(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-519600
(P2025-519600A)
(43)公表日　令和7年6月26日(2025.6.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　39/395 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ　47/18　(2017.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ　47/26　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｍ	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ　47/22　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/18		
Ａ６１Ｐ　27/02　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/26		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全84頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-572626(P2024-572626)
(86)(22)出願日　令和5年6月9日(2023.6.9)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月6日(2025.2.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/068179
(87)国際公開番号　WO2023/240223
(87)国際公開日　令和5年12月14日(2023.12.14)
(31)優先権主張番号　63/351,120
(32)優先日　令和4年6月10日(2022.6.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/409,301
(32)優先日　令和4年9月23日(2022.9.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/450,523
最終頁に続く

(71)出願人　524452439
アセリリン， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１３０１， アゴウラ ヒルズ， リバティー キャニオン ロード ４１４９
(71)出願人　524452440
ピエール ファーブル メディカモン エスアーエス
フランス国 ８１５００ ラヴォール， レ コキユス
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体組成物

(57)【要約】
本開示は、一般に、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む医薬組成物ならびにそのような組成物を作製および使用する方法に関する。ある特定の実施形態では、そのような組成物は、低い粘度および高い安定性を示し、したがって、それを必要とする対象に不快感を軽減して適便に送達され得る。荷電アミノ酸をそのｃ末端に含む重鎖を有する抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体も、本明細書で提供される。ある特定の態様では、（ａ）少なくとも７５ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体と；（ｂ）２０～３０ｍＭヒスチジンと；（ｃ）４％～６％の糖とを含む医薬組成物であって、５．５～６．５のｐＨ範囲である医薬組成物が、本明細書で提供される。
１

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）配列番号１のＣＤＲＨ１、配列番号２のＣＤＲＨ２、配列番号３のＣＤＲＨ３、配列番号４のＣＤＲＬ１、配列番号５のＣＤＲＬ２、および配列番号６のＣＤＲＬ３を含む、少なくとも７５ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体と；
（ｂ）２０～３０ｍＭヒスチジンと；
（ｃ）４％～６％Ｄ－ソルビトールと
を含む医薬組成物であって、
５．５～６．５のｐＨである、
医薬組成物。
【請求項２】
前記抗体が、配列番号７のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
前記抗体が、配列番号８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１または２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記抗体が、配列番号９、配列番号１１、配列番号１２または配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記抗体が、配列番号１０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１または４に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記抗体が、ヒトＩｇＧ１重鎖定常ドメインおよびヒトカッパ軽鎖定常ドメインを含む、請求項１から３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記抗体が、ロニグタマブである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項８】
少なくとも１００ｍｇ／ｍｌ、少なくとも１２５ｍｇ／ｍｌ、少なくとも１５０ｍｇ／ｍｌ、少なくとも１７５ｍｇ／ｍｌ、少なくとも２００ｍｇ／ｍｌ、または少なくとも２５０ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む、請求項１から７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
７５ｍｇ／ｍｌ～３００ｍｇ／ｍｌ、１００ｍｇ／ｍｌ～３００ｍｇ／ｍｌ、または１２５ｍｇ／ｍｌ～２５０ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む、請求項１から７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
約１２５ｍｇ／ｍｌ、約１５０ｍｇ／ｍｌ、約１７５ｍｇ／ｍｌ、約２００ｍｇ／ｍｌ、または約２５０ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む、請求項１から７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
約２０ｍＭ、約２１ｍＭ、約２２ｍＭ、約２３ｍＭ、約２４ｍＭ、約２５ｍＭ、約２６ｍＭ、約２７ｍＭ、約２８ｍＭ、約２９ｍＭまたは約３０ｍＭヒスチジンを含む、請求項１から１０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
約４％、５％または６％Ｄ－ソルビトールを含む、請求項１から１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
約５．５、約５．６、約５．７、約５．８、約５．９、約６．０、約６．１、約６．２、約６．３、約６．４、または約６．５のｐＨである、請求項１から１２のいずれか一項

に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記医薬組成物の重量オスモル濃度が、２５０～４００ｍＯｓｍ／ｋｇの生理的重量オスモル濃度範囲内である、請求項１から１３のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記医薬組成物の粘度が、２１℃で３０ｃＰ以下である、請求項１から１４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
前記医薬組成物の前記粘度が、２１℃で１５ｃＰ以下である、請求項１５に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
前記医薬組成物の前記粘度が、２１℃で約１０ｃＰ、約１１ｃＰ、約１２ｃＰ、約１３ｃＰ、約１４ｃＰ、約１５ｃＰ、約１６ｃＰ、約１７ｃＰ、約１８ｃＰ、約１９ｃＰ、約２０ｃＰ、約２１ｃＰ、約２２ｃＰ、約２３ｃＰ、約２４ｃＰ、約２５ｃＰ、約２６ｃＰ、約２７ｃＰ、約２８ｃＰ、約２９ｃＰ、または約３０ｃＰである、請求項１５に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
少なくとも８週間、少なくとも９週間、少なくとも１０週間、少なくとも１１週間、少なくとも１２週間、少なくとも１３週間、少なくとも１４週間、少なくとも１５週間、または少なくとも１６週間、安定している、請求項１から１７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
－７０℃～４０℃の温度で安定している、請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
甲状腺眼症（ＴＥＤ）を処置する方法であって、請求項１から１９のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。
【請求項２１】
前記医薬組成物が、皮下投与される、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記医薬組成物が、筋肉内投与される、請求項２０に記載の方法。
【請求項２３】
前記医薬組成物が、２ｍｌ以下の送達体積で投与される、請求項２０から２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記医薬組成物が、２４Ｇ以下のサイズの針によって投与される、請求項２０から２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記医薬組成物が、１２Ｎ以下の射出力で投与される、請求項２０から２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記医薬組成物が、約４Ｎ、約５Ｎ、約６Ｎ、約７Ｎ、約８Ｎ、約９Ｎ、約１０Ｎ、約１１Ｎ、または約１２Ｎの射出力で投与される、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記甲状腺眼症（ＴＥＤ）の重症度を低下させる、請求項２０から２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
甲状腺眼症（ＴＥＤ）を有する対象の眼における眼球突出を低減させる、請求項２０から２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
眼球突出が、少なくとも２ｍｍ低減される、請求項２８に記載の方法。

【請求項３０】
眼球突出が、少なくとも３ｍｍ低減される、請求項２８に記載の方法。
【請求項３１】
眼球突出が、少なくとも４ｍｍ低減される、請求項２８に記載の方法。
【請求項３２】
甲状腺眼症（ＴＥＤ）の臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）を低下させる、請求項２０から３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
前記臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）が、少なくとも２ポイント低下される、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
前記臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）が、一（１）に低下される、請求項３２に記載の方法。
【請求項３５】
前記対象の前記臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）が、ゼロ（０）に低下される、請求項３２に記載の方法。
【請求項３６】
前記対象の生活の質を向上させる、請求項２０から３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
前記生活の質が、グレーブス眼症の生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）評価により測定される、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
前記生活の質が、視覚機能またはその外観下位尺度により測定される、請求項３６に記載の方法。
【請求項３９】
前記生活の質が、グレーブス眼窩症に関する欧州グループ（ＥＵＧＯＧＯ）ガイドラインにより測定される、請求項３６に記載の方法。
【請求項４０】
複視の重症度を低下させる、請求項２０から３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
前記複視が、恒常的な複視である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
前記複視が、非恒常的な複視である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４３】
前記複視が、断続的な複視である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４４】
請求項１から１９のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、注射器。
【請求項４５】
２ｍｌ以下の送達体積を含む、請求項４４に記載の注射器。
【請求項４６】
２４Ｇ以下のサイズの針を具備する、請求項４４または４５に記載の注射器。
【請求項４７】
自動式の再使用可能な固定用量ペンである、請求項４４から４６のいずれか一項に記載の注射器。
【請求項４８】
自動式の再使用可能な可変用量ペンである、請求項４４から４６のいずれか一項に記載の注射器。
【請求項４９】
自動式の使い捨ての固定用量自己注射器である、請求項４４から４６のいずれか一項に記載の注射器。

【請求項５０】
甲状腺眼症（ＴＥＤ）を処置する方法であって、請求項４４から４９のいずれか一項に記載の注射器を使用して医薬組成物を投与するステップを含む方法。
【請求項５１】
前記医薬組成物が、皮下投与される、請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
前記医薬組成物が、筋肉内投与される、請求項５０に記載の方法。
【請求項５３】
前記医薬組成物が、１２Ｎ以下の射出力で投与される、請求項５０から５２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５４】
前記医薬組成物が、約４Ｎ、約５Ｎ、約６Ｎ、約７Ｎ、約８Ｎ、約９Ｎ、約１０Ｎ、約１１Ｎ、または約１２Ｎの射出力で投与される、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
甲状腺眼症（ＴＥＤ）の処置における使用のための、請求項１から１９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５６】
前記医薬組成物が、皮下投与される、請求項５５に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項５７】
前記医薬組成物が、筋肉内投与される、請求項５５に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項５８】
前記医薬組成物が、２ｍＬ以下の送達体積で投与される、請求項５５から５７のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項５９】
前記医薬組成物が、２４Ｇ以下のサイズの針によって投与される、請求項５５から５８のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項６０】
前記医薬組成物が、１２Ｎ以下の射出力で投与される、請求項５５から５９のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項６１】
前記医薬組成物が、約４Ｎ、約５Ｎ、約６Ｎ、約７Ｎ、約８Ｎ、約９Ｎ、約１０Ｎ、約１１Ｎ、または約１Ｎの射出力で投与される、請求項６０に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項６２】
（ａ）配列番号１のＣＤＲＨ１と、配列番号２のＣＤＲＨ２と、配列番号３のＣＤＲＨ３と、そのｃ末端に荷電アミノ酸とを含む重鎖；および
（ｂ）配列番号４のＣＤＲＬ１と、配列番号５のＣＤＲＬ２と、配列番号６のＣＤＲＬ３とを含む軽鎖
を含む、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体。
【請求項６３】
前記重鎖が、配列番号７のアミノ酸配列を含む可変ドメインを含む、請求項６２に記載の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体。
【請求項６４】
前記軽鎖が、配列番号８のアミノ酸配列を含む可変ドメインを含む、請求項６２または６３に記載の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体。
【請求項６５】
前記荷電アミノ酸が、正荷電アミノ酸である、請求項６２から６４のいずれか一項に記載の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体。
【請求項６６】
前記正荷電アミノ酸が、リシン、ヒスチジンまたはアルギニンである、請求項６５に記

載の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体。
【請求項６７】
前記正荷電アミノ酸が、リシンである、請求項６６に記載の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体。
【請求項６８】
前記重鎖が、配列番号１１の配列を含む、請求項６５に記載の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体。
【請求項６９】
前記重鎖が、配列番号１２の配列を含む、請求項６５に記載の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体。
【請求項７０】
前記重鎖が、配列番号１３の配列を含む、請求項６５に記載の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体。
【請求項７１】
前記荷電アミノ酸が、負荷電アミノ酸である、請求項６２から６４のいずれか一項に記載の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体。
【請求項７２】
正荷電アミノ酸が、アスパラギン酸またはグルタミン酸である、請求項７１に記載の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体。
【請求項７３】
前記重鎖が、配列番号１４の配列を含む、請求項７１に記載の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体。
【請求項７４】
前記重鎖が、配列番号１５の配列を含む、請求項７１に記載の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体。
【請求項７５】
請求項６２から７４のいずれか一項に記載の抗体を含む、医薬組成物。
【請求項７６】
甲状腺眼症（ＴＥＤ）を処置する方法であって、請求項７５に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。
【請求項７７】
前記医薬組成物が、皮下投与される、請求項７６に記載の方法。
【請求項７８】
前記医薬組成物が、筋肉内投与される、請求項７６に記載の方法。
【請求項７９】
甲状腺眼症（ＴＥＤ）の処置における使用のための、請求項７５に記載の医薬組成物。
【請求項８０】
前記医薬組成物が、皮下投与される、請求項７９に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項８１】
前記医薬組成物が、筋肉内投与される、請求項７９に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項８２】
甲状腺眼症（ＴＥＤ）の処置の方法であって、治療有効用量のロニグタマブを含む医薬組成物を患者に注射として投与するステップを含む方法。
【請求項８３】
前記注射が、静脈内注入である、請求項８２に記載の方法。
【請求項８４】
前記注射が、皮下投与される、請求項８２に記載の方法。
【請求項８５】
ロニグタマブが、約０．１ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内注入として投与される、請求項８３に記載の方法。
【請求項８６】
ロニグタマブが、約０．３ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内注入として投与される、請求項８３に記載の方法。
【請求項８７】
ロニグタマブが、約１．０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内注入として投与される、請求項８３に記載の方法。

【請求項８８】
ロニグタマブが、約３．０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内注入として投与される、請求項８３に記載の方法。
【請求項８９】
ロニグタマブが、２０ｍｇのロニグタマブを含む皮下注射として投与される、請求項８４に記載の方法。
【請求項９０】
ロニグタマブが、４０ｍｇのロニグタマブを含む皮下注射として投与される、請求項８４に記載の方法。
【請求項９１】
ロニグタマブが、１２５ｍｇのロニグタマブを含む皮下注射として投与される、請求項８４に記載の方法。
【請求項９２】
ロニグタマブが、２５０ｍｇのロニグタマブを含む皮下注射として投与される、請求項８４に記載の方法。
【請求項９３】
治療有効用量のロニグタマブの前記投与が、約３μｇ／ｍＬまたはそれより高い血清中濃度をもたらす、請求項８２に記載の方法。
【請求項９４】
静脈内投与が、最大約６０分間の間、行われた、請求項８３に記載の方法。
【請求項９５】
ロニグタマブの前記投与が、有害効果をほとんど与えない、請求項８２に記載の方法。
【請求項９６】
ロニグタマブを含む医薬組成物の前記投与が、９５％またはそれより高いＩＧＦ－１Ｒ占有率を達成する、請求項８２に記載の方法。
【請求項９７】
９５％またはそれより高い前記ＩＧＦ－１Ｒ占有率が、前記医薬組成物の投与の１時間後に達成され得る、請求項９６に記載の方法。
【請求項９８】
９０％またはそれより高い前記ＩＧＦ－１Ｒ占有率が、ロニグタマブを含む前記医薬組成物の投与後少なくとも２８日間の間、維持される、請求項９６に記載の方法。
【請求項９９】
甲状腺眼症（ＴＥＤ）の処置の方法であって、約１０ｍｇ～約３００ｍｇのロニグタマブを含む医薬組成物を皮下投与するステップを含む方法。
【請求項１００】
前記医薬組成物が、約２０ｍｇのロニグタマブを含む、請求項９９に記載の方法。
【請求項１０１】
前記医薬組成物が、約１２５ｍｇのロニグタマブを含む、請求項９９に記載の方法。
【請求項１０２】
前記医薬組成物が、約２５０ｍｇのロニグタマブを含む、請求項９９に記載の方法。
【請求項１０３】
前記医薬組成物が、週１回投与される、請求項９９に記載の方法。
【請求項１０４】
前記医薬組成物が、２週間に１回投与される、請求項９９に記載の方法。
【請求項１０５】
前記医薬組成物が、３週間１回投与される、請求項９９に記載の方法。
【請求項１０６】
前記医薬組成物が、四（４）週間に１回投与される、請求項９９に記載の方法。
【請求項１０７】
前記医薬組成物が、１日目および２１日目に投与される、請求項１００に記載の方法。

【請求項１０８】
前記医薬組成物が、１日目および２１日目に投与される、請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０９】
前記医薬組成物が、１日目および２１日目に投与される、請求項１０２に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
背景
グレーブス眼症としても公知の甲状腺眼症（ＴＥＤ）は、上眼瞼後退、眼瞼遅滞、腫脹、発赤（紅斑）、結膜炎、および眼球膨張（眼球突出症）を特徴とする、眼窩および末梢組織の自己免疫性炎症性障害である。それは、グレーブス病を有する個体に最もよく起こり、橋本甲状腺炎を有する個体、または甲状腺機能正常である者に起こることは稀である。それは、眼、甲状腺および皮膚に様々に現れる全身過程の一部であり、これらの器官の組織に結合する自己抗体により引き起こされる。自己抗体は、眼筋の線維芽細胞を標的とし、これらの線維芽細胞は、脂肪細胞（fat cell）（脂肪細胞（adipocytes））に分化し得る。脂肪細胞および筋肉は、拡大し、炎症を起こす。静脈が圧迫され、体液を排出することができず、これが浮腫の原因となる。
【０００２】
グレーブス病に起因する甲状腺機能亢進症の現行の治療は、この疾患の特定の根本的な病原性自己免疫機序を標的とする治療がないため、不完全である。中等度から重度の活動性ＴＥＤの処置は、よりいっそう複雑である。近年、その発病機序のよりよい理解が見られてはいるものの、ＴＥＤには治療上の課題および難問が残されている。したがって、ＴＥＤおよびその関連症状を有する患者の処置に対する大きな満たされていない要求がある。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００３】
要旨
応答がより深くより永続的であるＴＥＤの処置のための治療の開発に対する満たされていない要求がある。加えて、ＴＥＤの処置のために現在利用可能な治療には、難聴をはじめとする副作用がある。現在利用可能な治療を受けている患者のかなり大きな割合において報告されるこれらの副作用が、ＴＥＤを有する患者の処置を制限している。
【課題を解決するための手段】
【０００４】
ある特定の態様では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む医薬組成物、ならびにそのような医薬組成物を使用および作製する方法が、本明細書で提供される。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、ＩＧＦ－１Ｒ抗体溶液である。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、高濃度の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体溶液（例えば、７５ｍｇ／ｍｌより高い、または１００ｍｇ／ｍｌより高いなど）を含むが、高い薬剤安定性および低い粘度を示す。それ故、そのような組成物は、甲状腺眼症、ならびに抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が治療利益をもたらし得る他の疾患および障害を患っている患者への、自己送達を含む、皮下送達に適している。さらに、本明細書で提供される組成物の低い粘度を伴う高い抗体濃度は、より細い針による、より低体積の組成物の患者への送達を可能にし、その結果、患者の不快感が軽減され、さらに自己送達が助長される。
【０００５】
ある特定の態様では、（ａ）少なくとも７５ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体と；（ｂ）２０～３０ｍＭヒスチジンと；（ｃ）４％～６％の糖とを含む医薬組成物であって、５．５～６．５のｐＨ範囲である医薬組成物が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、糖は、Ｄ－ソルビトールである。
【０００６】

ある特定の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、配列番号１のＣＤＲＨ１、配列番号２のＣＤＲＨ２、配列番号３のＣＤＲＨ３、配列番号４のＣＤＲＬ１、配列番号５のＣＤＲＬ２、および配列番号６のＣＤＲＬ３を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号７のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号１０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、抗体は、そのｃ末端に荷電アミノ酸（例えば、ｃ末端アルギニン、ヒスチジン、リシン、アスパラギン酸またはグルタミン酸）をさらに含む重鎖を含む。一部の実施形態では、荷電アミノ酸は、正荷電アミノ酸（例えば、アルギニン、ヒスチジンまたはリシン）である。一部の実施形態では、荷電アミノ酸は、負荷電アミノ酸（例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸）である。一部の実施形態では、抗体は、配列番号１１、１２、１３、１４または１５のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一部の実施形態では、抗体は、ヒトＩｇＧ１重鎖定常ドメインおよびヒトカッパ軽鎖定常ドメインを含む。ある特定の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、ロニグタマブである。

【０００７】

ロニグタマブは、ＩＧＦ－１Ｒに対するヒト化モノクローナル抗体である。ロニグタマブは、ＩＧＦ－１Ｒへの高い親和性および特異性を有する。具体的には、ロニグタマブは、ＩＧＦ－１Ｒに対してピコモル濃度の親和性を有する。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブは、ＩＧＦ－１Ｒの結合エピトープへの約３０ｐＭのk_Dを有する。ロニグタマブは、ＩＧＦ－１Ｒに結合すると、受容体内在化を誘導し、その結果、ＩＧＦ－１Ｒからのシグナルが遮断され、それに起因してロニグタマブの治療効果が生じ得る。ＩＧＦ－１Ｒ内在化は、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与後数分以内に起こり得る。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の患者への投与後約１時間で、ロニグタマブの治療有効血清中濃度に達し得る。

【０００８】

ロニグタマブは、特有かつ有益な薬理学的特性を有する。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与は、約７０％より高度なＩＧＦ－１Ｒ内在化を誘導する。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与は、約８０％より高度なＩＧＦ－１Ｒ内在化を誘導する。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与は、約８５％より高度なＩＧＦ－１Ｒ内在化を誘導する。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与は、約９０％より高度なＩＧＦ－１Ｒ内在化を誘導する。

【０００９】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも７５ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも１００ｍｇ／ｍｌ、少なくとも１２５ｍｇ／ｍｌ、少なくとも１５０ｍｇ／ｍｌ、少なくとも１７５ｍｇ／ｍｌ、少なくとも２００ｍｇ／ｍｌ、または少なくとも２５０ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、７５ｍｇ／ｍｌ～３００ｍｇ／ｍｌ、１００ｍｇ／ｍｌ～３００ｍｇ／ｍｌ、または１２５ｍｇ／ｍｌ～２５０ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、約１２５ｍｇ／ｍｌ、約１５０ｍｇ／ｍｌ、約１７５ｍｇ／ｍｌ、約２００ｍｇ／ｍｌ、または約２５０ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む。

【００１０】

一部の実施形態では、医薬組成物は、２０～３０ｍＭヒスチジンを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約２０ｍＭ、約２１ｍＭ、約２２ｍＭ、約２３ｍＭ、約２４ｍＭ、約２５ｍＭ、約２６ｍＭ、約２７ｍＭ、約２８ｍＭ、約２９ｍＭまたは約３０ｍＭヒスチジンを含む。

【００１１】

一部の実施形態では、医薬組成物は、４％～６％の糖（例えば、Ｄ－ソルビトール）を

含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約４％、５％または６％の糖（例えば、Ｄ－ソルビトール）を含む。

【００１２】

一部の実施形態では、医薬組成物は、５．５～６．５のｐＨである。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約５．５、約５．６、約５．７、約５．８、約５．９、約６．０、約６．１、約６．２、約６．３、約６．４、または約６．５のｐＨである。

【００１３】

一部の実施形態では、医薬組成物は、ポリソルベート８０を含まない。一部の実施形態では、医薬組成物は、少量のポリソルベート８０（例えば、０．０５％未満）を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、０．０５％以下のポリソルベート８０を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、０．０２％以下のポリソルベート８０を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、０．０１％以下のポリソルベート８０を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、０．００５％以下のポリソルベート８０を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、０．００２％～０．０５％のポリソルベート８０を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、約０．００２％、約０．００３％、約０．００４％、約０．００５％、約０．００６％、約０．００７％、約０．００８％、約０．００９％、約０．０１％、約０．０１５％、約０．０２％、約０．０２５％、約０．０３％、約０．０３５％、約０．０４％、約０．０４５％または約０．０５％のポリソルベート８０を含む。

【００１４】

一部の実施形態では、医薬組成物は、ポロキサマー１８８（Ｐ１８８）を含まない。一部の実施形態では、医薬組成物は、少量のポロキサマー１８８（例えば、０．１％未満）を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、０．１％以下のポロキサマー１８８を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、０．０５％以下のポロキサマー１８８を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、０．０２％以下のポロキサマー１８８を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、０．０１％以下のポロキサマー１８８を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、０．０１％～０．１％のポロキサマー１８８をさらに含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約０．０１％、約０．０２％、約０．０３％、約０．０４％、約０．０５％、約０．０６％、約０．０７％、約０．０８％、約０．０９％または約０．１％のポロキサマー１８８を含む。

【００１５】

ある特定の実施形態では、医薬組成物の重量オスモル濃度は、２５０～４００ｍＯｓｍ／ｋｇの生理的重量オスモル濃度範囲内である。

【００１６】

ある特定の実施形態では、医薬組成物の粘度は、２１℃で３０ｃＰ以下である。ある特定の実施形態では、医薬組成物の粘度は、２１℃で１５ｃＰ以下である。ある特定の実施形態では、医薬組成物の粘度は、２１℃で約１０ｃＰ、約１１ｃＰ、約１２ｃＰ、約１３ｃＰ、約１４ｃＰ、約１５ｃＰ、約１６ｃＰ、約１７ｃＰ、約１８ｃＰ、約１９ｃＰ、約２０ｃＰ、約２１ｃＰ、約２２ｃＰ、約２３ｃＰ、約２４ｃＰ、約２５ｃＰ、約２６ｃＰ、約２７ｃＰ、約２８ｃＰ、約２９ｃＰ、または約３０ｃＰである。

【００１７】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも８週間、少なくとも９週間、少なくとも１０週間、少なくとも１１週間、少なくとも１２週間、少なくとも１３週間、少なくとも１４週間、少なくとも１５週間、少なくとも１６週間、またはそれより長く安定している。一部の実施形態では、医薬組成物は、そのような期間、－７０℃～８℃の温度で（例えば、約－７０℃で、約－２０℃で、約４℃で）安定している。

【００１８】

一部の態様では、本明細書で提供される医薬組成物を含む、注射器またはシリンジが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、注射器は、２ｍｌ以下（例えば、１．５ｍｌ以下、１ｍｌ以下）の送達体積を含む。一部の実施形態では、注射器は、２４Ｇ（例え

ば、２５Ｇ、２６Ｇ）以下のサイズの針を具備する。ある特定の実施形態では、注射器は、自動式の再使用可能な固定用量デバイスである。一部の実施形態では、注射器は、自動式の再使用可能な可変用量デバイスである。一部の実施形態では、注射器は、自動式の使い捨ての固定用量自己注射器である。

【００１９】

ある特定の態様では、配列番号１のＣＤＲＨ１、配列番号２のＣＤＲＨ２、配列番号３のＣＤＲＨ３、配列番号４のＣＤＲＬ１、配列番号５のＣＤＲＬ２および配列番号６のＣＤＲＬ３を含む、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体であって、抗体の重鎖が、そのｃ末端に荷電アミノ酸（例えば、ｃ末端アルギニン、ヒスチジン、リシン、アスパラギン酸またはグルタミン酸）を含む、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、荷電アミノ酸は、正荷電アミノ酸（例えば、アルギニン、ヒスチジンまたはリシン）である。一部の実施形態では、荷電アミノ酸は、負荷電アミノ酸（例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸）である。一部の実施形態では、抗体は、配列番号７のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号１０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号１１、１２、１３、１４または１５のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む医薬組成物が、本明細書で提供される。

【００２０】

ある特定の態様では、疾患または障害を処置する方法であって、本明細書で提供される医薬組成物および／または抗体を投与するステップを含む方法が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書で提供される注射器を使用して投与される。ある特定の実施形態では、疾患または障害は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）である。一部の実施形態では、疾患または障害は、脳卒中、先端巨大症、糖尿病性腎症（糖尿病性腎疾患）、特発性肺線維症、間質性肺疾患、肥満、２型糖尿病、若年性特発性関節炎（ＪＩＡ）、汎発性皮膚全身性強皮症、シェーグレン症候群石灰沈着および血管炎、悪液質およびサルコペニア、糖尿病黄斑浮腫、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患（ＰＡＤ）、心筋梗塞および発作、糖尿病性足および皮膚病変、関節リウマチ、神経線維腫症１型、神経線維腫症２型、多発性嚢胞腎、多発性肝嚢胞、多嚢胞性卵巣症候群、アルツハイマー病、認知低下、認知症、うつ状態および不安、喘息、老化、甲状腺眼症、特発性眼窩炎、ヒト２型脂肪異栄養症および関連心筋症、常染色体優性多発性嚢胞腎（ＡＤＰＫＤ）、ＮＡＳＨ、グレーブス病、および／または橋本甲状腺炎である。

【００２１】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物および／または抗体は、疾患または障害の処置において使用される。一部の実施形態では、疾患または障害は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）である。一部の実施形態では、疾患または障害は、脳卒中、先端巨大症、糖尿病性腎症（糖尿病性腎疾患）、特発性肺線維症、間質性肺疾患、肥満、２型糖尿病、若年性特発性関節炎（ＪＩＡ）、汎発性皮膚全身性強皮症、シェーグレン症候群石灰沈着および血管炎、悪液質およびサルコペニア、糖尿病黄斑浮腫、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患（ＰＡＤ）、心筋梗塞および発作、糖尿病性足および皮膚病変、関節リウマチ、神経線維腫症１型、神経線維腫症２型、多発性嚢胞腎、多発性肝嚢胞、多嚢胞性卵巣症候群、アルツハイマー病、認知低下、認知症、うつ状態および不安、喘息、老化、甲状腺眼症、特発性眼窩炎、ヒト２型脂肪異栄養症および関連心筋症、常染色体優性多発性嚢胞腎（ＡＤＰＫＤ）、ＮＡＳＨ、グレーブス病、および／または橋本甲状腺炎である。

【００２２】

本明細書で提供される組成物および方法のある特定の実施形態では、医薬組成物は、皮下投与用に製剤化される。一部の実施形態では、医薬組成物は、皮下投与される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、筋肉内投与用に製剤化される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、筋肉内投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、眼窩下、硝子体内、眼内、結膜下、球後、眼球周囲および／または髄腔内投与用に製剤化される。あ

る特定の実施形態では、医薬組成物は、眼窩下、硝子体内、眼内、結膜下、球後、眼球周囲および／または髄腔内注射により投与される。

【００２３】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、３ｍｌ、２．５ｍｌ、２ｍｌ、１．５ｍｌまたは１ｍｌ以下の送達体積で投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、２ｍｌ以下の送達体積で投与される。

【００２４】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、２４Ｇ、２５Ｇまたは２７Ｇ以下のサイズの針によって投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、２４Ｇ針、２５Ｇ針または２７Ｇ針で投与される。

【００２５】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、１４Ｎ、１３Ｎ、１２Ｎ、１１Ｎ、１０Ｎ、９Ｎ、８Ｎ、７Ｎまたは６Ｎ以下の射出力で投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、１２Ｎ以下の射出力で投与される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約４Ｎ、約５Ｎ、約６Ｎ、約７Ｎ、約８Ｎ、約９Ｎ、約１０Ｎ、約１１Ｎ、または約１２Ｎの射出力で投与される。

【００２６】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法は、１つまたは複数の疾患または障害を処置および／または予防する。一部の実施形態では、疾患または障害は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）である。一部の実施形態では、疾患または障害は、脳卒中、先端巨大症、糖尿病性腎症（糖尿病性腎疾患）、特発性肺線維症、間質性肺疾患、肥満、２型糖尿病、若年性特発性関節炎（ＪＩＡ）、汎発性皮膚全身性強皮症、シェーグレン症候群石灰沈着および血管炎、悪液質およびサルコペニア、糖尿病黄斑浮腫、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患（ＰＡＤ）、心筋梗塞および発作、糖尿病性足および皮膚病変、関節リウマチ、神経線維腫症１型、神経線維腫症２型、多発性嚢胞腎、多発性肝嚢胞、多嚢胞性卵巣症候群、アルツハイマー病、認知低下、認知症、うつ状態および不安、喘息、老化、甲状腺眼症、特発性眼窩炎、ヒト２型脂肪異栄養症および関連心筋症、常染色体優性多発性嚢胞腎（ＡＤＰＫＤ）、ＮＡＳＨ、グレーブス病、および／または橋本甲状腺炎である。

【００２７】

ある特定の実施形態では、方法は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）の重症度を低下させる。方法は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）を有する対象の眼における眼球突出を低減させる。一部の実施形態では、眼球突出は、少なくとも２ｍｍ、少なくとも３ｍｍ、または少なくとも４ｍｍ低減される。

【００２８】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）の臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）を低下させる。一部の実施形態では、臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）は、少なくとも２ポイント低下される。ある特定の実施形態では、臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）は、一（１）に低下される。ある特定の実施形態では、対象の臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）は、ゼロ（０）に低下される。

【００２９】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、対象のグレーブス眼窩症に関する欧州グループの臨床的活動性スコア（ＥＵＧＯＧＯ　ＣＡＳ）を（少なくとも１、２または３）向上させる。ある特定の実施形態では、方法は、ｐａの臨床的重症度評価尺度スコア（ＣＭＳＳ）を（例えば、少なくとも１、２または３）向上させる。

【００３０】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法は、対象の生活の質を向上させる。一部の実施形態では、生活の質は、グレーブス眼症の生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）評価により測定される。ある特定の実施形態では、生活の質は、視覚機能またはその外観下位尺度により測定される。一部の実施形態では、生活の質は、グレーブス眼窩症に関する欧州グループ（ＥＵＧＯＧＯ）ガイドラインにより測定される。ある特定の実施形態では、本

明細書で提供される方法は、複視（例えば、恒常的な複視、非恒常的な複視、断続的な複視）の重症度を低下させる。

【００３１】

ある特定の態様では、本発明は、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与の方法を提供する。これらの医薬組成物は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）を患っている患者に投与され得る。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、静脈内投与され得る。本発明の方法は、最大約３．０ｍｇ／ｋｇのロニグタマブを含む医薬組成物の患者への静脈内注入を提供する。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、約０．１、０．３、１．０または３．０ｍｇ／ｋｇのロニグタマブを含む医薬組成物の静脈内注入としての投与を提供する。本発明は、静脈内注入が、約１５分～約１２０分の期間にわたって行われ得ることを、さらに提供する。ある特定の好ましい実施形態では、静脈内注入は、約６０分間の間、行われる。

【００３２】

ある特定の態様では、本発明は、ロニグタマブを含む医薬組成物の皮下注射としての投与を提供する。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、最大約２５０ｍｇのロニグタマブの皮下投与を提供する。ある特定の実施形態では、皮下投与用の医薬組成物は、約２０ｍｇ、４０ｍｇ、１２５ｍｇまたは２５０ｍｇのロニグタマブを含む。皮下投与用の医薬組成物は、約０．１ｍＬ～約３ｍＬの体積を含み得る。ある特定の実施形態では、皮下投与用の医薬組成物は、約０．５ｍＬ～約３ｍＬの体積を含み得る。好ましい実施形態では、投与される体積は、最大約２ｍＬである。有益なことに、皮下投与は、耐容量以内で行われるので、医薬組成物を外来患者環境で投与することができるだろう、または本発明の医薬組成物を患者が自己投与することができるだろう。これは、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与のための適便かつ効率的な方法につながる。特に、医薬組成物の皮下投与は、医薬組成物の投与の容易さのため、静脈内投与と比較して有益である。さらに、本明細書で提供される薬物動態データにより実証されるように、ロニグタマブを含む医薬組成物の皮下投与は、ロニグタマブの有利な薬物動態学的および薬力学的特徴をもたらす。具体的には、ロニグタマブを含む医薬組成物の皮下投与は、ロニグタマブのより高い治療有効血清中濃度をより長期間にわたってもたらす。

【００３３】

本発明のある特定の実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与は、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体による最大ＩＧＦ－１Ｒ受容体占有率をもたらす。ＩＧＦ－１Ｒのこの最大占有率を、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与後にいつでも達成することができる。ある特定の実施形態では、これは、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与後、約１２時間後に達成される。ある特定の実施形態では、投与される医薬組成物は、約１０ｍｇ～約５００ｍｇのロニグタマブを含み得る。ある特定の実施形態では、投与される医薬組成物は、約２０ｍｇ～約４００ｍｇのロニグタマブを含み得る。好ましい実施形態では、投与される医薬組成物は、約１００ｍｇ～約３００ｍｇのロニグタマブを含み得る。好ましい実施形態では、投与される医薬組成物は、約２０ｍｇまたは約４０ｍｇのロニグタマブを含み得る。好ましい実施形態では、医薬組成物は、約１２５ｍｇまたは約２５０ｍｇのロニグタマブを含み得る。注目すべきことに、最大ＩＧＦ－１Ｒ受容体占有率は、単回投与後に最大数ヵ月、維持され得る。好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の単回投与後に少なくとも約４週間維持されるＩＧＦ－１Ｒ受容体占有率。ロニグタマブを含む医薬組成物の単回皮下注射または静脈内注入後、最大受容体占有レベルが維持され得る。

【００３４】

ある特定の態様では、最大ＩＧＦ－１Ｒ受容体内在化に必要とされる血清中濃度は、少なくとも約３μｇ／ｍＬのロニグタマブ濃度である。したがって、ロニグタマブの治療有効血清中濃度は、少なくとも約１μｇ／ｍＬである。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブの治療有効血清中濃度は、少なくとも約３μｇ／ｍＬである。重要なこととして、本発明の医薬組成物は、患者にロニグタマブの治療有効血清中濃度を提供する。

【００３５】

本発明のある特定の態様では、患者に投与されるロニグタマブを含む医薬組成物は、安全であり、忍容される。さらに、本発明の医薬組成物には有害事象がほとんどない。

【００３６】

ある特定の態様では、本発明は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）の処置の方法であって、約１０ｍｇ～約５００ｍｇのロニグタマブを含む医薬組成物を皮下投与するステップを含む方法を提供する。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約２０ｍｇのロニグタマブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約４０ｍｇのロニグタマブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約１２５ｇのロニグタマブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約２５０ｍｇのロニグタマブを含む。

【００３７】

ある特定の実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、週１回、投与される。ある特定の実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、週２回、投与される。ある特定の実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、週３回、投与される。ある特定の実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、１日おきに、すなわち、２日に１回、投与される。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、二（２）週間に１回、投与される。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、三（３）週間に１回、投与される。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、四（４）週間に１回、投与される。ある特定の実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、五（５）週間に１回、投与される。ある特定の実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、六（６）週間に１回、投与される。

【００３８】

ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、１日目および１４日目に投与される。他の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、１日目および２１日目に投与される。他の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、１日目および２８日目に投与される。

【００３９】

ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、１日目および１４日目に皮下投与される。他の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、１日目および２１日目に皮下投与される。他の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、１日目および２８日目に皮下投与される。

【図面の簡単な説明】

【００４０】

【図１】図１は、ストレス（ヒスチジン）後の多量体率についての応答曲面を示す。

【００４１】

【図２】図２は、ストレス（ヒスチジン）後に酸バリアント率を増加させるような応答曲面を示す。

【００４２】

【図３】図３は、T_{m1}（ヒスチジン）についての応答曲面を示す。

【００４３】

【図４】図４は、T_{m2}（ヒスチジン）についての応答曲面を示す。

【００４４】

【図５】図５は、ストレス（リン酸塩）後の多量体率についての応答曲面を示す。

【００４５】

【図６】図６は、ストレス（リン酸塩）後に酸バリアント率を増加させるような応答曲面を示す。

【００４６】

【図７】図７は、温度安定性：－２０℃　ＤＬＳ結果を示す。

【００４７】

【図８】図８は、温度安定性：２～８℃　ＤＬＳ結果を示す。

【００４８】

【図９】図９は、抗体医薬品プロセスフロー図を示す。
【００４９】
【図１０】図１０は、ＴＦＦプロセスフロー図を示す。
【００５０】
【図１１】図１１は、輸液バッグおよび注入ポートを描示する代表図を示す。
【００５１】
【図１２】図１２は、室温での使用時適合性研究における単量体含量の傾向を示す。
【００５２】
【図１３】図１３は、室温での使用時適合性研究における主形態含量の傾向を示す。
【００５３】
【図１４】図１４は、２～８℃での使用時適合性研究における単量体含量の傾向を示す。
【００５４】
【図１５】図１５は、２～８℃での使用時適合性研究における主形態含量の傾向を示す。
【００５５】
【図１６】図１６は、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与後の有害事象に関するデータを示す。
【００５６】
【図１７】図１７は、０．１、０．３、１．０および３．０ｍｇ／ｋｇのロニグタマブの静脈内注入後のロニグタマブの血清中濃度を示す。
【００５７】
【図１８】図１８は、２０ｍｇ、４０ｍｇ、１２５ｍｇおよび２５０ｍｇのロニグタマブの皮下投与後のロニグタマブの血清中濃度を示す。
【００５８】
【図１９】図１９は、０．１、０．３、１．０および３．０ｍｇ／ｋｇのロニグタマブの静脈内注入後の受容体占有率－時間プロファイルを示す。
【００５９】
【図２０】図２０は、２０ｍｇ、４０ｍｇ、１２５ｍｇおよび２５０ｍｇのロニグタマブの皮下投与後の受容体占有率－時間プロファイルを示す。
【発明を実施するための形態】
【００６０】
詳細な説明
全般
ＩＧＦ－１Ｒに結合することができる抗体、特にモノクローナル抗体、を含む新規医薬組成物、ならびにそのような医薬組成物を作製および使用する方法が、本明細書で提供される。一態様からは、ＩＧＦ－１Ｒに結合することができ、ＩＧＦ－１Ｒの内在化を誘導することにより、細胞に内在化される、抗体またはその抗原結合断片を含む、新規医薬組成物が、本明細書で提供される。そのｃ末端に正荷電アミノ酸（例えば、ｃ末端アルギニン、ヒスチジンまたはリシン）を含む、ある特定の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体も、本明細書で提供される。甲状腺眼症などの、ＩＧＦ－１Ｒに関連する疾患を予防するための、それが発症するリスクを低下させるための、またはそれを処置するための、前記医薬組成物および／または抗体の使用も、本明細書で提供される。
【００６１】
本開示のある特定の態様は、甲状腺眼症を予防する、それが発症するリスクを低下させる、またはそれを処置する、医薬組成物および方法に関する。甲状腺眼症は、眼筋、眼瞼、涙腺、および眼の背後の脂肪組織が炎症を起こす、病態である。これは、眼および眼瞼を発赤させること、腫脹させることおよび不快にさせることがあり、眼を前方に押すことがある（「見開いている」眼、または眼球「膨張」）。一部の症例では、眼を動かす筋肉の腫脹および硬直があり、その結果、眼はもはや互いに協調して動かず、これが原因で、複視が生じ得る。稀に、ＴＥＤが原因で、眼の後部の神経に対する圧力から視力が低下することがあり、または眼瞼が完全に閉じることができない場合には眼の前部に潰瘍が形成

することがある。

【００６２】

ＴＥＤ－グレーブス眼窩症または眼症としても公知－は、自己免疫性病態である。それは、体の免疫系が眼の周囲の組織を攻撃し、これによって眼の周りおよび背後の組織に炎症が生じると、起こる。大部分の患者において、ＴＥＤを引き起こす同じ自己免疫性病態が甲状腺も侵し、その結果、グレーブス病になる。グレーブス病は、甲状腺過活動（甲状腺機能亢進）を引き起こすことが最も多いが、稀に、甲状腺活動低下（甲状腺機能低下症）も引き起こすことがある。ＴＥＤは、人々において、彼らの甲状腺が過活動状態であるとき、活動低下状態であるとき、または正常に機能しているとき、起こることがある。それは、グレーブス病の処置後に起こることもある。ＴＥＤを有する人々は、眼の専門医（眼科医）および甲状腺の専門医（内分泌科医）に診てもらう必要がある。

【００６３】

ＴＥＤの処置のために現在利用可能な治療には、難聴をはじめとする副作用がある。現在利用可能な治療を受けている患者のかなり大きな割合において報告されるこれらの副作用が、ＴＥＤを有する患者の処置の実行可能な治療を制限している。それ故、応答がより深くより永続的であるＴＥＤの処置のための治療の開発に対する満たされていない要求がある。

定義

【００６４】

本願において本明細書で使用される場合、「１つの（ａ）」または「１つの（ａｎ）」は、１つまたは複数を意味し得る。本願において特許請求の範囲で使用される場合、語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」とともに使用されるとき、語「１つの（ａ）」または「１つの（ａｎ）」は、１つ、または１つより多くを意味し得る。例えば、「抗体」への言及は、１つの抗体から多くの抗体までの言及である。本願で使用される場合、「別の」は、少なくとも第２のまたはそれより高次のという意味であり得る。

【００６５】

用語「免疫グロブリン」（Ｉｇ）は、本明細書では「抗体」と互換可能に使用される。用語「抗体」は、本明細書では、最も広い意味で使用され、具体的には、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも２つの無傷抗体から形成される多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、生物活性を示すことを条件に抗体断片、および抗体誘導体を包含する。基本的な４鎖抗体単位は、２本の同一の軽（Ｌ）鎖および２本の同一の重（Ｈ）鎖で構成されるヘテロ四量体糖タンパク質である。V_HとV_Lの対合によって、単一の抗原結合部位が形成される。抗体の異なるクラスの構造および特性については、例えば、Basic and Clinical Immunology, 8th Ed., Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6を参照されたい。任意の脊椎動物種からのＬ鎖を、カッパ（「κ」）およびラムダ（「λ」）と呼ばれる２つの明確に別個のタイプの一方に、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて割り当てることができる。それらの重鎖の定常ドメイン（ＣＨ）のアミノ酸配列に依存して、免疫グロブリンを異なるクラスまたはアイソタイプに割り当てることができる。免疫グロブリンの５つのクラス：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、およびＩｇＭがあり、これらは、それぞれ、アルファ（「α」）、デルタ（「δ」）、イプシロン（「ε」）、ガンマ（「γ」）およびミュー（「μ」）に指定される重鎖を有する。γおよびαクラスは、ＣＨ配列および機能の比較的小さな差異に基づいてサブクラス（アイソタイプ）にさらに分けられ、例えば、ヒトは、次のサブクラスを発現する：ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２。免疫グロブリンの異なるクラスのサブユニット構造および三次元配置は、周知であり、例えば、Abbas et al., Cellular and Molecular Immunology, 4th ed. (W.B. Saunders Co., 2000)に一般的に記載されている。

【００６６】

抗体の「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗体の重鎖または軽鎖のアミノ末端ド

メインを指す。重鎖および軽鎖の可変ドメインは、それぞれ、「V_H」および「V_L」と呼ばれ得る。これらのドメインは、一般に、抗体の（同じクラスの他の抗体と比べて）最も可変的な部分であり、抗原結合部位を含有する。可変ドメインは、抗原結合を媒介し、特定の抗体のその特定の抗原に対する特異性を規定する。しかし、可変性は、可変ドメインの全スパンにわたって均一に分布していない。それどころか、それは、軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインの両方における超可変領域（ＨＶＲ）と呼ばれる３つのセグメントに集中している。可変ドメインのより高度に保存される部分は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる。ネイティブ重鎖および軽鎖の可変ドメインは、各々、４つのＦＲ領域を含み、これらは、ベータシート構造を接続するおよび一部の場合にはベータシート構造の一部を形成するループを形成する、３つのＨＶＲにより接続された、ベータシート配置を主として採る。各鎖におけるＨＶＲは、ＦＲ領域によってごく近接して一緒に保持され、他の鎖からのＨＶＲとともに、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する（Kabat et al., Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)を参照されたい）。定常ドメインは、抗原への抗体の結合に直接関与せず、抗体依存性細胞傷害への抗体の関与などの様々なエフェクター機能を示す。

【００６７】

本明細書で使用される場合、用語「ＣＤＲ」または「相補性決定領域」は、重鎖ポリペプチドと軽鎖ポリペプチド両方の可変領域内に見られる不連続な抗原結合部位を意味するように意図されている。ＣＤＲは、Kabat et al., J. Biol. Chem. 252:6609-6616 (1977)；Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of proteins of immunological interest" (1991)（本明細書では、Kabat 1991とも呼ばれる）により；Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)（本明細書では、Chothia 1987とも呼ばれる）により；およびMacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)により記載されており、これらの定義は、互いに比較すると、アミノ酸残基の重複またはサブセットを含む。とはいえ、抗体またはグラフト抗体またはそのバリアントのＣＤＲに言及するためのいずれかの定義の適用は、本明細書で定義され使用される用語の範囲内であるように意図されている。本明細書で使用される場合、用語「ＣＤＲ－Ｌ１」、「ＣＤＲ－Ｌ２」および「ＣＤＲ－Ｌ３」は、それぞれ、軽鎖可変領域における第１、第２および第３のＣＤＲを指す。本明細書で使用される場合、用語「ＣＤＲ－Ｈ１」、「ＣＤＲ－Ｈ２」および「ＣＤＲ－Ｈ３」は、それぞれ、重鎖可変領域における第１、第２および第３のＣＤＲを指す。本明細書で使用される場合、用語「ＣＤＲ－１」、「ＣＤＲ－２」および「ＣＤＲ－３」は、それぞれ、どちらかの鎖の可変領域の第１、第２および第３のＣＤＲを指す。

【００６８】

多数のＨＶＲおよびＣＤＲ描写が使用されており、本明細書に包含される。Ｋａｂａｔ相補性決定領域（ＣＤＲ）であるＨＶＲは、配列可変性に基づいており、最もよく使用されている（Kabat et al.、上記）。Ｃｈｏｔｈｉａは、そうではなく構造ループの位置を指す（Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)）。ＡｂＭ ＨＶＲは、Ｋａｂａｔ ＣＤＲとＣｈｏｔｈｉａ構造ループとの間の折衷案を表し、Ｏｘｆｏｒｄ ＭｏｌｅｃｕｌａｒのＡｂＭ抗体モデリングソフトウェアによって使用されている。「接触（ｃｏｎｔａｃｔ）」ＨＶＲは、入手可能な複雑な結晶構造の解析に基づく。これらのＨＶＲの各々からの残基は、以下に記述される。

ループ	Ｋａｂａｔ	ＡｂＭ	Ｃｈｏｔｈｉａ	Ｃｏｎｔａｃｔ
Ｌ１	Ｌ２４～Ｌ３４	Ｌ２４～Ｌ３４	Ｌ２６～Ｌ３２	Ｌ３０～Ｌ３６
Ｌ２	Ｌ５０～Ｌ５６	Ｌ５０～Ｌ５６	Ｌ５０～Ｌ５２	Ｌ４６～Ｌ５５
Ｌ３	Ｌ８９～Ｌ９７	Ｌ８９～Ｌ９７	Ｌ９１～Ｌ９６	Ｌ８９～Ｌ９６
Ｈ１	Ｈ３１～Ｈ３５Ｂ	Ｈ２６～Ｈ３５Ｂ	Ｈ２６～Ｈ３２	Ｈ３０～Ｈ３５Ｂ（Ｋａｂａｔ番号付け）

Ｈ１　Ｈ３１－Ｈ３５　Ｈ２６－Ｈ３５　Ｈ２６－Ｈ３２　Ｈ３０－Ｈ３５（Ｃｈｏｔｈｉａ番号付け）
Ｈ２　Ｈ５０－Ｈ６５　Ｈ５０－Ｈ５８　Ｈ５３－Ｈ５５　Ｈ４７－Ｈ５８
Ｈ３　Ｈ９５－Ｈ１０２　Ｈ９５－Ｈ１０２　Ｈ９６－Ｈ１０１　Ｈ９３－Ｈ１０１

【００６９】

ＨＶＲは、次のような「伸長ＨＶＲ」を含み得る：ＶＬにおける２４～３６または２４～３４（Ｌ１）、４６～５６または５０～５６（Ｌ２）、および８９～９７または８９～９６（Ｌ３）、ならびにＶＨにおける２６～３５（Ｈ１）、５０～６５または４９～６５（好ましい実施形態）（Ｈ２）、および９３～１０２、９４～１０２、または９５～１０２（Ｈ３）。可変ドメイン残基は、これらの伸長ＨＶＲ定義の各々について、Kabat et al.、上記に従って番号が付けられている。

【００７０】

Ｋａｂａｔ番号付けシステムは、一般に、可変ドメインにおける残基（近似的に、軽鎖の残基１～１０７および重鎖の残基１～１１３）に言及するときに使用される（例えば、Kabat et al., Sequences of Immunological Interest. 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)）。「ＥＵ番号付けシステム」または「ＥＵインデックス」は、一般に、免疫グロブリン重鎖定常領域における残基に言及するときに使用される（例えば、Kabat et al.、上記において報告されたＥＵインデックス）。「ＫａｂａｔにおけるようなＥＵインデックス」は、ヒトＩｇＧ１　ＥＵ抗体の残基番号付けを指す。本明細書では別段の記述がない限り、抗体の可変ドメインにおける残基番号への言及は、Ｋａｂａｔ番号付けシステムによる残基番号付けを意味する。本明細書では別段の記述がない限り、抗体の定常ドメインにおける残基番号への言及は、ＥＵ番号付けシステムによる残基番号付けを意味する（例えば、米国特許出願公開第２０１０－２８０２２７号を参照されたい）。

【００７１】

本明細書で使用される場合、「ＩＧＦ－１Ｒ抗体」という表現は、「抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体」と同様に解釈されるべきであり、ＩＧＦ－１Ｒに結合することができる抗体を意味する。本願の実施形態では、抗体のエピトープは、ヒトＩＧＦ－１Ｒの細胞外ドメイン（ＩＧＦ－１Ｒ　ＥＣＤとも呼ばれる）に局在している。特定の実施形態では、抗体、またはその任意の抗原結合断片は、10×10^{-10}～1×10^{-10}の間、およびより優先的には8×10^{-10}～2×10^{-10}Ｍの間、に含まれるEC_{50}で、ＩＧＦ－１Ｒに結合することができる。

【００７２】

用語「モノクローナル抗体」は、本明細書で使用される場合、実質的に同種の抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団の個々の抗体は、若干存在することがある可能な自然に起こる変異および／または翻訳後修飾（例えば、異性体化、アミド化）を除いて、同一である。モノクローナル抗体は、非常に特異的であり、単一の抗原部位に対して向けられる抗体である。異なる決定基（エピトープ）に対して向けられる異なる抗体を典型的に含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各々のモノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対して向けられる抗体である。

【００７３】

「抗体断片」または抗体の「抗原結合断片」もしくは「機能的断片」は、無傷抗体の一部分、好ましくは、無傷抗体の抗原結合および／もしくは可変領域、または改変ＦｃＲ結合能を保持するもしくは有する抗体のＦ領域を含む。抗体断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$およびＦｖ断片；ダイアボディ；ならびに線形抗体が挙げられる（例えば、米国特許第５，６４１，８７０号、実施例２；Zapata et al., Protein Eng. 8(10):1057-1062 (1995)を参照されたい）。抗体断片の追加の例としては、抗体断片から形成される抗体誘導体、例えば、一本鎖抗体分子、一価抗体および多重特異性抗体が挙げられる。

【００７４】

用語「Ｆｃ領域」は、本明細書では、ネイティブ－配列Ｆｃ領域およびバリアントＦｃ領域を含む、免疫グロブリン重鎖のＣ末端領域を定義するために使用される。免疫グロブリン重鎖のＦｃ領域の境界は様々であり得るが、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、通常、Ｃｙｓ２２６の位置のアミノ酸残基から、またはＰｒｏ２３０から、そのカルボキシル末端に及ぶように定義される。Ｆｃ領域のＣ末端リシン（ＥＵ番号付けシステムに準拠して残基４４７）は、例えば、抗体の産生もしくは精製中に、または抗体の重鎖をコードする核酸を組換え操作することにより、除去され得る。したがって、無傷抗体の組成物は、全てのＫ４４７残基が除去された抗体集団、Ｋ４４７残基が除去されていない抗体集団、およびＫ４４７残基が除去された抗体と除去されていない抗体の混合物を有する抗体集団を含み得る。本開示の抗体における使用に好適なネイティブ－配列Ｆｃ領域は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４を含む。

【００７５】

「ネイティブ配列Ｆｃ領域」は、自然界に見られるＦｃ領域のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を含む。ネイティブ配列ヒトＦｃ領域は、ネイティブ配列ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域（非ＡおよびＡアロタイプ）；ネイティブ配列ヒトＩｇＧ２　Ｆｃ領域；ネイティブ配列ヒトＩｇＧ３　Ｆｃ領域；およびネイティブ配列ヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域、ならびにこれらの天然に存在するバリアントを含む。

【００７６】

「バリアントＦｃ領域」は、少なくとも１つのアミノ酸修飾、好ましくは１つまたは複数のアミノ酸置換、によってネイティブ配列Ｆｃ領域のものとは異なる、アミノ酸配列を含む。好ましくは、バリアントＦｃ領域は、ネイティブ配列Ｆｃ領域とまたは親ポリペプチドのＦｃ領域と比較して少なくとも１つのアミノ酸置換、例えば、ネイティブ配列Ｆｃ領域におけるまたは親ポリペプチドのＦｃ領域における約１～約１０のアミノ酸置換、および好ましくは、約１～約５のアミノ酸置換を有する。バリアントＦｃ領域は、本明細書では、ネイティブ配列Ｆｃ領域とおよび／または親ポリペプチドのＦｃ領域と少なくとも約８０％の相同性、および最も好ましくは、それ（ら）と少なくとも約９０％の相同性、より好ましくは、それ（ら）と少なくとも約９５％の相同性を有するものとする。

【００７７】

本明細書で使用される場合、「キメラ抗体」は、重鎖および／または軽鎖の一部分が、特定の種に由来するまたは特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または相同であるが、鎖の残部が、所望の生物活性を示すことを条件に、別の種に由来するまたは別の抗体クラスもしくはサブクラス、加えてこのような抗体の断片に属する抗体における対応する配列と同一または相同である、抗体（免疫グロブリン）を指す（米国特許第４，８１６，５６７号；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ., Ｐｒｏｃ. Ｎａｔ'ｌ Ａｃａｄ. Ｓｃｉ. ＵＳＡ, ８１:６８５１-５５ (１９８４)）。本明細書における目的のキメラ抗体には、抗体の抗原結合領域が、例えば、目的の抗原でマカクザルを免疫することにより、産生された抗体に由来する、ＰＲＩＭＡＴＩＺＥＤ（登録商標）抗体が含まれる。本明細書で使用される場合、「ヒト化抗体」は、「キメラ抗体」のサブセットである。

【００７８】

「ヒト化」形態の非ヒト（例えば、マウス）抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含有するキメラ抗体である。一部の実施形態では、ヒト化抗体は、レシピエントのＨＶＲからの残基が、所望の特異性、親和性および／または能力を有する、マウス、ラット、ウサギまたは非ヒト霊長類などの非ヒト種（ドナー抗体）のＨＶＲからの残基に置き換えられている、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。一部の事例では、ヒト免疫グロブリンのＦＲ残基は、対応する非ヒト残基に置き換えられている。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にもドナー抗体にも見られない残基を含むことがある。これらの修飾を加えて、結合親和性などの抗体性能をさらに改良することができる。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも１つの、および典型的には２つの、可変ドメインであって、超可変ループの全てまたは実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリン配列のものに対応し、ＦＲ領域の全てまたは実質的に全てが、ヒト免疫グロブリン配列のものであるが

、ＦＲ領域が、抗体性能、例えば、結合親和性、異性体化、免疫原性などを向上させる１つまたは複数の個々のＦＲ残基置換を含み得る、可変ドメインの実質的に全てを含むことになる。ＦＲにおけるこれらのアミノ酸置換の数は、典型的には、Ｈ鎖に６つ以下、およびＬ鎖に３つ以下である。ヒト化抗体は、必要に応じて、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）、典型的にはヒト免疫グロブリンのもの、の少なくとも一部分も、含むことになる。さらなる詳細については、例えば、Jones et al., Nature 321:522-525 (1986)；Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988)；およびPresta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)を参照されたい。例えば、Vaswani and Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115 (1998)；Harris, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038 (1995)；Hurle and Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994)；ならびに米国特許第６，９８２，３２１号および同第７，０８７，４０９号も参照されたい。

【００７９】

「ヒト抗体」は、ヒトにより産生される抗体のものおよび／または本明細書で開示されるようなヒト抗体を作製するための手法のいずれかを使用して作製された抗体のものに対応する、アミノ酸配列を有する抗体である。ヒト抗体のこの定義は、具体的には、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を除外する。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリーをはじめとする当技術分野で公知の様々な手法を使用して産生することができる。Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991)；Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581 (1991)。Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985)；Boerner et al., J. Immunol., 147(1):86-95 (1991)に記載されている方法も、ヒトモノクローナル抗体の調製に利用可能である。van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74 (2001)も参照されたい。ヒト抗体は、抗原チャレンジに応答してそのような抗体を産生するように改変されているが、その内在性遺伝子座が無効にされているトランスジェニック動物、例えば、免疫されたｘｅｎｏｍｉｃｅ、に抗原を投与することにより調製することができる。（例えば、ＸＥＮＯＭＯＵＳＥ（商標）技術については米国特許第６，０７５，１８１号および同第６，１５０，５８４号を参照されたい）。例えば、ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術によって生成されるヒト抗体についてはLi et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)も参照されたい。

【００８０】

「アクセプターヒトフレームワーク」は、本明細書で使用される場合、ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークに由来するＶＬまたはＶＨフレームワークのアミノ酸配列を含む、フレームワークである。ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワーク「に由来する」アクセプターヒトフレームワークは、その同じアミノ酸配列を含むこともあり、または既存のアミノ酸配列変化を含有することもある。一部の実施形態では、既存のアミノ酸変化の数は、１０もしくはそれ未満、９もしくはそれ未満、８もしくはそれ未満、７もしくはそれ未満、６もしくはそれ未満、５もしくはそれ未満、４もしくはそれ未満、３もしくはそれ未満、または２もしくはそれ未満である。既存のアミノ酸変化がＶＨに存在する場合、好ましいこれらの変化は、７１Ｈ、７３Ｈおよび７８Ｈ位のもっぱら３つ、２つまたは１つで起こり、例えば、これらの位置におけるアミノ酸残基は、７１Ａ、７３Ｔおよび／または７８Ａであり得る。一部の実施形態では、ＶＬアクセプターヒトフレームワークは、配列の点でＶＬヒト免疫グロブリンフレームワーク配列またはヒトコンセンサスフレームワーク配列と同一である。

【００８１】

「ヒトコンセンサスフレームワーク」は、ヒト免疫グロブリンＶＬまたはＶＨフレームワーク配列の選択の際に存在することが最も多いアミノ酸残基を表すフレームワークである。一般に、ヒト免疫グロブリンＶＬまたはＶＨ配列の選択は、可変ドメイン配列のサブ

グループからである。一般に、配列のサブグループは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)にあるようなサブグループである。例としては、ＶＬについては、サブグループは、Kabat et al.、上記にあるようなサブグループカッパＩ、カッパＩＩ、カッパＩＩＩまたはカッパＩＶであり得る。加えて、ＶＨについては、サブグループは、Kabat et al.、上記にあるようなサブグループＩ、サブグループＩＩまたはサブグループＩＩＩであり得る。

【００８２】

指定の位置における「アミノ酸修飾」は、指定の残基の置換もしくは欠失、または指定の残基に隣接した少なくとも１つのアミノ酸残基の挿入を指す。指定の残基に「隣接した」挿入は、その１～２残基以内への挿入を意味する。挿入は、指定の残基のＮ末端側であることもあり、またはＣ末端側であることもある。本明細書での好ましいアミノ酸修飾は、置換である。

【００８３】

「同一性」は、本明細書で使用される場合、アラインされた配列における任意の特定の位置において、アミノ酸残基が、配列間で同一であることを示す。「類似性」は、本明細書で使用される場合、アラインされた配列における任意の特定の位置において、アミノ酸残基が、配列間で類似のタイプのものであることを示す。例えば、ロイシンは、イソロイシンまたはバリンに置換され得る。互いに置換され得ることが多い可能性のある他のアミノ酸としては、以下のものを挙げることができるが、これらに限定されない：

－　フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファン（芳香族側鎖を有するアミノ酸）；

－　リシン、アルギニンおよびヒスチジン（塩基性側鎖を有するアミノ酸）；

－　アスパラギン酸およびグルタミン酸（酸性側鎖を有するアミノ酸）；

－　アスパラギンおよびグルタミン（アミド側鎖を有するアミノ酸）；ならびに

－　システインおよびメチオニン（硫黄含有側鎖を有するアミノ酸）。

【００８４】

同一性および類似性の程度は、容易に算出することができる。（例えば、Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988；Biocomputing. Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993；Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994；Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987；およびSequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991を参照されたい）

【００８５】

本明細書で使用される場合、ＩＧＦ－１Ｒと第２のタンパク質との間の「相互作用」は、これらに限定されないが、タンパク質－タンパク質相互作用、物理的相互作用、化学的相互作用、結合、共有結合、およびイオン結合を包含する。本明細書で使用される場合、抗体は、抗体が、２つのタンパク質間の相互作用を破壊する、低減させるまたは完全に消失される場合、２つのタンパク質間の「相互作用を阻害する」。本開示の抗体、またはその断片は、抗体またはその断片が、２つのタンパク質の一方に結合する場合、２つのタンパク質間の「相互作用を阻害する」。

【００８６】

本明細書で使用される場合、ペプチド、ポリペプチドまたは抗体配列に対する「アミノ酸配列同一性パーセント（％）」および「相同性」は、配列をアラインメントし、最大の配列同一性パーセントを達成するために必要に応じてギャップを導入した後に、特定のペプチドまたはポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である、候補配列中のアミノ酸残基のパーセンテージであって、いかなる保存的置換も配列同一性の一部と見なさない、ア

ミノ酸残基のパーセンテージを指す。アミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的のためのアラインメントは、当技術分野における技能の範囲内である様々な方法で、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮまたはＭＥＧＡＬＩＧＮ（商標）（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアなどの、公開されているコンピュータソフトウェアを使用して、達成することができる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大のアライメントを達成するために必要な当技術分野において公知の任意のアルゴリズムを含む、アライメントを測定するための適切なパラメーターを決定することができる。用語「予防すること」は、当技術分野で認知されており、甲状腺眼症（ＴＥＤ）関連症状などの病態に関して使用される場合、治療を受けていない患者に対してである。

【００８７】

「回復させること」は、正常なまたは健康な状態に戻す行為を指す。回復は、部分的であることがあり（例えば、対象が、正常なもしくは健康な状態に満たない状態に戻る場合）、または完全であることがある（例えば、対象が、正常なもしくは健康な状態と同一もしくはほぼ同一である状態に戻る場合）。正常なまたは健康な状態の一例は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）より前の患者の視力である。

【００８８】

本明細書で使用される場合、用語「特異的に認識する」または「特異的に結合する」は、生体分子をはじめとする分子の異種集団の存在下で標的の存在を決定する要因である、標的と抗体との間の引力または結合などの、測定可能かつ再現可能な相互作用を指す。例えば、標的またはエピトープに特異的にまたは優先的に結合する抗体は、この標的またはエピトープに、他の標的、または標的の他のエピトープに結合するより、大きい親和性、結合力で、より容易に、および／またはより長い期間、結合する抗体である。例えば、第１の標的に特異的にまたは優先的に結合する抗体（または部分）が、第２の標的に特異的にまたは優先的に結合することもあり、しないこともあることも、理解される。それ故、「特異的結合」または「優先的結合」は、排他的結合を（含み得るが）必ずしも必要としない。標的に特異的に結合する抗体は、少なくとも約$10^{3}M^{-1}$もしくは$10^{4}M^{-1}$、ときには、約$10^{5}M^{-1}$もしくは$10^{6}M^{-1}$、他の事例では、約$10^{6}M^{-1}$もしくは$10^{7}M^{-1}$、約$10^{8}M^{-1}$～$10^{9}M^{-1}$、または約$10^{10}M^{-1}$～$10^{11}M^{-1}$もしくはそれより高い、会合定数を有し得る。様々なイムノアッセイ形式を使用して、特定のタンパク質と特異的に免疫反応する抗体を選択することができる。例えば、固相ＥＬＩＳＡイムノアッセイは、タンパク質と特異的に免疫反応するモノクローナル抗体を選択するために日常的に使用されている。例えば、特異的な免疫反応性を決定するために使用することができるイムノアッセイ形式および条件の説明については、Harlow and Lane (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Publications, New Yorkを参照されたい。

【００８９】

用語「対象」は、本明細書で使用される場合、生きている哺乳動物を指し、用語「患者」と互換可能に使用され得る。哺乳動物の例としては、哺乳綱の任意の構成員：ヒト、非ヒト霊長類、例えば、チンパンジー、ならびに他の類人猿およびサル種；家畜、例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ；飼育動物、例えば、ウサギ、イヌおよびネコ；ラット、マウスおよびモルモットなどの齧歯動物を含む、実験動物など、が挙げられるが、これらに限定されない。この用語は、特定の年齢もジェンダーも示さない。

【００９０】

対象処置方法に関して化合物の「治療有効量」という用語は、所望の投薬量レジメンの一部として（哺乳動物、好ましくはヒトに）投与されたとき、処置されることになる障害または病態についてのまたは審美的目的のための臨床的に許容される基準に従って、例えば、いずれかの医療処置に当てはまる妥当な損益比で、症状を緩和する、病態を改善する、または病状の開始を遅らせる、調製物中の化合物の量を指す。本明細書での治療有効量は、患者の疾患状態、年齢、性別および体重、ならびに個体において所望の応答を惹起する抗体の能力などの、因子によって変わり得る。

【００９１】
本明細書で使用される場合、用語「処置すること」または「処置」は、対象の病態を安定もしくは向上させるために、または対象の病態が、対象が処置を受けなかった場合と同程度に悪化する可能性を低下させるために、病態の症状、臨床兆候または基礎病理を、軽減すること、阻止することまたは好転させることを含む。「視力を向上させること」は、視野の鋭敏さ、感度および／または範囲を向上させることを含む、処置前に対して見ることができる能力または状態を増強する行為を指す。
抗体
【００９２】
ある特定の態様では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む医薬組成物が、本明細書で提供される。荷電アミノ酸をそのｃ末端に含む重鎖を有する抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体も、本明細書で提供される。
【００９３】
ＩＧＦ－１Ｒと呼ばれる（ＩＧＦ１ＲまたはＩＧＦ－ＩＲとも呼ばれる）インスリン様増殖因子１受容体は、インスリン受容体ＩＲと７０％の相同性を有する、チロシンキナーゼ活性を有する受容体である。ＩＧＦ－１Ｒは、分子量おおよそ３２０ｋＤａの糖タンパク質である。それは、ジスルフィド架橋により連結されている半分の各々が、細胞外α－サブユニットでおよび膜貫通β－サブユニットで構成されている、ヘテロ四量体型受容体である。ＩＧＦ－１Ｒは、ＩＧＦ１およびＩＧＦ２に非常に高い親和性（Ｋｄ　＃１ｎＭ）で結合するが、それと同時に、インスリンには１００分の１～１０００分の１の親和性で結合し得る。逆に、ＩＲは、インスリンに非常に高い親和性で結合するが、ＩＧＦは、インスリン受容体には１００分の１の親和性で結合するに過ぎない。ＩＧＦ－１Ｒのチロシンキナーゼドメインとの間のチロシンキナーゼドメインは、非常に高い配列相同性を有するが、相同性がより低いゾーンが、それぞれ、α－サブユニット上に位置するシステインリッチ領域、およびβ－サブユニットのＣ末端部分に関わる。α－サブユニットに認められる配列の差異は、リガンドの結合ゾーンに位置し、したがって、ＩＧＦ－１Ｒのおよびそれぞれ間のＩＧＦおよびインスリンに対する相対親和性の原点にある。β－サブユニットのＣ末端部分における差異は、２つの受容体のシグナル伝達経路の相違を生じさせる結果となり；ＩＧＦ－１Ｒは、分裂促進効果、分化効果および抗アポトーシス効果を媒介し、その一方で、ＩＲの活性化は、主に、代謝経路レベルでの効果を伴う。
【００９４】
細胞質チロシンキナーゼタンパク質は、受容体の細胞外ドメインへのリガンドの結合により活性化される。そしてまた、キナーゼの活性化は、ＩＲＳ－１、ＩＲＳ－２、ＳｈｃおよびＧｒｂ　１０をはじめとする異なる細胞内基質の刺激を伴う。ＩＧＦ－１Ｒの２つの主要基質は、ＩＲＳおよびＳｈｃであり、これらは、下流の非常に多くのエフェクターの活性化により、この受容体へのＩＧＦの付着に関連する成長および分化効果の大部分を媒介する。それ故、基質の利用可能性は、ＩＧＦ－１Ｒの活性化に関連する最終的な生物学的効果を決定付ける。ＩＲＳ－１が優位である場合、細胞は、増殖および形質転換する傾向がある。Ｓｈｃが優位に立つ場合、細胞は、分化する傾向がある。アポトーシスに対する保護効果に主として関わる経路は、ホスファチジル－イノシトール３－キナーゼ（ＰＩ　３－キナーゼ）経路であるようである。
【００９５】
ある特定の実施形態では、そのような抗体は、ＩＧＦ－１Ｒ結合後に内在化される高い能力を提示する。本明細書で使用される場合、「内在化される」または「内在化した」抗体は、哺乳動物細胞上のＩＧＦ－１Ｒに結合すると細胞によって取り込まれる抗体である（それが細胞に「進入する」ことを意味する）。本明細書で提供されるある特定の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、米国特許第１０，２０２，４５８号において開示されており、この参考特許文献は、それが開示している抗体、抗体配列および関連組成物についてこれにより参照により本明細書に組み込まれる。
【００９６】

ある特定の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、ロニグタマブであるか、またはロニグタマブに由来する（例えば、少なくとも１つのＣＤＲ、例えばＣＤＲＨ３、をロニグタマブと共有する）抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体である。

【００９７】

ある特定の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、下の表に示される、配列番号１のＣＤＲＨ１、配列番号２のＣＤＲＨ２、配列番号３のＣＤＲＨ３、配列番号４のＣＤＲＬ１、配列番号５のＣＤＲＬ２、および配列番号６のＣＤＲＬ３を含む。

【表３２】

CDR	配列	配列番号
CDRH1	GYTFTSYY	1
CDRH2	IWPGDGST	2
CDRH3	ASPMITPNYAMDY	3
CDRL1	QDISKY	4
CDRL2	YTS	5
CDRL3	QQGSTLPYT	6

【００９８】

一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、

【化１】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYY**IHWVRQAPGQGLEWMGW**IWPG**
DGSTKYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFC**ASPMITPNYAMDY**
WGQGTLVTVSS (配列番号7).

のアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号７と少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、１０、９、８、７、６、５、４、３、２または１以下のアミノ酸置換、付加および／または欠失を別にすれば配列番号７と同一である配列を含む。ある特定の実施形態では、アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換である。一部の実施形態では、アミノ酸置換、付加および／または欠失は、重鎖ＣＤＲドメインの外側で起こる。

【００９９】

一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、

【化２】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QDISKY**LNWYQQKPGKAPKLLIY**YTS**RLQSG
VPSRFSGRGSGTDYSLTISSLQPEDFATYFC**QQGSTLPYT**FGGGTKVEIK (配列番号
8).

のアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号８と少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、１０、９、８、７、６、５、４、３、２または１以下のアミノ酸置換、付加および／または欠失を別にすれば配列番号８と同一である配列を含む。ある特定の実施形態では、アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換である。一部の実施形態では、アミノ酸置換、付加および／または欠失は、軽鎖ＣＤＲドメインの外側で起こる。

【０１００】

一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、

【化３】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYY**IHWVRQAPGQGLEWMGW**IWPG**
DGSTKYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFC**ASPMITPNYAMDY**
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(配列番号9).

のアミノ酸配列を含む、重鎖を含む。一部の実施形態では、重鎖は、配列番号９と少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖は、１０、９、８、７、６、５、４、３、２または１以下のアミノ酸置換、付加および／または欠失を別にすれば配列番号９と同一である配列を含む。ある特定の実施形態では、アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換である。一部の実施形態では、アミノ酸置換、付加および／または欠失は、重鎖ＣＤＲドメインの外側で起こる。

【０１０１】

一部の実施形態では、抗体は、そのｃ末端に荷電アミノ酸（例えば、ｃ末端アルギニン、ヒスチジン、リシン、アスパラギン酸またはグルタミン酸）をさらに含む重鎖を含む。一部の実施形態では、荷電アミノ酸は、正荷電アミノ酸（例えば、アルギニン、ヒスチジンまたはリシン）である。一部の実施形態では、荷電アミノ酸は、負荷電アミノ酸（例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸）である。

【０１０２】

一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、

【化４】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYY**IHWVRQAPGQGLEWMGW**IWPG**
DGSTKYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFC**ASPMITPNYAMDY**
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K (配列番号11).

のアミノ酸配列を含む、重鎖を含む。

【０１０３】

一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、

【化５】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYY**IHWVRQAPGQGLEWMGW**IWPG**
DGSTKYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFC**ASPMITPNYAMDY**
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
H (配列番号12).

のアミノ酸配列を含む、重鎖を含む。

【０１０４】

一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、

【化６】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYY**IHWVRQAPGQGLEWMGW**IWPG**
DGSTKYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFC**ASPMITPNYAMDY**
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
R (配列番号13).

のアミノ酸配列を含む、重鎖を含む。

【０１０５】

一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、

【化７】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYY**IHWVRQAPGQGLEWMGW**IWPG**
DGSTKYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFC**ASPMITPNYAMDY**
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
D (配列番号14).

のアミノ酸配列を含む、重鎖を含む。

【０１０６】

一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、

【化８】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYY**IHWVRQAPGQGLEWMGW**IWPG**
DGSTKYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFC**ASPMITPNYAMDY**
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY

【化９】

VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
E (配列番号15).

のアミノ酸配列を含む、重鎖を含む。

【０１０７】

一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、

【化１０】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QDISKY**LNWYQQKPGKAPKLLIY**YTS**RLQSG
VPSRFSGRGSGTDYSLTISSLQPEDFATYFC**QQGSTLPYT**FGGGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号10).

のアミノ酸配列を含む、軽鎖を含む。一部の実施形態では、軽鎖は、配列番号１０と少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖は、１０、９、８、７、６、５、４、３、２または１以下のアミノ酸置換、付加および／または欠失を別にすれば配列番号１０と同一である配列を含む。ある特定の実施形態では、アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換である。一部の実施形態では、アミノ酸置換、付加および／または欠失は、重鎖ＣＤＲドメインの外側で起こる。

【０１０８】

完全長抗体は、組換えＤＮＡ操作手法の使用により調製することができる。そのような操作されたバージョンは、例えば、自然抗体可変領域から、自然抗体のアミノ酸配列内のまたはそれへの挿入、欠失または変化によって、作出されたものを含む。このタイプの特定の例は、１つの抗体からの少なくとも１つのＣＤＲおよび必要に応じて１つまたは複数のフレームワークアミノ酸と、第２の抗体からの可変領域ドメインの残部とを含有する、操作された可変領域ドメインを含む。抗体をコードするＤＮＡは、完全長抗体をコードするＤＮＡの所望の部分を除いて全てを欠失させることにより調製することができる。キメラ化抗体をコードするＤＮＡは、ヒト定常領域を実質的にまたは排他的にコードするＤＮＡと、ヒト以外の哺乳動物の可変領域の配列に実質的にまたは排他的に由来する可変領域をコードするＤＮＡとを再結合させることにより調製することができる。ヒト化抗体をコードするＤＮＡは、対応するヒト抗体領域に実質的にまたは排他的に由来する相補性決定領域（ＣＤＲ）以外の定常領域および可変領域をコードするＤＮＡと、ヒト以外の哺乳動物に実質的にまたは排他的に由来するＣＤＲをコードするＤＮＡとを再結合させることにより調製することができる。

【０１０９】

抗体をコードするＤＮＡ分子の好適な供給源としては、完全長抗体を発現する細胞、例

えば、ハイブリドーマが挙げられる。例えば、抗体の重鎖および／または軽鎖をコードする発現ベクターを発現する宿主細胞から、抗体を単離することができる。

【０１１０】

Ｆａｂ断片を含むがこれに限定されない抗体断片、および／または抗体誘導体も、抗体可変領域および定常領域をコードするＤＮＡのマニピュレーションおよび再発現を含む、組換えＤＮＡ操作手法の使用により、調製することができる。標準的な分子生物学手法を使用して、アミノ酸またはドメインを所望どおりにさらに修飾すること、付加することまたは欠失させることができる。可変領域または定常領域のいずれの変更も、本明細書で使用される場合の用語「可変」および「定常」領域にやはり包含される。一部の事例では、C_H1ドメインの翻訳が鎖間システインで停止するように、C_H1の鎖間システインをコードするコドンの直後に停止コドンを導入することによって抗体断片を生成するために、ＰＣＲが使用される。好適なＰＣＲプライマーを設計するための方法は、当技術分野において周知であり、抗体C_H1ドメインの配列は、容易に入手可能である。一部の実施形態では、停止コドンは、部位特異的変異誘発手法を使用して導入され得る。

【０１１１】

本開示の抗体は、例えばＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤおよびＩｇＥを含む、いずれかの抗体アイソタイプ（「クラス」）、ならびに例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４を含む、そのサブクラスに由来し得る。ある特定の好ましい実施形態では、抗体の重鎖および軽鎖は、ＩｇＧからのものである。抗体の重鎖および／または軽鎖は、マウスＩｇＧまたはヒトＩｇＧからのものであることがある。ある特定の他の好ましい実施形態では、抗体の重鎖および／または軽鎖は、ヒトＩｇＧ１からのものである。さらに他の好ましい実施形態では、抗体の重鎖および／または軽鎖は、ヒトＩｇＧ４からのものである。

【０１１２】

本開示の抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、キメラ抗体、多重特異性抗体、その抗体断片、またはその誘導体であり得る。一部の実施形態では、抗体は、ヒト化抗体である。

【０１１３】

本開示の抗体は、抗体断片、例えば、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、$F(ab')_2$断片、Ｆｖ断片、ダイアボディ、または一本鎖抗体分子であることもある。一部の実施形態では、抗体断片は、Ｆａｂ断片である。

【０１１４】

一部の実施形態では、抗体は、組換え手段により調製、発現、作出または単離され得るヒトモノクローナル抗体、例えば、（ａ）ヒト免疫グロブリン遺伝子またはそれから調製されたハイブリドーマがトランスジェニックまたはトランスクロモソーマルである動物（例えば、マウス）から単離された抗体（下でさらに説明される）、（ｂ）抗体を発現するように形質転換された宿主細胞から、例えばトランスフェクトーマから、単離された抗体、（ｃ）組換え、コンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離された抗体、および（ｄ）ヒト免疫グロブリン遺伝子配列の他のＤＮＡ配列へのスプライシングを伴う任意の他の手段により調製、発現、作出または単離された抗体である。そのような組換えヒト抗体は、ヒト生殖細胞系列および／または非生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する可変および定常領域を有する。しかし、ある特定の実施形態では、そのような組換えヒト抗体は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ変異誘発（または、ヒトＩｇ配列がトランスジェニックである動物が使用される場合、ｉｎ　ｖｉｖｏ体細胞変異誘発）を受けることがあり、したがって、組換え抗体のV_HおよびV_L領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖細胞系列V_HおよびV_L配列に由来し、それらに関連してはいるが、当然ながらｉｎ　ｖｉｖｏでヒト抗体生殖細胞系列レパートリーの中に天然に存在しない可能性がある、配列である。

【０１１５】

一部の実施形態では、抗体は、齧歯動物（例えば、マウス、ラット、ハムスターおよびモルモット）を（１）ヒト血漿もしくは血清からの精製されたＩＧＦ－１Ｒの酵素的消化

から得られるネイティブＩＧＦ－１Ｒ、または（２）真核細胞系もしくは原核細胞系のどちらかにより発現される組換えＩＧＦ－１Ｒもしくはそれに由来する断片のいずれかによって免疫することにより産生され得る、ヒト化および／またはキメラモノクローナル抗体である。他の動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒト免疫グロブリンを発現するトランスジェニックマウス、およびヒトＢリンパ球が移植された重症複合免疫不全（ＳＣＩＤ）マウスを、免疫化に使用することができる。

【０１１６】

ポリクローナルおよびモノクローナル抗体は、病原体に免疫系が応答して免疫グロブリン（Ｉｇ）分子として自然に生成される。ヒト血清中８ｍｇ／ｍｌの濃度で支配的な形式、約１５０ｋＤａ　ＩｇＧ１分子は、２本の同一の約５０ｋＤａ重鎖および２本の同一の約２５ｋＤａ軽鎖で構成されている。

【０１１７】

ハイブリドーマは、免疫動物からのＢリンパ球を骨髄腫細胞と融合させることによる従来の手順により生成することができる。加えて、抗体は、ファージディスプレイシステムにおいてヒトＢリンパ球からの組換え一本鎖ＦｖまたはＦａｂライブラリーをスクリーニングすることにより生成することができる。ヒトＩＧＦ－１Ｒに対するＭＡｂの特異性は、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）、ウェスタンブロット法、または他の免疫化学的手法により試験することができる。

核酸、ベクター、および宿主細胞

【０１１８】

本開示の方法における使用に好適な抗体は、例えば、米国特許第４，８１６，５６７号に記載されているような、組換え法および組成物を使用して産生することができる。一部の実施形態では、本開示の抗体のいずれかをコードするヌクレオチド配列を有する単離された核酸が、提供される。そのような核酸は、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体の、V_L／C_Lを含有するアミノ酸配列、および／またはV_H／C_H１を含有するアミノ酸配列をコードし得る。一部の実施形態では、そのような核酸を含有する１つまたは複数のベクター（例えば、発現ベクター）が、提供される。そのような核酸を含有する宿主細胞も提供され得る。宿主細胞は、（１）抗体のV_L／C_Lを含有するアミノ酸配列と抗体のV_H／C_H１を含有するアミノ酸配列とをコードする核酸を含有するベクター、または（２）抗体のV_L／C_Lを含有するアミノ酸配列をコードする核酸を含有する第１のベクター、および抗体のV_H／C_H１を含有するアミノ酸配列をコードする核酸を含有する第２のベクター、を含有し得る（例えば、これらによって形質導入されている）。一部の実施形態では、宿主細胞は、真核細胞、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞またはリンパ系細胞（例えば、Ｙ０、ＮＳ０、Ｓｐ２０細胞）である。一部の実施形態では、宿主細胞は、Ｅ．ｃｏｌｉなどの細菌である。

【０１１９】

抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を作製する方法が、本明細書で開示される。方法は、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体をコードする核酸を含有する本開示の宿主細胞を、抗体の発現に好適な条件下で培養するステップを含む。一部の実施形態では、抗体は、その後、宿主細胞（または宿主細胞培養培地）から回収される。

【０１２０】

本開示のヒト化抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体の組換え産生のために、抗体をコードする核酸が単離され、宿主細胞におけるさらなるクローニングおよび／または発現のために１つまたは複数のベクターに挿入される。そのような核酸を、従来の手順を使用して（例えば、抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）容易に単離およびシークエンシングすることができる。

【０１２１】

本開示の抗体のいずれかまたはその断片、本明細書に記載されるポリペプチド（抗体を含む）、をコードする核酸配列を含有する好適なベクターは、これらに限定されないが、

クローニングベクターおよび発現ベクターを含む。好適なクローニングベクターは、標準的な手法に従って構築することができ、または当技術分野において利用可能な多数のクローニングベクターから選択することができる。選択されるクローニングベクターは、使用されることが意図された宿主細胞によって異なり得るが、有用なクローニングベクターは、一般に、自己複製する能力があり、特定の制限エンドヌクレアーゼの単一の標的を有し得、および／またはベクターを含有するクローンを選択する際に使用され得るマーカーの遺伝子を保有し得る。好適な例としては、プラスミドおよび細菌ウイルス、例えば、ｐＵＣ１８、ｐＵＣ１９、Ｂｌｕｅｓｃｒｉｐｔ（例えば、ｐＢＳ　ＳＫ＋）およびその誘導体、ｍｐｌ８、ｍｐｌ９、ｐＢＲ３２２、ｐＭＢ９、ＣｏｌＥ１、ｐＣＲ１、ＲＰ４、ファージＤＮＡ、ならびにシャトルベクター、例えば、ｐＳＡ３およびｐＡＴ２８が挙げられる。これらのおよびその他諸々のクローニングベクターは、ＢｉｏＲａｄ、Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ、およびＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎなどの商業ベンダーから入手可能である。

【０１２２】

目的の核酸を含有するベクターを多数の適切な手段のいずれかにより宿主細胞に導入することができ、当該手段には、電気穿孔；塩化カルシウム、塩化ルビジウム、リン酸カルシウム、ＤＥＡＥ－デキストランまたは他の物質を利用する、トランスフェクション；微粒子銃；リポフェクション；および感染（例えば、ベクターが、ワクシニアウイルスなどの感染病原体である場合）が含まれる。導入ベクターまたはポリヌクレオチドの選択は、多くの場合、宿主細胞の特徴に依存することになる。一部の実施形態では、ベクターは、本開示の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体をコードする１つまたは複数のアミノ酸配列を含有する核酸を含有する。

【０１２３】

抗体コードベクターのクローニングまたは発現に好適な宿主細胞は、原核または真核細胞を含む。例えば、本開示の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を、特に、グリコシル化およびＦｃエフェクター機能が必要とされない場合には、細菌において産生することができる。細菌における抗体断片およびポリペプチドの発現について（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉにおける抗体断片の発現を記載している、米国特許第５，６４８，２３７号、同第５，７８９，１９９号および同第５，８４０，５２３号；ならびにCharlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254）。他の実施形態では、本開示の抗体を真核細胞、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞またはリンパ球系細胞（例えば、Ｙ０、ＮＳ０、Ｓｐ２０細胞）において産生することができる（例えば、米国特許出願第１４／２６９，９５０号、米国特許第８，９８１，０７１号、Eur J Biochem. 1991 Jan 1;195(1):235-42）。発現後、抗体を可溶性画分中の細菌細胞ペーストから単離することができ、さらに精製することができる。

医薬組成物および投与

【０１２４】

本開示は、一般に、本明細書で開示される抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む医薬組成物に関する。本明細書で使用される場合、「医薬組成物」（「医薬製剤」とも呼ばれる）という表現は、少なくとも１つの活性成分（例えば、本明細書で開示される抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体）と、少なくとも１つの不活性成分との組合せを意味し、当該不活性成分は、活性成分および／または１つもしくは複数の追加の不活性成分と組み合わせられたとき、ヒトまたは非ヒト動物への治療的投与に好適なものである。

【０１２５】

ある特定の態様では、（ａ）少なくとも７５ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体と；（ｂ）２０～３０ｍＭヒスチジンと；（ｃ）４％～６％Ｄ－ソルビトールとを含む医薬組成物であって、５．５～６．５のｐＨである医薬組成物が、本明細書で提供される。

【０１２６】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも７５ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも１００ｍｇ／ｍｌ、少なく

とも１２５ｍｇ／ｍｌ、少なくとも１５０ｍｇ／ｍｌ、少なくとも１７５ｍｇ／ｍｌ、少なくとも２００ｍｇ／ｍｌ、または少なくとも２５０ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、７５ｍｇ／ｍｌ～３００ｍｇ／ｍｌ、１００ｍｇ／ｍｌ～３００ｍｇ／ｍｌ、または１２５ｍｇ／ｍｌ～２５０ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、約１２５ｍｇ／ｍｌ、約１５０ｍｇ／ｍｌ、約１７５ｍｇ／ｍｌ、約２００ｍｇ／ｍｌ、または約２５０ｍｇ／ｍｌの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含む。

【０１２７】

一部の実施形態では、医薬組成物は、２０～３０ｍＭヒスチジンを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約２０ｍＭ、約２１ｍＭ、約２２ｍＭ、約２３ｍＭ、約２４ｍＭ、約２５ｍＭ、約２６ｍＭ、約２７ｍＭ、約２８ｍＭ、約２９ｍＭまたは約３０ｍＭヒスチジンを含む。

【０１２８】

一部の実施形態では、医薬組成物は、４％～６％Ｄ－ソルビトールを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約４％、５％または６％Ｄ－ソルビトールを含む。

【０１２９】

一部の実施形態では、医薬組成物は、５．５～６．５のｐＨである。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約５．５、約５．６、約５．７、約５．８、約５．９、約６．０、約６．１、約６．２、約６．３、約６．４、または約６．５のｐＨである。

【０１３０】

一部の実施形態では、医薬組成物は、ポリソルベート８０を含まない。一部の実施形態では、医薬組成物は、少量のポリソルベート８０（例えば、０．０５％未満）を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、０．０５％以下のポリソルベート８０を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、０．０２％以下のポリソルベート８０を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、０．０１％以下のポリソルベート８０を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、０．００５％以下のポリソルベート８０を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、０．００２％～０．０５％のポリソルベート８０をさらに含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、約０．００２％、約０．００３％、約０．００４％、約０．００５％、約０．００６％、約０．００７％、約０．００８％、約０．００９％、約０．０１％、約０．０１５％、約０．０２％、約０．０２５％、約０．０３％、約０．０３５％、約０．０４％、約０．０４５％または約０．０５％のポリソルベート８０を含む。

【０１３１】

一部の実施形態では、医薬組成物は、ポロキサマー１８８を含まない。一部の実施形態では、医薬組成物は、少量のポロキサマー１８８（例えば、０．１％未満）を界面活性剤として含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、０．１％以下のポロキサマー１８８を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、０．０５％以下のポロキサマー１８８を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、０．０２％以下のポロキサマー１８８を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、０．０１％以下のポロキサマー１８８を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、０．０１％～０．１％のポロキサマー１８８をさらに含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約０．０１％、約０．０２％、約０．０３％、約０．０４％、約０．０５％、約０．０６％、約０．０７％、約０．０８％、約０．０９％または約０．１％のポロキサマー１８８を含む。

【０１３２】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、高レベルの安定性を示す。用語「安定している」は、医薬組成物に関して本明細書で使用される場合、医薬組成物中の抗体が、定義された期間の保管後、構造および／または機能および／または生物活性の許容可能な程度を保持することを意味する。組成物は、定義された期間の保管後、それに含有されている抗体がその構造および／または機能および／または生物活性の１００％をたとえ維持していなくても、安定していることがある。ある特定の状況下では、定義

された期間の保管後の抗体の構造および／または機能および／または生物活性の約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％または約９９％の維持は、「安定している」と見なされ得る。

【０１３３】

安定性は、とりわけ、定義された期間の所与の温度での保管後に組成物中に残存するネイティブ抗体のパーセンテージを決定することにより、測定され得る。ネイティブ抗体のパーセンテージは、とりわけ、サイズ排除クロマトグラフィー（例えば、サイズ排除高速液体クロマトグラフィー［ＳＥ－ＨＰＬＣ］）により、決定され得る。「安定性の許容可能な程度」は、この句が本明細書で使用される場合、単量体形態の抗体の少なくとも９０％が、定義された期間の所与の温度での保管後に組成物において検出され得ることを意味する。ある特定の実施形態では、単量体形態の抗体の少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％が、定義された期間の所与の温度での保管後に組成物において検出され得る。その後に安定性が測定される、定義された期間は、少なくとも１ヵ月、少なくとも２ヵ月、少なくとも３ヵ月、少なくとも４ヵ月、少なくとも５ヵ月、少なくとも６ヵ月、少なくとも７ヵ月、少なくとも８ヵ月、少なくとも９ヵ月、少なくとも１０ヵ月、少なくとも１１ヵ月、少なくとも１２ヵ月、少なくとも１８ヵ月、少なくとも２４ヵ月、またはそれを超える期間であり得る。安定性を評価するとき、医薬組成物が保管され得る温度は、約－８０℃～約４５℃の任意の温度であり得、例えば、約－３０℃、約－２０℃、約０℃、約５℃、約２５℃または約４５℃での保管であり得る。例えば、医薬組成物は、５℃での３ヵ月の保管後に、単量体抗体の約９０％、９５％、９６％または９７％より多くがＳＥ－ＨＰＬＣにより検出された場合、安定していると見なされ得る。医薬組成物はまた、５℃での６ヵ月の保管後に、単量体抗体の約９０％、９５％、９６％または９７％より多くがＳＥ－ＨＰＬＣにより検出された場合、安定していると見なされ得る。医薬組成物はまた、５℃での９ヵ月の保管後に、単量体抗体の約９０％、９５％、９６％または９７％より多くがＳＥ－ＨＰＬＣにより検出された場合、安定していると見なされ得る。医薬組成物はまた、２５℃での３ヵ月の保管後に、単量体抗体の約９０％、９５％、９６％または９７％より多くがＳＥ－ＨＰＬＣにより検出された場合、安定していると見なされ得る。医薬組成物はまた、２５℃での６ヵ月の保管後に、単量体抗体の約９０％、９５％、９６％または９７％より多くがＳＥ－ＨＰＬＣにより検出された場合、安定していると見なされ得る。医薬組成物はまた、２５℃での９ヵ月の保管後に、単量体抗体の約９０％、９５％、９６％または９７％より多くがＳＥ－ＨＰＬＣにより検出された場合、安定していると見なされ得る。

【０１３４】

本明細書で開示される医薬組成物の安定性を評価するために、他の方法、例えば、温度安定性を決定するために示差走査熱量測定（ＤＳＣ）、機械的安定性を決定するために制御撹拌、および溶液濁度を決定するために約３５０ｎｍまたは約４０５ｎｍでの吸光度などを、使用することができる。例えば、本明細書で開示される医薬組成物は、約５℃～約２５℃での６ヵ月またはそれを超える月数の保管後に、組成物のOD_{405}の、ｔ＝０での組成物のOD_{405}からの変化が、約０．０５未満（例えば、０．０４、０．０３、０．０２、０．０１、またはそれ未満）であった場合、安定していると考えられ得る。

【０１３５】

抗体の生物活性および／またはその標的に対する結合親和性を測定することにより、安定性を評価することもできる。例えば、本明細書で開示される組成物は、定義された期間（例えば、１～１２ヵ月）の、例えば５℃、２５℃、４５℃などでの、保管後に、組成物中に含有されている抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、ＩＧＦ－１Ｒに、前記保管の前の抗体の結合親和性の少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、またはそれより高い親和性で結合した場合、安定していると見なされ得る。組成物中の抗体の安定性を評価するための追加の方法は、下で提示される実施例で実証される。

【０１３６】

ある特定の実施形態では、－２０℃および２～８℃で１２週間後、本明細書で提供され

る医薬組成物は、目視評価とＳＥＣ－ＨＰＬＣの両方により確認して、低凝集の点から非常に良好な安定性を提示し続ける。ＳＥＣ－ＨＰＬＣからのデータは、両方の温度の同等の実施でＴ０～Ｔ１２ｗに高分子量種（ＨＭＷＳ）の感知可能な増加を明示しない。ＣＥＸ－ＨＰＬＣ解析は、組成物が、－２０℃および２～８℃で１２週間後に、良好な化学的安定性を示すことを明示する。ＣＥＸ－ＨＰＬＣデータから、主要種％のほうがわずかに高い値が、２～８℃で保った試料について認められる。これは、－２０℃での試料が経験する凍結融解サイクルが、凝集には影響を与えないが分子の化学的安定性にとって有害であることを示す。化学的安定性の向上は、ソルビトールを等張性調整剤として含有し、ＰＳ８０が添加されない、製剤３ａから得られる（実施例１において、２～８℃と－２０℃の両方で見られる）。

【０１３７】

ＤＬＳ測定は、粒径Z_Dが両方の温度で１２週間後に事実上不変であることを明示する。ＰＤＩ値は、時点とともに値を増加させる傾向を示すが、全ての組成物は、１２週間後に単分散のままである。

【０１３８】

一部の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも８週間、少なくとも９週間、少なくとも１０週間、少なくとも１１週間、少なくとも１２週間、少なくとも１３週間、少なくとも１４週間、少なくとも１５週間、または少なくとも１６週間、安定している。一部の実施形態では、医薬組成物は、－２０℃～８℃の温度で安定している。

【０１３９】

流体形態の場合、本明細書で提供される医薬組成物は、ある特定の実施形態では、低から中レベルの粘度を示し得る。「粘度」は、本明細書で使用される場合、「動粘度」または「絶対粘度」であり得る。「動粘度」は、重力の影響下での流体の抵抗流動の測定量である。等体積の２つの流体を同一の毛細管粘度計に入れ、重力によって流れさせたとき、粘性流体は、粘性の低い流体より、毛細管を通って流れるのに時間がかかる。例えば、ある流体がその流れを完了するのに２００秒かかり、別の流体が４００秒かかった場合、第２の流体は、動的粘度尺度で第１の流体の２倍の粘性である。「絶対粘度」は、動的または単純粘度と呼ばれることもあり、動粘度と流体密度の積である（絶対粘度＝動的粘度×密度）。動粘度の大きさは、L^2／Ｔであり、ここでのＬは長さであり、Ｔは時間である。一般的に、動粘度は、センチストークス（ｃＳｔ）で表される。動粘度の国際単位系（ＳＩ）単位は、mm^2／ｓであり、これが１ｃＳｔである。絶対粘度は、センチポアズ（ｃＰ）の単位で表される。絶対粘度のＳＩ単位は、ミリパスカル・秒（ｍＰａ・ｓ）であり、この場合、１ｃＰ＝１ｍＰａ・ｓである。

【０１４０】

本明細書で使用される場合、低レベルの粘度は、本明細書で開示される医薬組成物に関して、約２０センチポアズ（ｃＰ）未満の絶対粘度を示すものとする。例えば、本明細書で開示される医薬組成物は、標準的な粘度測定手法を使用して測定したとき、組成物が、２１℃で約１９ｃＰ、約１８ｃＰ、約１７ｃＰ、約１６ｃＰ、約１５ｃＰ、約１４ｃＰ、約１３ｃＰ、約１２ｃＰ、約１１ｃＰ、約１０ｃＰ、約９ｃＰ、約８ｃＰ、約７ｃＰ、約６ｃＰ、約５ｃＰ、約４ｃＰ、またはそれ未満の絶対粘度を示した場合、「低粘度」を有すると見なされることになる。本明細書で使用される場合、中レベルの粘度は、本明細書で開示される医薬組成物に関して、２１℃で約３０ｃＰ～約２０ｃＰの間の絶対粘度を示すものとする。例えば、本明細書で開示される医薬組成物は、標準的な粘度測定手法を使用して測定したとき、組成物が、２１℃で約３０ｃＰ、約２９ｃＰ、約２８ｃＰ、約２７ｃＰ、約２６ｃＰ、約２５ｃＰ、約２４ｃＰ、約２３ｃＰ、約２２ｃＰ、約２１ｃＰ、または約２０ｃＰの絶対粘度を示した場合、「中粘度」を有すると見なされることになる。

【０１４１】

一部の実施形態では、医薬組成物の重量オスモル濃度は、２５０～４００ｍＯｓｍ／ｋｇの生理的重量オスモル濃度範囲内である。一部の実施形態では、医薬組成物の粘度は、２１℃で３０ｃＰ以下である。一部の実施形態では、医薬組成物の粘度は、２１℃で１５

ｃＰ以下である。一部の実施形態では、医薬組成物の粘度は、２１℃で約１０ｃＰ、約１１ｃＰ、約１２ｃＰ、約１３ｃＰ、約１４ｃＰ、約１５ｃＰ、約１６ｃＰ、約１７ｃＰ、約１８ｃＰ、約１９ｃＰ、約２０ｃＰ、約２１ｃＰ、約２２ｃＰ、約２３ｃＰ、約２４ｃＰ、約２５ｃＰ、約２６ｃＰ、約２７ｃＰ、約２８ｃＰ、約２９ｃＰ、または約３０ｃＰである。

注射器

【０１４２】

ある特定の態様では、本開示は、本明細書で開示される医薬組成物を含む注射器に関する。一部の実施形態では、注射器は、２ｍｌ以下の送達体積を含む。一部の実施形態では、注射器は、２４Ｇ（例えば、２５Ｇ、２７Ｇ）以下のサイズの針を具備する。一部の実施形態では、注射器は、自動式の再使用可能な固定用量ペンである。一部の実施形態では、注射器は、自動式の再使用可能な可変用量ペンである。一部の実施形態では、注射器は、自動式の使い捨ての固定用量自己注射器である。

【０１４３】

一部の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、薬および他の治療用組成物の保管に好適な任意の容器内に収容され得る。例えば、医薬組成物は、定義された体積を有する密封され滅菌されたプラスチック製またはガラス製の容器、例えば、バイアル、アンプル、シリンジ、カートリッジまたはビンの中に収容され得る。例えば、透明および不透明（例えば、琥珀色）のガラス製またはプラスチック製バイアルを含む、異なるタイプのバイアルを、本明細書で提供される組成物を収容するために使用することができる。同様に、任意のタイプのシリンジを、本明細書で開示される医薬組成物を収容および／または投与するために使用することができる。

【０１４４】

本明細書で提供される医薬組成物は、「通常タングステン」シリンジまたは「低タングステン」シリンジ内に収容され得る。当業者には理解されるように、ガラス製シリンジを作製するプロセスは、一般に、高温タングステン棒の使用を伴い、このタングステン棒は、ガラスに穴を開け、それによって、液体をシリンジから抜き取り排出することができる穴を作る役割を果たす。このプロセスは、シリンジの内面に微量のタングステンの堆積をもたらす。後続の洗浄および他の処理ステップを使用して、シリンジ内のタングステンの量を低減させることができる。本明細書で使用される場合、用語「通常タングステン」は、シリンジが、５００十億分率（ｐｐｂ）を超えるタングステンを含有することを意味する。用語「低タングステン」は、シリンジが、５００ｐｐｂ未満のタングステンを含有することを意味する。例えば、低タングステンシリンジは、約４９０、４８０、４７０、４６０、４５０、４４０、４３０、４２０、４１０、３９０、３５０、３００、２５０、２００、１５０、１００、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、１０ｐｐｂ未満のまたはそれより少ないタングステンを含有し得る。

【０１４５】

本明細書で提供される医薬組成物は、プラスチック製シリンジ内に収容され得る。この１０年間、医薬用タンパク質およびペプチド医薬品は、充填済みプラスチック製シリンジによる使用が是認されている。例えば、医薬組成物は、Ｄａｉｋｙｏ　Ｃｒｙｓｔａｌ　Ｚｅｎｉｔｈ（ＣＺ）シリンジ（株式会社大協精工、東京）に収容され得る。

【０１４６】

シリンジに使用されるゴム製プランジャー、およびバイアルの開口部を閉じるために使用されるゴム製ストッパーは、シリンジもしくはバイアルの医療用内容物の夾雑を防止するためにおよび／またはそれらの安定性を保つために、コーティングされ得る。したがって、本明細書で提供される医薬組成物は、ある特定の実施形態によれば、コーティングされたプランジャーを含むシリンジ内に、またはコーティングされたゴム製ストッパーによって密封されるバイアル内に、収容され得る。例えば、プランジャーまたはストッパーは、フルオロカーボン薄膜でコーティングされ得る。本明細書で開示される医薬組成物を収容するバイアルおよびシリンジとの使用に好適なコーティングされたストッパーおよび／

またはプランジャーの例は、例えば、米国特許第４，９９７，４２３号；同第５，９０８，６８６号；同第６，２８６，６９９号；同第６，６４５，６３５号；および同第７，２２６，５５４号において触れられており、これらの参考特許文献の内容は、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書で開示される方法において使用され得る特定の例示的なコーティングされたゴム製ストッパーおよびプランジャーは、商品名「ＦｌｕｒｏＴｅｃ（登録商標）」で市販されており、Ｗｅｓｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｉｎｃ．（Ｌｉｏｎｖｉｌｌｅ、Ｐａ．）から入手可能である。

【０１４７】

ある特定の実施形態では、医薬組成物を、患者に、注射（例えば、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、眼窩下、硝子体内、眼内、結膜下、球後、眼球周囲および／または髄腔内注射）などの非経口経路により投与することができる。非常に多くの再使用可能なペンおよび／または自己注射器送達デバイスを、本明細書で開示される医薬組成物を皮下送達するために使用することができる。例としては、ほんの少し例を挙げると、ＡＵＴＯＰＥＮ（商標）（Ｏｗｅｎ　Ｍｕｍｆｏｒｄ，Ｉｎｃ．、Ｗｏｏｄｓｔｏｃｋ、ＵＫ）、ＤＩＳＥＴＲＯＮＩＣ（商標）ペン（Ｄｉｓｅｔｒｏｎｉｃ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｂｅｒｇｄｏｒｆ、Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）、ＨＵＭＡＬＯＧ　ＭＩＸ　７５／２５（商標）ペン、ＨＵＭＡＬＯＧ（商標）ペン、ＨＵＭＡＬＩＮ　７０／３０（商標）ペン（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ　ａｎｄ　Ｃｏ．、Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ、Ｉｎｄ．）、ＮＯＶＯＰＥＮ（商標）Ｉ、ＩＩおよびＩＩＩ（Ｎｏｖｏ　Ｎｏｒｄｉｓｋ、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｄｅｎｍａｒｋ）、ＮＯＶＯＰＥＮ　ＪＵＮＩＯＲ（商標）（Ｎｏｖｏ　Ｎｏｒｄｉｓｋ、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｄｅｎｍａｒｋ）、ＢＤ（商標）ペン（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ、Ｆｒａｎｋｌｉｎ　Ｌａｋｅｓ、Ｎ．Ｊ．）、ＯＰＴＩＰＥＮ（商標）、ＯＰＴＩＰＥＮ　ＰＲＯ（商標）、ＯＰＴＩＰＥＮ　ＳＴＡＲＬＥＴ（商標）、およびＯＰＴＩＣＬＩＫ（商標）（ｓａｎｏｆｉ－ａｖｅｎｔｉｓ、Ｆｒａｎｋｆｕｒｔ、Ｇｅｒｍａｎｙ）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で開示される医薬組成物の皮下送達に適用される使い捨てペンおよび／または自己注射器送達デバイスの例としては、ほんの少し例を挙げると、ＳＯＬＯＳＴＡＲ（商標）ペン（ｓａｎｏｆｉ－ａｖｅｎｔｉｓ）、ＦＬＥＸＰＥＮ（商標）（Ｎｏｖｏ　Ｎｏｒｄｉｓｋ）、およびＫＷＩＫＰＥＮ（商標）（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）、ＳＵＲＥＣＬＩＣＫ（商標）Ａｕｔｏｉｎｊｅｃｔｏｒ（Ａｍｇｅｎ、Ｔｈｏｕｓａｎｄ　Ｏａｋｓ、Ｃａｌｉｆ．）、ＰＥＮＬＥＴ（商標）（Ｈａｓｅｌｍｅｉｅｒ、Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、ＥＰＩＰＥＮ（Ｄｅｙ、Ｌ．Ｐ．）、およびＨＵＭＩＲＡ（商標）Ｐｅｎ（Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｓ、Ａｂｂｏｔｔ　Ｐａｒｋ、Ｉｌｌ．）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４８】

本明細書で開示される医薬組成物を送達するためのＷｅｓｔ　ＳｅｌｆＤｏｓｅおよびＳｍａｒｔＤｏｓｅ注射システムの使用も、本明細書に包含される。本明細書で開示される医薬組成物を送達するためのマイクロインフューザーの使用も、本明細書に包含される。本明細書で使用される場合、用語「マイクロインフューザー」は、大量（例えば、最大約２．５ｍＬまたはそれを超える）の治療用組成物を長時間（例えば、約１０、１５、２０、２５、３０分またはそれより長い分数）かけてゆっくりと投与するように設計された皮下送達デバイスを意味する。例えば、米国特許第６，６２９，９４９号；同第６，６５９，９８２号、およびMeehan et al., J. Controlled Release 46:107-116 (1996)を参照されたい。

処置方法

【０１４９】

ある特定の態様では、本開示は、ＩＧＦ－１Ｒに関連する疾患または障害を予防する、それが発症するリスクを低下させる、またはそれを処置する方法であって、本明細書で開示される医薬組成物および／または抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を投与するステップを含む方法に関する。本開示は、ＩＧＦ－１Ｒ関連疾患および障害を予防する、それが発症するリスクを低下させる、またはそれを処置する方法であって、本明細書で開示される抗ＩＧＦ－１

Ｒ抗体を投与するステップを含む方法にも、一般に関する。本開示は、ＩＧＦ－１Ｒ関連疾患および障害を予防する、それが発症するリスクを低下させる、またはそれを処置する方法であって、本明細書で開示される注射器を使用して医薬組成物を投与するステップを含む方法にも、一般に関する。一部の実施形態では、疾患または障害は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）である。

【０１５０】

一部の実施形態では、疾患または障害は、脳卒中、先端巨大症、糖尿病性腎症（糖尿病性腎疾患）、特発性肺線維症、間質性肺疾患、肥満、２型糖尿病、若年性特発性関節炎（ＪＩＡ）、汎発性皮膚全身性強皮症、シェーグレン症候群石灰沈着および血管炎、悪液質およびサルコペニア、糖尿病黄斑浮腫、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患（ＰＡＤ）、心筋梗塞および発作、糖尿病性足および皮膚病変、関節リウマチ、神経線維腫症１型、神経線維腫症２型、多発性嚢胞腎、多発性肝嚢胞、多嚢胞性卵巣症候群、アルツハイマー病、認知低下、認知症、うつ状態および不安、喘息、老化、甲状腺眼症、特発性眼窩炎、ヒト２型脂肪異栄養症および関連心筋症、常染色体優性多発性嚢胞腎（ＡＤＰＫＤ）、ＮＡＳＨ、グレーブス病、および／または橋本甲状腺炎である。

【０１５１】

一部の実施形態では、疾患または障害は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）である。甲状腺眼症（ＴＥＤ）、グレーブス眼症または眼窩症（ＧＯ）、甲状腺毒性眼球突出症、甲状腺異常性眼症、およびいくつかの他の用語としても公知の、甲状腺関連眼症（ＴＡＯ）は、甲状腺機能障害に関連する眼窩疾患である。ＴＥＤは、２つのタイプに分けられる。典型的には１～３年続く活動性ＴＥＤは、眼窩の軟部組織における継続的自己免疫／炎症反応を特徴とする。活動性ＴＥＤは、眼軟部組織の拡大およびリモデリングの原因となる。活動性ＴＥＤの自己免疫／炎症反応は、自然に解消され、病態は、非活動性ＴＥＤへと推移する。非活動性ＴＡＯは、活動性ＴＥＤの長期／永続的後遺症を記載するために使用される用語である。ＴＥＤの原因は、不明である。ＴＥＤは、典型的にグレーブス甲状腺機能亢進症に関連するが、甲状腺に発症し、眼窩および末梢組織の病変、稀に、脛骨前皮膚の病変（脛骨前粘液水腫）または指の病変（甲状腺ばち指）を生じさせる、他の自己免疫性病態の一部として起こることもある。ＴＥＤは、眼窩および眼周囲の軟部組織が、主として、眼および視覚に対する二次的な影響を受ける、自己免疫性眼窩症である。ＴＥＤでは、眼窩軟部組織、主として、眼筋および脂肪の炎症および拡大の結果として、眼が、それらの窪みから前方に押し出され（突き出る）、これは眼球突出または眼球突出症と呼ばれる現象である。ＴＥＤのほとんどの症例は、視力喪失に至らないが、この病態は、視力を脅かす兎眼性角膜症、厄介な複視（ｄｉｐｌｏｐｉａ）（複視（ｄｏｕｂｌｅ　ｖｉｓｉｏｎ））、および圧迫性甲状腺性視神経症を引き起こし得る。ＴＥＤは、甲状腺機能低下症の全身合併症に先行すること、それと同時に起こること、またはその後に続くことがある。ＴＥＤの眼症状発現は、上眼瞼後退、眼瞼遅滞、腫脹、発赤（紅斑）、結膜炎、および眼球膨張（眼球突出症または眼球突出）、結膜浮腫、眼窩周囲浮腫、ならびに有意な機能的、社会的および審美的帰結を伴う眼球運動の変容を含む。眼球突出および眼の充血をはじめとする、ＴＥＤの兆候および症状の多くは、眼窩脂肪組織および眼周囲の筋肉の拡大の結果として生じる。脂肪組織体積は、一つには眼窩脂肪内の新たな脂肪細胞発生（脂肪生成）のせいで、増加する。眼外筋線維間の眼窩脂肪組織および筋周膜結合組織内への親水性グリコサミノグリカン、主としてヒアルロン酸、の蓄積は、脂肪区画をさらに拡大し、眼外筋体を増大させる。ヒアルロン酸は、眼窩脂肪および眼外筋内に存在する線維芽細胞により産生され、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでのその合成は、ＩＬ－１ベータ、インターフェロン－ガンマ、血小板由来増殖因子、甲状腺刺激ホルモン（ＴＳＨ）およびインスリン様増殖因子Ｉ（ＩＧＦ－Ｉ）をはじめとする、いくつかのサイトカインおよび増殖因子により、刺激される。

【０１５２】

インスリン様増殖因子Ｉ受容体（ＩＧＦ－ＩＲ）を活性化する抗体も、活動性ＴＥＤにおいて検出されおり、活動性ＴＥＤに関与している。いずれかの理論に拘束されるもので

はないが、ＴＳＨＲおよびＩＧＦ－ＩＲは、眼窩線維芽細胞において物理的および機能的複合体を形成すると考えられ、ＩＧＦ－ＩＲの遮断は、ＩＧＦ－１依存性シグナル伝達とＴＳＨ依存性シグナル伝達の両方を減弱するようであると考えられる。抗体アンタゴニストを使用するＩＧＦ－ＩＲの遮断は、ＴＳＨＲ依存性シグナル伝達とＩＧＦ－Ｉ依存性シグナル伝達の両方を低減させること、したがって、どちらかの受容体に対してアゴニストとして作用する自己抗体の病理学的活性を妨げることができることが、示唆されている。

【０１５３】

ＩＧＦ－ＩＲは、多くの細胞型の増殖および代謝機能の調節に関与する広範に発現されるヘテロ四量体タンパク質である。それは、２つのサブユニットを含むチロシンキナーゼ受容体である。ＩＧＦ－ＩＲアルファは、リガンド結合ドメインを含有し、その一方で、ＩＧＦ－ＩＲベータは、シグナル伝達に関与し、チロシンリン酸化部位を含有する。

【０１５４】

甲状腺眼症（ＴＥＤ）は、眼の背後の筋肉および脂肪組織の炎症が、眼球突出、複視、発赤、疼痛および腫脹をもたらし、ひいては、光過敏症、霧視、および重篤症例では、失明につながる、グレーブス病の患者に起こる衰弱性自己免疫障害である。ＴＥＤの機序の基盤は、眼窩組織炎症および拡大を引き起こす眼窩線維芽細胞における甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）およびインスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ－１Ｒ）シグナル伝達の自己抗体媒介刺激間の複雑な相互作用を伴う。現行の治療は、コルチコステロイドおよびテプロツムマブ、ならびに視力喪失を防止するための外科的介入を含む。ロニグタマブは、迅速かつ効率的な受容体内在化を誘導する、ＩＧＦ－１Ｒに対して向けられる高親和性（K_D＜５０ｐＭ）モノクローナル抗体である。ロニグタマブは、ＴＥＤの潜在的処置として開発中である。ロニグタマブの臨床開発を支援するために、ヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）の表面のＩＧＦ－１ＲへのロニグタマブのＦａｂ結合をモニターするための多色フローサイトメトリーアッセイが、開発された。

【０１５５】

ロニグタマブは、ＩＧＦ－１Ｒに対するヒト化モノクローナル抗体である。ロニグタマブは、ＩＧＦ－１Ｒへの高い親和性および特異性を有する。具体的には、ロニグタマブは、ＩＧＦ－１Ｒに対してピコモル濃度の親和性を有する。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブは、ＩＧＦ－１Ｒの結合エピトープへの約３０ｐＭのk_Dを有する。ロニグタマブは、ＩＧＦ－１Ｒに結合すると、受容体内在化を誘導し、その結果、ＩＧＦ－１Ｒからのシグナルが遮断され、それに起因してロニグタマブの治療効果が生じ得る。ＩＧＦ－１Ｒ内在化は、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与後数分以内に起こり得る。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与後約１時間で、ロニグタマブの治療有効血清中濃度に達し得る。

【０１５６】

ロニグタマブは、特有かつ有益な薬理学的特性を有する。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与は、約７０％より高度なＩＧＦ－１Ｒ内在化を誘導する。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与は、約８０％より高度なＩＧＦ－１Ｒ内在化を誘導する。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与は、約８５％より高度なＩＧＦ－１Ｒ内在化を誘導する。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与は、約９０％より高度なＩＧＦ－１Ｒ内在化を誘導する。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与は、約９５％より高度なＩＧＦ－１Ｒ内在化を誘導する。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与は、約９７％より高度なＩＧＦ－１Ｒ内在化を誘導する。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与は、約９９％より高度なＩＧＦ－１Ｒ内在化を誘導する。

【０１５７】

本明細書で提供される組成物および方法のある特定の実施形態では、医薬組成物は、皮下投与用に製剤化される。一部の実施形態では、医薬組成物は、皮下投与される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、筋肉内投与用に製剤化される。ある特定の実施形態で

は、医薬組成物は、筋肉内投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、眼窩下、硝子体内、眼内、結膜下、球後、眼球周囲および／または髄腔内投与用に製剤化される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、眼窩下、硝子体内、眼内、結膜下、球後、眼球周囲および／または髄腔内注射により投与される。

【０１５８】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、３ｍｌ、２．５ｍｌ、２ｍｌ、１．５ｍｌまたは１ｍｌ以下の送達体積で投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、２ｍｌ以下の送達体積で投与される。

【０１５９】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、２４Ｇ、２５Ｇまたは２７Ｇ以下のサイズの針によって投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、２４Ｇ針、２５Ｇ針または２７Ｇ針で投与される。

【０１６０】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、１４Ｎ、１３Ｎ、１２Ｎ、１１Ｎ、１０Ｎ、９Ｎ、８Ｎ、７Ｎまたは６Ｎ以下の射出力で投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、１２Ｎ以下の射出力で投与される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約４Ｎ、約５Ｎ、約６Ｎ、約７Ｎ、約８Ｎ、約９Ｎ、約１０Ｎ、約１１Ｎ、または約１２Ｎの射出力で投与される。

【０１６１】

一部の実施形態では、方法は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）の重症度を低下させる。一部の実施形態では、方法は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）を有する対象の眼における眼球突出を低減させる。一部の実施形態では、眼球突出は、少なくとも２ｍｍ低減される。一部の実施形態では、眼球突出は、少なくとも３ｍｍ低減される。一部の実施形態では、眼球突出は、少なくとも４ｍｍ低減される。

【０１６２】

一部の実施形態では、方法は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）の臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）を低下させる。一部の実施形態では、臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）は、少なくとも２ポイント低下される。一部の実施形態では、臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）は、一（１）に低下される。一部の実施形態では、対象の臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）は、ゼロ（０）に低下される。一部の実施形態では、方法は、対象の生活の質を向上させる。一部の実施形態では、生活の質は、グレーブス眼症の生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）評価により測定される。一部の実施形態では、生活の質は、視覚機能またはその外観下位尺度により測定される。一部の実施形態では、生活の質は、グレーブス眼窩症に関する欧州グループ（ＥＵＧＯＧＯ）ガイドラインにより測定される。一部の実施形態では、方法は、複視の重症度を低下させる。一部の実施形態では、複視は、恒常的な複視である。一部の実施形態では、複視は、非恒常的な複視である。一部の実施形態では、複視は、断続的な複視である。

【０１６３】

ある特定の態様では、本発明は、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与の方法を提供する。それらの医薬組成物を、甲状腺眼症（ＴＥＤ）を患っている患者に投与することができる。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、静脈内投与され得る。本発明の方法は、最大約３．０ｍｇ／ｋｇのロニグタマブを含む医薬組成物の患者への静脈内注入を提供する。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、約０．１、０．３、１．０または３．０ｍｇ／ｋｇのロニグタマブを含む医薬組成物の静脈内注入としての投与を提供する。本発明は、静脈内注入が、約１５分～約１２０分の期間にわたって行われ得ることを、さらに提供する。ある特定の好ましい実施形態では、静脈内注入は、約６０分の間、行われる。

【０１６４】

ある特定の態様では、本発明は、ロニグタマブを含む医薬組成物の皮下注射としての投与を提供する。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、最大約２５０ｍｇのロニグタマブの皮下投与を提供する。ある特定の実施形態では、皮下投与用の医薬組成物は、約２

０ｍｇ、４０ｍｇ、１２５ｍｇまたは２５０ｍｇのロニグタマブを含む。皮下投与用の医薬組成物は、約０．５ｍＬ～約３ｍＬの体積を有し得る。好ましい実施形態では、投与される体積は、最大約２ｍＬである。有益なことに、皮下投与は、耐容量以内で行われるので、医薬組成物を外来患者環境で投与することができるだろう、または本発明の医薬組成物を患者が自己投与することができるだろう。これは、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与のための適便かつ効率的な方法につながる。特に、医薬組成物の皮下投与は、医薬組成物の投与の容易さのため、静脈内投与と比較して有益である。

【０１６５】

本発明のある特定の実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与は、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体による最大ＩＧＦ－１Ｒ受容体占有率をもたらす。ＩＧＦ－１Ｒのこの最大占有率を、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与後にいつでも達成することができる。ある特定の実施形態では、これは、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与後、約１２時間後に達成される。投与される医薬組成物は、約１００ｍｇ～約３００ｍｇのロニグタマブを含み得る。好ましい実施形態では、医薬組成物は、約１２５ｍｇまたは約２５０ｍｇのロニグタマブを含み得る。注目すべきことに、最大ＩＧＦ－１Ｒ受容体占有率は、単回投与後に最大数ヵ月、維持され得る。好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物の単回投与後に少なくとも約４週間維持されるＩＧＦ－１Ｒ受容体占有率。ロニグタマブを含む医薬組成物の単回皮下注射または静脈内注入後、最大受容体占有レベルが維持され得る。

【０１６６】

ＩＧＦ－１Ｒ占有率のための以前から公知である抗体である、テプロツムマブは、向上した有効性を有するために２００μｇ／ｍＬの濃度で維持された。ロニグタマブは、テプロツムマブと比較しておおよそ７５倍の効力があり、ロニグタマブの治療活性を維持するために必要な当量血清中濃度は、およそ３μｇ／ｍＬであると予測される。ある特定の態様では、最大ＩＧＦ－１Ｒ受容体内在化に必要とされる血清中濃度は、おおよそ約３μｇ／ｍＬのロニグタマブ濃度である。したがって、ロニグタマブの治療有効血清中濃度は、少なくとも約１μｇ／ｍＬである。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブの治療有効血清中濃度は、少なくとも約３μｇ／ｍＬである。重要なこととして、本発明の医薬組成物は、患者にロニグタマブの治療有効血清中濃度を提供する。

【０１６７】

本発明のある特定の態様では、患者に投与されるロニグタマブを含む医薬組成物は、安全であり、忍容される。さらに、本発明の医薬組成物には有害事象がほとんどない。

【０１６８】

ある特定の態様では、本発明は、甲状腺眼症（ＴＥＤ）の処置の方法であって、約１０ｍｇ～約５００ｍｇのロニグタマブを含む医薬組成物を皮下投与するステップを含む方法を提供する。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約２０ｍｇのロニグタマブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約４０ｍｇのロニグタマブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約１２５ｍｇのロニグタマブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約２５０ｍｇのロニグタマブを含む。

【０１６９】

ある特定の実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、週１回、投与される。ある特定の実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、週２回、投与される。ある特定の実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、週３回、投与される。ある特定の実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、１日おきに、すなわち、２日に１回、投与される。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、二（２）週間に１回、投与される。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、三（３）週間に１回、投与される。ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、四（４）週間に１回、投与される。ある特定の実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、五（５）週間に１回、投与される。ある特定の実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、六（６）週間に１回、投与される。

【０１７０】
ある特定の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、１日目および１４日目に投与される。他の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、１日目および２１日目に投与される。他の好ましい実施形態では、ロニグタマブを含む医薬組成物は、１日目および２８日目に投与される。
【実施例】
【０１７１】
（実施例１）
抗ヒトＩＧＦ－１Ｒ　ｍＡｂのプレフォーミュレーション開発
有効活性成分（ＡＰＩ）の濃度が２０ｍｇ／ｍＬで原薬のものより高い、１２５ｍｇ／ｍＬの高用量の抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体のための医薬品製剤を調製した。賦形剤の組成は、２０ｍｇ／ｍＬ製剤と１２５ｍｇ／ｍＬ製剤の両方で同じままである。
【０１７２】
抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を等張、無菌溶液中で製剤化し、これを、ＩＶおよびＳＣ投与による送達を可能にするために、２０ｍｇ／ｍＬおよび１２５ｍｇ／ｍＬである２つの濃度で、製造する。医薬品の組成は、両方の製品製剤において原薬のものと同じである。医薬品を単回用量、脱パイロジェン処理済み１型ガラス製バイアルに入れて提供する。
【０１７３】
プロセス１原薬は、２５ｍＭヒスチジン、６％スクロースを含有するｐＨ６．０の製剤緩衝液中２０ｍｇ／ｍＬで製造した。２０ｍｇ／ｍＬバッチの製造のために行ったプロセス開発はなかった。プロセスは、直列に取り付けられた２つのフィルターによる滅菌濾過および充填仕上げ工程からなる。
【０１７４】
１２５ｍｇ／ｍＬの医薬品（ＤＰ）生産については、２つの直列フィルターによる滅菌濾過および充填仕上げ工程の前に抗体を１２５ｍｇ／ｍＬ濃度に濃縮するために使用する限外濾過プロセスの臨界パラメーターを最適化するために、製造プロセス開発を行った。プロセス開発中に、１２５ｍｇ／ｍＬの製品濃度を有する工業用バッチを製造した。
【０１７５】
Ｌ－ヒスチジンをｐＨ緩衝剤として２５ｍＭの濃度で薬物製剤化において使用する。スクロースは、安定剤であり、重量オスモル濃度調節剤（等張化剤）でもある。それは、活性成分を分解から保護し、医薬品の重量オスモル濃度を維持することができる。塩酸をｐＨ調整剤として使用する。水を溶媒として使用する。
【０１７６】
これまでに得たデータは、製剤中の上記賦形剤が、医薬品の安定性を効率的に維持することができたこと、医薬品の品質特性に負の影響を与えないことを実証した。
製剤の開発
【０１７７】
初期製剤開発フェーズで、いくつかの緩衝液製剤（２５ｍＭグルタミン酸塩、２５ｍＭ酢酸塩、２５ｍＭヒスチジン、および２５ｍＭリン酸塩）を、ｐＨ範囲（４．５～７．５）にわたって、ＮａＣｌ（１５０ｍＭ）、スクロース（９％）およびポリソルベート８０（０．０２％）と組み合わせて、試験した。十四（１４）の製剤を調製し、さらに研究した。プレフォーミュレーション開発フェーズ中に次の試験を行った：視覚的外観、タンパク質含量、ＣＥ－ＳＥＳ（還元および非還元）、ＳＥＣ－ＨＰＬＣ、ＣＥＸ－ＨＰＬＣ、およびＤＬＳ。
【０１７８】
予備的スクリーニング研究を行って、定義された分析基準に基づいて良好な安定性を得ることを可能にするヒト化抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体の製剤の条件を選択した。
【０１７９】
スクリーニングの目的は、四（４）つの製剤の限定選択を行うことであった。次の４つの因子の効果を予備的スクリーニング研究において研究した：（ｉ）緩衝液の性質：２５

ｍＭヒスチジンまたは２５ｍＭリン酸塩；（ｉｉ）ｐＨ：ｐＨ６～ｐＨ７；（ｉｉｉ）ＮａＣｌ濃度：０～１５０ｍＭ、および（ｉｖ）ポリソルベート８０濃度：０～０．１％ｖ／ｖ。

【０１８０】

２つの実験計画（緩衝液ごとに１つ）を、計画ごとに応答曲面をモデル化することができるように確立した。中心点を三連で解析して、実験によるばらつきを推定した。

２つの異なる実験計画を２つの異なる緩衝液で次のように構築した（三連での中心点による立方複合マトリックス）：

２５ｍＭヒスチジン緩衝液実験計画（表１を参照されたい）

２５ｍＭリン酸緩衝液実験計画（表２を参照されたい）

表１．２５ｍＭヒスチジン緩衝液実験計画

【表１】

処方番号	緩衝液	pH	NaCl (mM)	ポリソルベート80 (% v/v)
H1	25mM ヒスチジン	6.0	0	0
H2	25mM ヒスチジン	7.0	0	0
H3	25mM ヒスチジン	6.0	150	0
H4	25mM ヒスチジン	7.0	150	0
H5	25mM ヒスチジン	6.0	0	0.10
H6	25mM ヒスチジン	7.0	0	0.10
H7	25mM ヒスチジン	6.0	150	0.10
H8	25mM ヒスチジン	7.0	150	0.10
H9	25mM ヒスチジン	6.0	75	0.05
H10	25mM ヒスチジン	7.0	75	0.05
H11	25mM ヒスチジン	6.5	0	0.05
H12	25mM ヒスチジン	6.5	150	0.05
H13	25mM ヒスチジン	6.5	75	0
H14	25mM ヒスチジン	6.5	75	0.10
H15	25mM ヒスチジン	6.5	75	0.05
H16	25mM ヒスチジン	6.5	75	0.05
H17	25mM ヒスチジン	6.5	75	0.05

【０１８１】

表２．２５ｍＭリン酸緩衝液実験計画

【表２】

処方番号	緩衝液	pH	NaCl (mM)	ポリソルベート80 (% v/v)
P1	25mM リン酸塩	6.0	0	0
P2	25mM リン酸塩	7.0	0	0
P3	25mM リン酸塩	6.0	150	0
P4	25mM リン酸塩	7.0	150	0
P5	25mM リン酸塩	6.0	0	0.10
P6	25mM リン酸塩	7.0	0	0.10
P7	25mM リン酸塩	6.0	150	0.10
P8	25mM リン酸塩	7.0	150	0.10
P9	25mM リン酸塩	6.0	75	0.05
P10	25mM リン酸塩	7.0	75	0.05
P11	25mM リン酸塩	6.5	0	0.05
P12	25mM リン酸塩	6.5	150	0.05
P13	25mM リン酸塩	6.5	75	0
P14	25mM リン酸塩	6.5	75	0.10
P15	25mM リン酸塩	6.5	75	0.05
P16	25mM リン酸塩	6.5	75	0.05
P17	25mM リン酸塩	6.5	75	0.05

【０１８２】

データの統計解析を行って生成モデルの妥当性および関連性を検証する専用ソフトウェアアプリケーション（ＮｅｍｒｏｄおよびＭＯＤＤＥ）を使用して、実装した実験計画を実行した。これらのツールは、応答曲面を描画し、定義された基準に従って最適条件を算出することによって、被研究応答に対する被験因子の効果を見ることを可能にする。

【０１８３】

計画の各々についての被研究応答は、（ｉ）Ｔ０における℃での融解温度T_{m1}およびT_{m2}の値（ＤＳＦ解析）；（ｉｉ）４０℃で１０日のストレス後の酸性バリアントの率の増加（ＣＩＥＸ解析）および（ｉｉｉ）４０℃で１０日のストレス後の多量体の率（ＳＥＣ解析）であった。

【０１８４】

ヒスチジン計画の解析は、ｐＨには３つ全ての応答に対する有意な効果がある：高ｐＨ（ｐＨ７）がT_m、多量体率および酸性バリアントの率の上昇を引き起こす、ことを示した。ＮａＣｌの存在は、T_mおよび多量体の率の上昇を引き起こすが、あまり多くの酸性バリアントを出現させる傾向はない。最後に、ポリソルベート８０は、３つの応答に対してあまり効果がなく；それでもやはり、その存在は、試験したパーセンテージで、多量体の出現に有利に働く傾向があるだろう。応答曲面を下に図示する（図１～４）。

【０１８５】

多量体率を最小限に抑えるために、ｐＨ６～６．５、および＜１００ｍＭの塩を採用することが好ましかった。試験したパーセンテージでのポリソルベート８０の添加は、界面活性剤の存在が多量体率を上昇させるため、望ましくない。

【０１８６】

酸性バリアントの出現を制限するために、この場合もやはり、かなり低いｐＨ（６～６．５）を採用する必要があり；ＮａＣｌの存在は、この基準を安定させるために有利である。しかし、ポリソルベート８０の存在には、有意な効果がない。

【０１８７】

高T_m値に有利に働くように、ｐＨ７が好ましく、試験したパーセンテージでのポリソルベート８０は、望ましくなかった。

【０１８８】

１５のリン酸塩製剤については、測定T_m値は、ほぼ一定しており：T_{m1}は６７．０～６８．３℃の間およびT_{m2}は８４～８５℃の間でしか異ならない。被験因子のばらつきは、これらの２つの基準に影響を与えない。したがって、これら２つの応答についての応答曲面を解析することは、適切ではない。

【０１８９】

ヒスチジン計画の解析は、ｐＨには有意な効果がある：高ｐＨ（ｐＨ７）が酸性バリアントのみならず多量体率も上昇させる、ことを示す。ヒスチジンと同様に、ＮａＣｌの存在は、多量体率を上昇させる傾向があるが、酸性バリアントの出現を制限する。最後に、ポリソルベート８０には、被研究応答に対して有意な効果がない。応答曲面を図５および６に図示する。

【０１９０】

単量体率を最小限に抑えるために、６～６．５のｐＨを採用することが好ましかった。試験したパーセンテージでのポリソルベート８０の添加は、界面活性剤の存在が多量体率を上昇させるため、望ましくない。塩には、有意な効果がない。

【０１９１】

酸性バリアントの出現を制限するために、この場合もやはり、かなり低いｐＨ（６～６．５）を採用する必要があった。ヒスチジンと同様に、ＮａＣｌの存在は、この基準を安定させるために有利である。しかし、ポリソルベート８０の存在には、有意な効果がない。

【０１９２】

リン酸緩衝液因子の効果は、観察したヒスチジン因子（ｐＨ６～６．５、ポリソルベート８０非存在）の影響に非常に近かった。しかし、多量体率および酸性バリアントの出現のレベルはヒスチジン中でよりリン酸塩中でのほうが高いことに気づくことが重要である。１５のヒスチジンおよび１５のリン酸塩処方について得られた最小および最大値を表３に示す。

表3．15のヒスチジンおよび15のリン酸塩処方について得られた最小および最大値

【表３】

	ヒスチジン		リン酸塩	
	Min	Max	Min	Max
T_{m1} (°C)	63.0	68.7	67.0	68.3
T_{m2} (°C)	80.0	85.0	84.0	85.0
% 多量体	2.2	4.1	4.6	7
酸性バリアントの出現 (%)	1.7	36.3	12.5	35.1

【０１９３】
専用ソフトウェアアプリケーション（ＮｅｍｒｏｄおよびＭＯＤＤＥ）を使用して、包括的概観を作成した。

【０１９４】
スクリーニング研究の結論：
（１）多量体および酸性バリアントの出現を制限するにはリン酸塩中ではなくヒスチジン中で抗体を製剤化することが好ましい；
（２）ヒスチジンについて、最も有利なｐＨゾーンは、ｐＨ６～ｐＨ６．５の間である；
（３）試験したパーセンテージでのポリソルベート８０の存在は、望ましくない；この界面活性剤は、安定性にとって（研究した基準に基づいて）有利でない；
（４）ヒスチジンの場合、処方中のＮａＣｌの存在は望ましい。しかし、低濃度（最大１００ｍＭ）が有利に働くはずである。

【０１９５】
スクリーニング研究を実行した後、他の要素を考慮した。以前に産生した抗体ロットの安定性のモニタリングは、高度なオパレッセンスの出現（いくつかのロットについて、＞標準ＩＶ）を明示する。このオパレッセンスは、抗体の物理化学的特徴の進化（分解も凝集も観察されない）とは相関しなかったが、抗体濃度と相関関係があるようであった。オパレッセンスを制限するために、抗体濃度を１０ｇ／Ｌまたはさらには５ｇ／Ｌに低下させることが好ましいようであるが、プレフォーミュレーション研究は、２０ｇ／Ｌでの最悪のケースで行った。選択した処方（Ｐ００１）について得られた結果を表４に示す。
表4．ロットP001についてのオパレッセンス結果
【表４】

ロット	処方	オパレッセンス
P001 a	25 mM ヒスチジン 30 mM NaCl pH 6.0 (5 g/L)	T0: < I T 1 ヵ月 : I-II
P001 b	25 mM ヒスチジン 30 mM NaCl pH 6.0 (10 g/L)	T0: < I T 1 ヵ月 : II-III
P001 c	25 mM ヒスチジン 100 mM NaCl pH 6.5 (5 g/L)	T0: < I T 1 ヵ月 : I-II
P001 d	25 mM ヒスチジン 100 mM NaCl pH 6.5 (10 g/L)	T0: < I T 1 ヵ月 : II-III

【０１９６】
４つの処方の各々について、オパレッセンスは、T_0では観察されなかったが、＋４℃で１ヵ月の保管の時点では、レベルが有意に上昇する。

【０１９７】

ロットＰ００１は、準拠していないが、これらの結果は、次のロットにこれらの処方選択の適切さに関する洞察を与える。それ故、ストレス条件下での追加の試験を行った。ＮａＣｌを有するまたは有さないクエン酸またはヒスチジン緩衝液を用いる５つの他の処方を、４０℃でのストレス下で１５日にわたって評価した。ＮａＣｌの存在および抗体濃度は、オパレッセンス現象を増加させるようである。単一製剤は、低いオパレッセンスレベルの点で突出している：ｐＨ６のヒスチジン緩衝液。ｐＨが６未満であった３つのクエン酸塩製剤は、強いオパレッセンスを有する。ストレスを加えたこれら５つの製剤の分析的モニタリングは、５ｇ／Ｌのタンパク質を有するｐＨ６のヒスチジン緩衝液が、最も影響を受けないチャージバリアントプロファイルおよびＳＥＣを示すことを示した。６％のスクロースを有する、ヒスチジン、ｐＨ６、３０ｍＭ　ＮａＣｌ製剤は、低いオパレッセンスを実証した。ＳＥＣプロファイルも、ストレス後に依然として許容されるものであった。次のＰロットについて試験する製剤の多様性を生じさせるために、スクロースを添加した。得られた結果および考慮事項全てに基づいて、

【０１９８】

表５に提示するとおりの最終的な４つの製剤を選択した。２５ｍＭヒスチジンおよび６％スクロースを有するｐＨ６．０の選択した製剤を、初期臨床開発のための最高性能の製剤と判断した。

表5．ロットP003についての4つの処方の最終選択

【表５】

処方コード	緩衝液の組成	抗体濃度
a	25 mM ヒスチジン pH 6.0	5 g/L
b	25 mM ヒスチジン pH 6.0 スクロース 6%	5 g/L
c	25 mM ヒスチジン pH 6.0 30 mM NaCl	5 g/L
d	25 mM ヒスチジン pH 6.5 100 mM NaCl	5 g/L

高濃度製剤の開発

【０１９９】

抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体の高濃度溶液を可能にするために、追加の製剤開発研究を行った。２５ｍＭヒスチジン、５％Ｄ－ソルビトールを含有するｐＨ６．０の製剤を、将来のＤＳ製造のために選択した。

【０２００】

１２５ｍｇ／ｍＬでの４つの最有力製剤を開発し、適切な試験を行った。ヒスチジンを、前に確立したように、ｐＨ緩衝剤として２５ｍＭの濃度で薬物製剤化において使用した。スクロースおよびＤ－ソルビトールを重量オスモル濃度調節剤（等張化剤）として選択した。ポリソルベート８０（ＰＳ８０）を４つの選択した製剤のうちの２つに界面活性剤として含めた。選択した製剤の組成を表６に提示し、その一方で、試験計画を表７に含める。

表6．125　mg/mLでの製剤に選択した組成

【表６】

製剤番号	pH	緩衝液	スクロース	D-ソルビトール	PS80
1a	6.0	25 mM L-ヒスチジン	9%		
1b			9%		0.02%
3a				5%	
3b				5%	0.02%

【０２０１】

表７．高用量製剤のさらなる開発における試験計画

【表７】

<table>
<tr><th colspan="7">活性</th><th>解析</th></tr>
<tr><td colspan="7">125 mg/mLでのVB421の温度安定性：</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="7">解析時点
<table>
<tr><td>-20°C</td><td>T0</td><td></td><td></td><td>T4w</td><td>T8w</td><td>T12w</td></tr>
<tr><td>2-8°C</td><td>T0</td><td></td><td></td><td>T4w</td><td>T8w</td><td>T12w</td></tr>
<tr><td>25°C</td><td>T0</td><td></td><td>T2w</td><td>T4w</td><td>T8w</td><td></td></tr>
<tr><td>40°C</td><td>T0</td><td>T1w</td><td>T2w</td><td>T4w*</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>50°C</td><td>T0</td><td>T1w</td><td>T2w*</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="7">*許容される目視評価のため解析を行った</td></tr>
</table></td><td>目視評価
SEC-HPLC
CEX-HPLC
DLS
粘度 (T0 のみ)</td></tr>
</table>

【０２０２】

製剤開発から生じたデータを下にまとめる。

【０２０３】

１２週間の期間後、－２０℃および２～８℃で保持した試料を取り出し、目視評価した。全ての製剤は、透明のままであり、オパレッセンスがなく、薄い琥珀色であった。ほんのごく少数の目に見える粒子が、－２０℃および２～８℃での試料の一部に存在した。－２０℃で１２週間後に得られたＳＥＣ－ＨＰＬＣの結果を表８に示す。全ての製剤は、凝集の感知可能な増加を提示せず、高分子量物質（ＨＭＷＳ）の値は、T_0での最初の試験と同等であった。２～８℃で１２週間の保管後に得られたＳＥＣ－ＨＰＬＣの結果を表９に示す。この温度で製剤間に安定性の明確な差異はなく、ＨＭＷＳの微増のみが観察され、差異はおよそ０．２５％であった。２５℃で２週間後、全ての製剤は、単量体％のわずかな低下のみを示し、降下は約０．３％であり、この温度および時点で製剤間に安定性の観察可能な差異はなかった（表１０）。４０℃で２週間後、全ての製剤において単量体％の約１．１％の小さな低下があり、これは、非常に良好な安定性を示すものであり、４つの製剤間に安定性の観察可能な差異はなかった（表１１）。５０℃で２週間後、全ての製剤において単量体％のより顕著な低下があり、全体として約５．３％減少した。ＰＳ８０を含有する製剤１ｂおよび３ｂについて安定性のごくわずかな低下が見受けられた（表１２）。製剤スクロースとソルビトールとの間に明白な差異はなかった。

表８．温度安定性：-20℃　SEC-HPLC結果

【表８－１】

	製剤番号	HMWSの 相対面積の和 %	LMWSの 相対面積の和 %	単量体の 相対面積 %
	参照DS	0.53	1.13	98.34
T_0	1a	0.60	1.12	98.29
	1b	0.60	1.08	98.33
	3a	0.56	1.14	98.30
	3b	0.62	1.10	98.28
T4w -20°C	1a	0.52	1.11	98.37
	1b	0.53	1.09	98.39

【表８－２】

	3a	0.51	1.12	98.36
	3b	0.57	1.15	98.28
T8w -20℃	1a	0.63	1.19	98.19
	1b	0.64	1.21	98.15
	3a	0.63	1.18	98.20
	3b	0.64	1.19	98.17
T12w -20℃	1a	0.57	1.16	98.27
	1b	0.64	1.19	98.17
	3a	0.58	1.18	98.24
	3b	0.60	1.17	98.22

【０２０４】

表９．温度安定性：２～８℃　ＳＥＣ-ＨＰＬＣ結果

【表９－１】

	製剤番号	HMWSの相対面積の和 %	LMWSの相対面積の和 %	単量体の相対面積 %
	参照DS	0.53	1.13	98.34
T0	1a	0.60	1.12	98.29
	1b	0.60	1.08	98.33
	3a	0.56	1.14	98.30
	3b	0.62	1.10	98.28
T4w 2-8℃	1a	0.61	1.14	98.25
	1b	0.61	1.13	98.25
	3a	0.58	1.14	98.28
	3b	0.62	1.17	98.22

【表９－２】

T8w 2-8℃	1a	0.72	1.23	98.04
	1b	0.75	1.20	98.06
	3a	0.72	1.21	98.08
	3b	0.73	1.21	98.06
T12w 2-8℃	1a	0.69	1.25	98.06
	1b	0.78	1.18	98.04
	3a	0.70	1.21	98.09
	3b	0.77	1.25	97.97

【０２０５】

表１０．温度安定性：２５℃　ＳＥＣ-ＨＰＬＣ結果

【表１０】

	製剤番号	HMWSの相対面積の和 %	LMWSの相対面積の和 %	単量体の相対面積 %
	参照DS	0.53	1.13	98.34
T0	1a	0.60	1.12	98.29
	1b	0.60	1.08	98.33
	3a	0.56	1.14	98.30
	3b	0.62	1.10	98.28
T2w 25℃	1a	0.78	1.23	97.99
	1b	0.79	1.23	97.98
	3a	0.77	1.26	97.97
	3b	0.77	1.22	98.01

【０２０６】

表１１．温度安定性：４０℃　ＳＥＣ-ＨＰＬＣ結果

【表１１】

	製剤番号	HMWSの相対面積の和 %	LMWSの相対面積の和 %	単量体の相対面積 %
	参照DS	0.53	1.13	98.34
T0	1a	0.60	1.12	98.29
	1b	0.60	1.08	98.33
	3a	0.56	1.14	98.30
	3b	0.62	1.10	98.28
T1w 40℃	1a	0.98	1.32	97.70
	1b	1.00	1.36	97.63
	3a	0.94	1.38	97.69
	3b	0.96	1.34	97.69
T2w 40℃	1a	1.13	1.71	97.16
	1b	1.14	1.74	97.12
	3a	1.09	1.73	97.18
	3b	1.08	1.71	97.22

【０２０７】

表12．温度安定性：５０℃　SEC-HPLC結果

【表１２－１】

	製剤番号	HMWSの相対面積の和 %	LMWSの相対面積の和 %	単量体の相対面積 %
	参照DS	0.53	1.13	98.34
T0	1a	0.60	1.12	98.29
	1b	0.60	1.08	98.33

【表１２－２】

	3a	0.56	1.14	98.30
	3b	0.62	1.10	98.28
T1w 50°C	1a	1.78	2.88	95.34
	1b	1.90	3.16	94.94
	3a	1.69	2.99	95.31
	3b	1.76	3.21	95.03
T2w 50°C	1a	2.53	4.47	93.00
	1b	2.65	4.67	92.68
	3a	2.27	4.74	92.99
	3b	2.25	4.79	92.96

【０２０８】

ＣＥＸ－ＨＰＬＣ解析は、製剤が、－２０℃（表１３）および２～８℃（表１４）で１２週間後に、良好な化学的安定性を示すことを明示した。ＣＥＸ－ＨＰＬＣデータから、主要種％のほうがわずかにより高い値が、２～８℃で保った試料について認められた。これは、－２０℃での試料が経験する凍結融解サイクルが、凝集には影響を与えないが分子の化学的安定性にとってより顕著なものであることを示した。

表13. 温度安定性: -20℃ CEX-HPLC結果

【表１３－１】

	製剤番号	酸性種の相対面積の和 %	塩基性種の相対面積の和 %	主ピークの相対面積 %
	参照 DS	27.77	8.23	64.00
T0	1a	28.58	8.01	63.41
	1b	28.46	8.04	63.51

【表１３－２】

	3a	27.93	8.35	63.72
	3b	28.24	7.97	63.79
T4w -20◦C	1a	28.32	8.35	63.33
	1b	28.32	8.23	63.45
	3a	27.67	8.20	64.14
	3b	27.93	8.30	63.77
T8w -20°C	1a	28.22	10.21	61.57
	1b	28.29	10.22	61.48
	3a	27.98	9.64	62.38
	3b	28.02	9.94	62.04
T12w -20°C	1a	28.23	10.18	61.58
	1b	28.19	10.10	61.72
	3a	27.69	9.91	62.40
	3b	27.75	10.24	62.01

【０２０９】

表14．温度安定性：２～８℃　CEX-HPLC結果

【表１４－１】

	製剤番号	酸性種の相対面積の和 %	塩基性種の相対面積の和 %	主ピークの相対面積 %
	参照 DS	27.77	8.23	64.00
T0	1a	28.58	8.01	63.41
	1b	28.46	8.04	63.51
	3a	27.93	8.35	63.72
	3b	28.24	7.97	63.79

【表１４－２】

T4w 2-8◦C	1a	27.33	8.31	64.36
	1b	28.01	8.15	63.83
	3a	27.89	7.84	64.27
	3b	27.94	8.10	63.96
T8w 2-8°C	1a	28.24	9.82	61.93
	1b	28.38	9.80	61.82
	3a	27.97	9.76	62.28
	3b	27.99	9.87	62.14
T12w 2-8°C	1a	28.14	9.92	61.94
	1b	28.24	9.84	61.92
	3a	27.56	9.78	62.66
	3b	27.84	9.90	62.25

【０２１０】

ＤＬＳ測定は、粒径Z_Dが両方の温度で１２週間後に事実上不変であることを明示した。ＰＤＩ値は、時点とともに値を増加させる傾向を示すが、全ての製剤は、１２週間後に単分散のままである（図７および図８）。

結論：

【０２１１】

得られた結果は、ＰＳ８０を有さない、２５ｍＭヒスチジンと等張性調整剤としてのソルビトールとを含有する製剤３ａは、他の製剤よりわずかに良好な安定性をもたらすという結論に達した。２５ｍＭヒスチジンとスクロースとを含有する製剤は、ソルビトールを有する製剤と同様のプロファイルを実証した。それ故、２０ｍｇ／ｍＬでの原薬にそもそも選択した、ｐＨ６．０での２５ｍＭヒスチジン、６％スクロース中で製剤化した原薬を、１２５ｍｇ／ｍＬでの臨床用製品の製造に安全かつ許容されるものであると見なした。

抗体高用量医薬品（１２５ｍｇ／ｍＬ）のための製造プロセスの確立

【０２１２】

図９に示されている第１相臨床試験のための低用量医薬品についての医薬品製造プロセス。抗体原薬（２０ｍｇ／ｍＬ）を２～８℃で解凍する。次いで、製剤を滅菌濾過し、バイアルに充填し、密封する。

【０２１３】

高用量医薬品の製造前に原薬を１２５ｍｇ／ｍＬに濃縮するために、接線流濾過（ＴＦＦ）ステップを行う。十字流濾過システムとも呼ばれるＴＦＦは、溶質分子を保持しながら流体を除去することにより溶液を濃縮するために使用される迅速かつ効率的な方法である。このプロセスを、溶質分子の滞留を可能にするために溶質分子より有意に小さい孔径を有するフィルターまたは膜を選択することによって行う。ポンプ、圧力計、保持液ねじクランプ、リザーバーおよびチューブ接続を有する、ＰａｌｌのＭｉｎｉｍａｔｅＥＶＯシステムを、このプロセスに使用する。

【０２１４】

下で論じるＧＭＰバッチからのバルク原薬を使用する小規模の濃縮プロセスを開発した。

【０２１５】

３０ｋＤａの分子量カットオフ（ＭＷＣＯ）を有するＰＥＳ膜を使用して、医薬品溶液

を２０ｍｇ／ｍＬから１２５ｍｇ／ｍＬの標的濃度に濃縮した。ＴＦＦプロセスフロー図を、図１０に提示する。

【０２１６】

医薬品溶液の濃縮のプロセスは、ヒスチジンとスクロースとを含有する製剤緩衝液の調製から開始した。製剤緩衝液を使用して、試料の添加前にＴＦＦ膜をプレコンディショニングした。プレコンディショニングを使用して、気泡を除去し、システムを平衡させた。

【０２１７】

緩衝液プレコンディショニング後、解凍原薬溶液（２０ｍｇ／ｍＬ）を、蠕動ポンプを使用して約４０ｍＬ／分の流速で添加し、混合した。原薬溶液を容器内で１８～２０ｍＬの最終体積に濃縮した。保持液を収集した後、システムを製剤緩衝液で洗い流し、それを、濃縮生成物中間体に添加した。濃縮生成物中間体を、０．４μｍ前置フィルター、続いて、２つの０．２２μｍ　ＰＶＤＦフィルターによって濾過した。濾過された溶液を２Ｒクラス１ガラス製バイアルに分取し、打栓した。製造に使用したこの工業用バッチのプロセスパラメーターおよび構成要素は、１２５ｍｇ／ｍＬ臨床用バッチの製造に提案するものの代表であった。工業用バッチを、臨床用ＤＰバッチのリリースに使用されるのと同じ方法を使用して試験し、それを、代表バッチとして、安全性に設定して、ＧＭＰバッチの製造前に安全性データを生成した。

使用時適合性

【０２１８】

抗体医薬品（ＤＰ）を皮下注射（ＳＣ）および静脈内注入（ＩＶ）用の溶液として供給する。ＩＶ注入による投与のために抗体を食塩溶液で希釈するが、ＳＣ投与のために希釈する必要はない。使用時適合性研究は、食塩水中２．１ｍｇ／ｍＬおよび０．０７ｍｇ／ｍＬに希釈された医薬品の良好な安定性を、以下の様々な保持条件および注入速度で実証した：

・周囲温度、最大２４ｈ、１００ｍＬ／ｈでの高速注入速度

・周囲温度、最大２４ｈ、５０ｍＬ／ｈでの低速注入速度

・冷蔵条件、２４ｈ、続いて、周囲温度でさらに２４ｈの保持、１００ｍＬ／ｈでの高速注入速度

・冷蔵条件、２４ｈ、続いて、周囲温度でさらに２４ｈの保持、５０ｍＬ／ｈでの低速注入速度

【０２１９】

使用時適合性研究により、医薬品が、バッグおよび／またはチューブに接着しないこと、ならびに濾過フェーズ中に凝集および／または材料喪失がないことが確認された。使用時適合性研究において使用した注入セットは、臨床研究に提案される注入セットを代表するものであった。それ故、抗体は、選択した注入システムに適合する。使用時適合性研究は、ファーマシーマニュアルにおいて定義されているような、提案された注入パラメーターを一括し、診療所での抗体医薬品の正確な投与を支援する。

【０２２０】

３つの接続点が装備された透明なエチレン酢酸ビニル（ＥＶＡ）製輸液バッグ（１００ｍＬ）（供給元ＩＣＵ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｐ／Ｎ　ＳＮ２０１０ＢＰ）、および直列ＢＣＶを備えているＰｕｍｐ／ｇｒａｖｉｔｙ　Ｃｌｅａｒｌｉｎｋセット、１５マイクロメートルフィルターを備えているベント付きチャンバー、ＣｌｉｃｋＬｕｅｒ、ＳａｆｅＰｒｉｍｅ、ラインラベル（供給元Ｂａｘｔｅｒ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｃ、Ｐ／Ｎ　ＢＸＩＳＭＭＣ９６９０１Ｌ）を、この研究において使用した。ヒスチジンおよびスクロース製剤で製剤化したバッチＴ１０２である原薬を試験した。Ｔ１０２　ＤＳは、基準標準物質として適格であった。

【０２２１】

食塩溶液中２．１ｍｇ／ｍＬおよび０．０７ｍｇ／ｍＬである２つの濃度の希釈溶液を試験した。希釈後の総体積は、バルク溶液を保管条件ごとに２つの輸液バッグにチャージすることを可能にするために、１００ｍＬより大きい。T_0試料を取り出し、各保管条件

で両方の濃度について二連で解析した。

【０２２２】

適合性研究には、輸液バッグの最大体積の５０％である５０ｍＬの充填体積を、大きい表面積の接触を伴う最悪のケースのシナリオを模倣するために選択した。バッグ中の最低濃度は、より高い表面対タンパク質曝露比のため、最悪のケースのシナリオと考えられた。輸液バッグを室温で、ならびに２～８℃で保管した。計画した保管の後、輸液バッグを回収し、注入セットの残部に接続し、溶液を注入ライン／フィルターに１００ｍＬ／１時間（「高速」）および５０ｍＬ／１時間（「低速」）の注入速度で通した。注入プロセス完了後、試料を解析した。注入速度ごとに、２つの試料を採取した。上記の他の注入デバイスを接続した「高速」および「低速」ポートを示すために代表図を図１１で提供する。

【０２２３】

室温で保持した輸液バッグについては、試料を、２時間（時点（Ｔ）＝２ｈ）、４時間（Ｔ＝４ｈ）および２４時間（Ｔ＝２４ｈ）後に解析した。

【０２２４】

２～８℃で保持した輸液バッグについて：バッグを、２～８℃で２４ｈ、保持した。保管期間の終了時に、輸液バッグを冷蔵庫から取り出し、２ｈ、周囲温度に平衡させた。試料を、解析のために２ｈの平衡期間の終了時（Ｔ＝２ｈ）、さらに2時間後（Ｔ＝４ｈ）、および冷蔵庫から出してから２４時間後（Ｔ＝２４ｈ）に採取した。全ての試料について、試験項目は、外観、A_{280}によるタンパク質含量、ＳＥＣ－ＨＰＬＣ、およびＣＥＸ－ＨＰＬＣを含んだ。方法を実行し、システム適合性によって結果の信憑性を確実にした。

【０２２５】

使用時適合性研究における外観およびタンパク質含量の結果を表１５～表２２に提示する。ＳＥＣ－ＨＰＬＣによる単量体含量についての傾向、およびＣＥＸ－ＨＰＬＣによる主形態含量を、図１２～１５に示す。希釈した抗体医薬品の４つの全ての品質特性は、周囲温度と冷蔵温度の両方での輸液バッグにおける保管を通して、ならびに高速および低速注入速度での注入ラインおよびフィルターの通過後、卓越した安定性を示した。

表15．室温、食塩水中2.1 mg/mL、および100 mL/1時間の注入速度での、使用時適合性研究についての結果

【表１５】

試験		時点			
		0 h[1]	2 h	4 h	24 h
外観					
バッグ1		透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし
バッグ2		透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし
UVによるタンパク質含量 (mg/mL)					
バッグ1	高速1	2.28	2.25	2.28	2.31
	高速2		2.24	2.29	2.31
バッグ2	高速1		2.25	2.32	2.33
	高速2		2.24	2.30	2.30
[1]二重反復で解析した、T0で採取した試料の平均					

【０２２６】

表１６．室温、食塩水中０．０７　ｍｇ／ｍＬ、および１００　ｍＬ／１時間の注入速度での、使用時適合性研究についての結果

【表１６－１】

試験	時点			
	0 h	2 h	4 h	24 h
外観				
バッグ1	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし

【表１６－２】

試験		時点			
		0 h	2 h	4 h	24 h
バッグ2		透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし
UVによるタンパク質含量 (mg/mL)					
バッグ1	高速1	0.08	0.06	0.09	0.11
	高速2		0.07	0.11	0.10
バッグ2	高速1		0.06	0.11	0.11
	高速2		0.07	0.10	0.11

【０２２７】

表１７．室温、食塩水中２．１　ｍｇ／ｍＬ、および５０　ｍＬ／１時間の注入速度での、使用時適合性研究についての結果

【表１７】

試験		時点			
		0 h	2 h	4 h	24 h
外観					
バッグ1		透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし
バッグ2		透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし
UVによるタンパク質含量 (mg/mL)					
バッグ1	低速 1	2.28	2.25	2.30	2.30
	低速 2		2.26	2.28	2.32
バッグ2	低速 1		2.23	2.29	2.31
	低速 2		2.24	2.27	2.31

【０２２８】

表18．室温、食塩水中0.07 mg/mL、および50 mL/1時間の注入速度での、使用時適合性研究についての結果

【表１８】

試験		時点			
		0 h	2 h	4 h	24 h
外観					
バッグ1		透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし
バッグ2		透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし
UVによるタンパク質含量 (mg/mL)					
バッグ1	低速 1	0.08	0.05	0.11	0.09
	低速 2		0.06	0.10	0.11

【０２２９】

表19．2～8℃、食塩水中2.1 mg/mL、および100 mL/1時間の注入速度での、使用時適合性研究についての結果

【表１９－１】

試験		時点			
		0 h[1]	2 h	4 h	24 h
外観					
バッグ1		透明、無色、目に見える粒子なし	透明、無色、目に見える粒子なし	透明、無色、目に見える粒子なし	透明、無色、目に見える粒子なし
バッグ2		透明、無色、目に見える粒子なし	透明、無色、目に見える粒子なし	透明、無色、目に見える粒子なし	透明、無色、目に見える粒子なし
UVによるタンパク質含量 (mg/mL)					
バッグ1	高速 1	2.22	2.19	2.25	2.26
	高速 2		2.19	2.26	2.26

【表１９－２】

試験		時点			
		0 h[1]	2 h	4 h	24 h
バッグ2	高速 1		2.21	2.27	2.26
	高速 2		2.20	2.22	2.26
[1] 二重反復で解析した、T0で採取した試料の平均					

【０２３０】

表２０．２～８℃、食塩水中０.０７ ｍｇ/ｍＬ、および１００ ｍＬ/１時間の注入速度での、使用時適合性研究についての結果

【表２０】

試験		時点			
		0 h	2 h	4 h	24 h
外観					
バッグ1		透明、無色、目に見える粒子なし	透明、無色、目に見える粒子なし	透明、無色、目に見える粒子なし	透明、無色、目に見える粒子なし
バッグ2		透明、無色、目に見える粒子なし	透明、無色、目に見える粒子なし	透明、無色、目に見える粒子なし	透明、無色、目に見える粒子なし
UVによるタンパク質含量 (mg/mL)					
バッグ1	高速1	0.07	0.08	0.10	0.10
	高速2		0.08	0.11	0.10
バッグ2	高速1		0.07	0.11	0.10
	高速2		0.08	0.11	0.09

【０２３１】

表２１．２～８℃、食塩水中２．１　ｍｇ／ｍＬ、および５０　ｍＬ／１時間の注入速度での、使用時適合性研究についての結果

【表２１－１】

試験	時点			
	0 h	2 h	4 h	24 h
外観				
バッグ１	透明、 無色、	透明、 無色、	透明、 無色、	透明、 無色、

【表２１－２】

試験		時点			
		0 h	2 h	4 h	24 h
		目に見える粒子なし	目に見える粒子なし	目に見える粒子なし	目に見える粒子なし
バッグ２		透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし
UVによるタンパク質含量 (mg/mL)					
バッグ１	低速 1	2.22	2.20	2.26	2.26
	低速 2		2.18	2.24	2.26
バッグ２	低速 1		2.21	2.30	2.26
	低速 2		2.19	2.27	2.26

【０２３２】

表２２．２～８℃、食塩水中０．０７　ｍｇ／ｍＬ、および５０　ｍＬ／１時間の注入速度での、使用時適合性研究についての結果

【表２２】

試験		時点			
		0 h	2 h	4 h	24 h
外観					
バッグ1		透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし
バッグ2		透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし	透明、 無色、 目に見える粒子なし
UVによるタンパク質含量 (mg/mL)					
バッグ1	低速 1	0.07	0.07	0.11	0.10
	低速 2		0.07	0.10	0.10
バッグ2	低速 1		0.07	0.10	0.10
	低速 2		0.07	0.09	0.08

【０２３３】
（実施例２）
高濃度製剤開発および注射可能性研究
抗体の高濃度挙動を、前の段階から選択した有力な緩衝液中で調査する。
・緩衝液３ａ：２５ｍＭ　Ｌ－ヒスチジン、５％　ｗ／ｖ　Ｄ－ソルビトール、ｐＨ６．０。
・ＶＢ４２１を１５０、１７５および２００ｍｇ／ｍＬに濃縮する（１２５ｍｇ／ｍＬも、この濃度での安定性は理解しているが、試験することとする）。
【０２３４】
これらの濃度での安定性を、視覚的外観、ＳＥＣおよびＤＬＳにより評価する。粘度も測定し、射出力が高すぎないことを保証するために注射可能性評価を行う。
【０２３５】
緩衝液交換：
試料をＳａｒｔｏｒｉｕｓ　ＶｉｖａＳｐｉｎ（登録商標）２０（容量２０ｍＬ）、３０ｋＤａ　ＭＷＣＯ、ＰＥＳ膜に投入した（ＤＳ詳細：２０ｍｇ／ｍＬ、Ｆ５００８５、Ｈｚ２０８Ｆ２－４、Ｇ１０１Ｄ）。５サイクルの緩衝液交換を行った。
【０２３６】
濃縮：
試料を１２５、１５０、１７５および２００ｍｇ／ｍＬに濃縮した。タンパク質Ａ２８０測定により濃度を確認した。
【０２３７】
観察：
前述同様に、濃縮中に遭遇した問題点はなく、目に見える小繊維／粒子の形成もフィルター膜の目詰まりもなかった。
【０２３８】
外観法
バイアルを穏やかに渦撹拌し、オフホワイト光源（１０Ｗ　ＬＥＤ、２０００～３７５０ルクス）下で検分した。バイアルを黒色と白色の両方を背景にして観察した。
【０２３９】
高濃度で、唯一の目についた視覚効果は、１２５ｍｇ／ｍＬで観察されたものよりわず

かに濃い琥珀色であった。全ての試料には、オパレッセンスおよび目に見える凝集はなかった。

【０２４０】

ＳＥＣ－ＨＰＬＣ法

試料を（移動相で希釈して）１ｍｇ／ｍＬで解析する。注射体積は、１０μＬである。緩衝液は、１５０ｍＭリン酸ナトリウム、ｐＨ６．９である。実行：均一濃度、０．３５ｍＬ／分、１５分。カラム温度：周囲温度。カラム：Ａｇｉｌｅｎｔ　ＡｄｖａｎｃｅＢｉｏ　ＳＥＣカラム（ｐ／ｎ　１５８０－５３０１）。ＨＰＬＣシステム：Ｄｉｏｎｅｘ　Ｕｌｔｉｍａｔｅ－３０００　ＵＨＰＬＣシステム。検出波長：２８０ｎｍ。試料を二連で注射する　－　平均結果が報告される。

【０２４１】

２０ｍｇ／ｍＬからのＤＳの濃縮時にＨＭＷＳの量の非常にわずかな増加（０．２％）があった。１２５～２００ｍｇ／ｍＬの間でＨＭＷＳのさらなる増加はなく、単量体％も同様であった。ＬＭＷＳは、全ての濃度で約１．５％であった。

【０２４２】

Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ法：

システム：Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｕｌｔｒａ。セル：ＺＥＮ２１１２、Ｌｏｗ　Ｖｏｌｕｍｅ　Ｑｕａｒｔｚ　Ｂａｔｃｈ　Ｃｕｖｅｔｔｅ。測定温度：２５℃。平衡時間：１２０秒。データ処理：汎用。検出角度：後方散乱。減衰：自動。測定プロセス：自動。サブ実行後に一時停止なし。光学フィルターなし。反復間の一時停止：０秒。１×反復実験；反復実験ごとに５×測定。試料調製：遠心分離、および０．２２μｍフィルターによる濾過。試料を適切に解析した、試料体積約５０μＬ。

【０２４３】

より高濃度でｚ平均（Z_D）の有意でない増加があった。ＰＤＩも、より高濃度で増加したが、それでもやはり、高レベルの単分散性を示す＜０．２のままであった。最低Z_DおよびＰＤＩ値が１５０ｍｇ／ｍＬで見られたことに注目することは興味深い。

【０２４４】

粘度測定

粘度をＲｈｅｏＳｅｎｓｅ　ｍ－ＶＲＯＣ粘度計で測定した。測定値を２１℃で記録した。速度の掃引を、注射可能性評価のために、チップの範囲の１０～９０％の間のせん断速度を変えることにより行った。１５０ｍｇ／ｍＬでの粘度は、１２５ｍｇ／ｍＬでの粘度よりわずかに低く、これは、同様の傾向を示したＤＬＳ結果と一致している。

【０２４５】

注射可能性評価

多くの高濃度治療薬は、非ニュートン（せん断薄化）挙動　－　粘度が高せん断速度で低下されることを意味する　－　を示す。２７Ｇ針による注射中、０．１ｍＬ／ｓの注射速度でせん断速度＞１０００００s^{-1}に達し得る。注射可能性が、低せん断速度粘度測定からもっぱら評価された場合、予想を超える射出力が算出される可能性がある。これは、目的の潜在的製剤が誤った注射可能性評価に基づいてさらなる考慮から外されることにつながる可能性がある。

【０２４６】

非ニュートン流体についての射出力は、次のように算出することができる：

【数１】

$$F_v \cong 2\pi l_n \sigma_w \frac{R_p^2}{R_n}$$

（式中、

F_v＝射出力（Ｎ）、l_n＝針の長さ（ｍ）、σ_w＝せん断応力およびせん断速度をプロ

ットすることにより算出される針の壁におけるせん断応力（Ｐａ）。Ｒｐ＝シリンジの内径（ｍ）。Ｒｎ＝針の内径（ｍ））。

【０２４７】

力（Ｆｖ－単位Ｎ）を算出すると、これを、流体をどの程度容易に注射することができるかについてのおおよその指針として、使用することができる。最近の研究（Robinson et al., Adv. Healthcare. Mater., 2020, 9, 1901521）は、次のことを示唆している：Ｆｖ＜１２Ｎの場合、注射に最小の努力を要する。Ｆｖ＝１２～３８Ｎの場合、努力を必要とする。Ｆｖ＝３８～６４Ｎの場合、大きな努力を必要とする。Ｆｖ＞６４Ｎの場合、注射は不可能である。

【０２４８】

この方法は、シリンジ内の流体の射出力への粘度の寄与をもっぱら推定する。摩擦力は、考慮されない。摩擦力は、様々であり、シリンジのピストンおよび筒の材料に依存する。この計算には、シリンジ内の薬物からの筒およびピストンの潤滑効果が組み入れられていない。加えて、ＳＣ組織への注射流体の抵抗が考慮されない。

【０２４９】

３００から１０００００ｓ$^{-1}$へせん断速度を変えると、約１ｃＰの粘度の降下が生じた。せん断速度とせん断応力との間には比例関係があった。

【０２５０】

１２５ｍｇ／ｍＬでは、粘度が比較的低い（９．５～８．５ｃＰ）。射出力を、様々な針／シリンジの組合せについて算出した。好ましい組合せは、表２３において下線を引いたものであり、十分、望ましい範囲内である（＜１２Ｎ）、射出力をもたらす。「２６ｓ」針は、通常の２６Ｇ針と概して同じ外径であるが、耐久性を向上させるためにより小さい内径およびより厚い壁を有し、このことから、この異形は有意により高い射出力を生じさせる結果となる。

【０２５１】

表23. 125 mg/mlでの注射可能性評価の結果。

【表２３】

針のゲージ	針の長さ (mm)	シリンジのサイズ (mL)	ピストンの直径 (mm)	注射速度 (mm^3/s)	射出力 (N)
21G	12.7	1	4.78	20	0.01
				100	0.03
				200	0.06
25G	12.7	1	4.78	20	0.09
				100	0.45
				200	0.90
26G	12.7	3	8.66	20	0.30
				100	1.47
				200	2.94
26G	12.7	1	4.78	20	0.09
				100	0.45
				200	0.90
27G	12.7	1	4.78	20	0.21
				100	1.05
				200	2.10
30G	12.7	1	4.78	20	0.63
				100	3.11
				200	6.16

【０２５２】

３００から１０００００ｓ$^{-1}$へせん断速度を変えると、約１ｃＰの粘度の降下が生じ

た。粘度は、１５０ｍｇ／ｍＬでのほうがより低いようであった。せん断速度とせん断応力との間には比例関係があった。１５０ｍｇ／ｍＬでは、より高いせん断速度で非ニュートン挙動が観察された。１２５ｍｇ／ｍＬの試料と同様に、潜在的な注射可能性の問題点を生じる唯一のシリンジ／針の組合せは、２６ｓ針との組合せであった。

【０２５３】

表24．150 mg/mlでの注射可能性評価の結果。

【表２４－１】

針のゲージ	針の長さ (mm)	シリンジのサイズ (mL)	ピストンの直径 (mm)	注射速度 (mm^3/s)	射出力 (N)
21G	12.7	1	4.78	20	0.01
				100	0.03
				200	0.05
25G	12.7	1	4.78	20	0.08

【表２４－２】

				100	0.38
				200	0.75
26G	12.7	3	8.66	20	0.25
				100	1.24
				200	2.46
26G	12.7	1	4.78	20	0.08
				100	0.38
				200	0.75
27G	12.7	1	4.78	20	0.18
				100	0.88
				200	1.75
30G	12.7	1	4.78	20	0.53
				100	2.60
				200	5.13

【０２５４】

２５０から１０００００s^{-1}へせん断速度を変えると、約２．５ｃＰの粘度の降下が生じた。せん断速度とせん断応力との間には比例関係があった。１７５ｍｇ／ｍＬでは、より高いせん断速度で非ニュートン挙動が観察された。この場合もやはり、潜在的な問題点を示す唯一の試料は、２６ｓ針を用いるものであった。

【０２５５】

表25．175 mg/mlでの注射可能性評価の結果。

【表２５－１】

針のゲージ	針の長さ (mm)	シリンジのサイズ (mL)	ピストンの直径 (mm)	注射速度 (mm^3/s)	射出力 (N)
21G	12.7	1	4.78	20	0.01
				100	0.04
				200	0.09
25G	12.7	1	4.78	20	0.13
				100	0.64
				200	1.28
26G	12.7	3	8.66	20	0.42
				100	2.12
				200	4.21
26G	12.7	1	4.78	20	0.13
				100	0.64
				200	1.28

【表２５－２】

27G	12.7	1	4.78	20	0.30
				100	1.51
				200	2.99
30G	12.7	1	4.78	20	0.90
				100	4.43
				200	8.71

【０２５６】

２５０から１０００００ｓ$^{-1}$へせん断速度を変えると、約２．５ｃＰの粘度の降下が生じた。せん断速度とせん断応力との間には比例関係があった。２００ｍｇ／ｍＬでは、より高いせん断速度で非ニュートン挙動が観察された。この場合もやはり、潜在的な問題点を示す唯一の試料は、２６ｓ針を用いるものであった。

【０２５７】

表26．２００ ｍｇ/ｍｌでの注射可能性評価の結果。

【表２６】

針のゲージ	針の長さ (mm)	シリンジのサイズ (mL)	ピストンの直径 (mm)	注射速度 (mm^3/s)	射出力 (N)
21G	12.7	1	4.78	20	0.01
				100	0.05
				200	0.10
25G	12.7	1	4.78	20	0.15
				100	0.73
				200	1.44
26G	12.7	3	8.66	20	0.48
				100	2.38
				200	4.74
26G	12.7	1	4.78	20	0.15
				100	0.73
				200	1.44
27G	12.7	1	4.78	20	0.34
				100	1.70
				200	3.36
30G	12.7	1	4.78	20	1.01
				100	4.98
				200	9.76

注射可能性評価 － 結論

【０２５８】

濃度が高いほど、より有意な非ニュートン挙動が観察された。抗体は、試験したほとんどの条件下で注射可能であるようであった。２００ｍｇ／ｍＬで、２００ｍｍ^3／ｓの速度のための射出力は、＜１０Ｎであった。３ｍＬシリンジと２６Ｇ針との好ましい組合せは、２．５～４．７Ｎの算出射出力をもたらし、これらの算出射出力は全て、流体を注射するために努力を必要とする値である１２Ｎの示唆された値より低い。

【０２５９】

抗体は、視覚的外観を一切損なうことなく２００ｍｇ／ｍＬに濃縮され、濃縮ステップを通して、オパレッセンスおよび目に見える凝集がないままであった。ＳＥＣおよびＤＬＳは、１２５～２００ｍｇ／ｍＬの間で有意に変化しなかった。粘度は、特に１７５および２００ｍｇ／ｍＬで、上昇したが、それでもやはり値は１４～１６ｃＰであった。抗体の注射可能性は、全ての濃度で＜５Ｎの射出力を示し、これは、この組成物を注射するために必要な努力が少ないことを示唆する。

【０２６０】

（実施例３）

脱アミド化および酸化分析

脱アミド化および酸化分析を、表２７中の試料について行った。

【０２６１】

表27. 脱アミド化および酸化分析のための試料。

【表２７】

試料番号	試料 ID	濃度 (mg/mL)
1	VAIO-1799_1a: 25 mMヒスチジン, 9% w/v スクロース, pH 6.0	125
2	VAIO-1799_1b: 25 mMヒスチジン, 9% w/v スクロース, 0.02% w/v PS80, pH 6.0	125
3	VAIO-1799_3a: 25 mMヒスチジン, 5% w/v ソルビトール, pH 6.0	125
4	VAIO-1799_3b: 25 mMヒスチジン, 5% w/v ソルビトール, 0.02% w/v PS80, pH 6.0	125

【０２６２】

表２８．製剤の試料の詳細。

【表２８】

製剤	pH	分子量標準	155.15	342.3	182.17	N/A
		ストック濃度	250 mM	56	40	4
		供給業者/グレード	Merck Emprove (登録商標)	Merck Emprove (登録商標)	Sigma Aldrich ≥98%	Merck Emprove (登録商標)
		品番	104352	100892	S1876	817061
		単位 API 濃度	mM	% (w/v)	% (w/v)	% (w/v)
1a	6	125	25	9		
1b	6	125	25	9		0.02
3a	6	125	25		5	
3b	6	125	25		5	0.02

【０２６３】

試料調製：Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ ｐＨ８への緩衝液交換、Ｉｍｍｏｂｉｌｉｚｅｄ Ｔｒｙｐｓｉｎ（Ｓｍａｒｔ Ｄｉｇｅｓｔ、Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用する消化、ＤＴＴによる還元。

【０２６４】

ＲＰ－ＥＳＩ－ＭＳｅ解析：システム：Ｘｅｖｏ Ｇ２Ｓ ＱＴＯＦを直列で備えているＷａｔｅｒｓ Ｎａｎｏ Ａｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ；注射体積：２μＬ（１μｇのＩｇＧ）；分離：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ３００ Ｃ１８ １．７μｍ ２．１×１００ｍｍカラムでのＲＰ。緩衝液Ａ：水中０．１％ＦＡ、緩衝液Ｂ：アセトニトリル中０．１％ＦＡ；３％から５０％Ｂへの線形勾配での溶離；質量分析：陽イオンモード、ＭＳｅスキャン２５０～２０００ｍ／ｚ。

【０２６５】

ＵＮＩＦＩ（商標）およびさらなる手動調査に使用したＰＴＭ同定基準：無傷ペプチドについての２０ｐｐｍ以内の正確な質量、同一性を確認するための断片イオンパターン、明瞭な分解同位体パターン。

【０２６６】

脱アミド化をもっぱらＨＣで同定した。ＮとＱとの間で、脱アミド化は、Ｎのみで同定され、ＮまたはＱのどちらかを含有する断片のイオンの大多数は、脱アミド化していないことが判明した。第２の脱アミド化（２ｘ）は、ＨＣとＬＣの両方において脱アミド化ペプチドのいずれについても見られなかった。

【０２６７】

表29．抗体の断片およびそれらの脱アミド化のリスト。

【表２９－１】

断片表示	ペプチド	修飾因子	配列開始	配列終了	% ネイティブ 応答	%1x 脱アミド化 応答
HC:T5	QAPGQGLEWMG WIWPGDGSTK (配列番号16)		39	59	100	
HC:T10	SEDTAVYFCASP MITPNYAMDYW GQGTLVTVSSAS TK (配列番号17)	脱アミド化 N	88	124	96.9	3.1
HC:T13	DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPS NTK (配列番号18)		151	213	100	
HC:T21	FNWYVDGVEVH NAK (配列番号19)	脱アミド化 N	278	291	99.5	0.5
HC:T23	EEQYNSTYR (配列番号20)	グリコシル化 G0F N	296	304	100	
HC:T24	VVSVLTVLHQD WLNGK (配列番号21)	脱アミド化 N	305	320	97.6	2.4
HC:T32	EPQVYTLPPSR (配列番号22)		348	358	100	
HC:T34	NQVSLTCLVK (配列番号23)	脱アミド化 N	364	373	99.2	0.8
HC:T35	GFYPSDIAVEWE SNGQPENNYK (配列番号24)	脱アミド化 N	374	395	99.8	0.2
HC:T39	WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ K (配列番号25)	脱アミド化 N	420	442	99.8	0.2
LC:T1	DIQMTQSPSSLSA SVGDR (配列番号26)		1	18	100	

【表２９－２】

LC:T4	YLNWYQQKPGK (配列番号27)		32	42	100	
LC:T7	LQSGVPSR (配列番号28)		54	61	100	
LC:T9	GSGTDYSLTISSL QPEDFATYFCQQ GSTLPYTFGGGT K (配列番号29)		66	103	100	
LC:T12	TVAAPSVFIFPPS DEQLK (配列番号30)		109	126	100	
LC:T13	SGTASVVCLLNN FYPR (配列番号31)		127	142	100	
LC:T15	VQWK (配列番号32)		146	149	100	
LC:T16	VDNALQSGNSQE SVTEQDSK (配列番号33)		150	169	100	
LC:T20	VYACEVTHQGLS SPVTK (配列番号34)		191	207	100	

【０２６８】

脱アミド化をもっぱらＨＣで同定する。ＮとＱとの間で、脱アミド化は、Ｎのみにおいて同定され、ＮまたはＱのどちらかを含有する断片のイオンの大多数は、脱アミド化していないことが判明した。ＨＣ：Ｔ３５で、ペプチドのＮ残基（２ｘ）は、脱アミド化していることが判明した（第２のアミド化を２ｘとして示す）。

【０２６９】

酸化は、断片のイオンのＭ残基とＷ残基の両方で同定されたが、Ｍ残基およびＷ残基を含有する断片イオンの大多数は、酸化していないことが判明した。ＨＣ：Ｔ２４で、ペプチド鎖の２つのＷ残基は、酸化していることが判明した（第２の酸化を２ｘとして示す）。ＬＣ：Ｔ１で、１ｘ酸化も観察された。

【０２７０】

表30．抗体の断片およびそれらの酸化のリスト。

【表３０－１】

断片表示	ペプチド	配列開始	配列終了	b/y イオン	ネイティブ %	1 x 酸化 %	2 x 酸化 %
HC:T5	QAPGQGLEWMG WIWPGDGSTK (配列番号35)	39	59	3	100.0	2.8	
HC:T8	VTMTR (配列番号36)	68	72	2	100.0		
HC:T9	DTSTSTVYMELS SLR (配列番号37)	73	87	9	100.0		
HC:T10	SEDTAVYFCASP MITPNYAMDYW GQGTLVTVSSAS TK (配列番号38)	88	124	5	84.6	16.4	
HC:T13	DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPS NTK (配列番号39)	151	213	1	100.0		
HC:T19	DTLMISR (配列番号40)	252	258	7	84.9	15.1	
HC:T21	FNWYVDGVEVH NAK (配列番号41)	278	291	15	99.9		0.1
HC:T24	VVSVLTVLHQD WLNGK (配列番号42)	305	320	15	99.3		0.7
HC:T35	GFYPSDIAVEWE SNGQPENNYK (配列番号43)	374	395	22	100.0		
HC:T39	WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ K (配列番号44)	420	442	16	97.7	3.3	
LC:T1	DIQMTQSPSSLSA SVGDR (配列番号45)	1	18	7	98.6	1.4	
LC:T4	YLNWYQQKPGK (配列番号46)	32	42	1	100.0		
LC:T15	VQWK (配列番号47)	146	149	0	100.0		

【０２７１】

酸化は、断片のイオンのＭ残基とＷ残基の両方で同定された。ＨＣ：Ｔ２４で、ペプチド鎖の２つのＷ残基は、酸化していることが判明した（第２の酸化を２ｘとして示す）。ＬＣで、酸化は観察されなかった。

【０２７２】

ＱおよびＮについての脱アミド化ならびにＭおよびＷでの酸化を使用して解析したＶＡＩＯ－１７９９試料のＰＴＭ。ペプチドを、逆相ＬＣ－ＭＳにより分解し、正確な質量および断片配列タグにより同定した。脱アミド化は、Ｎで同定されるが、酸化は、ＭとＷの両方で同定される。１ｂおよび３ｂとそれぞれ比較して１ａおよび３ａにおいて観察された脱アミド化の増加。１ａと比較して１ｂにおいて観察された酸化の増加（特に、ＨＣ－８８－１２４について）。同様に、３ｂと比較して３ａにおいて観察された酸化の増加。

（実施例４）

安全性、忍容性、および薬物動態

【０２７３】

健康な参加者においてＩＶまたはＳＣロニグタマブの単回投与用量漸増（ＳＡＤ）の安全性、忍容性、薬物動態、および薬力学（ＰＤ）を評価するために、第Ｉ相試験を行った。行った研究は、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、逐次的単回投与用量漸増（ＳＡＤ）研究であった。研究は、健康なボランティアの八（８）つのコホートを含み、これらのコホートを次の２群に分けた：ロニグタマブの静脈内投与を受ける四（４）つのコホート、およびロニグタマブの皮下投与を受ける四（４）つのコホート。

【０２７４】

具体的には、コホート１～４は、６０分の経過にわたって、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、または３．０ｍｇ／ｋｇのロニグタマブまたはマッチするプラセボの静脈内投与を受けた。コホート５～８は、２０ｍｇ、４０ｍｇ、１２５ｍｇまたは２５０ｍｇの用量のロニグタマブまたはマッチするプラセボを２ｍＬまたはそれ未満の体積で投与する固定用量皮下注射を受けた。

【０２７５】

研究の参加者は、研究プロトコールに従って健康であった。具体的には、参加者は、研究への登録時に、１８～５５歳の間の年齢であり、１８～３２ｋｇ／ｍ^{2}の範囲のボディーマスインデックス（ＢＭＩ）を有した。

【０２７６】

研究過程で、研究に関わるコホートの各々において所定の時点で通例の研究室での検査、聴覚学、薬物動態および薬力学評価を行った。加えて、投与した薬物の安全性および忍容性を、有害事象の評価によって研究過程を通して評価し、９９日にわたってモニターした。

【０２７７】

有効性が認められた電気化学発光免疫測定を使用して薬物動態データを得た。適格なフローサイトメトリーアッセイを使用して受容体占有率を評価した。

【０２７８】

研究は、六十三（６３）名の参加者の登録を伴った。これらの参加者のうち、四十七（４７）名は、ロニグタマブを受け、十六（１６）名は、プラセボを受けた。この研究において、四（４）名の参加者は、追跡調査できなかったまたは他の理由のため、中止した。参加者のこの喪失は、主要解析に影響を与えないと見なされなかった。

【０２７９】

参加者のベースライン特徴および人口統計を下の表３１で提供する。

表31: ベースライン特徴:

【表３１－１】

	安全性集団 (n=63)
年齢 (歳)	35.7 (19-55)
性別	
男性	48 (76.2)
女性	15(23.8)
人種	
アメリカ先住民またはアラスカネイティブ	1 (1.6)
黒人/アフリカ系アメリカ人	34 (54)
白人	23 (36.5)
不明	3 (4.8)
多人種	2 (3.2)

【表３１－２】

体重 (kg)	78.2 (52.9-100.1)
BMI (kg/m^2)	25.67 (20.0-29.6)

【０２８０】
表３１のデータは、ｎ（％）または平均（範囲）で提供されている。いずれの特徴についても治療群にわたって有意義な差はなかった。
【０２８１】
治療下で発生した有害事象（ＴＥＡＥ）を追跡することによって得られた、安全性および忍容性評価のための予備的データを、図１６に提示する。
【０２８２】
データは、重篤有害事象（ＳＡＥ）が起こらなかったことを実証する。全ての有害事象は、重症度の点で軽度および中等度であり、用量関連安全性事象が起こった。全体として、入念にモニターした標的に関連する特に注目すべき有害事象（ＡＥＳＩ）は、アレルギー反応Ｉ型／アナフィラキシー、高血糖、注入に伴う反応、下痢／炎症性腸疾患増悪、難聴、および筋痙攣を含んだ。研究中に、１つ（１．６％）のＡＥＳＩが、２０ｍｇ　ＳＣコホートの一（１）名の参加者においてロニグタマブに関係する「可能性がある」または「恐らく」関係する消化器障害（腹痛、腹部膨満、および排便回数増加）が観察された（参加者が１つより多くのＴＥＡＥを報告した）。
【０２８３】
１名の参加者に、注入に伴う反応があり、三（３）名に、ロニグタマブに関係する「可能性がある」または「恐らく」関係する注射部位反応があった。全ての反応は、軽度かつ自己限定的であり、医学的介入なしに数時間以内に解消した。
【０２８４】
薬物動態評価：
静脈内（ＩＶ）投与後の平均血清中ロニグタマブ濃度経時的プロファイルを図１７に提示する。皮下（ＳＣ）投与後の平均血清中ロニグタマブ濃度経時的プロファイルを図１８に提示する。
【０２８５】
図１７および１８で提供するデータでは、定量限界（０．１μｇ／ｍＬ）未満の試料は、３．０ｍｇ／ｋｇでは０μｇ／ｍＬとしてプロットしており、ｎは、先述のとおりの展

開に起因して研究を早期に中止した１名の参加者を含まない。図１７および図１８中の網掛け部分は、ＩＧＦ－１Ｒ内在化飽和を超えるロニグタマブの血清中濃度を表す。

【０２８６】

図１７および図１８で提供するデータから明らかなように、ロニグタマブの平均血清中濃度は、試験した用量範囲にわたって用量比例を超える形で増加した。さらに、図１７および図１８は、ロニグタマブのＩＶおよび／またはＳＣ投与の投与後の標的介在性の薬物消失（ＴＭＤＤ）の徴候も提供する。ＴＭＤＤは、化合物のその薬理学的標的への高親和性結合により引き起こされる非線形薬物動態（ＰＫ）現象を記載するものである。ロニグタマブがＩＧＦ－１Ｒに結合すると、結果として生じた複合体は分解される。低濃度では、ロニグタマブはＩＧＦ－１Ｒに効率的に結合し、分解されるので、ロニグタマブの血清中濃度が急速に低下し、それ故、ロニグタマブの測定血清中濃度の急速な低下がある。その一方で、高濃度では、標的であるＩＧＦ－１Ｒは、ロニグタマブで飽和され、ロニグタマブの血清中濃度は、ゆっくりと低下する。ロニグタマブの血清中濃度のこのゆっくりとした低下は、ロニグタマブが、新たに生成されたＩＧＦ－１Ｒに結合するために利用可能であることを示す。ロニグタマブの薬理に加えて、このデータは、ＩＧＦ－１Ｒ内在化の追加の証拠を提供する。

【０２８７】

このデータは、ＴＭＤＤ閾値（これより上で、ＩＧＦ－１Ｒ内在化が飽和される）が、ロニグタマブおよそ３μｇ／ｍＬであるようであることを実証する。ＩＶ投与と比較して、ロニグタマブのＳＣ投与は、ＴＭＤＤを克服して、ロニグタマブの薬理学的に意義のある濃度を維持する。

【０２８８】

薬力学評価：

静脈内投与後の経時的な末梢血単核細胞上の平均ロニグタマブ受容体占有率を図１９で提供する。皮下内投与後の経時的な末梢血単核細胞上の平均ロニグタマブ受容体占有率を図２０で提供する。図１９および図２０中の網掛け部分は、ロニグタマブを含む医薬組成物の投与後の最適なＩＧＦ－１Ｒ内在化部分を実証する。

【０２８９】

図１９および２０で提供するデータで指摘されるように、最大ＩＧＦ－１Ｒ占有率が全てのコホートにおいて最初の時点（１２時間）までに観察された。受容体飽和の継続期間は、ロニグタマブの用量の増加に伴って増加した。１．０ｍｇ／ｋｇおよび３．０ｍｇ／ｋｇ（静脈内注入として投与した）ならびに１２５ｍｇおよび２５０ｍｇ（皮下注射として投与した）は、少なくとも４週間の期間にわたって最大レベルの受容体占有率で維持された。先述のとおり、３．０ｍｇ／ｋｇコホートでは、ｎは、研究を早期に中止した一（１）名の参加者を含まない。図１９および２０中の網掛け部分は、受容体飽和を示す。

（実施例５）

皮下投与の反復投与試験：

【０２９０】

計画した試験では、甲状腺眼症（ＴＥＤ）を有する３６名の参加者が、プラセボに対してロニグタマブを評価するために多施設、二重マスク、プラセボ対照、無作為化、反復投与用量漸増（ＭＡＤ）臨床試験に登録することとする。この研究は、各々のコホートが三（３）つの異なる治療アームを受ける、最大３つのコホートを伴うこととする。

【０２９１】

この研究における参加のための提案適格基準を下に提供する：

研究に参加する資格のある年齢：１８歳～６５歳（成人、高齢者）

研究に参加する資格のある性別：全て

【０２９２】

基準

肝要な組み入れ基準：

・男性または女性、≧１８歳かつ≦６５歳。

・研究対象の眼における、正常値より≧３ｍｍ上と定義される、眼球突出。
・最も重度に罹患している眼についての臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）≧４（７項目尺度を使用して）
・ベースライン前２４ヵ月以内の活動性ＴＥＤ症状の開始
・プロトコールで定義されたとおりの非常に有効な避妊を使用することへの同意が必須
【０２９３】
肝要な除外基準：
・生検により証明されたまたは臨床的に疑われる炎症性腸疾患または過敏性腸症候群。
・聴覚に関係する臨床的に有意な病変
・医学的管理に反応しない角膜代償不全。
・過去の眼窩照射（理由のいかんを問わず）またはＴＥＤのための何らかの過去の外科治療。
・糖尿病またはヘモグロビンＡ１ｃ＞６．０％を有する対象。
・ＴＥＤの治療のためのメチルプレドニゾロンの＞３ｇに相当する累積用量での何らかのステロイド使用（静脈内［ＩＶ］または経口）
・スクリーニング前の８週間の総用量１ｇを超えない、特にＴＥＤの治療のための、過去のステロイド使用（ＩＶまたは経口）。
・テプロツムマブまたは何らかの他のＩＧＦ－１受容体（ＩＧＦ－１Ｒ）阻害剤の過去の使用。
・ＴＥＤの治療のための生物学的製剤（例えば、リツキシマブおよびトシリズマブ）による何らかの過去の治療。
【０２９４】
コホート１は、１および２１日目に２０ｍｇのロニグタマブまたはプラセボの単回皮下注射を受けることとする。
【０２９５】
コホート２は、１および２１日目に１２５ｍｇのロニグタマブまたはプラセボの単回皮下注射を受けることとする。
【０２９６】
コホート３は、１および２１日目に２５０ｍｇのロニグタマブまたはプラセボの単回皮下注射を受けることとする。
【０２９７】
研究中に測定されることになる主要評価項目は、１～１１３日目の間の重篤でない治療下で発生した有害事象（ＴＥＡＥ）の発生率および特徴付けを含むこととする。測定される評価項目は、１～１１３日目の間の重篤なＴＥＡＥの発生率および特徴付けも含むこととする。
【０２９８】
測定される副次的評価項目は、以下を含むこととする：
１．ロニグタマブのＰＫプロファイル［時間枠：１日目～１１３日目］
ゼロ時間から無期限の濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣＯ－ｉｎｆ）
２．ロニグタマブのＰＫプロファイル［時間枠：１日目～１１３日目］
観察された最高濃度（Ｃｍａｘ）
３．ロニグタマブのＰＫプロファイル［時間枠：１日目～１１３日目］
Ｃｍａｘが観察された時（Ｔｍａｘ）
４．ロニグタマブのＰＫプロファイル［時間枠：１日目～１１３日目］
ゼロ時間から最後の定量化可能濃度までの濃度－時間曲線下面積（AUC_0－ｌａｓｔ）
５．ロニグタマブのＰＫプロファイル［時間枠：１日目～１１３日目］
消失半減期（Ｔ１／２　ｅｌ）
６．ロニグタマブのＰＫプロファイル［時間枠：１日目～１１３日目］
消失速度定数（Ｋｅｌ）

７．ロニグタマブのＰＫプロファイル［時間枠：１日目～１１３日目］
　全身クリアランス（ＣＬ／Ｆ）
８．ロニグタマブのＰＫプロファイル［時間枠：１日目～１１３日目］
　分布容積（Ｖｚ／Ｆ）
９．複数用量のロニグタマブの投与後に抗薬物抗体（ＡＤＡ）を発生する対象の割合［時間枠：１日目～１１３日目］
　薬物動態および薬力学データ

参照による組込み

【０２９９】

本開示の至る所で、他の文献、例えば、特許、特許出願、特許公報、定期刊行物、本、論文、ウェブコンテンツ、公開データベースに言及しており、それらを引用している。全てのそのような文献は、あらゆる目的でそれら全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる。

均等物

【０３００】

本明細書で示したおよび記載したものに加えて、本発明の様々な修飾形態およびそれらの多くのさらなる実施形態が、本明細書に引用する科学文献および特許文献への参照を含めて、本文書の全内容から当業者に明らかになるだろう。本明細書における主題は、その様々な実施形態およびそれらの均等物における本発明の実施に適応させることができる、重要な情報、例示およびガイダンスを包含する。

【図面】

【図１】

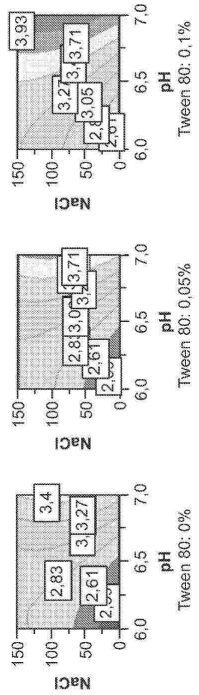


FIG. 1

【図２】

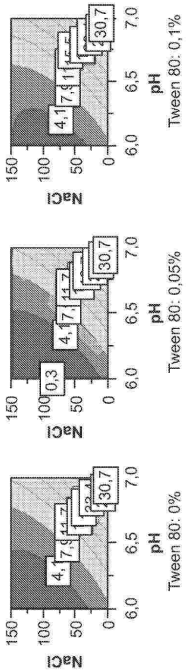


FIG. 2

【図３】

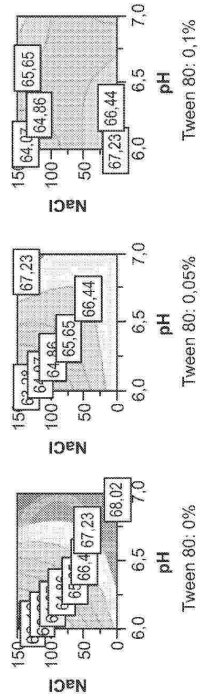


FIG. 3

【図４】

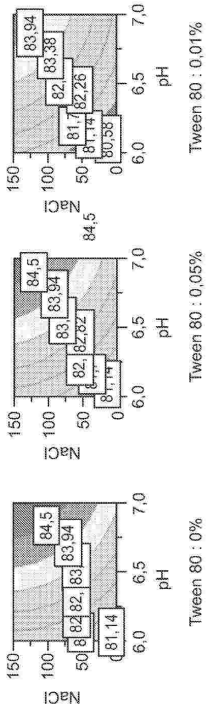


FIG. 4

【図５】

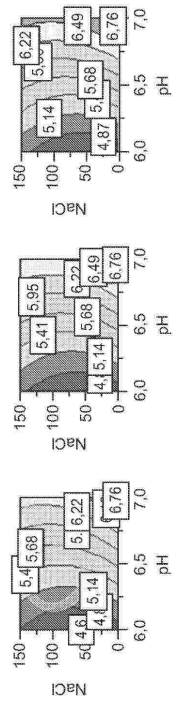


FIG. 5

【図６】

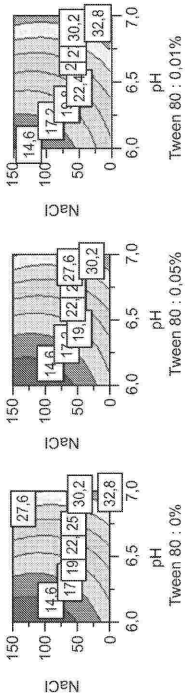


FIG. 6

【図７】

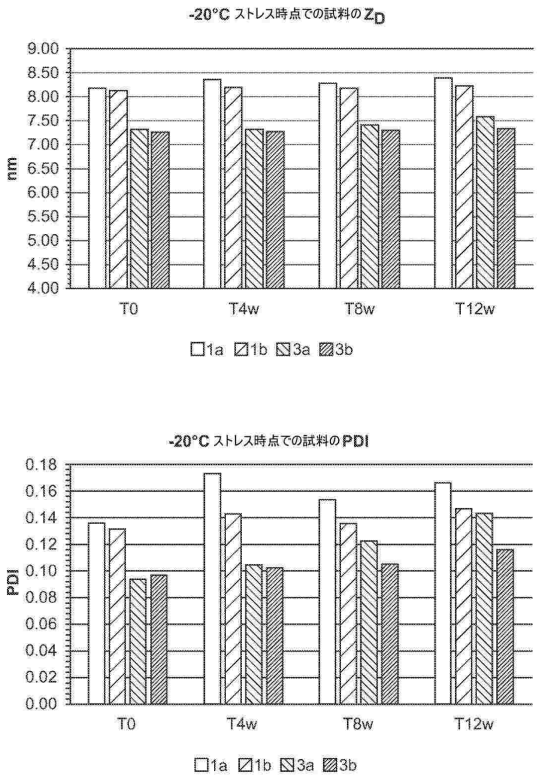


FIG. 7

【図８】

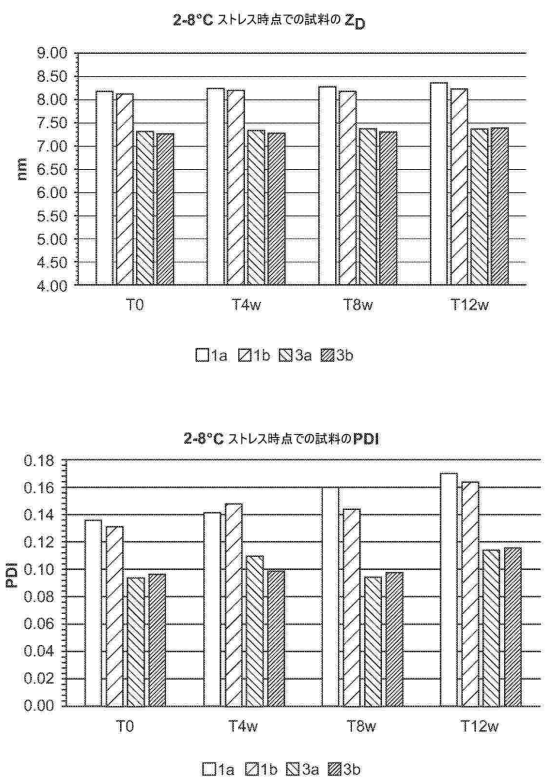


FIG. 8

【図９】

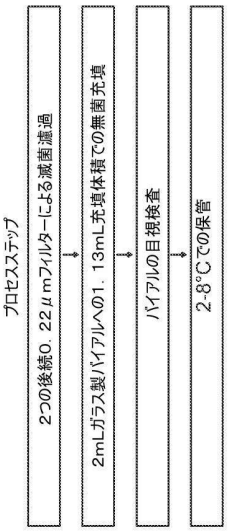


FIG. 9

【図１０】

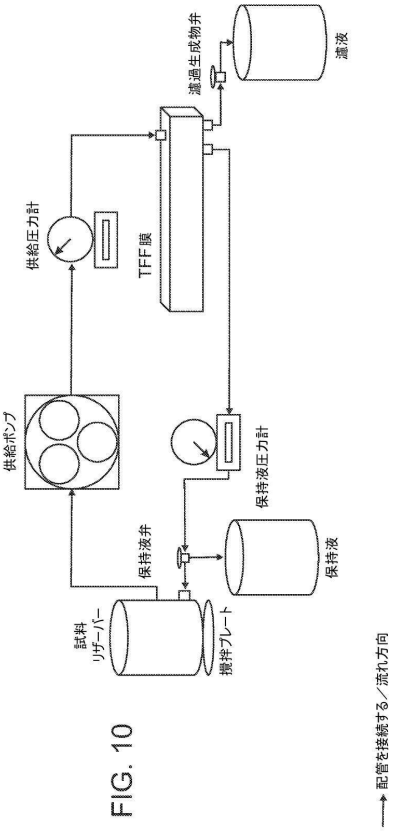


FIG. 10

【図１１】

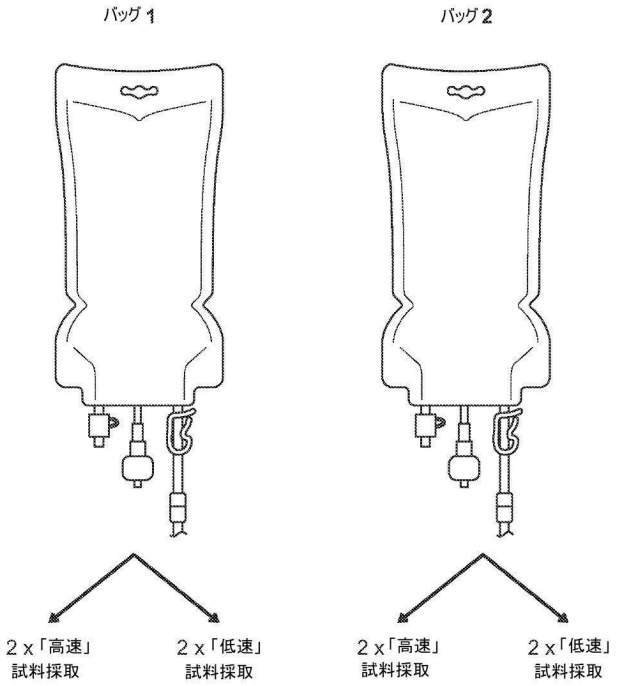


FIG. 11

【図１２】

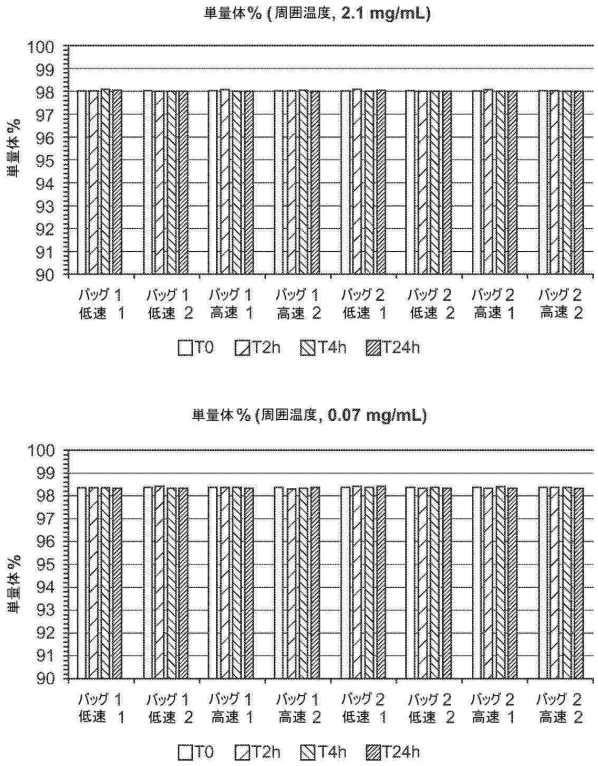


FIG. 12

【図１３】

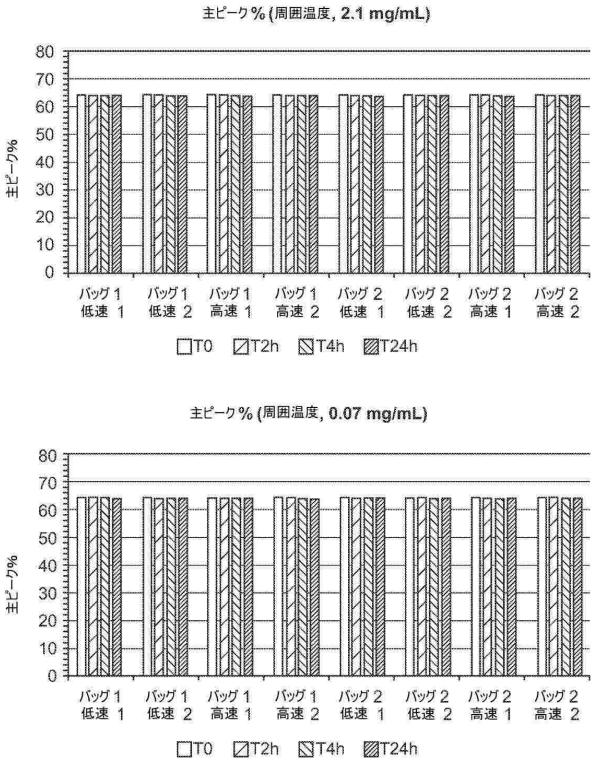


FIG. 13

【図１４】

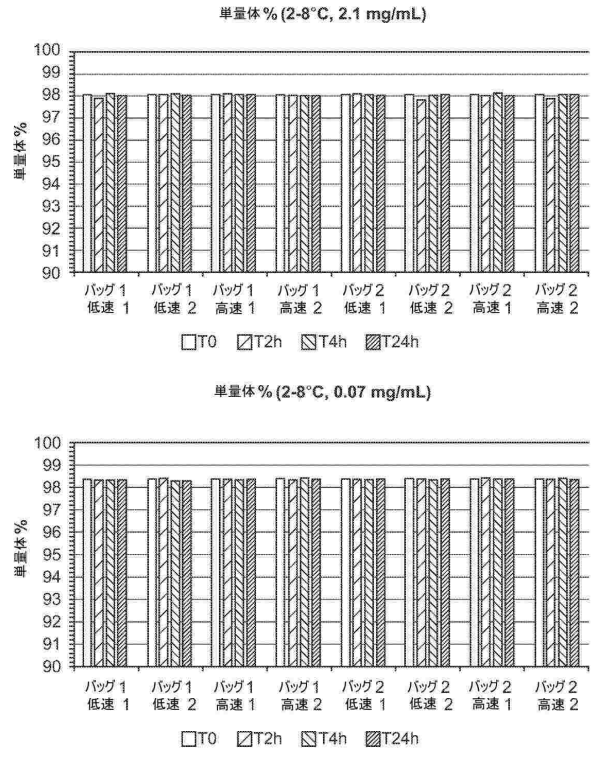


FIG. 14

【図１５】

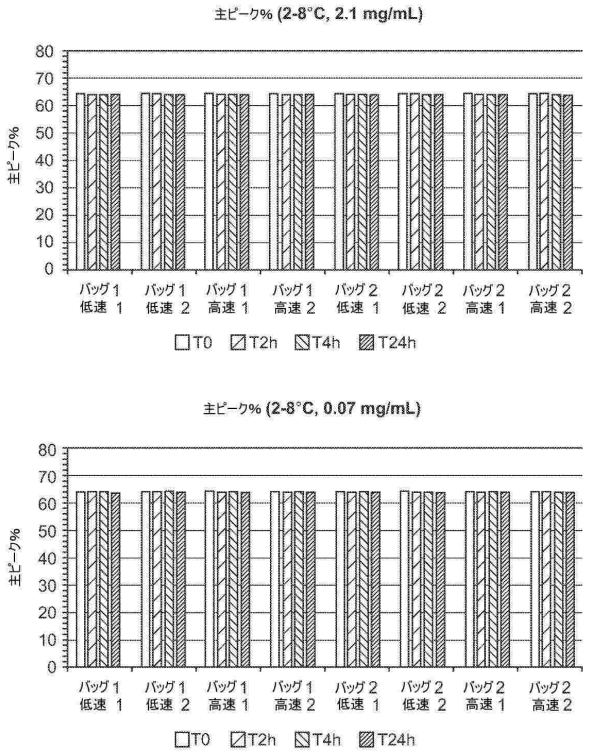


FIG. 15

【図１６】

	IV ニプタマブ						SC ニプタマブ				全安全性集団 (n=63)
	0.1 mg/kg (n=6)	0.3 mg/kg (n=6)	1.0 mg/kg (n=6)	3.0 mg/kg (n=5)	プラセボ (n=5)	20 mg (n=6)	40 mg (n=6)	125 mg (n=6)	250 mg (n=6)	プラセボ (n=5)	
TEAEの数	5	8	2	10	2	11	2	6	1	1	40
関連TEAEの数	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
重篤TEAEの数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡や生命に関わるTEAEの数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡や生命に関わるTEAEを有する参加者, n (%)	3 (50)	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (60)	1 (12.5)	3 (50)	3 (50)	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (12.5)	25 (39.7)
関連TEAEの数	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	4 (6.3)
重篤TEAEの数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験中止につながるTEAEの数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*3.0 mg/kg コホートについて6名の参加者をスクリーニングした。6番目の参加者はスクリーニング基準を満たすことができず、5名の患者のみを登録した。
IV, 静脈内; SC, 皮下; TEAE, 治療下で発生した有害事象。

FIG. 16

【図１７】

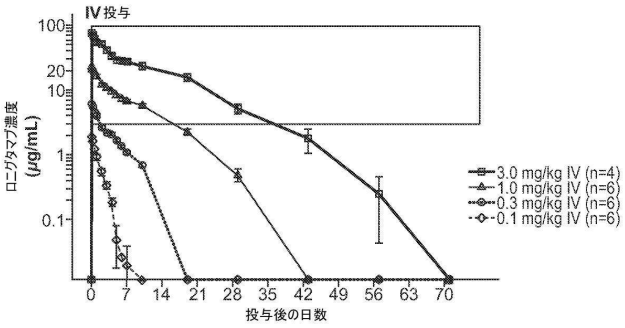


FIG. 17

【図１８】

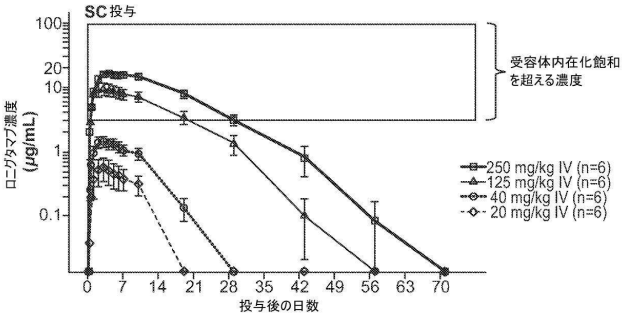


FIG. 18

【図１９】

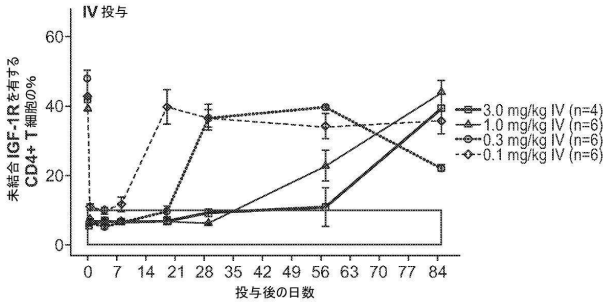


FIG. 19

【図２０】

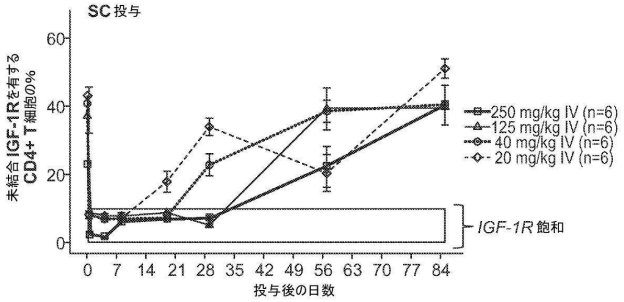


FIG. 20

【配列表】

<u>２０２５５１９６０００００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/68179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 39/395 (2023.01)
ADD. C07K 16/28, A61P 35/00 (2023.01)

CPC - INV. A61K 39/395

ADD. C07K 16/2863

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)
See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ----- Y	US 2017/0043031 A1 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 16 February 2017 (16.02.2017) Abstract; Claim 7; Claim 8; para [0172]; para [0412]; SEQ ID NO 57; SEQ ID NO 59; SEQ ID NO 60; SEQ ID NO 61	62-64 ---------- 1-5, 7
Y	US 2014/0286969 A1 (ABBVIE INC., et al.) 25 September 2014 (25.09.2014) para [0012-0013]; para [0017]; para [0112]	1-5, 7

☐ 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
30 September 2023	DEC 12 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/68179

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 13ter.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/US 23/68179

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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.: 6, 8-61, 65-70, 75-81
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
---Please see continuation in first extra sheet ----------

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-5, 7, 62-64, limited to SEQ ID NOs:1-10

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/68179

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+, Claims 1-5, 7, 62-64, 71-74, directed to an anti-IGF-1R antibody composition. The composition will be searched to the extent that the composition encompasses anti-IGF-1R antibody comprising:
(a) a heavy chain comprising a CDRH1 of SEQ ID NO: 1, a CDRH2 of SEQ ID NO: 2, a CDRH3 of SEQ ID NO: 3, and a charged amino acid on its c-terminus; and (b) a light chain comprising a CDRL1 of SEQ ID NO: 4, a CDRL2 of SEQ ID NO: 5, and a CDRL3 of SEQ ID NO: 6, wherein the antibody comprises a heavy chain variable domain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 8, wherein the antibody comprises a heavy chain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 9, and a light chain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 10 (note, these are the first claimed sequences for the inventive antibody). The first named invention was determined based on the first claimed sequences (claims 1-5) the inventive antibody embodiment. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1-5, 7, 62-64 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that the composition encompasses anti-IGF-1R antibody comprising: (a) a heavy chain comprising a CDRH1 of SEQ ID NO: 1, a CDRH2 of SEQ ID NO: 2, a CDRH3 of SEQ ID NO: 3, and a charged amino acid on its c-terminus; and
(b) a light chain comprising a CDRL1 of SEQ ID NO: 4, a CDRL2 of SEQ ID NO: 5, and a CDRL3 of SEQ ID NO: 6, wherein the antibody comprises a heavy chain variable domain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 7, and a light chain variable domain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 8, wherein the antibody comprises a heavy chain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 9, and a light chain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 10. Additional antibody composition(s) comprising additional antibody polypeptide(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected antibody composition(s) comprising additional antibody polypeptide(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be an antibody composition comprising (a) a heavy chain comprising a CDRH1 of SEQ ID NO: 1, a CDRH2 of SEQ ID NO: 2, a CDRH3 of SEQ ID NO: 3, and a charged amino acid on its c-terminus; and
(b) a light chain comprising a CDRL1 of SEQ ID NO: 4, a CDRL2 of SEQ ID NO: 5, and a CDRL3 of SEQ ID NO: 6, wherein the antibody comprises a heavy chain variable domain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 7, and a light chain variable domain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 8, wherein the antibody comprises a heavy chain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 11, and a light chain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 10 (claims 1-5, 7, 62-64).

Group II, claims 82-109, directed to a method of treatment of thyroid eye disease (TED).

The inventions listed as Groups I+ and II do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

The inventions of Groups I+ each include the special technical feature of a unique amino acid sequence. Each amino acid sequence comprises a unique peptide, and is considered a distinct technical feature.
Additionally,
Group I+ has the special technical feature of an anti-IGF-1R antibody composition, that is not required by Group II.
Group II has the special technical feature of a method of treatment of thyroid eye disease (TED), that is not required by Group I+.

Common Technical Features

Groups I+ and II share the technical features of including:
a pharmaceutical composition comprising an anti-IGF-1R antibody.

However, these shared technical features are previously disclosed by US 2013/0287763 A1 to Sathyanarayanan et al., (hereinafter 'Sathyanarayanan').

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/68179

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

Sathyanarayanan teaches a pharmaceutical composition comprising an anti-IGF-1R antibody (Abstract - 'The present invention relates to a method of treating cancer by administering an IGF-1R specific antibody in combination with an anti-cancer agent exemplified by an Akt pathway inhibitor. The first and second amounts together comprise a therapeutically effective amount.').

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Group I+ and II Inventions lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

Continuation of item 4 above: claims 6, 8-61, 65-70, 75-81 are held unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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）
Ａ６１Ｐ	*27/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22		
Ｃ０７Ｋ	*16/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/10		
			Ｃ０７Ｋ	16/28		
			Ｃ１２Ｎ	15/13	ＺＮＡ	

(32)優先日　令和5年3月7日(2023.3.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
(72)発明者　トウゾヴァ， タチアナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１３６４， ロサンゼルス， マルホランド ドライブ ２３３７１
(72)発明者　グローバー， アニタ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１３６４， ロサンゼルス， マルホランド ドライブ ２３３７１
(72)発明者　ナイボルグ， アンドリュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１３６４， ロサンゼルス， マルホランド ドライブ ２３３７１
(72)発明者　ペロソ， ポール
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１３０１， アゴウラ ヒルズ， リバティー キャニオン ロード ４１４９
(72)発明者　リン， シャオ－リー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１３０１， アゴウラ ヒルズ， リバティー キャニオン ロード ４１４９
Ｆターム（参考）　4C076　AA12 BB11 BB15 BB16 CC10 DD38 DD51 DD60
4C085　AA13 AA14 BB11 BB36 EE01 GG03 GG04
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA20