラー社、ＦＥ３８－Ｓｔａｎｄａｒｄ）により測定される。

【０００９】
幾つかの実施形態において、本開示のタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）含有医薬組成物は、約２５０～約４５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの浸透圧を有し、例えば、約２７０～約４３０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約２９０～約４１０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約３００～約４００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約３１０～約３９０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約３２０～約３８０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約３３０～約３７０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約３４０～約３６０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ（例えば、約３５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ）、又はそれらの点値間の任意の範囲である。幾つかの実施形態において、上記浸透圧は、浸透圧計（ルーザー社、ＯＭ８１９．Ｃ）により測定され、検出方法が凝固点降下法である。

【００１０】
幾つかの実施形態において、本開示に係る医薬組成物中のタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）は、約５．７～約５．９のＰＩ値を有する。幾つかの実施形態において、本開示のタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）含有医薬組成物は、約１８０～約１９０ｍＳ／ｃｍ（例えば、約１８３．７ｍＳ／ｃｍ）の導電率を有し、及び／又は約３２０～約３８０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの浸透圧を有する。

【００１１】
自己緩衝系
本開示は、上記何れか１つに記載のタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）を含む医薬組成物を提供する。上記医薬組成物は、自己緩衝系である。当該組成物は、治療又は予防活性を有する。さらに、当該組成物はまた、安定性が良いといった利点を有してもよい。

【００１２】
幾つかの実施形態において、上記医薬組成物は、塩基性アミノ酸、例えば、ヒスチジン、アルギニン、リジン又はその任意の組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、上記塩基性アミノ酸（例えば、ヒスチジン）とタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）により自己緩衝系を形成する。

【００１３】
幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の医薬組成物中のヒスチジン濃度は、約１ｍＭ～約１００ｍＭ、例えば、約２ｍＭ～約８０ｍＭ、約５ｍＭ～約７０ｍＭ、約１０ｍＭ～約６０ｍＭ、約２０ｍＭ～約５０ｍＭ、約２５ｍＭ～約４５ｍＭ、約３０ｍＭ～約４０ｍＭ、約３０ｍＭ～約１００ｍＭ、約６０ｍＭ～約１００ｍＭ、約３０ｍＭ～約９０ｍＭ、又はそれらの点値間の任意の範囲である。幾つかの実施形態において、上記ヒ

スチジン濃度は、約５ｍＭ、約１０ｍＭ、約１５ｍＭ、約２０ｍＭ、約２５ｍＭ、約３０ｍＭ、約３１ｍＭ、約３２ｍＭ、約３３ｍＭ、約３４ｍＭ、約３５ｍＭ、約３６ｍＭ、約３７ｍＭ、約３８ｍＭ、約３９ｍＭ、約４０ｍＭ、約４１ｍＭ、約４２ｍＭ、約４３ｍＭ、約４４ｍＭ、約４５ｍＭ、約４６ｍＭ、約４７ｍＭ、約４８ｍＭ、約４９ｍＭ、約５０ｍＭ、例えば、約３５ｍＭである。

【００１４】

幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の医薬組成物であって、それは界面活性剤を含む。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤は非イオン界面活性剤である。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤は、ポロキサマー（例えば、ポロキサマー１８８）、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート２０（即ち、ＰＳ２０）、ポリソルベート８０（即ち、ＰＳ８０））、ポロクサマー、Ｔｒｉｔｏｎ、ドデシルスルホン酸ナトリウム、ラウリルスルホン酸ナトリウム、オクチルグルコシドナトリウム、ラウリル－スルホベタイン、ミリスチル－スルホベタイン、リノール－スルホベタイン、ステアリン－スルホベタイン、ラウリル－サルコシン、ミリスチル－サルコシン、リノール－サルコシン、ステアリン－サルコシン、リノール－ベタイン、ミリスチル－ベタイン、セチル－ベタイン、ラウラミドプロピル－ベタイン、コカミドプロピル－ベタイン、リノールアミドプロピル－ベタイン、ミリスタミドプロピル－ベタイン、パルミタミドプロピル－ベタイン、イソステアラミドプロピル－ベタイン、ミリスタミドプロピル－ジメチルアミン、パルミタミドプロピル－ジメチルアミン、イソステアラミドプロピル－ジメチルアミン、メチルココイルナトリウム、メチルオレイルタウリンナトリウム、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、エチレン及びプロピレングリコールの共重合体など、又はそれらの任意の組み合わせから選ばれる。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤は、ポリソルベート又はポロキサマーである。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤は、ポリソルベート８０、ポリソルベート２０又はポロキサマー１８８である。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤はポロキサマー１８８である。

【００１５】

幾つかの実施形態において、上記界面活性剤の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬ、例えば、約０．２ｍｇ／ｍＬ～約８ｍｇ／ｍＬ、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約６ｍｇ／ｍＬ、約０．８ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬ、約１．０ｍｇ／ｍＬ～約４ｍｇ／ｍＬ、約１．２ｍｇ／ｍＬ～約３．８ｍｇ／ｍＬ、約１．３ｍｇ／ｍＬ～約３．６ｍｇ／ｍＬ、約１．４ｍｇ／ｍＬ～約３．４ｍｇ／ｍＬ、約１．５ｍｇ／ｍＬ～約３．３ｍｇ／ｍＬ、約１．６ｍｇ／ｍＬ～約３．２ｍｇ／ｍＬ、約１．７ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬ、約１．８ｍｇ／ｍＬ～約２．８ｍｇ／ｍＬ、約１．９ｍｇ／ｍＬ～約２．５ｍｇ／ｍＬ、約１．８ｍｇ／ｍＬ～約２．４ｍｇ／ｍＬ、約１．９ｍｇ／ｍＬ～約２．２ｍｇ／ｍＬ、約１．８ｍｇ／ｍＬ～約２．２ｍｇ／ｍＬ、約１．９ｍｇ／ｍＬ～約２．１ｍｇ／ｍＬ、又はそれらの点値間の任意の範囲である。例えば、約０．１ｍｇ／ｍＬ、約０．２ｍｇ／ｍＬ、約０．３ｍｇ／ｍＬ、約０．４ｍｇ／ｍＬ、約０．５ｍｇ／ｍＬ、約０．６ｍｇ／ｍＬ、約０．７ｍｇ／ｍＬ、約０．８ｍｇ／ｍＬ、約０．９ｍｇ／ｍＬ、約１．０ｍｇ／ｍＬ、約１．１ｍｇ／ｍＬ、約１．２ｍｇ／ｍＬ、約１．３ｍｇ／ｍＬ、約１．４ｍｇ／ｍＬ、約１．５ｍｇ／ｍＬ、約１．６ｍｇ／ｍＬ、約１．７ｍｇ／ｍＬ、約１．８ｍｇ／ｍＬ、約１．９ｍｇ／ｍＬ、約２．０ｍｇ／ｍＬ、約２．１ｍｇ／ｍＬ、約２．２ｍｇ／ｍＬ、約２．３ｍｇ／ｍＬ、約２．４ｍｇ／ｍＬ、約２．５ｍｇ／ｍＬ、約２．６ｍｇ／ｍＬ、約２．７ｍｇ／ｍＬ、約２．８ｍｇ／ｍＬ、約２．９ｍｇ／ｍＬ、約３．０ｍｇ／ｍＬ、約３．１ｍｇ／ｍＬ、約３．２ｍｇ／ｍＬ、約３．３ｍｇ／ｍＬ、約３．４ｍｇ／ｍＬ、約３．５ｍｇ／ｍＬ、約３．６ｍｇ／ｍＬ、約３．７ｍｇ／ｍＬ、約３．８ｍｇ／ｍＬ、約３．９ｍｇ／ｍＬ、約４．０ｍｇ／ｍＬ、約４．５ｍｇ／ｍＬ、約５．０ｍｇ／ｍＬ、約５．５ｍｇ／ｍＬ、約６．０ｍｇ／ｍＬ、約６．５ｍｇ／ｍＬ、約７．０ｍｇ／ｍＬ、約７．５ｍｇ／ｍＬ、約８．０ｍｇ／ｍＬ、約８．５ｍｇ／ｍＬ、約９．０ｍｇ／ｍＬ、約９．５ｍｇ／ｍＬ、約１０．０ｍｇ／ｍＬ、例えば、約２ｍｇ／ｍＬである。

【００１６】

幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の医薬組成物であって、それは浸透圧調整剤を含む。幾つかの実施形態において、浸透圧調整剤は、糖（単糖、二糖、三糖、多糖、糖アルコール、還元糖、非還元糖などを含む）、アミノ酸（アルギニン、グリシン、システイン、ヒスチジンなどを含む）又は塩類（塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムなど）である。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は糖であり、上記糖は、グルコース、スクロース、トレハロース、ラクトース、フルクトース、マルトース、デキストラン、グリセリン、エリトリトール、グリセロール、アラビトール、キシリトール、ソルビトール（ソルビットともいう）、マンニトール、メリビオース、メレジトース、ラフィノース、マンニノトリオース、スタキオース、マルトース、ラクツロース、マルツロース、マルチトール、ラクチトールとイソ－マルツロースから選ばれる。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は、スクロース、トレハロース、ソルビトール、アルギニン、プロリン、グリシン及び塩化ナトリウムからなる群から選ばれる１つ又は複数である。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は非還元二糖であり、幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤はトレハロース又はスクロースであり、幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤はスクロースである。

【００１７】

幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の医薬組成物中の上記浸透圧調整剤の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ～約４００ｍｇ／ｍＬ、例えば、約１０ｍｇ／ｍＬ～約４００ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約１４０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ～約１２０ｍｇ／ｍＬ、５０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１１０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ～約９０ｍｇ／ｍＬ（例えば、約８０ｍｇ／ｍＬ）、又はそれらの点値間の任意の範囲である。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤の濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１１０ｍｇ／ｍＬ、約１２０ｍｇ／ｍＬ、約１３０ｍｇ／ｍＬ、約１４０ｍｇ／ｍＬ、約１５０ｍｇ／ｍＬ、約１６０ｍｇ／ｍＬ、約１７０ｍｇ／ｍＬ、約１８０ｍｇ／ｍＬ、約１９０ｍｇ／ｍＬ、約２００ｍｇ／ｍＬである。

【００１８】

幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の医薬組成物のｐＨ値は、約４．０～約８．５、例えば、約５．０～約８．０、約６．０～約７．５、約６．５～約７．５、約６．６～約７．４、約６．７～約７．３、約６．８～約７．２、約６．９～約７．１（例えば、約７．０）、又はそれらの点値間の任意の範囲である。幾つかのｐＨ値の非限定的な実施例は、約４．０、約４．５、約５．０、約６．０、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、約７．５、約７．６、約７．７、約７．８、約７．９、約８．０、約８．１、約８．２、約８．３、約８．４、約８．５を含む。

【００１９】

一般的に、緩衝剤の置換によって得られた医薬組成物は、ｐＨが緩衝剤ｐＨとほぼ一致する。同時に、当業者に公知されているように、薬物製剤化のプロセスにおいて、ｐＨドリフトが存在する場合があるが、薬物製剤のｐＨのドリフトは一般的に小さい（±０．３の範囲内）。幾つかの実施形態において、薬物製剤のｐＨのドリフトは、±０．１の範囲内にある。

【００２０】

幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の医薬組成物中のタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０００ｍｇ／ｍＬ、例えば、約１ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約４００ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約３

５０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、約１３０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１８０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ～約１２０ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ～約１１０ｍｇ／ｍＬ、又はそれらの点値間の任意の範囲である。例えば、約１ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約２５ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約３５ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約４５ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ、約５５ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ、約６１ｍｇ／ｍＬ、約６２ｍｇ／ｍＬ、約６３ｍｇ／ｍＬ、約６４ｍｇ／ｍＬ、約６５ｍｇ／ｍＬ、約６６ｍｇ／ｍＬ、約６７ｍｇ／ｍＬ、約６８ｍｇ／ｍＬ、約６９ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ、約７１ｍｇ／ｍＬ、約７２ｍｇ／ｍＬ、約７３ｍｇ／ｍＬ、約７４ｍｇ／ｍＬ、約７５ｍｇ／ｍＬ、約７６ｍｇ／ｍＬ、約７７ｍｇ／ｍＬ、約７８ｍｇ／ｍＬ、約７９ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約８１ｍｇ／ｍＬ、約８２ｍｇ／ｍＬ、約８３ｍｇ／ｍＬ、約８４ｍｇ／ｍＬ、約８５ｍｇ／ｍＬ、約８６ｍｇ／ｍＬ、約８７ｍｇ／ｍＬ、約８８ｍｇ／ｍＬ、約８９ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、約９１ｍｇ／ｍＬ、約９２ｍｇ／ｍＬ、約９３ｍｇ／ｍＬ、約９４ｍｇ／ｍＬ、約９５ｍｇ／ｍＬ、約９６ｍｇ／ｍＬ、約９７ｍｇ／ｍＬ、約９８ｍｇ／ｍＬ、約９９ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１０１ｍｇ／ｍＬ、約１０２ｍｇ／ｍＬ、約１０３ｍｇ／ｍＬ、約１０４ｍｇ／ｍＬ、約１０５ｍｇ／ｍＬ、約１０６ｍｇ／ｍＬ、約１０７ｍｇ／ｍＬ、約１０８ｍｇ／ｍＬ、約１０９ｍｇ／ｍＬ、約１１０ｍｇ／ｍＬ、約１１１ｍｇ／ｍＬ、約１１２ｍｇ／ｍＬ、約１１３ｍｇ／ｍＬ、約１１４ｍｇ／ｍＬ、約１１５ｍｇ／ｍＬ、約１１６ｍｇ／ｍＬ、約１１７ｍｇ／ｍＬ、約１１８ｍｇ／ｍＬ、約１１９ｍｇ／ｍＬ、約１２０ｍｇ／ｍＬ、約１２１ｍｇ／ｍＬ、約１２２ｍｇ／ｍＬ、約１２３ｍｇ／ｍＬ、約１２４ｍｇ／ｍＬ、約１２５ｍｇ／ｍＬ、約１２６ｍｇ／ｍＬ、約１２７ｍｇ／ｍＬ、約１２８ｍｇ／ｍＬ、約１２９ｍｇ／ｍＬ、約１３０ｍｇ／ｍＬ、約１３１ｍｇ／ｍＬ、約１３２ｍｇ／ｍＬ、約１３３ｍｇ／ｍＬ、約１３４ｍｇ／ｍＬ、約１３５ｍｇ／ｍＬ、約１４０ｍｇ／ｍＬ、約１４５ｍｇ／ｍＬ、約１５０ｍｇ／ｍＬ、約１５５ｍｇ／ｍＬ、約１６０ｍｇ／ｍＬ、約１６５ｍｇ／ｍＬ、約１７０ｍｇ／ｍＬ、約１７５ｍｇ／ｍＬ、約１８０ｍｇ／ｍＬ、約１８５ｍｇ／ｍＬ、約１９０ｍｇ／ｍＬ、約１９５ｍｇ／ｍＬ、約２００ｍｇ／ｍＬである。

【００２１】

幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の医薬組成物は、ａ）～ｇ）の何れか１つを含む：

ａ）約１ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）、及び約１ｍＭ～約１００ｍＭのヒスチジン、上記医薬組成物のｐＨは約４．０～約８．５であり、選択的に、上記医薬組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬのスクロース又はトレハロース、及び／又は約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８又はポリソルベートをさらに含んでもよい。

【００２２】

ｂ）約１０ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）、約５ｍＭ～約８０ｍＭのヒスチジン、上記医薬組成物のｐＨは約６．０～約８．０であり、選択的に、上記医薬組成物は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約４００ｍｇ／ｍＬのスクロース又はトレハロース、及び／又は約０．５ｍｇ／ｍＬ～約８．０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８又はポリソルベートをさらに含んでもよい。

【００２３】

ｃ）約３０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）、及び約１０ｍＭ～約６０ｍＭ、約２０ｍＭ～約５０ｍＭ、約３０ｍＭ～約４０ｍＭ（例えば、約３５ｍＭ）のヒスチジン、

ｄ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）、及び約１０ｍＭ～約６０ｍＭ、約２０ｍＭ～約５０ｍＭ

、約３０ｍＭ～約４０ｍＭ（例えば、約３５ｍＭ）のヒスチジン、
ｅ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）、及び約１０ｍＭ～約６０ｍＭ、約２０ｍＭ～約５０ｍＭ、約３０ｍＭ～約４０ｍＭ（例えば、約３５ｍＭ）のヒスチジン、
ｈ）約１３０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）、及び約３０ｍＭ～約１００ｍＭ、約６０ｍＭ～約１００ｍＭ、約６０ｍＭ～約９０ｍＭのヒスチジン、
Ｉ）約３０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）、及び約３０ｍＭ～約１００ｍＭ、約６０ｍＭ～約１００ｍＭ、約６０ｍＭ～約９０ｍＭのヒスチジン、
そのうち、ｃ）～ｅ）、ｈ）～Ｉ）中の医薬組成物のｐＨは、約６．５～約７．５（例えば、約６．７～約７．３、例えば、約７．０）であり、
選択的に、ｃ）～ｅ）、ｈ）～Ｉ）中の医薬組成物は、スクロース又はトレハロース、及びポロキサマー１８８又はポリソルベート（例えば、ポリソルベート８０又はポリソルベート２０）をさらに含み、
幾つかの実施形態において、ｃ）～ｅ）、ｈ）～Ｉ）中の医薬組成物はスクロースを含み、濃度が約４０ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ～約１２０ｍｇ／ｍＬ（例えば、約７０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１１０ｍｇ／ｍＬ、約１２０ｍｇ／ｍＬ）であり、
幾つかの実施形態において、ｃ）～ｅ）、ｈ）～Ｉ）中の医薬組成物はポロキサマー１８８を含み、濃度が約１．５ｍｇ／ｍＬ～約６ｍｇ／ｍＬ、約１．５ｍｇ／ｍＬ～約５．０ｍｇ／ｍＬ、約１．８ｍｇ／ｍＬ～約３．５ｍｇ／ｍＬ、約１．８ｍｇ／ｍＬ～約２．８ｍｇ／ｍＬ（例えば、約１．８ｍｇ／ｍＬ、約１．９ｍｇ／ｍＬ、約２．０ｍｇ／ｍＬ、約２．１ｍｇ／ｍＬ、約２．２ｍｇ／ｍＬ、約２．３ｍｇ／ｍＬ、約２．４ｍｇ／ｍＬ、約２．５ｍｇ／ｍＬ、約２．６ｍｇ／ｍＬ、約２．７ｍｇ／ｍＬ、約２．８ｍｇ／ｍＬ）である。

【００２４】

ｆ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体）、約３０ｍＭ～約４０ｍＭ（例えば、約３５ｍＭ）のヒスチジン、約６０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び約１．８ｍｇ／ｍＬ～約２．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８を含み、
ｇ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体）、約３０ｍＭ～約４０ｍＭ（例えば、約３５ｍＭ）のヒスチジン、約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び約２．０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８を含む。

【００２５】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、以下の何れか１つを含む：
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約３５ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、
上記医薬組成物のｐＨは約７．０であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約３５ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、
上記医薬組成物のｐＨは約６．７であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原

結合断片、
（ｂ）約３５ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、
上記医薬組成物のｐＨは約７．３であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約３０ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約１．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、
上記医薬組成物のｐＨは約７．０であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約３０ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約２．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、
上記医薬組成物のｐＨは約７．０であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約４０ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約１．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、
上記医薬組成物のｐＨは約７．０であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約４０ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約２．３ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、
上記医薬組成物のｐＨは約７．０であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約４０ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約２．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、
上記医薬組成物のｐＨは約７．０であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約３５ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約２．３ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、
上記医薬組成物のｐＨは約７．０であり、或いは
（ａ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、
（ｂ）約３５ｍＭのヒスチジン、
（ｃ）約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、
（ｄ）約１．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、
上記医薬組成物のｐＨは約７．０である。

【００２６】

他の緩衝系

本開示は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体及び緩衝剤を含む医薬組成物を提供する。幾つかの

実施形態において、上記緩衝剤は、酢酸塩緩衝剤、ヒスチジン塩緩衝剤、Ｔｒｉｓ－塩酸塩緩衝剤、Ｔｒｉｓ－クエン酸塩緩衝剤、リン酸塩緩衝剤から選ばれる。当該組成物は、治療又は予防活性を有する。さらに、当該組成物はまた、安定性が良いといった利点を有してもよい。

【００２７】

幾つかの実施形態において、上記医薬組成物のｐＨ値は約４．０～約８．５、例えば、約５．０～約８．０、約６．０～約７．５、約６．５～約７．５、約６．６～約７．４、約６．７～約７．３、約６．８～約７．２、約６．９～約７．１（例えば、約７．０）、又はそれらの点値間の任意の範囲である。幾つかのｐＨ値の非限定的な実施例は、約４．０、約４．５、約５．０、約６．０、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、約７．５、約７．６、約７．７、約７．８、約７．９、約８．０、約８．１、約８．２、約８．３、約８．４、約８．５を含む。

【００２８】

一般的に、緩衝剤の置換によって得られた医薬組成物は、ｐＨが緩衝剤ｐＨとほぼ一致する。同時に、当業者に公知されているように、薬物製剤化のプロセスにおいて、ｐＨドリフトが存在する場合があるが、薬物製剤のｐＨのドリフトは一般的に小さい（±０．３の範囲内）。幾つかの実施形態において、薬物製剤のｐＨのドリフトは、±０．１の範囲内にある。

【００２９】

幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の医薬組成物であって、そのうち、上記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片の濃度は約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、例えば、約１ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約４００ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約３５０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１８０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ～約１２０ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ～約１１０ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、又はそれらの点値間の任意の範囲である。幾つかの実施形態において、上記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の濃度は１ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／ｍＬである。幾つかの実施形態において、上記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の濃度は４０ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／ｍＬである。幾つかの非限定的な実施形態において、上記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約４５ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ、約５５ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ、約６５ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１１０ｍｇ／ｍＬ、約１２０ｍｇ／ｍＬ、約１３０ｍｇ／ｍＬ、約１４０ｍｇ／ｍＬ、約１５０ｍｇ／ｍＬ、約１６０ｍｇ／ｍＬ、約１７０ｍｇ／ｍＬ、約１８０ｍｇ／ｍＬ、約１９０ｍｇ／ｍＬ又は約２００ｍｇ／ｍＬである。

【００３０】

幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の医薬組成物であって、そのうち、上記医薬組成物は界面活性剤を含む。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤は非イオン界面活性剤である。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤は、ポロキサマー（例えば、ポロキサマー１８８）、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート２０、ポリソルベート８０）、ポロクサマー、Ｔｒｉｔｏｎ、ドデシルスルホン酸ナトリウム、ラウリルスルホン酸ナトリウム、オクチルグルコシドナトリウム、ラウリル－スルホベタイン、ミリスチル－スルホベタイン、リノール－スルホベタイン、ステアリン－スルホベタイン、ラウリル－サルコシン、ミリスチル－サルコシン、リノール－サルコシン、ステアリン－サルコシン、リノール－ベタイン、ミリスチル－ベタイン、セチル－ベタイン、ラウラミドプロピル－ベタイン、コカミドプロピル－ベタイン、リノールアミドプロピル－ベタ

イン、ミリスタミドプロピル－ベタイン、パルミタミドプロピル－ベタイン、イソステアラミドプロピル－ベタイン、ミリスタミドプロピル－ジメチルアミン、パルミタミドプロピル－ジメチルアミン、イソステアラミドプロピル－ジメチルアミン、メチルココイルナトリウム、メチルオレイルタウリンナトリウム、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、エチレン及びプロピレングリコールの共重合体などから選ばれる。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤はポリソルベート又はポロキサマーである。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤は、ポリソルベート８０、ポリソルベート２０又はポロキサマー１８８である。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤はポロキサマー１８８である。

【００３１】

幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の医薬組成物であって、そのうち、上記界面活性剤の濃度は０．０５ｍｇ／ｍＬ～１０ｍｇ／ｍＬ、例えば、０．１ｍｇ／ｍＬ～１０ｍｇ／ｍＬ、０．０５ｍｇ／ｍＬ～１．０ｍｇ／ｍＬ、０．１ｍｇ／ｍＬ～１．０ｍｇ／ｍＬ、０．２ｍｇ／ｍＬ～０．８ｍｇ／ｍＬである。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤の濃度は０．２ｍｇ／ｍＬ～０．６ｍｇ／ｍＬである。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤の濃度は０．０５ｍｇ／ｍＬ、０．１ｍｇ／ｍＬ、０．２ｍｇ／ｍＬ、０．３ｍｇ／ｍＬ、０．４ｍｇ／ｍＬ、０．５ｍｇ／ｍＬ、０．６ｍｇ／ｍＬ、０．７ｍｇ／ｍＬ、０．８ｍｇ／ｍＬ、０．９ｍｇ／ｍＬ又は１．０ｍｇ／ｍＬ、又はそれらの点値間の任意の範囲である。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤の濃度は０．４ｍｇ／ｍＬである。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤は０．４ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８である。幾つかの実施形態において、上記界面活性剤は０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート８０である。

【００３２】

幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の医薬組成物であって、それは浸透圧調整剤を含む。幾つかの実施形態において、浸透圧調整剤は、糖（単糖、二糖、三糖、多糖、糖アルコール、還元糖、非還元糖などを含む）、アミノ酸（アルギニン、グリシン、システイン、ヒスチジンなどを含む）又は塩類（塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムなど）である。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は糖であり、上記糖は、グルコース、スクロース、トレハロース、ラクトース、フルクトース、マルトース、デキストラン、グリセリン、エリトリトール、グリセロール、アラビトール、キシリトール、ソルビトール（ソルビットともいう）、マンニトール、メリビオース、メレジトース、ラフィノース、マンニノトリオース、スタキオース、マルトース、ラクツロース、マルツロース、マルチトール、ラクチトールとイソ－マルツロースから選ばれる。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は、スクロース、トレハロース、ソルビトール、アルギニン、プロリン、グリシン及び塩化ナトリウムからなる群から選ばれる１つ又は複数である。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は非還元二糖であり、幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤はトレハロース又はスクロースであり、幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤はスクロースである。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は、スクロース、プロリン及びスクロース、又はグリシン及びスクロースから選ばれる。

【００３３】

幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の医薬組成物であって、浸透圧調整剤の濃度は１ｍｇ／ｍＬ～３００ｍｇ／ｍＬ、例えば、約５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約１４０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ～約１２０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１１０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約７５ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ～約９０ｍｇ／ｍＬ、約７５ｍｇ／ｍＬ～約８５ｍｇ／ｍＬ、約７５ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬ、又はそれらの点値間の任意の範囲である。幾つかの実施形態において、浸透圧調整剤

の濃度の非限定的な実施例は、約７．５ｍｇ／ｍＬ、約１１．５ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ、約６５ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ、約７５ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約８５ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、約９５ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬを含む。幾つかの実施形態において、上記医薬組成物は等張製剤である。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は８０ｍｇ／ｍＬのスクロースである。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は、４０ｍｇ／ｍＬのスクロースである。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は、約１０ｍＭ～約３００ｍＭのプロリン及び約１ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのスクロースである。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は、約１０ｍＭ～約２００ｍＭのプロリン及び約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースである。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は、約５０ｍＭ～約１５０ｍＭのプロリン及び約１０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬのスクロースである。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は、約８０ｍＭ～約１２０ｍＭのプロリン及び約４０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬのスクロースである。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は、約１００ｍＭのプロリン及び約４０ｍｇ／ｍＬのスクロースである。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は、約１０ｍＭ～約３００ｍＭのグリシン及び約１ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのスクロースである。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は、約１０ｍＭ～約２００ｍＭのグリシン及び約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースである。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は、約５０ｍＭ～約１５０ｍＭのグリシン及び約１０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬのスクロースである。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は、約８０ｍＭ～約１２０ｍＭのグリシン及び約４０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬのスクロースである。幾つかの実施形態において、上記浸透圧調整剤は、約１００ｍＭのグリシン及び約４０ｍｇ／ｍＬのスクロースである。

【００３４】

幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の医薬組成物であって、上記緩衝剤の濃度は約５ｍＭ～約１００ｍＭである。幾つかの実施形態において、上記緩衝剤の濃度は約１０ｍＭ～約３０ｍＭである。幾つかの実施形態において、上記緩衝剤の濃度は約５ｍＭ～約１５ｍＭである。幾つかの実施形態において、上記緩衝剤の濃度は約５ｍＭ、約１０ｍＭ、約１５ｍＭ、約２０ｍＭ、約２５ｍＭ、約３０ｍＭ、約４０ｍＭ、約５０ｍＭ、約６０ｍＭ、約７０ｍＭ、約８０ｍＭ、約９０ｍＭ又は約１００ｍＭ、及びそれらの点値間の何れかの範囲である。幾つかの実施形態において、上記緩衝剤は、約１０ｍＭのヒスチジン－塩酸塩である。幾つかの実施形態において、上記緩衝剤は、約１０ｍＭのリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウムである。幾つかの実施形態において、上記緩衝剤は、約１０ｍＭのＴｒｉｓ－塩酸である。

【００３５】

幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の医薬組成物は、ａ）～ｉ）の何れか１つを含む：

ａ）約１ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体）、及び約５ｍＭ～約１００ｍＭ、約１０ｍＭ～約３０ｍＭ、約５ｍＭ～約１５ｍＭ（例えば、約１０ｍＭ）のヒスチジン－塩酸塩又はリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム又はＴｒｉｓ－塩酸、

ｂ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体）、及び約５ｍＭ～約１００ｍＭ、約１０ｍＭ～約３０ｍＭ、約５ｍＭ～約１５ｍＭ（例えば、約１０ｍＭ）のヒスチジン－塩酸塩又はリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム又はＴｒｉｓ－塩酸、

ｃ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体）、及び約５ｍＭ～約１００ｍＭ、約１０ｍＭ～約３０ｍＭ、約５ｍＭ～約１５ｍＭ（例えば、約１０ｍＭ）のヒスチジン－塩酸塩又はリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム又はＴｒｉｓ－塩酸、

そのうち、ａ）～ｃ）中の医薬組成物のｐＨは約４．０～約８．５（例えば、約６．５

～約７．５、例えば、約７．０）であり、
選択的に、ａ）～ｃ）中の医薬組成物は、スクロース、又はトレハロース、又はグリシン及びスクロース、又はプロリン及びスクロース、並びにポロキサマー１８８又はポリソルベート（例えば、ポリソルベート８０又はポリソルベート２０）をさらに含み、
幾つかの実施形態において、ａ）～ｃ）中の医薬組成物は、スクロース又はトレハロースをさらに含み、例えば、濃度は約１ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬ、約７５ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ（例えば、約７０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１１０ｍｇ／ｍＬ、約１２０ｍｇ／ｍＬ）であり、
幾つかの実施形態において、ａ）～ｃ）中の医薬組成物は、グリシン及びスクロースをさらに含み、例えば、濃度は約１０ｍＭ～約３００ｍＭのグリシン及び約１ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのスクロース、約１０ｍＭ～約２００ｍＭのグリシン及び約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのスクロース、約８０ｍＭ～約１２０ｍＭのグリシン及び約４０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース（例えば、約１００ｍＭのグリシン及び約４０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約９０ｍＭのグリシン及び約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約１１０ｍＭのグリシン及び約３０ｍｇ／ｍＬのスクロース）であり、
幾つかの実施形態において、ａ）～ｃ）中の医薬組成物は、プロリン及びスクロースをさらに含み、例えば、濃度は約１０ｍＭ～約３００ｍＭのプロリン及び約１ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのスクロース、約１０ｍＭ～約２００ｍＭのプロリン及び約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのスクロース、約８０ｍＭ～約１２０ｍＭのプロリン及び約４０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース（例えば、約１００ｍＭのプロリン及び約４０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約９０ｍＭのプロリン及び約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約１１０ｍＭのプロリン及び約３０ｍｇ／ｍＬのスクロース）であり、
幾つかの実施形態において、ａ）～ｃ）中の医薬組成物は、ポロキサマー１８８又はポリソルベート（例えば、ポリソルベート８０又はポリソルベート２０）をさらに含み、濃度は約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬ、約１．５ｍｇ／ｍＬ～約４．０ｍｇ／ｍＬ、約１．８ｍｇ／ｍＬ～約３．５ｍｇ／ｍＬ、約１．８ｍｇ／ｍＬ～約２．８ｍｇ／ｍＬ（例えば、約１．８ｍｇ／ｍＬ、約１．９ｍｇ／ｍＬ、約２．０ｍｇ／ｍＬ、約２．１ｍｇ／ｍＬ、約２．２ｍｇ／ｍＬ、約２．３ｍｇ／ｍＬ、約２．４ｍｇ／ｍＬ、約２．５ｍｇ／ｍＬ、約２．６ｍｇ／ｍＬ、約２．７ｍｇ／ｍＬ、約２．８ｍｇ／ｍＬ）である。
【００３６】
ｄ）約１ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）、約１０ｍＭのヒスチジン－塩酸塩又はリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム又はＴｒｉｓ－塩酸を含み、上記医薬組成物のｐＨは約６．５～約７．５であり、選択的に、上記医薬組成物は、約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８又はポリソルベートをさらに含んでもよい。
【００３７】
ｅ）約１ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）、約１０ｍＭのヒスチジン－塩酸塩又はリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム又はＴｒｉｓ－塩酸を含み、上記医薬組成物のｐＨは約６．５～約７．５であり、選択的に、上記医薬組成物は、約１００ｍＭのグリシン又はプロリン、約４０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８又はポリソルベートをさらに含んでもよい。
【００３８】
ｆ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）、約５ｍＭ～約１００ｍＭのヒスチジン－塩酸塩又はリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム又はＴｒｉｓ－塩酸を含み、上記医薬組成物のｐＨは約４．０～約８．５であり、選択的に、上記医薬組成物は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬのポロ

キサマー１８８又はポリソルベートをさらに含んでもよい。
【００３９】
ｇ）約５０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）、約５ｍＭ～約１００ｍＭのヒスチジン－塩酸塩又はリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム又はＴｒｉｓ－塩酸を含み、上記医薬組成物のｐＨは約４．０～約８．５であり、選択的に、上記医薬組成物は、約１０ｍＭ～約２００ｍＭのグリシン又はプロリン、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８又はポリソルベートをさらに含んでもよい。
【００４０】
ｈ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）、約５ｍＭ～約１５ｍＭのヒスチジン－塩酸塩又はリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム又はＴｒｉｓ－塩酸を含み、上記医薬組成物のｐＨは約６．５～約７．５であり、選択的に、上記医薬組成物は、約８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び約１．５ｍｇ／ｍＬ～約４ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８又はポリソルベートをさらに含んでもよい。
【００４１】
ｉ）約７０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのタンパク質（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片）、約５ｍＭ～約１５ｍＭのヒスチジン－塩酸塩又はリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム又はＴｒｉｓ－塩酸を含み、上記医薬組成物のｐＨは約６．５～約７．５であり、選択的に、上記医薬組成物は約１００ｍＭのグリシン又はプロリン、約４０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び約１．５ｍｇ／ｍＬ～約４ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８又はポリソルベートをさらに含んでもよい。
【００４２】
本開示に係る医薬組成物は、溶媒をさらに含む。医薬組成物中の溶剤は、無毒性の生理学的に許容される液体ベクター、例えば、生理食塩水、注射用水、グルコース溶液（例えば、５％のグルコース注射液、グルコース塩化ナトリウム注射液）などから選ばれるが、これらに限定されない。
【００４３】
本開示は、０．９％の生理食塩水又は５％のグルコース溶液で希釈して得られるか、或いは上記医薬組成物を、０．９％の生理食塩水又は５％のグルコース溶液で希釈した後の、静脈注射剤として利用可能な濃度を有する抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片、ヒスチジン、スクロース、ポロキサマー１８８を含む医薬組成物をさらに提供する。幾つかの実施形態において、上記医薬組成物における抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片の濃度は、約０．０１ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬである。幾つかの実施形態において、上記医薬組成物における抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである。幾つかの実施形態において、上記医薬組成物における抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片の濃度は、約０．２０ｍｇ／ｍＬ～約１３．３０ｍｇ／ｍＬである。
【００４４】
幾つかの実施形態において、本開示の医薬組成物におけるタンパク質は、抗体、抗体断片又はＦｃ融合タンパク質である。幾つかの実施形態において、上記抗体、抗体断片又はＦｃ融合タンパク質が標的とする抗原は、第ＶＩＩＩＣ因子、第ＩＸ因子、第ＸＩ因子／第ＸＩａ（ＦＸＩ／ＦＸＩａ）因子、組織因子、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）、レニン、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子、副甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、リポタンパク質、α－１－抗トリプシン、骨由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、ニューロトロフィン－３、－４、－５、又は－６（ＮＴ－３、ＮＴ－４、ＮＴ－５、又はＮＴ－６）、上皮増殖因子（ＥＧＦ）、形質転換増殖因子（ＴＧＦ）、インターフェロン、Ｍ－ＣＳＦ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－１～ＩＬ－１０、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３又はＨＥＲ４受容体、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＴＩＭ３、４１ＢＢ、４１Ｂ

ＢＬ、ＯＸ４０、ＯＸ４０Ｌ、ＧＩＴＲＬ、ＧＩＴＲ、ＣＤ２５、ＣＤ２７、ＣＤ７０、ＣＤ８０、ＴＮＦＲＳＦ２５、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４０、Ｂ７　Ｈ３、Ｂ７　Ｈ４、ＶＩＳＴＡ、ＴＭＩＧＤ２、ＨＨＬＡ２－ＴＭＩＧＤ２、ブチロフィリン（ＢＴＮＬ２を含む）、Ｓｉｇｌｅｃファミリー、ＴＩＧＩＴ及びＰＶＲファミリーメンバー、ＫＩＲｓ、ＩＬＴｓ及びＬＩＲｓ、ＣＤ７９、ＧＡＲＰ、ＧＩＴＲ、ＰＳＭＡ、ニューロピリン（Ｎｅｕｒｏｐｉｌｉｎ）、ＣＤ１６０、ＣＤ３０及びＣＤ１５５、並びに任意の上記ポリペプチドの断片から選ばれる。幾つかの実施形態において、上記医薬組成物中のタンパク質は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片である。

【００４５】

幾つかの実施形態において、上記医薬組成物に記載される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、そのうち、

上記重鎖可変領域は、それぞれ配列番号７、８、９に示されるＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含み、且つ上記軽鎖可変領域は、それぞれ配列番号１０、１１、１２に示されるＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３を含む。

【００４６】

幾つかの実施形態において、医薬組成物に記載される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片は、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体から選ばれてもよく、例えば、ヒト化抗体である。

【００４７】

選択的な実施形態において、医薬組成物に記載されるヒト化抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の軽鎖と重鎖可変領域における軽鎖と重鎖ＦＲの配列は、それぞれヒト生殖細胞系の軽鎖と重鎖のＦＲ又はその変異配列に由来する。

【００４８】

幾つかの実施形態において、医薬組成物に記載される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片は、抗体の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、そのうち、

重鎖可変領域の配列は、配列番号５又はそれと少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、軽鎖可変領域の配列は、配列番号６又はそれと少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、

重鎖可変領域の配列は、配列番号１３又はそれと少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、軽鎖可変領域の配列は、配列番号１４又はそれと少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、

重鎖可変領域の配列は、配列番号１５又はそれと少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、軽鎖可変領域の配列は、配列番号１６又はそれと少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、

重鎖可変領域の配列は、配列番号１７又はそれと少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、軽鎖可変領域の配列は、配列番号１６又はそれと少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、

幾つかの具体的な実施形態において、医薬組成物に記載される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片は抗体重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、そのうち、上記重鎖可変領域の配列は配列番号１７に示され、及び上記軽鎖可変領域の配列は配列番号１６に示される。

【００４９】

幾つかの実施形態において、上記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片は、重鎖定常領域及び軽鎖定常領域をさらに含む。選択的な実施形態において、上記重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ４Ｐ（即ち、ＩｇＧ４のＳ２４１Ｐ変異体）定常領域から選ばれ、上記軽鎖定常領域はヒトκ及びλ鎖定常領域から

選ばれる。上記ＩｇＧ４Ｐ　Ｆｃ（即ち、Ｓ２４１Ｐを含むＩｇＧ４　Ｆｃ）の配列は、例えば、配列番号１９に示される。幾つかの実施形態において、上記重鎖ＣＨ１の配列は、配列番号１８に示されるか又はそれと少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、及び／又は上記軽鎖定常領域の配列は、配列番号２０に示されるか又はそれと少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％の同一性を有する配列である。

【００５０】

幾つかの実施形態において、上記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片は重鎖及び軽鎖を含み、そのうち、上記重鎖は、配列番号２１に示される配列又はそれと少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％の同一性を有する配列であり、及び上記軽鎖は、配列番号２２に示される配列又はそれと少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％の同一性を有する配列である。

【００５１】

本開示において、上記「少なくとも９０％の同一性」は、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％の同一性をカバーする。

【００５２】

本開示において、上記「少なくとも９０％の同一性」は、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％の同一性をカバーする。

【００５３】

幾つかの具体的な実施形態において、医薬組成物に記載される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体は抗体の重鎖及び軽鎖を含み、そのうち、上記重鎖の配列は配列番号２１に示され、及び上記軽鎖の配列は配列番号２２に示される。

【００５４】

幾つかの実施形態において、上記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗原結合断片は、Ｆａｂ、Ｆｖ、ｓＦｖ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、線形抗体、単鎖抗体、ｓｃＦｖ、ｓｄＡｂ、ｓｄＦｖ、ナノボディ、ペプチド抗体ｐｅｐｔｉｂｏｄｙ、ドメイン抗体及び多重特異性抗体（二重特異性抗体、ｄｉａｂｏｄｙ、ｔｒｉａｂｏｄｙ及びｔｅｔｒａｂｏｄｙ、タンデムジ－ｓｃＦｖ、タンデムトリ－ｓｃＦｖ）であり、例えば、具体的にｓｃＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ又はＦａｂ’断片である。

【００５５】

幾つかの実施形態において、上記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の重鎖可変領域及び／又は軽鎖可変領域は、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個のアミノ酸変化を含む。上記アミノ酸変化は、可変領域中のアミノ酸残基の保存的置換であってもよい。

【００５６】

幾つかの実施形態において、上記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体は、

内在の血液凝固経路又は共通の血液凝固経路の活性化を防止すること、

ＦＸＩ及び／又はＦＸＩａが、血液凝固因子ＩＸ、血液凝固因子ＸＩＩａ又はトロンビンのうちの１つ又は複数及び血液凝固経路の他の成分に結合するのを遮断すること、

ＦＩＸ、ＦＸＩ及びＦＸＩａのうちの１つ又は複数が、血小板受容体に結合するのを遮断すること、

≦１０$^{-9}$ＫＤでヒトＦＸＩ及び／又はＦＸＩａタンパク質に結合すること、

ＦＸＩ／ＦＸＩａに結合した場合、ＦＸＩ／ＦＸＩａの触媒ドメインが活性立体配座を示すことを阻止すること、

皮下投与又は静脈内投与に適用できること、

の何れか１つ又は複数の特性を有してもよい。

【００５７】

上記親和性の測定方式は例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ^{TM}である。

【００５８】
幾つかの実施形態において、上記何れか１つの医薬組成物は、静脈注射剤、皮下注射剤、腹腔注射剤又は筋肉注射剤であってもよい。
【００５９】
幾つかの実施形態において、本開示は、上記何れか１つの医薬組成物を調製する方法を提供し、上記方法は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体又はその抗原結合断片原液を緩衝剤で置換するステップを含む。
【００６０】
本開示は、上記何れか１つに記載の医薬組成物を含む液体製剤をさらに提供する。
【００６１】
本開示に係る医薬組成物は、十分な創薬安定性を持っており、長期間安定に放置することができる。
【００６２】
本開示は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体を含む医薬組成物の凍結乾燥製剤を調製する方法をさらに提供し、上記方法は、上記医薬組成物を凍結乾燥するステップを含む。
【００６３】
本開示は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体を含む医薬組成物の凍結乾燥製剤をさらに提供し、上記凍結乾燥製剤は、上記何れか１つに記載の医薬組成物を凍結乾燥することで得られる。
【００６４】
幾つかの実施形態において、凍結乾燥製剤は、２～８℃で暗所で保存されると、少なくとも１ヶ月間、少なくとも３ヶ月間、少なくとも６ヶ月間、少なくとも１２ヶ月間、少なくとも１８ヶ月間、少なくとも２４ヶ月間、少なくとも３０ヶ月間安定している。
【００６５】
幾つかの実施形態において、上記凍結乾燥製剤は、２５℃で少なくとも１ヶ月間、少なくとも３ヶ月間、少なくとも６ヶ月間、少なくとも１２ヶ月間安定している。
【００６６】
幾つかの実施形態において、上記凍結乾燥製剤は、４０℃で少なくとも７日間、少なくとも１４日間又は少なくとも３０日間安定している。
【００６７】
本開示は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体医薬組成物を含む再溶解溶液をさらに提供し、上記再溶解溶液は、上記何れか１つの凍結乾燥製剤を再溶解することで調製されて得られる。
【００６８】
本開示は、上記何れか１つに記載の医薬組成物、液体製剤、凍結乾燥製剤又は再溶解溶液が収容された容器を含む製品をさらに提供する。幾つかの実施形態において、上記容器は、中性ホウケイ酸ガラス管製の注射剤バイアルであってもよいが、これに限定されない。
【００６９】
本開示は、上記何れか１つに記載の医薬組成物、上記何れか１つの液体製剤、上記何れか１つの凍結乾燥製剤、上記何れか１つの再溶解溶液又は上記何れか１つに記載の製品の、疾患を治療するための薬剤の調製における使用をさらに提供する。
【００７０】
本開示は、疾患を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に有効量の上記何れか１つに記載の医薬組成物、上記何れか１つの液体製剤、上記何れか１つの凍結乾燥製剤、上記何れか１つの再溶解溶液又は上記何れか１つに記載の製品を投与することを含む方法をさらに提供する。
【００７１】
本開示は、疾患を治療する使用のための上記何れか１つに記載の医薬組成物、上記何れか１つの液体製剤、上記何れか１つの凍結乾燥製剤、上記何れか１つの再溶解溶液又は上記何れか１つに記載の製品をさらに提供する。

【００７２】
幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の疾患であって、それは、血栓形成性若しくは血栓塞栓性疾患及び／又は血栓形成性若しくは血栓塞栓性合併症、又は不整脈、心原性血栓塞栓、びまん性血管内血液凝固である。
【００７３】
幾つかの実施形態において、上記何れか１つに記載の疾患であって、上記血栓形成性又は血栓塞栓性疾患は、心冠動脈疾患、例えば、急性冠動脈症候群（ＡＣＳ）、ＳＴ上昇型心筋梗塞（ＳＴＥＭＩ）と非ＳＴ上昇型心筋梗塞（非ＳＴＥＭＩ）、安定狭心症、不安定狭心症、冠動脈インターベンション後の再閉塞と再狭窄、及び末梢動脈閉塞性疾患、肺塞栓、静脈血栓塞栓、静脈血栓形成、一過性脳虚血発作、及び血栓形成性脳卒中と血栓塞栓性脳卒中を引き起こす他の血管中の血栓形成性又は血栓塞栓性疾患、慢性血栓塞栓（ＣＴＥＰＨ）による肺疾患と肺動脈高血圧又はそれらの組み合わせから選ばれるが、これらに限定されない。
【００７４】
本開示は、疾患を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に治療又は予防有効量の上記何れか１つに記載の医薬組成物、上記何れか１つの液体製剤、上記何れか１つの凍結乾燥製剤、上記何れか１つの再溶解溶液又は上記何れか１つに記載の製品を投与することを含む方法を提供し、そのうち、上記疾患は、血栓形成性若しくは血栓塞栓性疾患及び／又は血栓形成性若しくは血栓塞栓性合併症、又は不整脈、心原性血栓塞栓、びまん性血管内血液凝固である。幾つかの実施形態において、上記血栓形成性若しくは血栓塞栓性疾患又はその合併症は、心冠動脈疾患、例えば、急性冠動脈症候群（ＡＣＳ）、ＳＴ上昇型心筋梗塞（ＳＴＥＭＩ）と非ＳＴ上昇型心筋梗塞（非ＳＴＥＭＩ）、安定狭心症、不安定狭心症、冠動脈インターベンション後の再閉塞と再狭窄、及び末梢動脈閉塞性疾患、肺塞栓、静脈血栓塞栓、静脈血栓形成、一過性脳虚血発作、及び血栓形成性脳卒中と血栓塞栓性脳卒中を引き起こす他の血管中の血栓形成性又は血栓塞栓性疾患、慢性血栓塞栓（ＣＴＥＰＨ）による肺疾患と肺動脈高血圧又はそれらの組み合わせから選ばれるが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、上記投与の方式は、皮下又は静脈注射である。
【図面の簡単な説明】
【００７５】
【図１】抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体のインビトロＦＸＩＩａ媒介性のＦＸＩ活性化酵素活性阻害試験である。
【図２】ヒト血のａＰＴＴ／ＰＴ抗血液凝固活性の検出であり、そのうち、図２Ａ、２Ｂは、それぞれ抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体のヒト血でのａＰＴＴ及びＰＴ試験結果である。１２０９は、本願のスクリーニングにより得られた別の抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体である。
【図３】サル血のａＰＴＴ／ＰＴ抗血液凝固活性の検出であり、そのうち、図３Ａ、３Ｂは、それぞれ抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体のサル血でのａＰＴＴ及びＰＴ試験結果である。
【図４】抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体のカニクイザルでの動物実験検出であり、そのうち、図４Ａは、抗体３８８２のカニクイザル体内でのａＰＴＴ、血漿薬物濃度、ＦＸＩ：Ｃ％及び遊離ＦＸＩの変化曲線であり、図４Ｂは、抗体３８８２のカニクイザル体内での血栓生成阻害作用であり、図４Ｃ及び図４Ｄは、抗体３８８２のカニクイザル体内での安全性試験であり、それぞれ出血時間測定及びＰＴ検出結果である。
【図５】抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体のカニクイザルでのインビボ薬力学（ＰＤ）試験結果であり、そのうち、図５ＡはＡＰＴＴ（ｓ）検出結果であり、図５ＢはＦＸＩ：Ｃ（％）検出結果であり、３８８２（１ｍｇ／ｋｇ）は静脈内投与及び皮下投与という２つの方式であり、対照ＢＡＹ１２１３７９０（１ｍｇ／ｋｇ）は静脈内投与方式である。
【図６】抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体製剤緩衝系のｐＨ値のスクリーニングであり、そのうち、図６Ａ、６Ｂ、６Ｃはそれぞれ異なるｐＨ／ｂｕｆｆｅｒ　４０℃の条件下でのＳＥＣ、ＮＲＣＥ、ｉＣＩＥＦの変化傾向である。
【図７】抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体製剤中のｐＨ、添加物及び界面活性剤の濃度のファイン

スクリーニングであり、そのうち、図７Ａ、７Ｂ、７Ｃは、それぞれ異なるｐＨ／ｂｕｆｆｅｒ　４０℃の条件下でのＳＥＣ、ＮＲＣＥ、ＣＥＸの変化傾向である。
【図８】抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体製剤緩衝系及び界面活性剤の種類のスクリーニングであり、そのうち、図８Ａ、８Ｂは、それぞれ異なる界面活性剤の４０℃の条件下でのＳＥＣ、ＣＥＸの変化傾向である。
【発明を実施するための形態】
【００７６】
用語
本開示がさらに容易に理解されるように、以下、幾つかの技術・科学用語を具体的に定義する。本明細書で別途明確に定義しない限り、本明細書に使用される他の技術及び科学用語の全ては、当業者に通常理解されている意味を持っている。
【００７７】
「緩衝剤」は、その酸－塩基共役成分の作用によりｐＨの変化に耐える緩衝剤を指す。ｐＨを適当な範囲に制御する緩衝剤の例は、酢酸塩、コハク酸塩、グルコン酸塩、ヒスチジン、シュウ酸塩、乳酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グリシルグリシン及び他の有機酸緩衝剤を含む。
【００７８】
「ヒスチジン緩衝剤」は、ヒスチジンイオンを含む緩衝剤である。ヒスチジン緩衝剤の実例は、ヒスチジン－塩酸塩、ヒスチジン－酢酸塩、ヒスチジン－リン酸塩、ヒスチジン－硫酸塩などの緩衝剤を含み、好ましくはヒスチジン－塩酸塩緩衝剤である。ヒスチジン－塩酸塩緩衝剤は、ヒスチジンと塩酸又はヒスチジンとヒスチジン塩酸塩で調製される。
【００７９】
「自己緩衝の」とは、他の緩衝剤のない場合、薬物タンパク質などの物質（例えば、抗体又はその抗原結合断片、幾つかの実施形態において、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体、例えば、本開示の３８８２抗体）が、ある使用のｐＨ変化に抵抗するのに十分な能力を指す。
【００８０】
「Ｔｒｉｓ－クエン酸塩緩衝剤」は、クエン酸イオンを含む緩衝剤である。Ｔｒｉｓ－クエン酸塩緩衝剤の実例は、Ｔｒｉｓ－塩酸塩、Ｔｒｉｓ－酢酸塩、Ｔｒｉｓ－リン酸塩、Ｔｒｉｓ－硫酸塩、Ｔｒｉｓ－クエン酸塩などの緩衝剤などを含み、好ましくはＴｒｉｓ－クエン酸塩である。
【００８１】
「Ｔｒｉｓ－塩酸塩緩衝剤」は、塩酸イオンを含む緩衝剤である。Ｔｒｉｓ－塩酸塩緩衝剤の実例は、Ｔｒｉｓ－塩酸塩、Ｔｒｉｓ－酢酸塩、Ｔｒｉｓ－リン酸塩、Ｔｒｉｓ－硫酸塩、Ｔｒｉｓ－クエン酸塩などの緩衝剤などを含む。好ましいクエン酸塩緩衝剤は、Ｔｒｉｓ－塩酸塩緩衝剤である。
【００８２】
「リン酸塩緩衝剤」は、リン酸イオンを含む緩衝剤である。リン酸塩緩衝剤の実例は、リン酸水素二ナトリウム酸－リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム酸－リン酸二水素カリウムなどを含む。好ましいリン酸塩緩衝剤は、リン酸水素二ナトリウム酸－リン酸二水素ナトリウム緩衝剤である。
【００８３】
「酢酸塩緩衝剤」は、酢酸イオンを含む緩衝剤である。酢酸塩緩衝剤の実例は、酢酸－酢酸ナトリウム、酢酸－ヒスチジン塩、酢酸－酢酸カリウム、酢酸－酢酸カルシウム、酢酸－酢酸マグネシウムなどを含む。好ましい酢酸塩緩衝剤は、酢酸－酢酸ナトリウム緩衝剤である。
【００８４】
「医薬組成物」は、１つ又は複数の本明細書に記載される化合物又はその生理学的／薬学的に許容される塩又はプロドラッグと、生理学的／薬学的に許容されるベクター及び賦形剤などの他の化学成分とを含む混合物を示す。医薬組成物は、生体への投与を促進し、活性成分の吸収に寄与してさらに生物活性を発揮するためのものである。本明細書におい

て、「医薬組成物」と「製剤」は互いに排他的ではない。

【００８５】

本開示に記載される医薬組成物の溶液形態は、特に説明のない限り、その中の溶媒は何れも水である。

【００８６】

本明細書に使用される「約」という用語は、数値が当業者により測定される具体値の許容可能な誤差範囲内にあることを意味し、上記数値部分は、如何に計測又は測定するか（即ち、計測システムの限度）によって決められる。例えば、この分野での各回の実行において、「約」は、１以内又は１を超えた標準差を意味してもよい。或いは、「約」又は「基本的に含む」は、多くとも２０％の範囲を意味してもよい。さらに、特に生物学的システム又はプロセスについて、当該用語は、多くとも１桁又は数値の多くとも５倍を意味してもよい。特に説明のない限り、具体値が本願及び特許請求の範囲に現れる場合、「約」又は「基本的に含む」の意味は、当該具体値の許容可能な誤差範囲内にあると仮定すべきである。

【００８７】

本開示に記載される医薬組成物は、安定な効果を達成することができ、即ち、その中の抗体が貯蔵後に基本的にその物理的安定性及び／又は化学的安定性及び／又は生物学的活性を保持しており、好ましくは、医薬組成物は貯蔵後に、基本的にその物理的・化学的安定性及びその生物学的活性を保持している。貯蔵期間は、一般的に医薬組成物の所定の保存期間に基づいて選択される。現在、タンパク質の安定性を測定する分析技術が複数種あり、所定の温度で、所定の期間貯蔵した後の安定性を測定することができる。

【００８８】

安定な薬物抗体製剤は、冷蔵温度（２～８℃）で少なくとも３ヶ月、好ましくは６ヶ月、より好ましくは１年間、且つさらにより好ましくは最長２年間保存された場合に、顕著な変化が認められない製剤である。また、安定な液体製剤は、２５℃を含む温度で１ヶ月、３ヶ月、６ヶ月、又は４０℃で１ヶ月を含む期間保存した後、所望の特徴を示している液体製剤を含む。安定性の典型的な許容可能な基準は、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって測定され、通常、約１０％を超えず、好ましくは約５％を超えない抗体モノマーが分解されることである。視覚的分析により、薬物抗体製剤は、無色又は黄色、透明からやや乳白光である。上記製剤の濃度、ｐＨ及び重量モル浸透圧濃度は、±１０％を超えない変化を有する。通常、約１０％を超えず、好ましくは、約５％を超えない切断が見られ、通常、約１０％を超えず、好ましくは、約５％を超えない凝集が形成される。

【００８９】

色及び／又は透明度を目視で検査したところ、又はＵＶ光散乱、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）及び動的光散乱（ＤＬＳ）により測定したところ、抗体が顕著な凝集の増加、沈殿及び／又は変性を示さない場合、上記抗体は、薬物製剤において「その物理的安定性を保持している」とする。タンパク質の立体配座の変化は、蛍光分光法（タンパク質の三次構造を決定するもの）により、及びＦＴＩＲ分光法（タンパク質の二次構造を決定するもの）により評価することができる。

【００９０】

抗体が顕著な化学的変化を示さない場合、上記抗体は、薬物製剤において「その化学的安定性を保持している」とする。化学的安定性は、化学的に形態が変化されたタンパク質を検出・定量することにより、評価することができる。タンパク質の化学構造を常に変化させる分解プロセスは、加水分解又は切断（サイズ排除クロマトグラフィー及びＳＤＳ－ＰＡＧＥなどの方法により評価される）、酸化（質量分析法又はＭＡＬＤＩ／ＴＯＦ／ＭＳと組み合わせるペプチドマッピングなどの方法により評価される）、脱アミド作用（イオン交換クロマトグラフィー、キャピラリー等電点電気泳動、ペプチドマッピング、イソアスパラギン酸の測定などの方法により評価される）及び異性化（イソアスパラギン酸の含有量の測定、ペプチドマッピングなどにより評価される）を含む。

【００９１】

所定の期間における抗体の生物活性が薬物製剤の調製時に示された生物活性の所定範囲にあると、上記抗体は、薬物製剤において「その生物活性を保持している」とする。抗体の生物活性は、例えば、抗原結合測定によって決定することができる。

【００９２】

「第ＸＩ因子」は、本明細書において「血液凝固因子ＸＩ」、「ＦＸＩ」又は「ｆＸＩ」とも呼ばれ、分子量が約１６０キロダルトン（ｋＤ）の二本鎖糖タンパク質である。２つの鎖は、同一のジスルフィド結合を介して連結された、約８０，０００ダルトンの分子量を有するポリペプチドであってもよい。ＦＸＩは、４つの「アップルドメイン（ａｐｐｌｅ　ｄｏｍａｉｎｓ）」（Ｎ－末端由来のＡ１～Ａ４、重鎖）とＣ－末端触媒ドメイン（軽鎖）を含む。特定の理論に制限されることが望まれず、４つのアップルドメインは他のタンパク質へのＦＸＩ結合部位を含むと考えられ、例えば、Ａ１対トロンビン、Ａ２対ＨＫ、Ａ３対第ＩＸ因子（ＦＩＸ）、ＧＰＩｂとヘパリン、Ａ４対ＦＸＩＩａである。ＦＸＩは、第ＸＩＩａ（ＦＸＩＩａ）因子によりその活性形態である血液凝固因子ＸＩａ（ＦＸＩａ）に形質転換することができる。セリンプロテアーゼＦＸＩａは、血液凝固因子ＩＸを血液凝固因子ＩＸａに形質転換し、後者はその後、血液凝固因子Ｘ（Ｘａ）を活性化する。Ｘａはその後、血液凝固因子ＩＩ／トロンビンの活性化を媒介することができる。

【００９３】

本開示に用いられるアミノ酸の３文字コードと１文字コードは、Ｊ．ｂｉｏｌ．ｃｈｅｍ、２４３、ｐ３５５８（１９６８）に記載された通りである。

【００９４】

「抗体」又は「免疫グロブリン」は、最も広義に使用され、且つ種々の抗体構造をカバーし、従来の抗体（２つの同じ重鎖と２つの同じ軽鎖が鎖間ジスルフィド結合によって連結されてなるテトラペプチド鎖構造抗体）、及び抗原結合活性を有するＦａｂ、Ｆｖ、ｓＦｖ、Ｆ（ａｂ’）２、線形抗体、単鎖抗体、ｓｃＦｖ、ｓｄＡｂ、ｓｄＦｖ、ナノボディ、ペプチド抗体ｐｅｐｔｉｂｏｄｙ、ドメイン抗体（重鎖（ＶＨ）抗体、軽鎖（ＶＬ）抗体）及び多重特異性抗体（二重特異性抗体、ｄｉａｂｏｄｙ、ｔｒｉａｂｏｄｙとｔｅｔｒａｂｏｄｙ、タンデムジ－ｓｃＦｖ、タンデムトリ－ｓｃＦｖ）を含むが、これらに限定されない。本開示に使用される「抗体」という用語は、全長抗体、その単一の鎖、及びその抗原結合活性を有する任意の部分（即ち、抗原結合断片）、ドメイン又は断片、並びにその単一の鎖と、抗原結合活性を有する任意の部分、ドメイン又は断片とを含む多重特異性抗体（抗原結合ドメイン又は断片、それぞれ例えば、ＶＨＨドメイン又はＶＨ／ＶＬドメインを含むが、これらに限定されない）を含む。従来の抗体又は免疫グロブリンは、通常、２つの同じ重鎖及び２つの同じ軽鎖が鎖間ジスルフィド結合によって連結されてなるテトラペプチド鎖構造である。重鎖定常領域のアミノ酸組成及び配列順序によって、免疫グロブリンは、５種類に分けられ、又はＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ、ＩｇＡ及びＩｇＥという免疫グロブリンのアイソタイプと呼ばれてもよく、その対応する重鎖は、それぞれμ鎖、δ鎖、γ鎖、α鎖、及びε鎖である。同一種類のＩｇは、そのヒンジ領域のアミノ酸組成及び重鎖ジスルフィド結合の数と位置の違いによって、さらに異なるサブクラスに分けることができ、例えば、ＩｇＧは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４に分けることができる。軽鎖は、定常領域の違いによって、κ鎖又はλ鎖に分けられる。５種類のＩｇのそれぞれは、何れもκ（ｋａｐｐａ）鎖又はλ（ｌａｍｂｄａ）鎖を有してもよい。幾つかの実施例において、本開示の抗体は、ヒトＦＸＩ／ＦＸＩａに特異的に又は基本的に特異的に結合する。

【００９５】

抗体の重鎖及び軽鎖は、Ｎ末端に近い約１１０個のアミノ酸の配列の変化がとても大きくて、可変領域（Ｆｖ領域）となり、Ｃ末端に近い残りのアミノ酸配列が比較的に安定で、定常領域となる。可変領域は、３つの超可変領域（ＨＶＲ）と、配列が比較的に保存的である４つの骨格領域（ＦＲ）とを含む。３つの超可変領域は、抗体の特異性を決定し、相補性決定領域（ＣＤＲ）とも称される。それぞれの軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）及び重鎖

可変領域（ＨＣＶＲ）は、３つのＣＤＲ領域と、４つのＦＲ領域とからなり、アミノ基末端からカルボキシ基末端へ、ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４の順に配列されている。軽鎖の３つのＣＤＲ領域は、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３を指し、重鎖の３つのＣＤＲ領域は、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３を指す。本開示に記載される抗体又は抗原結合断片のＬＣＶＲ領域及びＨＣＶＲ領域のＣＤＲアミノ基酸残基は、数量と位置において既知のＫａｂａｔ番号付け規則（ＬＣＤＲ１－３、ＨＣＤＲ２－３）に適合し、又はｋａｂａｔとｃｈｏｔｈｉａ番号付け規則（ＨＣＤＲ１）に適合する。

【００９６】

本開示の抗体は、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体を含み、好ましくはヒト化抗体である。

【００９７】

「キメラ抗体（ｃｈｉｍｅｒｉｃ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）」という用語は、マウス抗体の可変領域をヒト抗体の定常領域と融合してなる抗体であり、マウス抗体により誘発される免疫応答反応を低減することができる。キメラ抗体を作成するには、まず、マウス特異的モノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマを作成し、そしてマウスハイブリドーマ細胞から可変領域遺伝子をクローニングし、さらに、必要に応じてヒト抗体の定常領域遺伝子をクローニングし、マウス可変領域遺伝子とヒト定常領域遺伝子とをキメラ遺伝子になるように連結した後、ヒトベクターに挿入し、最後に真核細胞系又は原核細胞系においてキメラ抗体分子を発現する。本開示の一好ましい実施形態において、上記ＦＸＩキメラ抗体の抗体軽鎖は、ヒトκ、λ鎖又はその変異体の軽鎖定常領域をさらに含む。上記ＦＸＩキメラ抗体の抗体重鎖は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４又はその変異体の重鎖定常領域をさらに含む。

【００９８】

「ヒト化抗体（ｈｕｍａｎｉｚｅｄ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）」という用語は、ＣＤＲ移植抗体（ＣＤＲ－ｇｒａｆｔｅｄ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）とも呼ばれ、マウスのＣＤＲ配列をヒトの抗体可変領域フレームワーク、即ち、異なる種類のヒト生殖細胞系の抗体フレームワーク配列に移植して発生された抗体を指す。キメラ抗体が大量のマウスタンパク質成分を持っていることにより誘導された強い抗体反応を克服することができる。このようなフレームワーク配列は、生殖細胞系抗体遺伝子配列を含む共通ＤＮＡデータベース又は開示された参考文献から取得することができる。例えば、ヒト重鎖及び軽鎖可変領域遺伝子の生殖細胞系ＤＮＡ配列は、「ＶＢａｓｅ」ヒト生殖細胞系配列データベース（インターネットｗｗｗ．ｍｒｃｃｐｅ．ｃｏｍ．ａｃ．ｕｋ／ｖｂａｓｅで取得可能）、及びＫａｂａｔ、Ｅ．Ａ．ｅｔ　ａｌ．、１９９１　Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、５ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎから見出すことができる。免疫原性の低下に伴う活性の低下を回避するために、上記ヒト抗体可変領域フレームワーク配列に対して最も少ない逆変異又は復帰変異を行うことにより、活性を保つことができる。本開示のヒト化抗体は、さらにファージで提示される、ＣＤＲに対して親和性成熟を行ったヒト化抗体も含む。

【００９９】

本開示に記載される変異配列における「変異」は、「復帰変異」、「保存的修飾」又は「保存的置換又は置換」を含むが、これらに限定されない。本開示に記載される「保存的修飾」又は「保存的置換又は置換」は、類似の特徴（例えば、電荷、側鎖の大きさ、疎水性／親水性、主鎖の立体配座や剛性など）を有する他のアミノ酸でタンパク質中のアミノ酸を置換することで、タンパク質の生物学的活性を変えずに頻繁に変化可能にすることを意味する。当業者に知られているように、一般的に、ポリペプチドの非必須領域における単一のアミノ酸置換によって、基本的に生物学的活性を変えることはない（例えば、Ｗａｔｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９８７）　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｇｅｎｅ、Ｔｈｅ　Ｂｅｎｊａｍｉｎ／Ｃｕｍｍｉｎｇｓ　Ｐｕｂ．Ｃｏ．、２２４ページ、（４ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ）を参照）。また、構造又は機能が類似したアミノ

酸の置換は、生物学的活性を破壊する可能性が低い。
【０１００】
本開示に記載される「変異配列」は、本開示のヌクレオチド配列及び／又はアミノ酸配列に対して適当な置換、挿入や欠失などの変異修飾を行った場合に、得られた本開示のヌクレオチド配列及び／又はアミノ酸配列と異なる百分率の配列同一性程度を有するヌクレオチド配列及び／又はアミノ酸配列を指す。本開示に記載される配列同一性は、少なくとも８５％、９０％又は９５％、例えば、少なくとも９５％であってもよい。非限定的な実施例は、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、１００％を含む。２つの配列間の配列比較及び同一性の百分率測定は、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ Ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅのホームページから取得可能なＢＬＡＳＴＮ／ＢＬＡＳＴＰアルゴリズムのデフォルト設定により行うことができる。
【０１０１】
本開示の「ＦＸＩ／ＦＸＩａに結合する」という用語は、ＦＸＩ／ＦＸＩａ又はそのエピトープと相互作用可能であることを指し、上記ＦＸＩ／ＦＸＩａ又はそのエピトープはヒト由来であってもよい。本開示の「抗原結合部位」という用語は、抗原において連続しておらず、本開示の抗体又は抗原結合断片により認識される３次元空間部位を指す。
【０１０２】
「特異的結合」という用語は、本分野で利用可能な技術、例えば、競合ＥＬＩＳＡ、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）測定又はＫＩＮＥＸＡ（登録商標）測定によって測定されるものを指す。当該用語は、例えば、本開示に係る抗体の抗原結合ドメインが、多くの抗原で担持された特定のエピトープに特異的である場合にも適用され、この場合、抗原結合ドメインを担持した抗体は、当該エピトープを担持した多種の抗原に特異的に結合することができる。
【０１０３】
「保存的修飾」又は「保存的置換又は置換」は、類似の特徴（例えば、電荷、側鎖の大きさ、疎水性／親水性、主鎖の立体配座や剛性など）を有する他のアミノ酸でタンパク質中のアミノ酸を置換することで、タンパク質の生物学的活性を変えずに頻繁に変化可能にすることを意味する。当業者に知られているように、一般的に、ポリペプチドの非必須領域における単一のアミノ酸置換によって、基本的に生物学的活性を変えることはない（例えば、Ｗａｔｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９８７）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｇｅｎｅ、Ｔｈｅ Ｂｅｎｊａｍｉｎ／Ｃｕｍｍｉｎｇｓ Ｐｕｂ．Ｃｏ．、２２４ページ、（４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ）を参照）。また、構造又は機能が類似したアミノ酸の置換は、生物学的活性を破壊する可能性が低い。
【０１０４】
アミノ酸配列の「同一性」は、２つのタンパク質又はポリペプチドの間の配列の類似性を指す。２つの比較される配列における位置が何れも同じアミノ酸残基に占められる場合、例えば、２つのポリペプチドの１つの位置が同一のアミノ酸残基に占められる場合、上記分子は当該位置で相同である。配列同一性百分率及び配列類似性百分率を決定するのに適したアルゴリズムの実例は、ＢＬＡＳＴ及びＢＬＡＳＴ２．０アルゴリズムであり、それらは、それぞれＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０及びＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．（１９７７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２に記載されている。ＢＬＡＳＴ分析を実行するためのソフトウエアは、米国国立生物工学情報センターから公的に入手可能である（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／）。
【０１０５】
従来技術においてよく知られている抗体及び抗原結合断片の産生・精製方法は、例えば、コールド・スプリング・ハーバーの抗体実験技術マニュアルの５章～８章及び１５章の通りである。発明に記載される抗体又は抗原結合断片は、遺伝子工学的方法により、非ヒトＣＤＲ領域に１つ又は複数のヒトＦＲ領域が加えられる。ヒトＦＲ生殖細胞系配列は、

ＩＭＧＴヒト抗体可変領域生殖細胞系遺伝子データベースとＭＯＥソフトウェアをアラインメントすることにより、ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓ（ＩＭＧＴ）のホームページであるｈｔｔｐ：／／ｉｍｇｔ．ｃｉｎｅｓ．ｆｒから取得し、又は免疫グロブリン雑誌である２００１ＩＳＢＮ０１２４４１３５１から取得することができる。

【０１０６】

本開示に係る工学的な抗体又は抗原結合断片は、通常の方法により調製・精製することができる。例えば、重鎖及び軽鎖をコードするｃＤＮＡ配列は、クローンニングしてＧＳ発現ベクターに組換えることができる。組換えた免疫グロブリン発現ベクターは、ＣＨＯ細胞を安定的にトランスフェクションすることができる。さらに好ましい従来技術の一つとして、哺乳類発現系は、特にＦｃ領域の高度に保存的なＮ末端部位において、抗体のグリコシル化を引き起こすことになる。ヒトＦＸＩに特異的に結合する抗体を発現することにより、安定なクローンが得られる。陽性のクローンは、バイオリアクターの無血清培地において拡大培養することで、抗体を産生する。抗体が分泌された培養液は、通常の技術により精製することができる。例えば、調整された緩衝剤を含むＡ又はＧ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　ＦＦカラムで精製が行われる。非特異的に結合した成分を洗い流す。さらに、ｐＨ勾配法により、結合した抗体を溶離し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥで抗体断片を検出し、収集する。抗体は、通常の方法によりろ過して濃縮することができる。可溶性の混合物及びポリマーは、分子ふるい、イオン交換などの通常の方法により除去されてもよい。得られた生成物は、直ちに－７０℃などで冷凍し、又は凍結乾燥しなければならない。

【０１０７】

「投与」及び「処理」は、動物、ヒト、実験の対象、細胞、組織、器官や生物流体に適用される場合に、外因性薬剤、治療剤、診断薬又は組成物と、動物、ヒト、対象、細胞、組織、器官や生物流体との接触を意味する。「投与」及び「処理」は例えば、治療、薬物動態、診断、研究及び実験方法を意味してもよい。細胞の処理は、試薬の細胞との接触、及び試薬の流体との接触を含み、そのうち、上記流体は細胞と接触する。「投与」及び「処理」は、また、試薬、診断、結合組成物により、又は別種の細胞を通じて、体外及びインビトロで例えば細胞を処理することを意味する。「処理」はヒト、獣医学又は研究対象に使用される場合に、治療的処理、予防又は予防的措置、研究及び診断的使用を意味する。

【０１０８】

「治療」は、例えば、本開示の何れか１つの結合化合物の組成物を含む経口又は外用治療剤を患者に与えることを意味し、上記患者は１つ又は複数の疾患症状を有するが、既知の上記治療剤は、これらの症状に対して治療作用を有する。通常、治療される患者又は集団には、１つ又は複数の疾患症状を効果的に緩和する量で治療剤を与えることにより、これらの症状の解消を誘導し、又は臨床的に測定可能な任意の程度まで進行しないようにこれらの症状を阻害する。何れかの具体的な疾患症状を効果的に緩和する治療剤の量（「治療有効量」ともいう）は、患者の疾患状態、年齢と体重、及び薬剤の患者において必要な治療効果を発生させる能力など、種々の要因により変化することができる。当該症状の重症度又は進行状況の評価に医者又は他のプロのヘルスケアプロバイダによく用いられる任意の臨床的検出方法により、疾患症状が低減されたか否かを評価することができる。本開示の実施形態（例えば、治療方法又は製品）は、それぞれの目標疾患症状の緩和において無効な可能性があるが、本分野で知られている任意の統計的検定方法、例えばＳｔｕｄｅｎｔ　ｔ検定、カイ二乗検定、Ｍａｎｎ及びＷｈｉｔｎｅｙによるＵ検定、Ｋｒｕｓｋａｌ－Ｗａｌｌｉｓ検定（Ｈ検定）、Ｊｏｎｃｋｈｅｅｒｅ－Ｔｅｒｐｓｔｒａ検定とＷｉｌｃｏｘｏｎ検定により、統計的に顕著な数の患者において目標疾患症状を低減可能なことが決定される。

【０１０９】

「有効量」は、医学的疾患の症状又は病状の改善又は予防に十分な量を含む。有効量は、さらに、診断の許容又は促進に十分な量を指す。特定の患者又は獣医対象に用いられる有効量は、例えば、治療すべき病状、患者の全体的な健康状況、投与の方法経路と用量及

び副作用の重症度などの要因によって変化することができる。有効量は、顕著な副作用又は毒性作用が回避される最大用量又は投与計画であってもよい。

【０１１０】

「Ｔｍ値」とは、タンパク質の熱変性温度、即ち、タンパク質の半分がアンフォールディングした場合の温度であり、この場合、タンパク質の空間構造が破壊されたので、Ｔｍ値が高いほど、タンパク質の熱安定性が高くなる。

【０１１１】

実施例

以下、実施例と合わせて本開示をさらに説明するが、これらの実施例は本開示の範囲を限定するものではない。本開示の実施例において具体的な条件が明記されていない実験方法は、一般的に、例えばコールド・スプリング・ハーバーの抗体技術実験マニュアル、分子クローニングマニュアルなどの通常の条件、或いは原料又は商品メーカーにより提案された条件に従う。具体的な供給源が明示されていない試薬は、市販される通常の試薬である。

【０１１２】

実施例１．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａのハイブリドーマモノクローナル抗体のスクリーニング及び調製

１、ヒトＦＸＩ／ＦＸＩａ抗原及び検出タンパク質の調製

ヒトＦＸＩ／ＦＸＩａタンパク質（Ｕｎｉｐｒｏｔ　Ａｃｃ　Ｎｏ．Ｐ０３９５１）は、本開示に係る抗原及び検出用タンパク質として、Ｅｎｚｙｍｅ　ｒｅｓｅａｒｃｈ　ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（ＦＸＩ：Ｃａｔ．ＨＦＸＩ１１１１、ＦＸＩａ：ＨＦＸＩａ１１１１ａ）から購入された。以下のＦＸＩ／ＦＸＩａ抗原は、特に説明のない限り、何れもヒトＦＸＩ／ＦＸＩａを指す。

【０１１３】

＞ヒトＦＸＩ／ＦＸＩａのアミノ酸配列：

【化１】

ＥＣＶＴＱＬＬＫＤＴＣＦＥＧＧＤＩＴＴＶＦＴＰＳＡＫＹＣＱＶＶＣＴＹＨＰＲＣＬ
ＬＦＴＦＴＡＥＳＰＳＥＤＰＴＲＷＦＴＣＶＬＫＤＳＶＴＥＴＬＰＲＶＮＲＴＡＡＩＳ
ＧＹＳＦＫＱＣＳＨＱＩＳＡＣＮＫＤＩＹＶＤＬＤＭＫＧＩＮＹＮＳＳＶＡＫＳＡＱＥ
ＣＱＥＲＣＴＤＤＶＨＣＨＦＦＴＹＡＴＲＱＦＰＳＬＥＨＲＮＩＣＬＬＫＨＴＱＴＧＴ
ＰＴＲＩＴＫＬＤＫＶＶＳＧＦＳＬＫＳＣＡＬＳＮＬＡＣＩＲＤＩＦＰＮＴＶＦＡＤＳ
ＮＩＤＳＶＭＡＰＤＡＦＶＣＧＲＩＣＴＨＨＰＧＣＬＦＦＴＦＦＳＱＥＷＰＫＥＳＱＲ
ＮＬＣＬＬＫＴＳＥＳＧＬＰＳＴＲＩＫＫＳＫＡＬＳＧＦＳＬＱＳＣＲＨＳＩＰＶＦＣ
ＨＳＳＦＹＨＤＴＤＦＬＧＥＥＬＤＩＶＡＡＫＳＨＥＡＣＱＫＬＣＴＮＡＶＲＣＱＦＦ
ＴＹＴＰＡＱＡＳＣＮＥＧＫＧＫＣＹＬＫＬＳＳＮＧＳＰＴＫＩＬＨＧＲＧＧＩＳＧＹ
ＴＬＲＬＣＫＭＤＮＥＣＴＴＫＩＫＰＲＩＶＧＧＴＡＳＶＲＧＥＷＰＷＱＶＴＬＨＴＴ
ＳＰＴＱＲＨＬＣＧＧＳＩＩＧＮＱＷＩＬＴＡＡＨＣＦＹＧＶＥＳＰＫＩＬＲＶＹＳＧ
ＩＬＮＱＳＥＩＫＥＤＴＳＦＦＧＶＱＥＩＩＩＨＤＱＹＫＭＡＥＳＧＹＤＩＡＬＬＫＬ
ＥＴＴＶＮＹＴＤＳＱＲＰＩＣＬＰＳＫＧＤＲＮＶＩＹＴＤＣＷＶＴＧＷＧＹＲＫＬＲ
ＤＫＩＱＮＴＬＱＫＡＫＩＰＬＶＴＮＥＥＣＱＫＲＹＲＧＨＫＩＴＨＫＭＩＣＡＧＹＲ
ＥＧＧＫＤＡＣＫＧＤＳＧＧＰＬＳＣＫＨＮＥＶＷＨＬＶＧＩＴＳＷＧＥＧＣＡＱＲＥ
ＲＰＧＶＹＴＮＶＶＥＹＶＤＷＩＬＥＫＴＱＡＶ

（配列番号１）

同時に、以下のＫＬＨ複合のＦＸＩａ特異的ポリペプチドを人工合成してマウスの免疫に使用した。

【０１１４】

【化２】

ＫＬＨ－　ＣＦＹＧＶＥＳＰＫＩＬＲＶＹＳＧＩＬ　　（配列番号２）

【化３】
ＫＬＨ－　ＣＧＹＲＫＬＲＤＫＩＱＮＴＬＱＫＡＫＩＰＬ　　（配列番号３）

【化４】
ＫＬＨ－　ＣＧＶＱＥＩＩＩＨＤＱＹＫＭＡＥＳＧＹＤＩ　　（配列番号４）

【０１１５】
２、ＦＸＩ／ＦＸＩａ関連組換えタンパク質の精製、及びハイブリドーマ抗体、組換え抗体の精製
（１）マウスハイブリドーマ上清の単離精製／ＰｒｏｔｅｉｎＧ親和性クロマトグラフィー：
マウスハイブリドーマ上清の精製に対して、好ましくは、ＰｒｏｔｅｉｎＧ充填剤（ＫＡＮＥＫＡ：Ｃａｔ．ＫａｎＣａｐＴＭＧ）により親和性クロマトグラフィーを行い、培養して得られたハイブリドーマを遠心分離して上清を取り、ＰｒｏｔｅｉｎＧ充填剤が入った重力カラムを精製に使用し、まず、６Ｍの塩酸グアニジン（Ｓｉｍｇａ：Ｃａｔ．Ｇ３２７２－１ＫＧ）により３～５倍のカラム体積で再生し、次に純水により３～５倍のカラム体積で洗浄し、さらに１×ＰＢＳ（ｐＨ７．４）（Ｓａｎｇｏｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ（Ｓｈａｎｇｈａｉ）ｃｏ．、Ｌｔｄ．：Ｃａｔ．Ｅ６０７０１６－０５００）緩衝系を平衡緩衝剤としてクロマトグラフィーカラムを３～５倍のカラム体積で平衡し、細胞上清を低流速でカラムにかけて結合し、保持時間が約１ｍｉｎ又はそれ以上になるように流速を制御し、紫外線吸収が基線に反落されるまで、１×ＰＢＳ（ｐＨ７．４）でクロマトグラフィーカラムを３～５倍のカラム体積で洗浄し、０．１ＭのＧｌｙｃｉｎｅ（ｐＨ３．０）（Ｓｉｇｍａ：Ｃａｔ．４１０２２５－２５０Ｇ）緩衝剤により試料を溶離し、紫外線検出により溶離ピークを収集し、溶離生成物を１ＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ８．０）（Ｖｅｔｅｃ、Ｃａｔ．Ｖ９００４８３）でｐＨ７～８に速く調整し、暫く保存した。溶離生成物は、例えば、限外ろ過管による限外ろ過濃縮、溶液の所望の緩衝系への置換、又は分子排除クロマトグラフィー、例えば、Ｇ－２５脱塩による所望の緩衝系への置換など、当業者によく知られている方法により溶液を置換することができる。
【０１１６】
（２）Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａ親和性クロマトグラフィーによる、ヒトＦｃタグ付きの融合タンパク質又は抗体の抽出：
まず、Ｆｃ融合タンパク質又は抗体を発現した細胞培養上清を高速で遠心分離し、上清を収集した。ＰｒｏｔｅｉｎＡ（ＧＥ、Ｃａｔ：１７－５４７４－９９）親和性カラムを０．１ＭのＮａＯＨ（Ｓｉｇｍａ：Ｃａｔ：７１６８７－５００ｇ）により５倍のカラム体積で再生し、次に１×ＰＢＳ（ｐＨ７．４）（Ｓａｎｇｏｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ（Ｓｈａｎｇｈａｉ）ｃｏ．、Ｌｔｄ．：Ｃａｔ．Ｅ６０７０１６－０５００）により５倍のカラム体積で洗浄して平衡した。細胞上清を低流速でカラムにかけて結合し、保持時間が約１ｍｉｎ又はそれ以上になるように流速を制御し、結合完了後に１×ＰＢＳ（ｐＨ７．４）により、紫外線吸収が基線に反落されるまで、クロマトグラフィーカラムを５倍のカラム体積で洗浄した。０．１ＭのＧｌｙｃｉｎｅ（ｐＨ３．０）（Ｓｉｇｍａ：Ｃａｔ．４１０２２５－２５０Ｇ）緩衝剤により試料を溶離し、紫外線検出により溶離ピークを収集し、溶離生成物を１ＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ８．０）（Ｖｅｔｅｃ、Ｃａｔ．Ｖ９００４８３）によりｐＨ７～８に速く調整し、暫く保存した。溶離生成物は、例えば、限外ろ過管による限外ろ過濃縮、溶液の所望の緩衝系への置換、又は分子排除クロマトグラフィー、例えば、Ｇ－２５脱塩による所望の緩衝系への置換など、当業者によく知られている方法により溶液を置換することができる。
【０１１７】
（３）陰イオンクロマトグラフィーによる抗体の精製：
まず、平衡緩衝剤である２０ｍＭのＴｒｉｓ　ｐＨ８．０（Ｖｅｔｅｃ、Ｃａｔ．Ｖ９００４８３）により試料を導電率が３ｍｓ／ｃｍ未満になるまで希釈し、Ｑ　ＨＰ（ＧＥ

、Ｃａｔ：１７－１０１４－０１）陰イオンクロマトグラフィーカラムを０．５ＭのＮａＯＨ（Ｓｉｇｍａ：Ｃａｔ：７１６８７－５００ｇ）により５倍のカラム体積で再生し、次に２０ｍＭのＴｒｉｓ　ｐＨ８．０（Ｖｅｔｅｃ、Ｃａｔ．Ｖ９００４８３）により１５倍のカラム体積で洗浄して平衡した。試料を低流速でカラムにかけて結合し、保持時間が約２ｍｉｎ又はそれ以上になるように流速を制御し、結合完了後に２０ｍＭのＴｒｉｓ　ｐＨ８．０（Ｖｅｔｅｃ、Ｃａｔ．Ｖ９００４８３）により、紫外線吸収が基線に反落されるまで、クロマトグラフィーカラムを１０倍のカラム体積で洗浄した。溶離緩衝剤である２０ｍＭのＴｒｉｓ　ｐＨ８．０（Ｖｅｔｅｃ、Ｃａｔ．Ｖ９００４８３）０．５ＭのＮａＣｌ（Ｖｅｔｅｃ、Ｃａｔ．Ｖ９０００５８）により０～１００％の勾配で溶離し、ＳＥＣ－ＵＰＬＣ（Ｃｏｌｕｍｎ：Ｗａｔｅｒｓ　ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ（登録商標）Ｐｒｏｔｅｉｎ　ＢＥＨ　ＳＥＣ　ｃｏｌｕｍｎ　２００Å、１．７μｍ、Ｃａｔ．１８６００５２２５）純度によって溶離ピークを検出して収集した。溶離生成物は、例えば、限外ろ過管による限外ろ過濃縮、溶液の所望の緩衝系への置換、又は分子排除クロマトグラフィー、例えば、Ｇ－２５脱塩による所望の緩衝系への置換など、当業者によく知られている方法により溶液を置換することができる。

【０１１８】

３、抗体のスクリーニング

ＳＪＬ白いマウス５匹、Ｂａｌｂ／ｃ白いマウス５匹を取り、それぞれ２５μｇのＦＸＩａ抗原と３つのＫＬＨ複合のポリペプチドをアジュバントと混合して免疫した。時間は０、１４、３５日目である。０日目に、乳化された抗原を２５μｇ／匹で腹腔内（ＩＰ）注射した。１４、３５日目に１２．５μｇ／匹で注射した。２１、４２日目に採血し、ＥＬＩＳＡ方法でマウス血清中の抗体価を決定した。４回目～５回目の免疫後に、血清中の抗体価が高くて安定する傾向があるマウスを選択して脾細胞の融合を行った。

【０１１９】

最適化されたＰＥＧ媒介性の融合ステップにより、脾リンパ球を骨髄腫細胞Ｓｐ２／０－Ａｇ１４細胞と融合してハイブリドーマ細胞を得た。ハイブリドーマ細胞の成長密度によって、結合ＥＬＩＳＡ方法によりハイブリドーマ培養上清に対して精製、細胞結合実験及び細胞遮断実験を行い、陽性のウェル細胞を適時に増幅、凍結保存、品種保存、及びシークエンシングを行った。ＥＬＩＳＡ方法によりハイブリドーマ細胞をさらにスクリーニングした後、ハイブリドーマクローンを得て、次に抗体を調製して精製した。

【０１２０】

陽性クローン３８０７を得て、対応する抗体の可変領域のアミノ酸配列は以下の通りである：

＞３８０７－ＶＨ：

【化５】

ＥＶＱＬＱＱＳＧＡＥＬＶＲＰＧＴＳＶＫＬＳＣＩＡＳＧＦＮＩＫＤＤＹＭＨＷＶＫＱＲＰＥＱＧＬＥＷＩＧＷＩＤＰＥＮＧＤＴＥＹＡＳＫＦＱＧＫＡＴＩＴＡＤＴＳＡＮＴＡＹＬＱＦＳＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＬＹＧＮＦＹＹＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳＳ

配列番号５

＞３８０７－ＶＬ：

【化６】

ＱＩＶＬＴＱＳＰＡＩＭＳＡＳＰＧＥＫＶＴＭＴＣＳＡＳＳＳＩＮＹＭＨＷＹＱＱＫＰＧＴＳＰＫＲＷＩＹＤＴＳＫＬＡＳＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡＡＴＹＹＣＨＱＲＳＦＳＰＬＴＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫ

配列番号６

【０１２１】

【表１】
表１．抗体３８０７の重鎖及び軽鎖のＣＤＲ領域配列

重鎖可変領域（ＶＨ）		軽鎖可変領域（ＶＬ）	
ＨＣＤＲ１	ＤＤＹＭＨ（配列番号７）	ＬＣＤＲ１	ＳＡＳＳＳＩＮＹＭＨ（配列番号１０）
ＨＣＤＲ２	ＷＩＤＰＥＮＧＤＴＥＹＡＳＫＦＱＧ（配列番号８）	ＬＣＤＲ２	ＤＴＳＫＬＡＳ（配列番号１１）
ＨＣＤＲ３	ＧＮＦＹＹＦＤＹ（配列番号９）	ＬＣＤＲ３	ＨＱＲＳＦＳＰＬＴ（配列番号１２）

【０１２２】
実施例２．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａハイブリドーマ抗体のヒト化及び免疫原性の改変
１、ヒト化
抗体分子３８０７に対して３次元相同モデリングを行うことにより、Ｖ－ｂａｓｅヒト生殖細胞系配列データベース、ＩＭＧＴヒト抗体重鎖可変領域生殖細胞系遺伝子データベースとアラインメントした結果と合わせて、スクリーニングされた抗体と相同性の高い重鎖可変領域生殖細胞系遺伝子をテンプレートとして選択し、マウス由来のモノクローナル抗体のＣＤＲを対応するヒトモジュールに移植した。移植された抗体に対して改めて３次元構造のシミュレーションと分析を行い、ＦＲ領域におけるＣＤＲ領域の構造形態に影響を与える特定の部位を復帰変異した。そのうち、アミノ酸残基は、Ｋａｂａｔ番号付けシステムによって決定されて注釈されている。
【０１２３】
ハイブリドーマクローン３８０７のヒト化アーキテクチャは、軽鎖テンプレートがＩＧＫＶ３－１１＊０１、重鎖テンプレートがＩＧＨＶ１－６９－２＊０１であり、ヒト化可変領域配列が以下の通りである（下線はＣＤＲである）：
＞３８０７ＶＨ－ＣＤＲ　ｇｒａｆｔ
【化７】
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＤＹＭＨＷＶＲＱ
ＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＤＰＥＮＧＤＴＥＹＡＳＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴ
ＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＮＦＹＹＦＤＹＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
配列番号１３

＞３８０７ＶＬ－ＣＤＲ　ｇｒａｆｔ
【化８】
ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＳＡＳＳＳＩＮＹＭＨＷＹＱＱＫ
ＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＤＴＳＫＬＡＳＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬ
ＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＨＱＲＳＦＳＰＬＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ
配列番号１４

ハイブリドーマクローン３８０７の復帰変異部位及び変異方式は、表２のように設計された。
【０１２４】

【表２】

表２．各重鎖可変領域及び軽鎖可変領域配列

３８０７－ＶＨ	
３８０７－ＶＨ１	Ｙ２７Ｆ，Ｔ２８Ｎ，Ｆ２９Ｉ，Ｔ３０Ｋ，Ａ９３Ｌ，Ｒ９４Ｙ
３８０７－ＶＨ２	Ｙ２７Ｆ，Ｔ２８Ｎ，Ｆ２９Ｉ，Ｔ３０Ｋ，Ａ９３Ｌ，Ｒ９４Ｙ，Ｅ７３Ｔ
３８０７－ＶＨ３	Ｙ２７Ｆ，Ｔ２８Ｎ，Ｆ２９Ｉ，Ｔ３０Ｋ，Ａ９３Ｌ，Ｒ９４Ｙ，Ｅ７３Ｔ，Ｖ６７Ａ
３８０７－ＶＨ４	Ｙ２７Ｆ，Ｔ２８Ｎ，Ｆ２９Ｉ，Ｔ３０Ｋ，Ａ９３Ｌ，Ｒ９４Ｙ，Ｅ７３Ｔ，Ｒ６６Ｋ，Ｖ６７Ａ
３８０７－ＶＨ５	Ｙ２７Ｆ，Ｔ２８Ｎ，Ｆ２９Ｉ，Ｔ３０Ｋ，Ａ９３Ｌ，Ｒ９４Ｙ，Ｅ７３Ｔ，Ｔ７５Ａ，Ｔ７６Ｎ
３８０７－ＶＬ	
３８０７－ＶＬ１	復帰変異なし
３８０７－ＶＬ２	Ｌ４７Ｗ，Ｉ５８Ｖ
３８０７－ＶＬ３	Ｒ４５Ｋ，Ｌ４６Ｒ，Ｌ４７Ｗ，Ｉ５８Ｖ
３８０７－ＶＬ４	Ｌ４７Ｗ，Ｉ５８Ｖ，Ｆ７１Ｙ

【０１２５】

そのうち、３８０７－ＶＨ１及び３８０７－ＶＬ３の具体的配列は以下の通りである。

＞３８０７－ＶＨ１：

【化９】

ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫＤＤＹＭＨＷＶＲＱ
ＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＤＰＥＮＧＤＴＥＹＡＳＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴ
ＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＬＹＧＮＦＹＹＦＤＹＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ

配列番号１５

＞３８０７－ＶＬ３：

【化１０】

ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＳＡＳＳＳＩＮＹＭＨＷＹＱＱＫＰ
ＧＱＡＰＫＲＷＩＹＤＴＳＫＬＡＳＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥ
ＰＥＤＦＡＶＹＹＣＨＱＲＳＦＳＰＬＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ

配列番号１６

抗体３８７１は、ＶＨが３８０７－ＶＨ１、ＶＬが３８０７－ＶＬ３である。

【０１２６】

２、免疫原性の改変

抗体がより高い安定性、より低い免疫原性を有するように、３８７１に対して遺伝子改変を行った。重鎖可変領域ＦＲ領域のみを改変し、軽鎖可変領域を変更しなかった。

【０１２７】

ヒト化抗体３８７１の遺伝子改変された重鎖可変領域配列は、以下の通りである（軽鎖は変更せず）：

＞３８０７－ＶＨ１（ＧＴＦＳ）

【化１１】

ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＤＤＹＭＨＷＶＲＱ
ＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＤＰＥＮＧＤＴＥＹＡＳＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴ
ＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＬＹＧＮＦＹＹＦＤＹＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ

配列番号１７

【０１２８】

抗体３８８２は、ＶＨが３８０７－ＶＨ１（ＧＴＦＳ）、ＶＬが３８０７－ＶＬ３である。

【０１２９】

以上の各重鎖可変領域を対応するヒト抗体重鎖ＣＨ１（配列番号１８）及びヒト抗体ＩｇＧ４のＦｃ（Ｓ２４１Ｐ変異を含む）（配列番号１９）と融合し、軽鎖可変領域をヒトｋａｐｐａ（配列番号２０）と融合し、組換えキメラ抗体を構成して後続の検出を行った。

【０１３０】

＞ヒト抗体重鎖ＣＨ１：

【化１２】

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ
ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴ
ＫＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶ

配列番号１８

＞ヒト抗体ＩｇＧ４ＰＦｃ（即ち、Ｓ２４１Ｐ変異を含む）：

【化１３】

ＥＳＫＹＧＰＰＣＰＰＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰ
ＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦ
ＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴ
ＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰ
ＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤ
ＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ

配列番号１９

＞ヒト抗体軽鎖Ｃκ：

【化１４】

ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶ
ＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤ
ＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

配列番号２０

３８８２で抗体全長配列を例示する。

＞３８８２－ＨＣ：

【化１５】

ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＤＤＹＭＨＷＶＲＱ
ＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＤＰＥＮＧＤＴＥＹＡＳＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴ
ＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＬＹＧＮＦＹＹＦＤＹＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ
ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴ
ＫＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＳＫＹＧＰＰＣＰＰＣＰＡＰＥＦＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮ
ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮ
ＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳ
ＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴ
ＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬ
ＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ

配列番号２１

＞３８８２－ＬＣ：

【化１６】
ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＳＡＳＳＳＩＮＹＭＨＷＹＱＱＫＰ
ＧＱＡＰＫＲＷＩＹＤＴＳＫＬＡＳＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥ
ＰＥＤＦＡＶＹＹＣＨＱＲＳＦＳＰＬＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦ
ＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧ
ＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶ
ＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
配列番号２２

通常の方法により抗体の発現ベクターを調製し、ＣＨＯ細胞をトランスフェクションし、単離し、精製し、検出して、標的抗体を得た。

【０１３１】
実施例３．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の機能の検証
１．親和性の測定
Ｂｉａｃｏｒｅ法を利用した。Ｐｒｏｔｅｉｎ Ａバイオセンサーチップ（Ｃａｔ．＃２９１２７５５６、ＧＥ）で一定量の測定待ちの抗体を親和的に捕捉した後、チップ表面において一連の濃度勾配でのヒトＦＸＩ／ＦＸＩａを流し、Ｂｉａｃｏｒｅ機器（Ｂｉａｃｏｒｅ Ｔ２００、ＧＥ）により反応シグナルをリアルタイムで検出することで結合・解離曲線を得た。各サイクルの解離が完了した後、ヒト抗体捕捉試薬キットに配置された再生溶液又はｐＨ１．５のグリシン－塩酸再生溶液（Ｃａｔ．＃ＢＲ－１００３－５４、ＧＥ）でバイオチップを洗浄して再生した。実験に使用された緩衝剤は、ＨＢＳ－ＥＰ＋１０×緩衝溶液（Ｃａｔ．＃ＢＲ－１００６－６９、ＧＥ）をＤ．Ｉ．Ｗａｔｅｒで１×（ｐＨ７．４）に希釈したものである。

【０１３２】
実験で得られたデータをＢＩＡｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｖｅｒｓｉｏｎ ４．１、ＧＥソフトフェアにより（１：１）Ｌａｎｇｍｕｉｒモデルでフィッティングし、親和性の値を得て、試験結果は表３に示される。

【０１３３】
【表３】
表３．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の親和性測定

抗体	抗原	ｋａ （１／Ｍｓ）	ｋｄ （１／ｓ）	ＫＤ（Ｍ）
３８７１	ＦＸＩ	１．３２Ｅ＋０６	２．６６Ｅ－０５	２．００Ｅ－１１
３８８２	ＦＸＩ	１．９７３Ｅ＋６	５．８４６Ｅ－５	２．９６３Ｅ－１１
３８０７	ＦＸＩａ	１．５９Ｅ＋０６	２．３５Ｅ－０４	１．４８Ｅ－１０
３８７１	ＦＸＩａ	１．２４Ｅ＋０６	７．０８Ｅ－０４	５．７０Ｅ－１０
３８８２	ＦＸＩａ	１．０６Ｅ＋０６	３．８７Ｅ－０４	３．６４Ｅ－１０

【０１３４】
２、インビトロＦＸＩＩａ媒介性のＦＸＩ活性化酵素活性阻害試験
トリプシノーゲンＦＸＩと結合してＦＸＩＩａのＦＸＩへの酵素切断を遮断する抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の能力を検出した。

【０１３５】
予めＳｐｅｃｔｒａＭａｘ Ｍ５プレートリーダーを３７℃に設定しておき、氷上で３８４ウェルプレートを予冷した後、それぞれ緩衝剤（２０ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４、１５０ｍＭのＮａＣｌ及び０．１％のＢＳＡ）で希釈された１０μＬのＦＸＩ（１２μｇ／ｍＬ）、１０μＬのＦＸＩＩａ（７．８μｇ／ｍＬ）、１０μＬのＦＸＩ／ＦＸＩａの測定待ちの抗体（３００μｇ／ｍＬ）、１０μＬのＤｅｘｔｒａｎ（１００μｇ／ｍＬ）を加え、３７℃で６０ｍｉｎインキュベートし、次に氷上に置いて５ｍｉｎインキュベートし、１０μＬのＳ－２３６６（８ｍＭ）（Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎｉｘ、Ｓ８２１０９０）を加えた後、プレートリーダーにより検出した。結果は図１に示されており、そのうち、ヒトＩｇＧアイソタイプを陰性対照（ＮＣ）として使用した。

【０１３６】
３、ヒト血／サル血のａＰＴＴ／ＰＴ抗血液凝固活性の検出
クエン酸ナトリウム管により新鮮なヒト血／サル血を採取し、３０００ｒｐｍで１５ｍｉｎ遠心分離し、上層の血漿を取った。
【０１３７】
Ｓｙｓｍｅｘ試薬キットにより、異なる濃度の候補抗体（ＰＢＳで希釈された）の存在下での活性化部分トロンボプラスチン時間（ａＰＴＴ）を測定し、試験すべき候補抗体を血漿により３７℃で３分間インキュベートした後、２５ｍＭの塩化カルシウム試薬を加えることで血液凝固を開始させ、血液凝固の発生時の時間を測定した。ａＰＴＴを５０％延長させた候補抗体の濃度（ＥＣ５０）を測定し、一部の抗体の試験結果は図２Ａ、図３Ａ及び表４に示される。そのうち、１２０９は、本願のスクリーニングにより得られた別の抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体である。
【０１３８】
Ｓｙｓｍｅｘ試薬キットにより、異なる濃度の候補抗体（ＰＢＳで希釈された）の存在下でのプロトロンビン時間（ＰＴ）を測定し、試験すべき候補抗体を血漿により３７℃で３分間インキュベートした後、トロンボプラスチンを加えることで血液凝固を開始させ、血液凝固の発生時の時間を測定した。一部の抗体の試験結果は、図２Ｂ及び図３Ｂに示される。
【０１３９】
【表４】
表４．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体のａＰＴＴ／ＰＴ測定

抗体	血漿	ａＰＴＴ１．５（ｕｇ／ｍＬ）	EC_{50}（ｕｇ／ｍＬ）
３８８２	ヒト血	０．９１	１．２４
３８８２	サル血	０．９８	１．２５

【０１４０】
４、カニクイザルのインビボ薬物動態（ＰＫ）／薬力学（ＰＤ）試験
正常な成体の雄のカニクイザル（体重が４．０ｋｇ～４．７ｋｇの範囲）を体重別に群に配属し（体重の１、４、５番目を１群に配属し、体重の２、３、６番目をもう１群に配属した）、１群あたり３匹で、１４日間観察した。
【０１４１】
投与の前日にクエン酸ナトリウム採血管で血液試料を採取し、投与前サンプルとして、ａＰＴＴ、ＰＴ、血漿薬物濃度、血漿活性ＸＩ因子（ＦａｃｔｏｒＸＩ、ＦＸＩ）の割合（ＦＸＩ：Ｃ％、即ち、血液凝固活性を持つＦＸＩの割合）及び血漿遊離ＦＸＩ濃度を測定し、同時にそれぞれの動物の出血時間を測定した。２群の動物のうち、１群はブランクで投与せず、もう１群は、３８８２を５ミリグラム／キログラム体重（ｍｇ／ｋｇ、ｍｐｋ）で投与した。薬剤を５ミリグラム／ミリリットル（ｍｇ／ｍＬ）の濃度でリン酸塩緩衝剤（ＰＢＳ）に溶かし、静脈注射で投与した。
【０１４２】
ブランク対照群は、投与後の１５分間（ｍｉｎ）、３時間（ｈ）にそれぞれ出血時間を観察し、投与後の１５ｍｉｎ、３ｈ、６ｈ及び１日間（ｄ）にそれぞれ上記方法に従って血漿を採取してａＰＴＴとＰＴを観察した。投与群は、投与後の１５ｍｉｎ、３ｈ、２ｄ、４ｄ、１週間（ｗ）、２ｗ及び３ｗにそれぞれ出血時間を観察し、投与後の１５ｍｉｎ、３ｈ、６ｈ、１ｄ、２ｄ、４ｄ、１ｗ、２ｗ、３ｗ、４ｗ、５ｗ及び６ｗにそれぞれ上記方法に従って血漿を採取してａＰＴＴ、ＰＴ、血漿薬物濃度、血漿ＦＸＩ：Ｃ％と血漿遊離ＦＸＩ濃度を観察した。２群の動物は何れも投与後の１ｄにＡＶ－ｓｈｕｎｔにより血栓を作成し、血栓作成時間が１０ｍｉｎで、血栓を作成した後、血栓の正味重量を秤量した。
【０１４３】
そのうち、ａＰＴＴ、ＰＴと血漿ＦＸＩ：Ｃ％は、血液凝固装置及び対応する試薬キッ

トにより測定され、血漿遊離ＦＸＩ濃度と血漿薬物濃度は、ＥＬＩＳＡ方法により測定された。血栓の重さは、投与群と対照群を比較し、ｔ検定で統計的分析を行った。

【０１４４】

抗体の試験結果は図４Ａ～図４Ｄが参照され、そのうち、陰性対照（ＮＣ）は未投与である。その結果、５ｍｐｋでは血栓の生成を良く阻害したと共に、内因性血液凝固時間を延長させたが、動物出血時間と外因性血液凝固時間に顕著な影響がなく、ＰＫの結果から、半減期が２０日間程度であることが示される。

【０１４５】

５、カニクイザルのインビボ薬力学（ＰＤ）試験

正常な成体の雄のカニクイザル（体重が７ｋｇ～９ｋｇの範囲）６匹を、それぞれＢＡＹ１２１３７９０静脈内投与１ミリグラム／キログラム体重（ｍｇ／ｋｇ）群、３８８２静脈内投与１ミリグラム／キログラム体重（ｍｇ／ｋｇ）群、３８８２皮下投与１ミリグラム／キログラム体重（ｍｇ／ｋｇ）群という３群にランダムに分けた。静脈内投与群の動物は投与前及び投与後の５ｍｉｎ、１ｈ、１ｄ、２ｄ、３ｄ、５ｄ、１ｗ、２ｗ、３ｗ、４ｗに、皮下投与群は投与前及び投与後の１ｈ、１ｄ、２ｄ、３ｄ、５ｄ、１ｗ、２ｗ、３ｗ、４ｗに、クエン酸ナトリウム採血管で血液試料を採取し、血液凝固装置及び対応する試薬キットでａＰＴＴと血漿ＦＸＩ：Ｃ％を測定した。

【０１４６】

試験の結果は図５Ａ、５Ｂが参照される。その結果、３８８２皮下投与と静脈内投与は、何れも内因性血液凝固時間を顕著に延長させ、ＦＸＩの活性を阻害することができる。等用量の投与条件で、３８８２とＢＡＹ１２１３７９０を比べると、３８８２は、内因性血液凝固時間の延長維持時間がより長く、ＦＸＩへの阻害作用がより強い。

【０１４７】

＞ＢＡＹ１２１３７９０の重鎖：

【化１７】

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWVRQ
APGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYYYYGMDVWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPG

（配列番号２３）

＞ＢＡＹ１２１３７９０の軽鎖：

【化１８】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK
PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL
QPEDIATYYCQQADSFPVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号２４）

【０１４８】

実施例４～実施例９における抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体は、何れも重鎖配列が配列番号２１に示され、軽鎖配列が配列番号２２に示される３８８２である。

【０１４９】

実施例４．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体製剤緩衝系のｐＨ値のスクリーニング

表５中の緩衝剤を調製し、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体濃度が１２０ｍｇ／ｍＬである抗体製剤を調製し、試料を取って高温４０℃・振とう・凍結融解安定性を検討した。

【０１５０】

【表５－１】

表５．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体のｐＨ／及び緩衝剤のスクリーニング結果

緩衝系	条件	外観	ＳＥＣ　％	ＮＲＣＥ　％	ｉＣＩＥＦ　％		
			メインピーク	メインピーク	酸性ピーク	メインピーク	塩基性ピーク
１０ｍＭの酢酸－酢酸ナトリウム、ｐＨ４．５（番号：Ｆ１－４．５）	Ｔ０	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９７．６	９７．８	１８．４	６８．６	１３．０
	５Ｄ振とう	Ｃ、ＷＯ、粒子なし	９６．７	９７．５	１９．０	６８．５	１２．５
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋	９６．３	９７．８	１８．３	６７．４	１４．４
	４０℃－１５Ｄ	Ｃ，ＷＯ，Ｐ＋＋	９１．５	９６．９	１９．１	６３．２	１７．７
１０ｍＭの酢酸－酢酸ナトリウム、ｐＨ５．０（番号：Ｆ２－５．０）	Ｔ０	Ｃ、ＳＯ、粒子なし	９７．１	９７．８	１９．３	６７．１	１３．６
	５Ｄ振とう	Ｃ、ＳＯ、粒子なし	９６．９	９７．８	１９．０	６８．２	１２．８
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	Ｃ，ＳＯ，Ｐ＋	９６．６	９７．９	２０．０	６６．４	１３．７
	４０℃－１５Ｄ	Ｃ，ＳＯ，Ｐ＋＋＋	９３．９	９７．９	２１．９	６２．９	１５．３
１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジン、ｐＨ６．０（番号：Ｆ３－６．０）	Ｔ０	Ｃ、ＳＯ、粒子なし	９８．４	９７．８	１９．０	６７．９	１３．１
	５Ｄ振とう	Ｃ、ＳＯ、粒子なし	９７．５	９７．８	１８．７	６８．５	１２．９
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	Ｃ，ＳＯ，Ｐ＋＋＋	９７．２	９７．７	１９．１	６７．９	１３．０
	４０℃－１５Ｄ	Ｃ，ＳＯ，Ｐ＋＋＋	９６．１	９７．３	２５．５	６３．２	１１．３
１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジン、ｐＨ６．５（番号：Ｆ４－６．５）	Ｔ０	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９７．７	９７．７	１８．６	６８．３	１３．２
	５Ｄ振とう	Ｃ、ＷＯ、粒子なし	９７．０	９７．９	１９．６	６７．３	１３．１
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋	９６．７	９７．８	１９．６	６６．９	１３．５
	４０℃－１５Ｄ	Ｃ，ＷＯ，Ｐ＋＋	９６．１	９７．４	２６．０	６３．０	１１．０
１０ｍＭのリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウ、ｐＨ７．０（番号：Ｆ５－７．０）	Ｔ０	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９７．５	９７．６	１９．０	６７．９	１３．１
	５Ｄ振とう	Ｃ、ＷＯ、粒子なし	９６．５	９７．８	１９．５	６７．７	１２．８
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋	９６．０	９７．７	１９．４	６７．８	１２．８
	４０℃－１５Ｄ	Ｃ，ＷＯ，Ｐ＋＋	９５．５	９７．０	３３．９	５５．９	１０．２
１０ｍＭのＴｒｉｓ－塩酸、ｐＨ７．５（番号：Ｆ６－７．５）	Ｔ０	Ｃ、ＳＯ、粒子なし	９７．７	９７．５	１９．３	６７．６	１３．１
	５Ｄ振とう	Ｃ、ＳＯ、粒子なし	９６．８	９７．７	１８．７	６９．１	１２．２
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	Ｃ，ＳＯ，Ｐ＋＋	９６．３	９７．７	１９．６	６７．１	１３．３
	４０℃－１５Ｄ	Ｃ，ＳＯ，Ｐ＋＋＋	９５．４	９７．７	２５．６	６２．９	１１．５
１０ｍＭのＴｒｉｓ－塩酸、ｐＨ８．０（番号：Ｆ７－８．０）	Ｔ０	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９７．３	９７．８	１９．２	６７．８	１３．０
	５Ｄ振とう	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９６．５	９７．９	２０．９	６５．６	１３．５
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋＋＋	９６．１	９７．７	２０．４	６６．４	１３．３
	４０℃－１５Ｄ	Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋＋＋	９５．８	９５．７	４３．４	４６．６	１０．０

【表５－２】

１０mMのＴｒｉｓ－塩酸、ｐＨ８．５（番号：Ｆ８－８．５）	Ｔ０	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９７．４	９７．７	１９．７	６６．７	１３．７
	５Ｄ振とう	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９６．５	９７．５	２２．５	６５．５	１２．０
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋＋	９６．０	９７．５	２０．４	６６．７	１２．９
	４０℃－１５Ｄ	Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋＋＋	９４．６	９４．８	５３．８	３７．６	８．６

【０１５１】

注：Ｃ＝無色、ＣＬ＝透明、ＷＯ＝やや乳白光、ＳＯ＝強烈な乳白光、Ｐ＋（少量の粒子）、Ｐ＋＋（多くの粒子）、Ｐ＋＋＋（大量の粒子）

外観の結果によると、５Ｄ振とうの場合、全ての処方に何れも粒子が生じておらず、５ｃｙｃｌｅ凍結融解の場合、全ての処方に何れも粒子が生じており、そのうち、１０ｍＭの酢酸－酢酸ナトリウムｐＨ４．５及びｐＨ５．０系、１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ６．５系及び１０ｍＭのリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウムｐＨ７．０系は、生じた粒子が比較的少なく、４０℃１５Ｄの場合、全ての処方の外観に何れも粒子が生じており、１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ６．５及び１０ｍＭのリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウムｐＨ７．０系は、生じた粒子数が他の２つの系よりも少なかった。

【０１５２】

ＳＥＣ（図６Ａ）の結果によると、４０℃－１５Ｄの場合、全ての処方の凝集体が何れも増加されており、４０℃－１５Ｄでは、ｐＨ４．５～６．５の範囲内にあり、ｐＨの上昇に伴い、ＳＥＣ凝集体が明らかに低減され、４０℃－１５Ｄでは、ｐＨが８．０から８．５に増加された場合、ＳＥＣ凝集体が明らかに増加され、ｐＨが６．０～８．０の間にある場合、４０℃－１５Ｄでは、ＳＥＣはＴ０に比べて、凝集体が＜２．５％増加され、許容可能な範囲内にある。

【０１５３】

ＮＲＣＥ（図６Ｂ）の結果によると、４０℃－１５Ｄの場合、ＮＲＣＥ純度が低下しており、１０ｍＭのＴｒｉｓ－塩酸系においては、ｐＨの上昇（ｐＨ７．５～８．５）に伴い、ＮＲＣＥ純度が明らかに低下し、ｐＨ４．５～７．５範囲の他のｂｕｆｆｅｒ系においては、ＮＲＣＥ純度に明らかな差がなかった。

【０１５４】

ｉＣＩＥＦ（図６Ｃ）の結果によると、同一のｂｕｆｆｅｒ系においては、ｐＨの上昇に伴い、酸性ピークが明らかに向上した。

【０１５５】

外観、ＳＥＣ、ＮＲＣＥ及びｉＣＩＥＦの結果を合わせると、ｐＨ６．５～７．５の緩衝系（ヒスチジン－塩酸ヒスチジン、リン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム及びＴｒｉｓ－塩酸系）は比較的好適である。

【０１５６】

実施例５．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体製剤におけるｐＨ、添加物及び界面活性剤濃度のスクリーニング

ｐＨ６．５～７．５の範囲において、１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジン、１０ｍＭのリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム、１０ｍＭのＴｒｉｓ－クエン酸及び１０ｍＭのＴｒｉｓ－塩酸緩衝系を選択して、１２０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体と、異なる種類の添加物と、異なる種類の界面活性剤とを含む製剤を調製した。試料を４０±２℃、７５±５％ＲＨインキュベーターに入れ、安定性を調べた。その結果、３８８２抗体はイオン強度に比較的敏感であり、高イオン強度では、抗体安定性が比較的低くて、且つ粒子が現れやすいことが示された。

【０１５７】

１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ６．５、７．０及び１０ｍＭのＴｒｉｓ－塩酸ｐＨ７．０、７．５の緩衝系を選択して、６０ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体と、０．４ｍｇ／ｍＬ～０．８ｍｇ／ｍＬのポリソルベート８０と、添加物である８０ｍｇ／ｍＬのスクロース又は１００ｍＭのグリシン＋４０ｍｇ／ｍＬのスクロース又は１００ｍＭのプロリン＋４０ｍｇ／ｍＬのスクロースとを含む製剤を調製し、高温４０℃・振とう・凍結融解安定性を検討した：

Ｆ２）１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ６．５、０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート８０、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

Ｆ３）１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ６．５、０．６ｍｇ／ｍＬのポリソルベート８０、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

Ｆ４）１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ６．５、０．８ｍｇ／ｍＬのポリソルベート８０、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

Ｆ５）１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ６．５、０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート８０、１００ｍＭのグリシン＋４０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

Ｆ６）１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ６．５、０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート８０、１００ｍＭのプロリン＋４０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

Ｆ７）１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ７．０、０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート８０、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

Ｆ８）１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ７．０、０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート８０、１００ｍＭのプロリン＋４０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

Ｆ１０）１０ｍＭＴｒｉｓ－塩酸ｐＨ７．０、０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート８０、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

Ｆ１１）１０ｍＭＴｒｉｓ－塩酸ｐＨ７．５、０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート８０、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

【０１５８】

【表６－１】

表７．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体におけるｐＨ、添加物及び界面活性剤の濃度のファインスクリーニング結果

番号	条件	実際のｐＨ	外観	ＳＥＣ　％	ＮＲＣＥ　％	ＣＥＸ　％		
				メインピーク	メインピーク	酸性ピーク	メインピーク	塩基性ピーク
Ｆ２	Ｔ０	６．５０	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９６．８	７．６	５１．４	４１．０
	３Ｄ振とう		Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９６．５	７．８	５１．５	４０．７
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解		Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋＋＋	９９．２	９６．６	７．４	５３．０	３９．５
	４０℃－２Ｗ		Ｃ，ＷＯ，Ｐ＋	９８．８	９６．４	１１．９	５１．４	３６．７
	４０℃－１Ｍ		Ｃ，ＷＯ，Ｐ＋＋＋	９７．１	９５．１	１９．８	４９．６	３０．５
Ｆ３	Ｔ０	６．５１	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．３	９６．６	７．６	５１．５	４０．９
	３Ｄ振とう		Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９６．１	７．８	５１．６	４０．６
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解		Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋＋＋	９９．２	９６．２	７．５	５３．０	３９．６
	４０℃－２Ｗ		Ｃ，ＷＯ，Ｐ＋＋＋	９８．８	９６．４	１１．７	５１．６	３６．７
	４０℃－１Ｍ		Ｃ，ＷＯ，Ｐ＋＋＋	９７．３	９４．９	１９．３	４９．８	３１．０
Ｆ４	Ｔ０	６．５０	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９６．７	７．７	５１．４	４０．９
	３Ｄ振とう		Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋＋＋	９９．２	９６．７	７．８	５１．７	４０．５
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解		Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋＋＋	９９．２	９６．３	７．８	５１．４	４０．８
	４０℃－２Ｗ		Ｃ，ＷＯ，Ｐ＋＋＋	９８．８	９６．５	１１．８	５１．９	３６．３
	４０℃－１Ｍ		Ｃ，ＷＯ，Ｐ＋＋＋	９７．３	９４．２	１９．０	５０．２	３０．８
Ｆ５	Ｔ０	６．４９	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９６．１	７．８	５１．５	４０．８
	３Ｄ振とう		Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９６．８	７．８	５１．５	４０．７
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解		Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋＋＋	９９．２	９６．６	７．３	５３．３	３９．４
	４０℃－２Ｗ		Ｃ，ＷＯ，Ｐ＋＋＋	９８．９	９６．１	１２．２	５１．６	３６．２
	４０℃－１Ｍ		Ｃ，ＷＯ，Ｐ＋＋＋	９７．０	９４．６	２０．６	４９．７	２９．７

【表６－２】

F６	Ｔ０	６．５４	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９６．８	７．１	５３．３	３９．６
	３Ｄ振とう		Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋＋＋	９９．２	９６．９	７．７	５１．６	４０．７
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解		Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋＋＋	９９．２	９６．６	７．９	５１．３	４０．８
	４０℃－２Ｗ		Ｃ，ＷＯ，Ｐ＋＋＋	９９．０	９６．０	１１．７	５２．０	３６．３
	４０℃－１Ｍ		Ｃ，ＷＯ，Ｐ＋＋＋	９７．７	９５．６	１８．５	５０．７	３０．８
F７	Ｔ０	６．８１	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９６．８	７．９	５１．３	４０．９
	３Ｄ振とう		Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．３	９６．９	７．９	５１．８	４０．４
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解		Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋	９９．２	９６．８	７．９	５１．６	４０．５
	４０℃－２Ｗ		Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９８．９	９６．４	１３．４	５１．４	３５．３
	４０℃－１Ｍ		Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋	９７．４	９４．７	２２．６	４８．９	２８．５
F８	Ｔ０	６．８０	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９６．６	７．９	５１．６	４０．５
	３Ｄ振とう		Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．０	８．０	５１．６	４０．５
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解		Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９６．１	７．９	５１．６	４０．５
	４０℃－２Ｗ		Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．０	９５．７	１３．４	５１．７	３４．９
	４０℃－１Ｍ		Ｃ，ＣＬ，　Ｐ	９７．６	９４．８	２２．８	４９．２	２８．１
Ｆ１０	Ｔ０	６．９８	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９６．４	７．４	５３．２	３９．５
	３Ｄ振とう		Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋	９９．２	９６．８	８．１	５１．４	４０．５
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解		Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋	９９．２	９５．６	７．４	５３．３	３９．４
	４０℃－２Ｗ		Ｃ，ＣＬ，Ｐ	９８．９	９５．１	１３．５	５１．５	３５．０
	４０℃－１Ｍ		Ｃ，ＣＬ，Ｐ＋	９８．５	９４．６	２１．７	４９．４	２９．０
Ｆ１１	Ｔ０	７．３７	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９９．３	９５．７	７．９	５１．５	４０．６
	３Ｄ振とう		Ｃ，ＳＯ，Ｐ＋	９９．２	９６．９	８．１	５１．５	４０．３
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解		Ｃ，ＷＯ，Ｐ＋	９９．２	９６．５	７．５	５３．３	３９．２
	４０℃－２Ｗ		Ｃ，ＳＯ，Ｐ＋＋＋	９８．９	９５．７	１５．４	５１．１	３３．５
	４０℃－１Ｍ		Ｃ，ＳＯ，Ｐ＋＋＋	９８．６	９４．９	２５．３	４８．５	２６．２

【０１５９】

注：Ｃ＝無色、ＣＬ＝透明、ＷＯ＝やや乳白光、ＳＯ＝強烈な乳白光、Ｐ（幾つかの粒子）、Ｐ＋（少量の粒子）、Ｐ＋＋（多くの粒子）、Ｐ＋＋＋（大量の粒子）、

外観の結果によると、５ｃｙｃｌｅ凍結融解の場合、１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ６．５系は何れも大量の粒子が生じ、そのうち、Ｆ４、Ｆ６処方は３Ｄ振とう後にも大量の粒子が現れ、Ｆ２、Ｆ３及びＦ５は振とう後に粒子が生じておらず、１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ７．０系（Ｆ７、Ｆ８）は３Ｄ振とう後に、何れも粒子が生じておらず、５ｃｙｃｌｅ凍結融解後に、Ｆ７だけは少量の粒子が生じ、４０℃２Ｗの場合、Ｆ７及びＦ８だけは粒子が生じておらず、残りの処方は何れも粒子が生じ、そのうち、Ｆ３（８％スクロース＋０．０６％ポリソルベート８０）、Ｆ４（８％スクロース＋０．０８％ポリソルベート８０）、Ｆ５（１００ｍＭのＧｌｙ＋４％スクロース＋０．０４％ポリソルベート８０）、Ｆ６（１００ｍＭのＰｒｏ＋４％スクロース＋０．０４％ポリソルベート８０）は何れも大量の粒子が生じ、Ｆ２（８％スクロース＋０．０４％ポリソルベート８０）だけは少量の粒子が生じ、４０℃１Ｍの場合、全ての処方は何れも粒子が生じ、Ｆ７及びＦ８処方は依然として良好に表現され、Ｆ７処方は少量の粒子であり、Ｆ８は幾つかの粒子であり、１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ７．０系は１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ６．５及び１０ｍＭのＴｒｉｓ－塩酸系よりも明らかに優れ、４０℃１Ｍの場合、Ｆ２～Ｆ６は何れも大量の粒子が生じたので、グリシン、プロリンの添加及びポリソルベート８０の濃度の増加は、外観に対して明らかな改善がないことが示された。

【０１６０】

ＳＥＣ（図７Ａ）の結果によると、凍結融解、振とうの条件下、ＳＥＣはＴ０に比べて明らかな差がなく、高温後に、異なる処方は、ＳＥＣがＴ０に比べて何れも低下しており

、Ｆ２～Ｆ８（１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジン系）処方間に明らかな差がなく、Ｆ１０、Ｆ１１（１０ｍＭのＴｒｉｓ－塩酸系）処方は、ＳＥＣ純度が１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジン系よりも僅かに高かった。

【０１６１】

ＮＲＣＥ（図７Ｂ）の結果によると、凍結融解、振とうの条件下、ＮＲＣＥはＴ０に比べて明らかな差がなく、高温後に、異なる処方は、ＮＲＣＥがＴ０に比べて何れも低下しており、処方間に明らかな差がなかった。

【０１６２】

ＣＥＸ（図７Ｃ）の結果によると、凍結融解、振とうの条件下、酸性ピークはＴ０に比べて明らかな差がなく、高温後に、異なる処方は、酸性ピークがＴ０に比べて何れも増加され、同一のｂｕｆｆｅｒ系では、ｐＨの上昇に伴い、酸性ピークが明らかに増加された。

【０１６３】

外観、ＳＥＣ、ＮＲＣＥ及びＣＥＸの結果を合わせると、純度検出項目に僅かな変化があるが、何れも許容範囲内にある。外観の観点から、１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ７．０系は、１０ｍＭのヒスチジン－塩酸ヒスチジンｐＨ６．５及び１０ｍＭのＴｒｉｓ－塩酸系よりも優れている。ｐＨ／Ｂｕｆｆｅｒのスクリーニング及び添加物、界面活性剤のスクリーニングの結果によると、抗体は、ｐＨ６．５～７．５の範囲において安定性が比較的良く、ヒスチジン－塩酸ヒスチジン系は、リン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム、Ｔｒｉｓ－塩酸、酢酸－酢酸ナトリウム及びＴｒｉｓ－クエン酸などの系よりも優れ、且つ３８８２抗体はイオン強度に比較的敏感である。本発明者らは、ヒスチジン－抗体自己緩衝系を用いて製剤をさらに最適化した。

【０１６４】

実施例６．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体製剤緩衝系及び界面活性剤の種類のスクリーニング

ヒスチジン－抗体自己緩衝系ｐＨ７．０を選択して、６０ｍｇ／ｍＬのタンパク質と、添加物である８０ｍｇ／ｍＬのスクロースと、界面活性剤であるポロキサマー１８８又はポリソルベート８０とを含む抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体製剤を調製した。試料を４０±２℃、７５±５％ＲＨインキュベーターに入れ、安定性を調べた：

Ｆ１）３５ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、１ｍｇ／ｍＬのポリソルベート８０、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

Ｆ２）３５ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

Ｆ３）３５ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

【０１６５】

【表７】

表８．緩衝系の確認及び界面活性剤の種類のスクリーニング

番号	条件	実際のｐＨ	外観	ＳＥＣ％	ＮＲＣＥ％	ＣＥＸ％		
				メインピーク	メインピーク	酸性ピーク	メインピーク	塩基性ピーク
Ｆ１	Ｔ０	７．０２	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９８．７	９７．３	７．４	５５．７	３６．９
	４０℃－２Ｗ	Ｎ／Ａ	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９６．９	９４．９	２０．０	５０．１	２９．９
	４０℃－４Ｗ	Ｎ／Ａ	Ｙ＋、ＣＬ、粒子なし	９４．７	９４．２	３１．１	６８．８７単離不能）	
Ｆ２	Ｔ０	７．０１	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９８．７	９７．３	８．０	５４．０	３８．０
	４０℃－２Ｗ	Ｎ／Ａ	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９８．１	９６．７	１６．７	５２．８	３０．６
	４０℃－４Ｗ	Ｎ／Ａ	Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９７．４	９３．３	２６．１	４９．８	２４．２
Ｆ３	Ｔ０	７．００	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９８．７	９７．２	７．９	５３．９	３８．２
	４０℃－２Ｗ	Ｎ／Ａ	Ｃ、ＣＬ、粒子なし	９８．１	９６．８	１６．５	５２．９	３０．６
	４０℃－４Ｗ	Ｎ／Ａ	Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９７．３	９３．６	２６．２	４９．４	２４．５

【０１６６】

注：Ｃ＝無色、Ｙ＝淡黄色、Ｙ＋＝黄色、ＣＬ＝透明

外観の結果によると、４０℃２Ｗ及び４０℃４Ｗの場合、全ての処方は何れも粒子が生じていなかった。

【０１６７】

ＳＥＣ（図８Ａ）の結果によると、高温後に、異なる処方は、ＳＥＣがＴ０に比べて何れも低下しており、そのうち、Ｆ１処方（３５ｍＭのＨｉｓ＋８％スクロース＋０．１％ポリソルベート８０）は最も多く低下しており、Ｆ２（３５ｍＭのＨｉｓ＋８％スクロース＋０．１％ポロキサマー１８８）及びＦ３（３５ｍＭのＨｉｓ＋８％スクロース＋０．２％ポロキサマー１８８）よりも明らかに低かった。

【０１６８】

ＮＲＣＥの結果によると、高温後に、異なる処方は、ＮＲＣＥがＴ０に比べて何れも低下しており、処方間に明らかな差がなかった。

【０１６９】

ＣＥＸ（図８Ｂ）の結果によると、高温後に、異なる処方は、酸性ピークがＴ０に比べて何れも増加されており、そのうち、Ｆ１処方は最も多く増加され、Ｆ２及びＦ３よりも明らかに高かった。

【０１７０】

外観、ＳＥＣ、ＮＲＣＥ及びＣＥＸの結果を合わせると、ヒスチジン－抗体自己緩衝系を使用する場合、ｐＨを約７．０に維持することができ、全ての処方は何れも４０℃で粒子が生じておらず、界面活性剤であるポリソルベート８０を使用した処方は、純度検出項目でＴ０と顕著な差がある。従って、ｐＨ／ｂｕｆｆｅｒは、ヒスチジン－抗体自己緩衝系ｐＨ７．０と決定され、界面活性剤はポロキサマー１８８が好ましい。

【０１７１】

実施例７．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体製剤緩衝系の確認及び界面活性剤濃度のスクリーニング

薬剤の最終用量を考慮して、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の濃度を向上させ、ヒスチジン－抗体自己緩衝系ｐＨ７．０を選択して、８０ｍｇ／ｍＬのタンパク質と、添加物である８０ｍｇ／ｍＬのスクロースと、界面活性剤である１ｍｇ／ｍＬ～２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８とを含む製剤を調製した。試料を－３５℃／室温で放置して５サイクル凍結融解し、４０℃－２Ｗ、４０℃－４Ｗ、３日間振とう（２５℃、３００ｒｐｍ）し、安定性を調べた：

Ｆ１）３５ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

Ｆ２）３５ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、１．５ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

Ｆ３）３５ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、

【０１７２】

【表８－１】

表９.抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体緩衝系の確認及び界面活性剤濃度のスクリーニングの結果

番号	条件	実際のｐＨ	外観	ＳＥＣ　％	ＮＲＣＥ　％	ＣＥＸ　％		
				メインピーク	メインピーク	酸性ピーク	メインピーク	塩基性ピーク
Ｆ１	Ｔ０	７．００	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．４	９６．０	７．４	６３．０	２９．６
	３Ｄ振とう	Ｎ／Ａ	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．６	９６．１	７．８	６３．７	２８．５
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	Ｎ／Ａ	Ｙ，ＷＯ，Ｐ＋	９９．６	９６．３	７．６	６３．４	２９．１
	４０℃－２Ｗ	６．９１	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９８．７	９５．５	１７．４	６０．６	２２．１
	４０℃－４Ｗ	６．９０	Ｙ，ＷＯ，Ｐ＋	９８．０	９１．２	２６．８	５３．０	２０．１

【表８－２】

Ｆ２	Ｔ０	７．００	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．４	９６．１	７．５	６２．６	２９．９
	３Ｄ振とう	Ｎ／Ａ	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．６	９６．２	７．８	６３．５	２８．７
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	Ｎ／Ａ	Ｙ，ＷＯ，Ｐ＋	９９．７	９６．２	７．６	６３．２	２９．１
	４０℃－２Ｗ	６．９３	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９８．７	９５．５	１７．３	６０．４	２２．２
	４０℃－４Ｗ	６．９０	Ｙ，ＷＯ，Ｐ＋	９７．９	９０．６	２７．０	５２．９	２０．１
Ｆ３	Ｔ０	７．００	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．４	９５．９	７．５	６２．８	２９．７
	３Ｄ振とう	Ｎ／Ａ	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．６	９６．２	７．７	６３．９	２８．４
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	Ｎ／Ａ	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．６	９６．２	７．６	６３．２	２９．２
	４０℃－２Ｗ	６．９３	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９８．７	９５．６	１７．６	６０．２	２２．２
	４０℃－４Ｗ	６．８８	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９７．９	９０．８	２７．２	５３．２	１９．７

【０１７３】

注：Ｙ＝淡黄色、ＷＯ＝やや乳白光、ＳＯ＝強烈な乳白光、Ｐ＋（少量の粒子）

外観の結果によると、３Ｄ振とうの場合、全ての処方は何れも粒子が生じておらず、５ｃｙｃｌｅ凍結融解の場合、Ｆ１（３５ｍＭのＨｉｓ、０．１％ポロキサマー１８８）、Ｆ２（３５ｍＭのＨｉｓ、０．１５％ポロキサマー１８８）は少量の粒子が生じており、４０℃２Ｗの場合、全ての処方は何れも粒子が生じておらず、４０℃４Ｗの場合、Ｆ１、Ｆ２は少量の粒子が生じた。

【０１７４】

ＳＥＣの結果によると、凍結融解、振とうの条件下、ＳＥＣはＴ０に比べて明らかな差がなく、高温後に、異なる処方は、ＳＥＣがＴ０に比べて何れも低下しており、処方間に明らかな差がなかった。

【０１７５】

ＮＲＣＥの結果によると、凍結融解、振とうの条件下、ＮＲＣＥはＴ０に比べて明らかな差がなく、高温後に、異なる処方は、ＮＲＣＥがＴ０に比べて何れも低下しており、処方間に明らかな差がなかった。

【０１７６】

ＣＥＸの結果によると、凍結融解、振とうの条件下、酸性ピークはＴ０に比べて明らかな差がなく、高温後に、異なる処方は、酸性ピークがＴ０に比べて増加されており、処方間に明らかな差がなかった。

【０１７７】
外観、ＳＥＣ、ＮＲＣＥ及びＣＥＸの結果を合わせると、ｐＨ／ｂｕｆｆｅｒは、ヒスチジン－抗体自己緩衝系ｐＨ７．０と決定され、界面活性剤は０．２％ポロキサマー１８８である。
【０１７８】
実施例８．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体製剤における抗体濃度のスクリーニング
ヒスチジン－抗体自己緩衝系ｐＨ７．０を選択して、６０ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／ｍＬの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体と、２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８と、添加物である８０ｍｇ／ｍＬのスクロースとを含む製剤を調製した。試料を－３５℃／室温で放置して５サイクル凍結融解し、４０℃－２Ｗ、４０℃－４Ｗ、３日間振とう（２５℃、３００ｒｐｍ）し、安定性を調べた：
Ｆ１）３５ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、６０ｍｇ／ｍＬのタンパク質、
Ｆ２）３５ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、８０ｍｇ／ｍＬのタンパク質、
Ｆ３）３５ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、１００ｍｇ／ｍＬのタンパク質、
【０１７９】
【表９】
表１０．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体製剤のタンパク質濃度のスクリーニング結果

番号	条件	実際のｐＨ	外観	ＳＥＣ　％	ＮＲＣＥ　％	ＣＥＸ　％		
				メインピーク	メインピーク	酸性ピーク	メインピーク	塩基性ピーク
Ｆ１	Ｔ０	７．１７	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．７	９６．３	７．９	６２．９	２９．２
	３Ｄ振とう	Ｎ／Ａ	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．８	９６．５	７．９	６１．６	３０．４
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	Ｎ／Ａ	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．８	９６．５	７．４	６１．５	３１．０
	４０℃－２Ｗ	７．０６	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．２	９４．６	１６．８	５７．９	２５．３
	４０℃－４Ｗ	７．１１	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．０	９２．７	２６．１	５２．９	２１．０
Ｆ２	Ｔ０	７．１０	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．７	９６．２	８．０	６２．７	２９．４
	３Ｄ振とう	Ｎ／Ａ	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．７	９６．４	８．０	６１．４	３０．７
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	Ｎ／Ａ	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．８	９６．５	７．８	６１．３	３０．９
	４０℃－２Ｗ	７．０６	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．０	９４．８	１６．８	５８．０	２５．２
	４０℃－４Ｗ	７．０５	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９８．３	９３．４	２５．５	５３．２	２１．３
Ｆ３	Ｔ０	７．００	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．７	９６．３	８．０	６２．５	２９．５
	３Ｄ振とう	Ｎ／Ａ	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．７	９６．５	７．９	６１．５	３０．６
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	Ｎ／Ａ	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９９．８	９６．５	７．７	６１．３	３１．０
	４０℃－２Ｗ	７．００	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９８．９	９４．９	１６．６	５７．５	２６．０
	４０℃－４Ｗ	６．９８	Ｙ、ＷＯ、粒子なし	９８．６	９３．１	２５．１	５３．１	２１．８

【０１８０】
注：Ｙ＝淡黄色、ＷＯ＝やや乳白光
外観の結果によると、３Ｄ振とう、５ｃｙｃｌｅ凍結融解、４０℃２Ｗ及び４０℃４Ｗの場合、全ての処方は何れも粒子が生じておらず、

ＳＥＣの結果によると、凍結融解、振とうの条件下、ＳＥＣはＴ０に比べて明らかな差がなく、高温後に、異なる処方は、ＳＥＣがＴ０に比べて何れも低下しており、処方間に明らかな差がなかった。

【０１８１】

ＮＲＣＥの結果によると、凍結融解、振とうの条件下、ＮＲＣＥはＴ０に比べて明らかな差がなく、高温後に、異なる処方は、ＮＲＣＥがＴ０に比べて何れも低下しており、処方間に明らかな差がなかった。

【０１８２】

ＣＥＸの結果によると、凍結融解、振とうの条件下、酸性ピークはＴ０に比べて明らかな差がなく、高温後に、異なる処方は、酸性ピークがＴ０に比べて増加されており、処方間に明らかな差がなかった。

【０１８３】

外観、ＳＥＣ、ＮＲＣＥ及びＣＥＸの結果を合わせると、処方は、最初に、３５ｍＭのヒスチジン、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、ｐＨ７．０、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体濃度８０ｍｇ／ｍＬと決定された。

【０１８４】

実施例９．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体製剤処方のロバスト性の考察

製造の操作可能性を考慮し、ヒスチジン－タンパク質自己緩衝系、ヒスチジン濃度、タンパク質濃度及びポロキサマー１８８濃度を変数としてＤｏＥ設計を行い、因子レベルとしては、ヒスチジン濃度３０ｍＭ～４０ｍＭ、タンパク質濃度７０ｍｇ／ｍＬ～１３０ｍｇ／ｍＬ、ポロキサマー１８８濃度１．８ｇ／Ｌ～２．８ｇ／Ｌであり、Ｍｉｎｉｔａｂソフトフェアを用いてＤｏＥ実験を行い、一連の処方を得て、試料を－３５℃／室温で放置して５サイクル凍結融解し、４０℃－２Ｗ、４０℃－２６Ｄ、３日間振とう（２５℃、３００ｒｐｍ）し、安定性を調べた：

Ｆ１）３０ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、１．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、７０ｍｇ／ｍＬのタンパク質、

Ｆ２）３０ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、１．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、１３０ｍｇ／ｍＬのタンパク質、

Ｆ３）３０ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、２．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、７０ｍｇ／ｍＬのタンパク質、

Ｆ４）３０ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、２．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、１３０ｍｇ／ｍＬのタンパク質、

Ｆ５）４０ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、１．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、７０ｍｇ／ｍＬのタンパク質、

Ｆ６）４０ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、１．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、１３０ｍｇ／ｍＬのタンパク質、

Ｆ７）４０ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、２．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、７０ｍｇ／ｍＬのタンパク質、

Ｆ８）４０ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、２．８ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、１３０ｍｇ／ｍＬのタンパク質、

Ｆ９）３５ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、２．３ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、１００ｍｇ／ｍＬのタンパク質、

Ｆ１０）３５ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、２．３ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、１００ｍｇ／ｍＬのタンパク質、

Ｆ１１）３５ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、２．３ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、１００ｍｇ／ｍＬのタンパク質、

Ｆ１２）３５ｍＭのヒスチジンｐＨ７．０、２ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、１２０ｍｇ／ｍＬのタンパク質、

【０１８５】

【表１０－１】

表１１．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体製剤処方のロバスト性の結果

番号	条件	実際のｐＨ	外観	ＳＥＣ％	ＮＲＣＥ％	ＣＥＸ％		
				メインピーク	メインピーク	酸性ピーク	メインピーク	塩基性ピーク
Ｆ１	Ｔ０	６．９９	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．３	９７．１	８．０	６０．７	３１．２
	３Ｄ振とう	７．００	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．１	８．２	６０．６	３１．２
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	７．０２	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．５	７．８	６１．８	３０．４
	４０℃－２Ｗ	７．０７	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．３	９５．８	１６．６	５８．０	２５．４
	４０℃－２６Ｄ	７．１０	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．０	９３．１	２４．５	５３．６	２２．０
Ｆ２	Ｔ０	６．８５	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．１	８．１	６０．８	３１．１
	３Ｄ振とう	６．８７	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．０	８．２	６０．８	３１．０

【表１０－２】

	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	６．８９	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．５	７．９	６１．７	３０．４
	４０℃－２Ｗ	６．９４	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．０	９５．９	１５．９	５７．９	２６．２
	４０℃－２６Ｄ	６．９４	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９８．５	９３．０	２３．０	５３．９	２３．０
Ｆ３	Ｔ０	７．０１	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．１	８．１	６０．８	３１．１
	３Ｄ振とう	７．０１	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．１	９７．１	８．３	６０．７	３１．０
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	７．０２	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．５	７．９	６１．３	３０．８
	４０℃－２Ｗ	７．０９	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．３	９６．３	１６．８	５７．９	２５．２
	４０℃－２６Ｄ	７．０８	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．０	９３．２	２４．５	５３．６	２１．９
Ｆ４	Ｔ０	６．８６	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．３	９７．１	８．０	６０．５	３１．５
	３Ｄ振とう	６．８５	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．０	９７．１	８．３	６０．８	３１．０
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	６．８５	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．４	８．０	６１．８	３０．３
	４０℃－２Ｗ	６．９４	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．０	９６．０	１６．０	５７．９	２６．１
	４０℃－２６Ｄ	６．９４	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９８．５	９２．９	２３．２	５３．９	２２．９
Ｆ５	Ｔ０	７．０８	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．３	９７．１	８．１	６０．６	３１．２
	３Ｄ振とう	７．０８	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．１	８．４	６０．７	３０．９
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	７．０７	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．３	７．７	６１．６	３０．７
	４０℃－２Ｗ	７．１７	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．４	９６．１	１７．７	５７．５	２４．８
	４０℃－２６Ｄ	７．１２	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．０	９２．９	２５．９	５３．０	２１．１
Ｆ６	Ｔ０	６．９３	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．３	８．１	６０．６	３１．３
	３Ｄ振とう	６．９２	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．０	８．３	６０．８	３１．０
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	６．９４	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．０	８．０	６１．３	３０．６
	４０℃－２Ｗ	７．０１	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．０	９５．４	１６．９	５７．５	２５．６
	４０℃－２６Ｄ	６．９６	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９８．６	９２．７	２４．７	５３．３	２２．０
Ｆ７	Ｔ０	７．０８	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．１	８．１	６０．７	３１．２
	３Ｄ振とう	７．０８	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．０	８．４	６０．３	３１．４
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	７．０８	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．１	７．８	６１．５	３０．７
	４０℃－２Ｗ	７．１５	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．４	９５．９	１７．７	５７．７	２４．６
	４０℃－２６Ｄ	７．１１	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．０	９２．８	２６．１	５２．９	２１．０
Ｆ８	Ｔ０	６．９１	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．２	８．１	６０．８	３１．１
	３Ｄ振とう	６．９４	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．０	９７．０	８．３	６０．８	３０．９
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	６．９４	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．３	９７．０	８．１	６１．８	３０．１

【表１０－３】

	４０℃－２Ｗ	７．０４	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．１	９５．７	１６．８	５７．７	２５．５
	４０℃－２６Ｄ	７．００	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９８．６	９２．８	２４．５	５３．４	２２．１
Ｆ９	Ｔ０	６．９５	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．３	９７．１	８．１	６０．４	３１．５
	３Ｄ振とう	６．９６	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．１	８．３	６０．９	３０．８
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	６．９７	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．１	８．１	６１．７	３０．３
	４０℃－２Ｗ	７．０４	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．１	９５．９	１７．１	５７．９	２５．１
	４０℃－２６Ｄ	７．０２	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９８．７	９２．６	２４．９	５３．２	２１．８
Ｆ１０	Ｔ０	６．９９	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．３	９７．１	８．２	６０．７	３１．２
	３Ｄ振とう	６．９５	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．０	９７．０	８．３	６０．８	３０．９
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	６．９７	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．１	８．０	６１．６	３０．４
	４０℃－２Ｗ	７．０９	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．１	９５．８	１７．０	５７．６	２５．４
	４０℃－２６Ｄ	７．０２	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９８．７	９２．６	２４．７	５３．４	２１．９
Ｆ１１	Ｔ０	６．９９	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．１	８．１	６０．７	３１．２
	３Ｄ振とう	６．９７	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９７．０	８．２	６０．８	３１．０
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	６．９７	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．２	９６．９	８．１	６１．５	３０．４
	４０℃－２Ｗ	７．０４	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．１	９５．９	１６．８	５７．９	２５．３
	４０℃－２６Ｄ	７．０３	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９８．７	９２．７	２４．６	５３．５	２１．９
Ｆ１２	Ｔ０	６．８９	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．８	９７．２	７．６	６１．１	３１．４
	３Ｄ振とう	６．９９	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．０	９７．４	７．８	６１．６	３０．６
	５ｃｙｃｌｅ凍結融解	７．０１	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．８	９８．２	７．７	６１．０	３１．４
	４０℃－２Ｗ	６．９７	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９９．４	９６．８	１６．１	５８．８	２５．２
	４０℃－４Ｗ	６．９４	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	９８．２	９５．９	２３．７	５４．４	２１．９

【０１８６】

注：Ｃ＝無色、Ｙ＝淡黄色、ＣＬ＝透明

外観の結果によると、３Ｄ振とう、５ｃｙｃｌｅ凍結融解、４０℃２Ｗ及び４０℃２６Ｄの場合、全ての処方は何れも粒子が生じていなかった。

【０１８７】

ＳＥＣの結果によると、凍結融解、振とうの条件下、ＳＥＣはＴ０に比べて明らかな差がなく、高温後に、異なる処方は、ＳＥＣがＴ０に比べて何れも低下しており、処方間に明らかな差がなかった。

【０１８８】

ＮＲＣＥの結果によると、凍結融解、振とうの条件下、ＮＲＣＥはＴ０に比べて明らかな差がなく、高温後に、異なる処方は、ＮＲＣＥがＴ０に比べて何れも低下しており、処方間に明らかな差がなかった。

【０１８９】

ＣＥＸの結果によると、凍結融解、振とうの条件下、酸性ピークはＴ０に比べて明らかな差がなく、高温後に、異なる処方は、酸性ピークがＴ０に比べて増加されており、処方

間に明らかな差がなかった。

【０１９０】

外観、ＳＥＣ、ＮＲＣＥ及びＣＥＸの結果を合わせると、即ち、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体が７０ｍｇ／ｍＬ～１３０ｍｇ／ｍＬ、ヒスチジン濃度が３０ｍＭ～４０ｍＭ、ポロキサマー１８８濃度が１．８ｇ／Ｌ～２．８ｇ／Ｌの範囲にある場合、純度項目に顕著な差がなく、製剤安定性が何れも比較的良好である。

【０１９１】

実施例１０．抗ＦＸＩ抗体製剤の使用中の安定性

抗ＦＸＩ抗体製剤の完成品を取り、それぞれ０．９％の生理食塩水注射液（輸液バッグの材質：ポリプロピレン）及び５％のグルコース注射液（輸液バッグ材質：ポリプロピレン）を使用して輸液バッグにおいて０．２０ｍｇ／ｍＬ、１３．３０ｍｇ／ｍＬにそれぞれ希釈し、同時に、希釈された薬液の使い捨て輸液管路（管路の材質：ポリプロピレン、ろ過膜の材質：ポリエーテルスルホン）における２℃～８℃２４ｈ＋室温６ｈ光照射の安定性を調べた。実験の結果は表１２に示される。

【０１９２】

抗ＦＸＩ抗体製剤を５％のグルコース及び０．９％の生理食塩水で希釈した後（０．２０ｍｇ／ｍＬ～１３．３０ｍｇ／ｍＬ）、２℃～８℃２４ｈ＋室温６ｈ光照射したところ、調べられた検出項目は何れも許容可能な基準範囲内にある。従って、希釈された薬液は輸液システムとの相容性が良好で、輸液システムにおいて希釈した後、２℃～８℃２４ｈ＋室温６ｈ以内に使用することができる。

【０１９３】

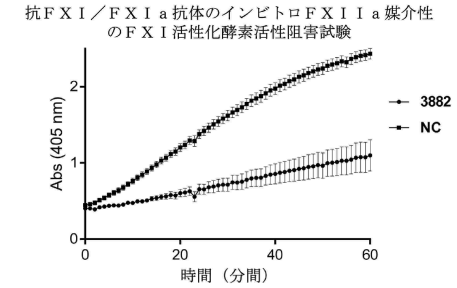
表１２．抗ＦＸＩ抗体製剤の使用中の安定性の結果

希釈用媒体	濃度	条件	外観	タンパク質の含有量（ｍｇ／ｍＬ）	不溶性微粒子		ＳＥＣ（%）	ＮＲＣＥ（%）	ＣＥＸ　（%）	結合活性（%）	細菌内毒素（ＥＵ／ｍｇ）
					≧１０μｍ	≧２５μｍ			メインピーク		
許容基準			Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	目標含有量±１０%	≧１０μｍ：≦６０００／本	≧２５μｍ：≦６００／本	≧９５%	≧９０%	≧５０%	対照品活性±３０%	＜０．２５ＥＵ／ｍｇ
０．９%生理食塩水	０．２０ｍｇ／ｍＬ	０ｈ	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	０．２１	１００	１００	９９．８	９６．８	６２．５	８６%	Ｎ／Ａ
		２４ｈ＋６ｈ	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	０．２２	１００	１００	９９．７	９６．６	６２．４	１０５%	基準に合う
	１３．３０ｍｇ／ｍＬ	０ｈ	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	１３．９４	２００	１００	９９．８	９７．０	６２．５	８６%	Ｎ／Ａ
		２４ｈ＋６ｈ	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	１３．８０	２００	１００	９９．７	９７．１	６２．６	８５%	基準に合う
５%グルコース	０．２０ｍｇ／ｍＬ	０ｈ	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	０．２２	１００	１００	９９．８	９７．５	６１．９	８３%	Ｎ／Ａ
		２４ｈ＋６ｈ	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	０．２２	２００	１００	９９．８	９７．１	６２．０	９５%	基準に合う
	１３．３０ｍｇ／ｍＬ	０ｈ	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	１３．９７	２００	１００	９９．７	９７．３	６２．５	８３%	Ｎ／Ａ
		２４ｈ＋６ｈ	Ｃ－Ｙ、ＣＬ、粒子なし	１４．０６	１００	１００	９９．７	９７．０	６２．７	９９%	基準に合う

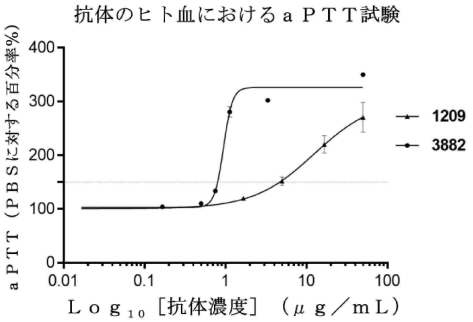
注：Ｃ＝無色、Ｙ＝淡黄色、ＣＬ＝透明、

【図面】

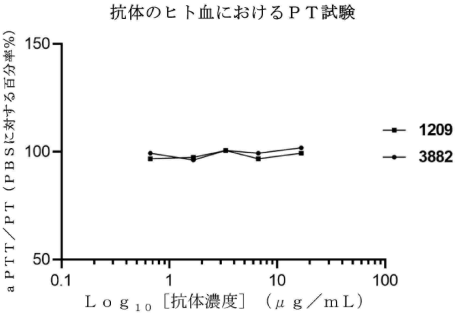
【図１】



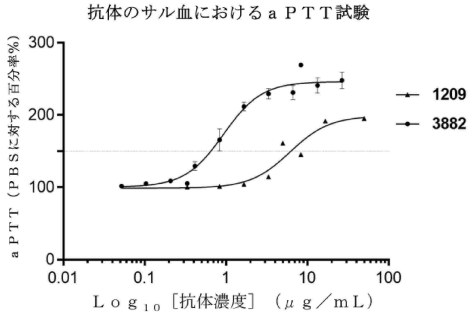
【図２Ａ】



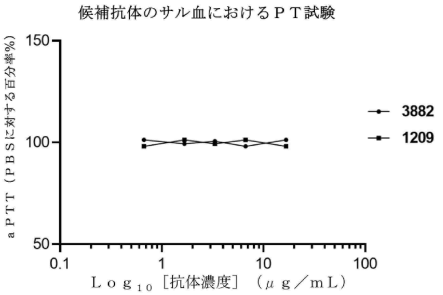
【図２Ｂ】



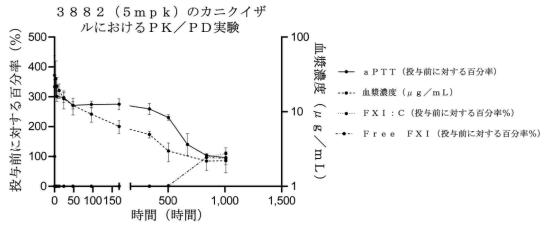
【図３Ａ】



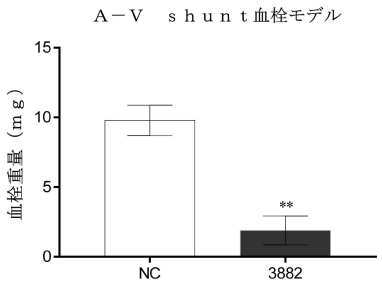
【図３Ｂ】



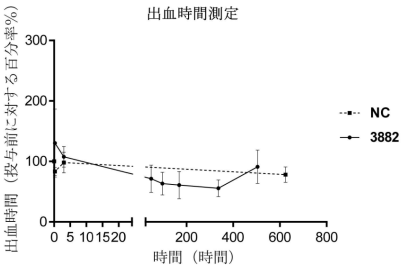
【図４Ａ】



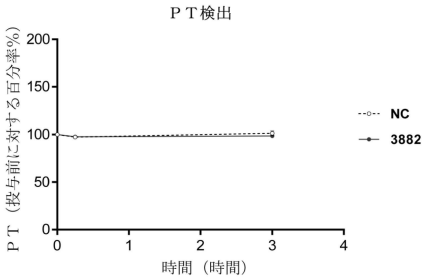
【図４Ｂ】



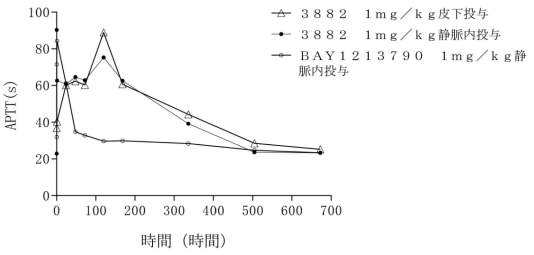
【図４Ｃ】



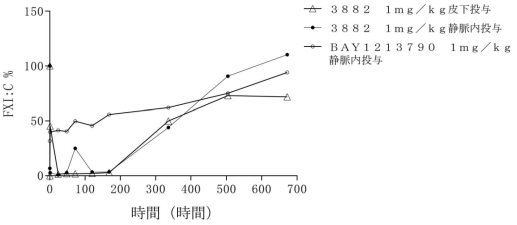
【図４Ｄ】



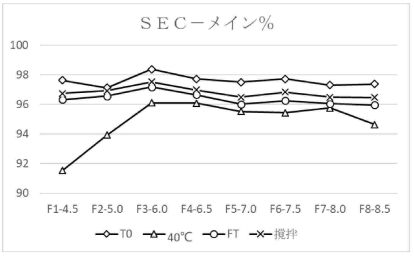
【図５Ａ】



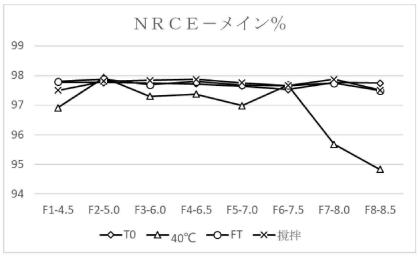
【図５Ｂ】



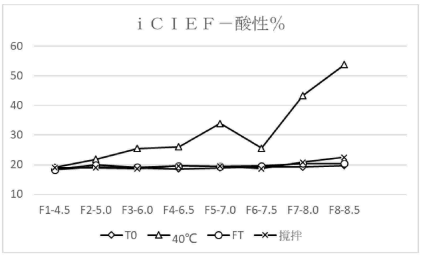
【図６Ａ】



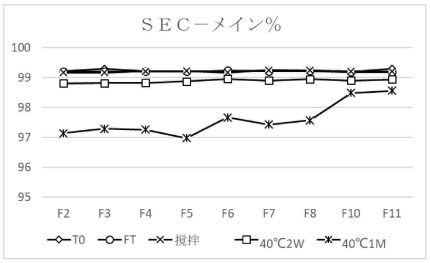
【図６Ｂ】



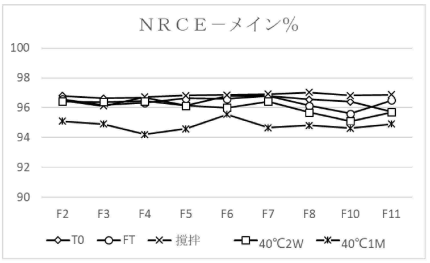
【図６Ｃ】



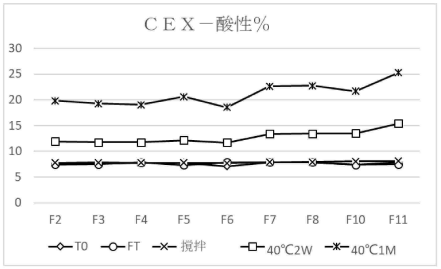
【図７Ａ】



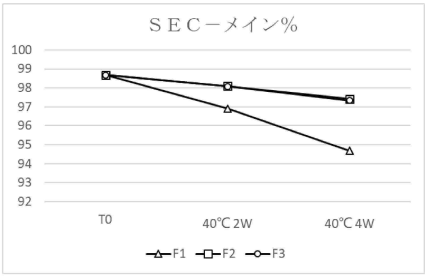
【図７Ｂ】



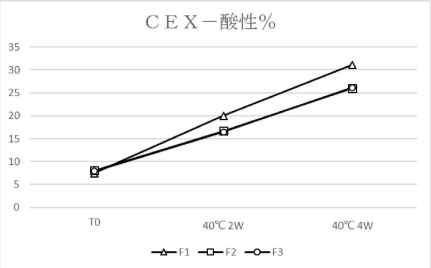
【図７Ｃ】



【図８Ａ】



【図８Ｂ】



【配列表】

２０２５５０２８６１０００００１.ｘｍｌ

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/070573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K16/36(2006.01)i;A61K39/395(2006.01)i;A61K39/00(2006.01)i;C12N15/13(2006.01)i

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)

C07K,A61K,C12N

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)

DWPI, VEN, CNABS, CNTXT, CNKI, PubMed, WanfangDatabase, GenBank, EBI, STN, WPABSC, WPABS, ENTXT, ENTXTC, ISI web of Knowledge: **FXI, FXIa,** 因子, 缓冲液, 缓冲剂, 磷酸, 组氨酸, Tris, 醋酸, 糖, 渗透, 甘氨酸, 脯氨酸, 聚山梨酯, 泊洛沙姆, 表面活性剂, formulation, anti Factor XI, Factor XIa, sugar, surcrose, histidine buffer, polysorbate, polysorate, SEQ ID NOs: 1-22

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022002249 A1 (BEIJING TUO JIE BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 January 2022 (2022-01-06) claims 1-18, description embodiment	1-19, 21-28
X	WO 2021127525 A1 (ANTHOS THERAPEUTICS, INC.) 24 June 2021 (2021-06-24) claims 1-93, description embodiment	1-19, 21-28
Y	WO 2020211674 A1 (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 22 October 2020 (2020-10-22) claims 1-30, description embodiment	1-19, 21-28
Y	WO 2020131935 A1 (NOVARTIS AG) 25 June 2020 (2020-06-25) claims 1-66	1-19, 21-28
Y	WO 2017203450 A1 (NOVARTIS AG) 30 November 2017 (2017-11-30) claims 1-71, description embodiment	1-19, 21-28
Y	CN 111902427 A (NOVARTIS AG) 06 November 2020 (2020-11-06) claims 1-24	1-19, 21-28

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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 March 2023	**24 March 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/070573

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018210230 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 22 November 2018 (2018-11-22) claims 1-18	1-19, 21-28
Y	CN 110732023 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 31 January 2020 (2020-01-31) claims 1-18	1-19, 21-28
A	AL-HORANI, R.A. et al. "Recent Advances in the Discovery and Development of Factor XI/XIa Inhibitors." *Med Res Rev.*, Vol. vol. 38, 31 December 2018 (2018-12-31), pp. 1974-2023	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/070573

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. ☑ 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

International application No.
PCT/CN2023/070573

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

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

1. ☑ Claims Nos.: **28**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 28 relates to a method for treating or preventing diseases, that is, claim 28 relates to the subject matter for which a search is not required by the International Searching Authority as defined in PCT Rule 39.1: (4) methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods practiced on the human or animal body. The international search is carried out on the basis of the use of the pharmaceutical composition, the lyophilized preparation, the reconstituted solution and the product in drug preparation.

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/070573

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022002249	A1	06 January 2022	None			
WO	2021127525	A1	24 June 2021	None			
WO	2020211674	A1	22 October 2020	None			
WO	2020131935	A1	25 June 2020	None			
WO	2017203450	A1	30 November 2017	None			
CN	111902427	A	06 November 2020	KR	20200087236	A	20 July 2020
				CA	3083210	A1	20 November 2018
				JP	2021503891	A	15 February 2021
				AU	2018372135	A1	28 May 2020
				US	2020308301	A1	01 October 2020
				EP	3713965	A1	30 September 2020
				WO	2019102353	A1	31 May 2019
				BR	112020010016	A2	10 November 2020
WO	2018210230	A1	22 November 2018	WO	2018210230	A8	26 September 2019
				BR	112019023846	A2	09 June 2020
				EP	3626266	A1	25 March 2020
				EP	3626266	A4	07 April 2021
				MX	2019013751	A	15 January 2020
				US	2020069800	A1	05 March 2020
				RU	2019139093	A	16 June 2021
				RU	2019139093	A3	10 August 2021
				RU	2766590	C2	15 March 2022
				AU	2018267843	A1	12 December 2019
				KR	20200005650	A	15 January 2020
				CA	3062487	A1	22 November 2018
				JP	2020520939	A	16 July 2020
				TW	201900211	A	01 January 2019
				TWI	734916	B	01 August 2021
CN	110732023	A	31 January 2020	None			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/070573

A. 主题的分类

C07K16/36(2006.01)i;A61K39/395(2006.01)i;A61K39/00(2006.01)i;C12N15/13(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07K, A61K, C12N

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

DWPI, VEN, CNABS, CNTXT, CNKI, PubMed, WanfangDatabase, GenBank, EBI, STN, WPABSC, WPABS, ENTXT, ENTXTC, ISI web of Knowledge:FXI, FXIa, 因子, 缓冲液, 缓冲剂, 磷酸, 组氨酸, Tris, 醋酸, 糖, 渗透, 甘氨酸, 脯氨酸, 聚山梨酯, 泊洛沙姆, 表面活性剂, formulation, anti Factor XI, Factor XIa, sugar, surcrose, histidine buffer, polysorbate, polysorate, SEQ ID NOs:1-22

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2022002249 A1 (北京拓界生物医药科技有限公司) 2022年1月6日 (2022-01-06) 权利要求1-18，说明书实施例	1-19, 21-28
X	WO 2021127525 A1 (ANTHOS THERAPEUTICS, INC.) 2021年6月24日 (2021-06-24) 权利要求1-93，说明书实施例	1-19, 21-28
Y	WO 2020211674 A1 (四川科伦博泰生物医药股份有限公司等) 2020年10月22日 (2020-10-22) 权利要求1-30，说明书实施例	1-19, 21-28
Y	WO 2020131935 A1 (NOVARTIS AG) 2020年6月25日 (2020-06-25) 权利要求1-66	1-19, 21-28
Y	WO 2017203450 A1 (NOVARTIS AG) 2017年11月30日 (2017-11-30) 权利要求1-71，说明书实施例	1-19, 21-28
Y	CN 111902427 A (诺华股份有限公司) 2020年11月6日 (2020-11-06) 权利要求1-24	1-19, 21-28

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。　☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"D" 申请人在国际申请中引证的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年3月13日	2023年3月24日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 黎舒婷 电话号码 (+86) 010-53961957

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/070573

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO 2018210230 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2018年11月22日 (2018-11-22) 权利要求1-18	1-19, 21-28
Y	CN 110732023 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年1月31日 (2020-01-31) 权利要求1-18	1-19, 21-28
A	AL-HORANI, R.A.等. "Recent advances in the discovery and development of factor XI/XIa inhibitors." Med Res Rev., 第38卷, 2018年12月31日 (2018-12-31), 第1974-2023页	1-28

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/070573

第I栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☑ 作为国际申请的一部分提交的;
b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交(细则13之三.1(a)),
☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。

2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下,考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列,在可进行有意义检索的范围内做出的。

3. 补充意见:

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/070573

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☑ 权利要求： 28
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求28涉及一种治疗或预防疾病的方法，也即权利要求28涉及PCT细则39.1定义的不要求国际检索单位检索的主题：（4）通过外科手术或治疗对人体或动物体进行处置的方法及在人体或动物体上实施的诊断方法。国际检索基于所述药物组合物、冻干制剂、复溶溶液和制品在药物制备中的用途作出。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/070573

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
WO	2022002249	A1	2022年1月6日	无			
WO	2021127525	A1	2021年6月24日	无			
WO	2020211674	A1	2020年10月22日	无			
WO	2020131935	A1	2020年6月25日	无			
WO	2017203450	A1	2017年11月30日	无			
CN	111902427	A	2020年11月6日	KR	20200087236	A	2020年7月20日
				CA	3083210	A1	2018年11月20日
				JP	2021503891	A	2021年2月15日
				AU	2018372135	A1	2020年5月28日
				US	2020308301	A1	2020年10月1日
				EP	3713965	A1	2020年9月30日
				WO	2019102353	A1	2019年5月31日
				BR	112020010016	A2	2020年11月10日
WO	2018210230	A1	2018年11月22日	WO	2018210230	A8	2019年9月26日
				BR	112019023846	A2	2020年6月9日
				EP	3626266	A1	2020年3月25日
				EP	3626266	A4	2021年4月7日
				MX	2019013751	A	2020年1月15日
				US	2020069800	A1	2020年3月5日
				RU	2019139093	A	2021年6月16日
				RU	2019139093	A3	2021年8月10日
				RU	2766590	C2	2022年3月15日
				AU	2018267843	A1	2019年12月12日
				KR	20200005650	A	2020年1月15日
				CA	3062487	A1	2018年11月22日
				JP	2020520939	A	2020年7月16日
				TW	201900211	A	2019年1月1日
				TWI	734916	B	2021年8月1日
CN	110732023	A	2020年1月31日	无			

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

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	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	
Ａ６１Ｋ	*47/18*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18	
Ａ６１Ｐ	*7/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/02	
Ａ６１Ｋ	*9/19*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/19	
Ａ６１Ｐ	*9/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/06	
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13	

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,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,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＲＩＴＯＮ

浦▲東▼新区自由▲貿▼易▲試▼▲験▼区金▲ディアン▼路１８号５幢第３▲層▼

(72)発明者　▲趙▼ 志▲龍▼

中華人民共和国２０１２０６上▲海▼市浦▲東▼新区自由▲貿▼易▲試▼▲験▼区金▲ディアン▼路１８号５幢第３▲層▼

(72)発明者　李 磊

中華人民共和国２０１２０６上▲海▼市浦▲東▼新区自由▲貿▼易▲試▼▲験▼区金▲ディアン▼路１８号５幢第３▲層▼

(72)発明者　▲湯▼ 辰翔

中華人民共和国２０１２０６上▲海▼市浦▲東▼新区自由▲貿▼易▲試▼▲験▼区金▲ディアン▼路１８号５幢第３▲層▼

Ｆターム（参考）　4C076　AA12 AA29 BB13 BB15 BB16 CC14 CC29 DD38 DD51 DD67
EE23 FF14 FF36 FF63
4C085　AA14 AA16 BB12 BB36 CC02 CC03 CC23 DD62 EE01 EE05
EE07 GG02 GG03 GG04 GG06