

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7671697号

(P7671697)

(45)発行日 令和7年5月2日(2025.5.2)

(24)登録日 令和7年4月23日(2025.4.23)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K

39/395

M

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K

39/395

N

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K

39/395

T

A 6 1 K 47/18 (2017.01)

A 6 1 K

47/02

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K

47/12

請求項の数 22 (全74頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-562990(P2021-562990)

(86)(22)出願日 令和2年4月23日(2020.4.23)

(65)公表番号 特表2022-530050(P2022-530050

A)

(43)公表日 令和4年6月27日(2022.6.27)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/061340

(87)国際公開番号 WO2020/216847

(87)国際公開日 令和2年10月29日(2020.10.29)

審査請求日 令和5年4月21日(2023.4.21)

(31)優先権主張番号 62/837,518

(32)優先日 平成31年4月23日(2019.4.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 20305145.3

(32)優先日 令和2年2月17日(2020.2.17)

最終頁に続く

(73)特許権者 504456798

サノフィ

S A N O F I

フランス国75017パリ・アヴェニ

ユ・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ46

(74)代理人 100127926

弁理士 結田 純次

(74)代理人 100140132

弁理士 竹林 則幸

(72)発明者 アトゥール・サルージャ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08

807・ブリッジウォーター・メールコ

ード: 55エー525・コーポレート

ドライブ55・サノフィ

(72)発明者 マンジョリ・ガングリー

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 安定な低粘度抗体製剤およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

水性抗体製剤であって、

約0.1mg/mL～約500mg/mLの抗体またはその抗原結合断片と；

約1mM～750mMの、グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムからなる群から選択される塩と、

を含み、

ここで、該製剤が約4～約8のpHを有し、該製剤は緩衝液フリーの製剤である、前記水性抗体製剤。

【請求項2】

約10mM～約750mMの前記塩を含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項3】

約20mM～約750mMの前記塩を含む、請求項1または2に記載の製剤。

【請求項4】

約5～約6のpHを有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項5】

約5.5のpHを有する、請求項4に記載の製剤。

【請求項6】

抗体を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 7】

抗体はモノクローナル抗体である、請求項 6 に記載の製剤。

【請求項 8】

(i) 前記モノクローナル抗体はヒト抗体もしくはヒト化抗体である；および／または

(ii) 前記モノクローナル抗体は、その F c アミノ酸置換を含まない類似の抗体と比べて立体配座安定性を低下させる F c アミノ酸置換を有する；および／または

(iii) モノクローナル抗体は I g G 1 抗体もしくは I g G 4 抗体である；および／または

(iv) 前記モノクローナル抗体は、抗 C - X - C モチーフケモカイン受容体 3 (C X C R 3) モノクローナル抗体である；および／または

(v) 前記モノクローナル抗体は、抗癌胎児性抗原関連細胞接着分子 5 (C E A C A M 5) モノクローナル抗体である；および／または

(vi) 前記モノクローナル抗体は、F c 操作された抗癌胎児性抗原関連細胞接着分子 5 (C E A C A M 5) モノクローナル抗体である、

請求項 7 に記載の製剤。

【請求項 9】

前記抗 C X C R 3 モノクローナル抗体は、配列番号 1 を含む重鎖と配列番号 2 を含む軽鎖とを含む；および／または

前記抗 C E A C A M 5 モノクローナル抗体は、配列番号 7 を含む重鎖と配列番号 8 を含む軽鎖とを含む、

請求項 8 に記載の製剤。

【請求項 10】

(1) 前記 F c 操作された抗 C E A C A M 5 モノクローナル抗体は、配列番号 9 を含む重鎖と配列番号 10 を含む軽鎖とを含む；

(2) 前記 F c 操作された抗 C E A C A M 5 モノクローナル抗体は、配列番号 11 を含む重鎖と配列番号 12 を含む軽鎖とを含む；または

(3) 前記 F c 操作された抗 C E A C A M 5 モノクローナル抗体は、配列番号 13 を含む重鎖と配列番号 14 を含む軽鎖とを含む、

請求項 8 に記載の製剤。

【請求項 11】

約 0.1 mg / mL ～ 約 400 mg / mL の前記抗体または前記抗原結合抗体断片を含む、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 12】

(i) 約 0.1 mg / mL ～ 約 250 mg / mL の前記抗体もしくは前記抗原結合抗体断片を含む；

(ii) 約 0.1 mg / mL ～ 約 200 mg / mL の前記抗体もしくは前記抗原結合抗体断片を含む；

(iii) 約 0.1 mg / mL ～ 約 150 mg / mL の前記抗体もしくは前記抗原結合抗体断片を含む；

(iv) 約 0.1 mg / mL ～ 約 100 mg / mL の前記抗体もしくは前記抗原結合抗体断片を含む；

(v) 約 0.1 mg / mL ～ 約 50 mg / mL の前記抗体もしくは前記抗原結合抗体断片を含む；または

(vi) 約 0.1 mg / mL ～ 約 25 mg / mL の前記抗体もしくは前記抗原結合抗体断片を含む、

請求項 11 に記載の製剤。

【請求項 13】

(i) 約 1 c P ～ 約 50 c P の粘度を有する；

(ii) 約 1 c P ～ 約 40 c P の粘度を有する；

10

20

30

40

50

(i i i) 約 1 c P ～ 約 3 0 c P の粘度を有する；または

(i v) 約 1 c P ～ 約 2 0 c P の粘度を有する、

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 1 4】

(i) 約 2 5 0 m O s m / k g ～ 約 1 5 0 0 m O s m / k g のオスモル濃度を有する；

(i i) 約 2 5 0 m O s m / k g ～ 約 7 5 0 m O s m / k g のオスモル濃度を有する；

(i i i) 約 2 5 0 m O s m / k g ～ 約 5 0 0 m O s m / k g のオスモル濃度を有する；

または

(i v) 約 2 5 0 m O s m / k g ～ 約 4 0 0 m O s m / k g のオスモル濃度を有する、

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 1 5】

(i) 2 5 ℃ において約 1 時間 ～ 約 2 年間安定である；ならびに／または

(i i) 4 0 ℃ において約 1 時間 ～ 約 8 週間安定である；ならびに／または

(i i i) 静脈内投与、筋内投与または皮下投与に適切である；ならびに／または

(i v) 安定剤、抗酸化剤、金属キレート剤、粘度調整剤、アミノ酸および界面活性剤の 1 つもしくはそれ以上をさらに含む；

前記安定剤が、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、O-マンノース、ソルボース、ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオース、ラフィノース、メレチトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプン、マンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、グルシトール、ソルビトール、アミノ糖、塩化ナトリウムおよびグリセリンからなる群から選択され、前記粘度調整剤が、アルギニン、ヒスチジン、リジン、プロリン、グリシンおよび塩化ナトリウムからなる群から選択される、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 1 6】

(1) 前記抗酸化剤が、メチオニン、アスコルビン酸もしくは N-アセチルシステインである；および／もしくは

(2) 前記金属キレート剤が、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム (E D T A) 、 E D T A カルシウムもしくはジエチレントリアミン五酢酸塩 (D T P A) である；および／もしくは

(3) 前記界面活性剤が、モノカプリル酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノカプリル酸グリセリン、モノミリスチン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸デカグリセリル、ジステアリン酸デカグリセリル、モノリノール酸デカグリセリル、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレエート、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート、ポリオキシエチレンソルビトールテトラステアレート、ポリオキシエチレンソルビトールテトラオレエート、ポリオキシエチレングリセリルモノステアレート、ポリエチレングリコールジステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロピルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビトール蜜ロウ、ポリオキシエチレンラノリン、ポリオキシエチレンステアリン酸アミド、セチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ラウリルエステルナトリウム、レシチン、グリセロリン脂質、スフィンゴリン脂質、ポリソルベート 2 0 、ポリソルベート 4 0 、ポリソルベート 6 0 、ポリソルベート 8 0 、ポロキサマー 1 8 8 、トリトン-X、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールからなる群から選択される；および／もしくは

(4) 前記アミノ酸が、アルギニン、リジン、ヒスチジン、プロリン、オルニチン、イソ

10

20

30

40

50

ロイシン、ロイシン、アラニン、グリシン、グルタミン酸、およびアスパラギン酸からなる群から選択される、

請求項 15 に記載の製剤。

【請求項 17】

請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の製剤を含む注射装置。

【請求項 18】

請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の製剤を含有する 1 つまたはそれ以上のバイアルを含むキット。

【請求項 19】

必要とする被験者に前記製剤を投与するための注射装置をさらに含む、請求項 18 に記載のキット。

【請求項 20】

水性抗体製剤を作製する方法であって、

(i) 抗体またはその抗原結合断片と；

(ii) グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムからなる群から選択される塩と；

(iii) 安定剤と；

(iv) 界面活性剤と；

(v) 滅菌水と、

を混合するか、または組み合わせる工程を含み、

ここで、前記安定剤が、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、オーマンノース、ソルボース、ラクトース、スクロース、トレハロース、セロピオース、ラフィノース、メレチトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプン、マンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、グルシトール、ソルビトール、アミノ糖、塩化ナトリウムおよびグリセリンからなる群から選択され、

(i) ～ (v) を、請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の製剤を生成するために十分な量で混合するか、または組み合わせる方法。

【請求項 21】

(1) 緩衝液を (i) ～ (v) と混合するまたは組み合わせる工程は含まず；ならびに

(2) 抗酸化剤、金属キレート剤および粘度調整剤の 1 つまたはそれ以上を、(i) ～ (v) と混合するか、または組み合わせる工程をさらに含み、

前記粘度調整剤が、アルギニン、ヒスチジン、リジン、プロリン、グリシンおよび塩化ナトリウムからなる群から選択される、

請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

治療を必要とする被験者を治療するための薬剤の製造における請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の製剤の使用であって、前記治療は、治療有効量の前記製剤を、前記被験者に投与することを含む、前記使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、概して抗体製剤に関する。特に、本発明は、改善された安定性および低粘度を有するモノクローナル抗体に関する。

【背景技術】

【0002】

抗体製剤は、変性、酸化、凝集、または別の分解反応の影響などによって経時的にその機能を失い得る。抗体製剤中の抗体の分解および凝集は、毒性または免疫原性のようなリスクも引き起こし得る。高い溶液粘度は、タンパク質治療剤、特に高タンパク質濃度で調

10

20

30

40

50

合されたタンパク質治療剤の製造性および性能に不利な影響を与え得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

現在入手可能な医薬抗体製剤が示す安定性が低レベルであることは、例えば、抗体製剤の投与前の効能の損失ならびに分解／凝集に起因して起こり得る毒性および免疫原性ゆえに不利である。溶液中のタンパク質を安定化させるために使用される従来の賦形剤は頻繁に、溶液の粘度を高め得る。したがって、当該技術分野では、抗体の安定性の改善を可能にする抗体製剤の必要性が存在する。さらに、当該技術分野では、安定かつ低粘度の抗体溶液の開発を可能にする抗体製剤の必要性が存在する。

10

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムの群から選択される塩を含めることにより抗体が溶液中で安定化されるという発見に基づく。その結果生じる安定化された抗体溶液はさらに、それらの塩の1つを含まない製剤またはタンパク質を安定化させるために使用される従来の賦形剤、例えば、スクロースのような糖を含有する製剤と比べて粘性が低い。それらの塩の1つを含む安定化された抗体溶液のオスモル濃度もまた、等効力濃度 (equi p o t e n t c o n c e n t r a t i o n) で調合された場合、スクロース、トレハロース、ソルビトール、マンニトール等のような糖およびポリオールを含む抗体溶液よりも低い。

20

【0005】

この発見を考慮して、約0.1mg/mL～約500mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な抗体または抗原結合断片のいずれか）；約1mM～約100mMの緩衝液（例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な緩衝液のいずれか）；ならびに約1mM～750mMの、グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムからなる群から選択される塩を含み、約4～約8のpHを有する水性抗体製剤が本明細書中で提供される。

30

【0006】

さらに、約0.1mg/mL～約500mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な抗体または抗原結合断片のいずれか）；ならびに約1mM～750mMの、グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムからなる群から選択される塩を含み、約4～約8のpHを有する水性抗体製剤が本明細書中で提供される。該水性抗体製剤のいくつかの実施形態では、該水性抗体製剤が、緩衝液フリー (b u f f e r - f r e e) の水性抗体製剤である。

40

【0007】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、安定剤

50

(例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な安定剤のいずれか) および／または界面活性剤 (例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な界面活性剤のいずれか) を含む得る。さらに、それらの製剤のいずれかを含有する1つまたはそれ以上のバイアルを含むキットを提供する。

【0008】

さらに、(i) 抗体またはその抗原結合断片 (例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な抗体または抗原結合断片のいずれか) ; (ii) 緩衝液 (例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な緩衝液のいずれか) ; (iii) グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムからなる群から選択される塩 ; (iv) 安定剤 (例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な安定剤のいずれか) ; (v) 界面活性剤 (例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な界面活性剤のいずれか) ; ならびに (vi) 滅菌水を混合するまたは組み合わせる工程を含み、ここで、(i) ~ (vi) を、本明細書に記載される製剤のいずれかを生成するために十分な量で混合するまたは組み合わせる、水性抗体製剤を作製する方法を提供する。

【0009】

さらに、(i) 抗体またはその抗原結合断片 (例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な抗体または抗原結合断片のいずれか) ; (ii) グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムからなる群から選択される塩 ; (iii) 安定剤 (例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な安定剤のいずれか) ; (iv) 界面活性剤 (例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な界面活性剤のいずれか) ; ならびに (v) 滅菌水を混合するまたは組み合わせる工程を含み、ここで、(i) ~ (v) を、本明細書に記載される製剤のいずれかを生成するために十分な量で混合するまたは組み合わせる、水性抗体製剤を作製する方法を本明細書中で提供する。これらの方法のいくつかの実施形態では、該方法が、緩衝液を (i) および (ii) と混合するまたは組み合わせる工程を含まず、かつ該方法が緩衝液フリーの水性抗体製剤をもたらす。

【0010】

さらに、本明細書に記載される製剤のいずれかの治療有効量を被験者 (subject) に投与する工程を含む、治療を必要とする被験者を治療する方法を提供する。

【0011】

約0.1 mg/mL ~ 約500 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片 ; 約1 mM ~ 約100 mM の緩衝液 ; ならびに約1 mM ~ 750 mM の、グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムからなる群から選択される塩を含み、約4 ~ 約8 の pH を有し、場合により約250 mOsm/kg ~ 約1500 mOsm/kg のオスモル濃度を有する水性抗体製剤が本明細書中で提供される。

【0012】

さらに、約0.1mg/mL～約500mg/mLの抗体またはその抗原結合断片；ならびに約1mM～750mMの、グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムからなる群から選択される塩を含み、約4～約8のpHを有する水性抗体製剤が本明細書中で提供される。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、緩衝液フリーの水性抗体製剤である。

【0013】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩が、グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、または硫酸マグネシウム、またはそれらの組合せである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩がグルタミン酸マグネシウムである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩が酢酸マグネシウムである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩がアスパラギン酸マグネシウムである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩が硫酸マグネシウムである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約10mM～約750mMの塩を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約20mM～約750mMの塩を含む。

【0014】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩が、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウムまたは硫酸ナトリウムである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩が酢酸ナトリウムである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩がアスパラギン酸ナトリウムである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩がグルタミン酸ナトリウムである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩が硫酸ナトリウムである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約10mM～約750mMの塩を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約20mM～約750mMの塩を含む。

【0015】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩が、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムまたは硫酸リチウムである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩が酢酸リチウムである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩がアスパラギン酸リチウムである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩がグルタミン酸リチウムである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、塩が硫酸リチウムである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約10mM～約750mMの塩を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約20mM～約750mMの塩を含む。

【0016】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、緩衝液が、酢酸塩、コハク酸塩、グルコン酸塩、ヒスチジン、クエン酸塩およびリン酸塩からなる群から選択される。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、緩衝液がヒスチジン緩衝液である。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、緩衝液が酢酸塩緩衝液である。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、緩衝液がクエン酸塩緩衝液である。本明細書

10

20

30

40

50

に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、緩衝液がリン酸塩緩衝液である。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約1 mM～約100 mMの緩衝液を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約1 mM～約75 mMの緩衝液を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約1 mM～約50 mMの緩衝液を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約1 mM～約20 mMの緩衝液を含む。

【0017】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約5～約6のpHを有する。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約5.5のpHを有する。

10

【0018】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が抗体を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該抗体が、モノクローナル抗体(mAb)である。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該mAbが、ヒト抗体またはヒト化抗体である。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該mAbが、そのFcアミノ酸置換を含まない類似の抗体と比べて立体配座安定性を低下させるFcアミノ酸置換を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該mAbが、IgG1抗体またはIgG4抗体である。

20

【0019】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、mAbが、抗C-X-Cモチーフケモカイン受容体3(CXCR3)mAbである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該抗CXCR3 mAbが、配列番号1を含む重鎖と配列番号2を含む軽鎖とを含む。

【0020】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、mAbが、Fc操作された抗分化抗原群38(CD38)mAbである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該Fc操作された抗CD38 mAbが、配列番号3を含む重鎖と配列番号4を含む軽鎖とを含む。

30

【0021】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、モノクローナル抗体が、抗癌胎児性抗原関連細胞接着分子5(CEACAM5)モノクローナル抗体である。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該抗CEACAM5モノクローナル抗体が、配列番号7を含む重鎖と配列番号8を含む軽鎖とを含む。

【0022】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、モノクローナル抗体が、Fc操作された抗癌胎児性抗原関連細胞接着分子5(CEACAM5)モノクローナル抗体である。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該Fc操作された抗CEACAM5モノクローナル抗体が、配列番号9を含む重鎖と配列番号10を含む軽鎖とを含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該Fc操作された抗CEACAM5モノクローナル抗体が、配列番号11を含む重鎖と配列番号12を含む軽鎖とを含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該Fc操作された抗CEACAM5モノクローナル抗体が、配列番号13を含む重鎖と配列番号14を含む軽鎖とを含む。

40

【0023】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約0.1 mg/mL～約400 mg/mLの抗体または抗原結合抗体断片を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約0.1

50

mg/mL～約250mg/mLの抗体または抗原結合抗体断片を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約0.1mg/mL～約200mg/mLの抗体または抗原結合抗体断片を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約0.1mg/mL～約150mg/mLの抗体または抗原結合抗体断片を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約0.1mg/mL～約100mg/mLの抗体または抗原結合抗体断片を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約0.1mg/mL～約50mg/mLの抗体または抗原結合抗体断片を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約0.1mg/mL～約25mg/mLの抗体または抗原結合抗体断片を含む。

10

【0024】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約1cP～約50cPの粘度を有する。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約1cP～約40cPの粘度を有する。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約1cP～約30cPの粘度を有する。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約1cP～約20cPの粘度を有する。

【0025】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約250mOsm/kg～約1500mOsm/kgのオスモル濃度を有する。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約250mOsm/kg～約750mOsm/kgのオスモル濃度を有する。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約250mOsm/kg～約500mOsm/kgのオスモル濃度を有する。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約250mOsm/kg～約400mOsm/kgのオスモル濃度を有する。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約500mOsm/kg～約1500mOsm/kgのオスモル濃度を有する。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約500mOsm/kg～約1000mOsm/kgのオスモル濃度を有する。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、約1000mOsm/kg～約1500mOsm/kgのオスモル濃度を有する。

20

30

【0026】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、25℃において約1週間～約2年間安定（例えば、SECによる高分子量（HMW）の%が≤5%）である。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、40℃において約1時間～約8週間安定（例えば、SECによる高分子量（HMW）の%が≤5%）である。

【0027】

40

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、静脈内投与、筋内投与または皮下投与に適切である。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、静脈内投与に適切である。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、皮下投与に適切である。

【0028】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、安定剤、抗酸化剤、金属キレート剤、粘度調整剤、アミノ酸および界面活性剤の1つまたはそれ以上を含む。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該安定剤が、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、O-マンノース、

50

ソルボース、ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオース、ラフィノース、メレチトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプン、マンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、グルシトール、ソルビトール、アミノ糖、塩化ナトリウム、およびグリセリンである。

【0029】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該抗酸化剤が、メチオニン、アスコルビン酸またはN-アセチルシステインである。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該金属キレート剤が、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム（EDTA）、EDTAカルシウムまたはジエチレントリアミン五酢酸塩（DTPA）である。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該粘度調整剤が、アルギニン、ヒスチジン、リジン、プロリン、グリシンまたは塩化ナトリウムである。

【0030】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該界面活性剤が、モノカプリル酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノカプリル酸グリセリン、モノミリスチン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸デカグリセリル、ジステアリン酸デカグリセリル、モノリノール酸デカグリセリル、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレエート、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート、ポリオキシエチレンソルビトールテトラステアレート、ポリオキシエチレンソルビトールテトラオレエート、ポリオキシエチレングリセリルモノステアレート、ポリエチレングリコールジステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロピルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビトール蜜口ウ、ポリオキシエチレンラノリン、ポリオキシエチレンステアリン酸アミド、セチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ラウリルエステルナトリウム（sodium lauryl sulfosuccinate ester）、レシチン、グリセロリン脂質、スフィンゴリン脂質、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ポロキサマー188、トリトン-X、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールの群から選択される。

【0031】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該アミノ酸が、アルギニン、リジン、ヒスチジン、プロリン、オルニチン、イソロイシン、ロイシン、アラニン、グリシン、グルタミン酸、およびアスパラギン酸の群から選択される。

【0032】

さらに、本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかを含む注射装置が、本明細書中で提供される。

【0033】

さらに、本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかを含む1つまたはそれ以上のバイアルを含むキットが、本明細書中で提供される。本明細書に記載される該キットのいずれかのいくつかの実施形態では、該キットがさらに、必要とする被験者に水性抗体製剤を投与するための注射装置を含む。

【0034】

(i) 抗体またはその抗原結合断片；(ii) 緩衝液；(iii) グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リ

10

20

30

40

50

ジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムからなる群から選択される塩；（i v）安定剤；（v）界面活性剤；ならびに（v i）滅菌水を混合するまたは組み合わせる工程を含み、ここで、（i）～（v i）を、本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかを生成するために十分な量で混合するまたは組み合わせる、水性抗体製剤を作製する方法が本明細書中で提供される。

【0035】

さらに、（i）抗体またはその抗原結合断片；（i i）グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムからなる群から選択される塩；（i i i）安定剤；（i v）界面活性剤；ならびに（v）滅菌水を混合するまたは組み合わせる工程を含み、ここで、（i）～（v）を、本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかを生成するために十分な量で混合するまたは組み合わせる、水性抗体製剤を作製する方法が本明細書中で提供される。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該方法が、緩衝液を（i）～（v）と混合する工程を含まず、かつ該方法が、緩衝液フリーの水性抗体製剤の生成をもたらす。

【0036】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、抗酸化剤、金属キレート剤および粘度調整剤の1つまたはそれ以上（例えば、1つ、2つまたは3つ）を、（i）～（v i）と混合するまたは組み合わせる工程を含む。

【0037】

さらに、治療を必要とする被験者を治療する方法が本明細書中で提供され、該方法は、本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかの治療有効量を該被験者に投与する工程を含む。

【0038】

用語「安定剤」は、製剤中のタンパク質（例えば、抗体または抗原結合抗体断片）の安定性を改善するまたは高める（例えば、グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムのいずれか以外の）添加剤に関する。安定剤の非限定的な例が、本明細書に記載される。安定剤のさらなる例が、当該技術分野では公知である。用語「界面活性剤」は、概して、空気／溶液界面誘導応力および／または溶液／表面誘導応力からタンパク質（例えば、抗体または抗原結合抗体断片）を保護する薬剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤が、タンパク質（例えば、抗体または抗原結合抗体断片）を凝集から保護し得る。界面活性剤の非限定的な例が、本明細書に記載される。界面活性剤のさらなる例が、当該技術分野では公知である。

【0039】

用語「被験者」は、任意の哺乳類に関する。いくつかの実施形態では、被験者または「治療を必要とする被験者」が、イヌ科動物（例えばイヌ）、ネコ科動物（例えばネコ）、ウマ科動物（例えばウマ）、ヒツジ、ウシ、ブタ、ヤギ、霊長類、例えば、猿（例えば、サル、マーモセット、ヒヒ）もしくは類人猿（例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータンもしくはテナガザル）、ヒト、またはげっ歯類（例えば、マウス、モルモット、ハムスターもしくはラット）であり得る。いくつかの実施形態では、被験者または「治療に適切な被験者」が、非ヒト哺乳類、特に、通常、ヒトでの治療効能を実証するためのモデ

ルとして、従来使用される哺乳類（例えば、マウス、ウサギ、ブタ、イヌまたは霊長類）であり得る。

【0040】

本明細書で使用する「治療する」は、被験者（例えば、本明細書に記載される例示的な被験者のいずれか）における、内科疾患または医学的状態の1つまたはそれ以上の症状の数、重症度または頻度の点での低下を意味する。

【0041】

本明細書で使用する「緩衝液フリー」は、緩衝液（例えば、本明細書に記載される緩衝液のいずれか）がないか、またはその微量を意味する。

【0042】

異なる定義がない限り、本明細書で使用するすべての技術用語および科学用語は、本発明が帰属する技術分野の当業者が一般的に理解するのと同じ意味を有する。本発明での使用向けに方法および材料を本明細書に記載し、当該技術分野では公知である別の適切な方法および材料も使用可能である。材料、方法および実施例は一例にすぎず、限定的であるとは意図されない。本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリおよび別の参考文献は、参照によって本明細書にその全体を組み入れる。矛盾する場合には、定義を含めて、本明細書が統制する。

【0043】

本発明の別の構成および利点は、以下の詳細な記載、図面から、および特許請求の範囲から明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】200mMの濃度の標識賦形剤を含有するヒスチジン緩衝液（pH5.5）中での抗体A（1mg/mL）の最低アンフォールディング温度（ T_{m1} ）を示すグラフである。

【図2】150mg/mLの抗体Aを40℃で貯蔵（storage）した後の k_{agg} に対する、200mMの濃度の標識賦形剤を含有するヒスチジン緩衝液（pH5.5）中での T_{m1} の上昇（ ΔT_{m1} ）を示すグラフである。賦形剤を添加していない溶液が標識対照である。

【図3】200mMの濃度の標識賦形剤を含有するヒスチジン緩衝液（pH6.2）中での抗体B（1mg/mL）の ΔT_{m1} を示すグラフである。

【図4】50mg/mLの抗体Bを40℃で貯蔵した後の凝集率（ k_{agg} ）に対する、200mMの濃度の標識賦形剤を含有するヒスチジン緩衝液（pH6.2）中での ΔT_{m1} を示すグラフである。賦形剤を添加していない溶液が標識対照である。

【図5】標識賦形剤を含有するヒスチジン緩衝液（pH5.5）中での抗体A溶液（1mg/mL）の T_{m1} に及ぼす賦形剤濃度の効果を示すグラフである。

【図6】標識賦形剤を含有するヒスチジン緩衝液（pH5.5）中、40℃で4週間貯蔵した後の150mg/mLの抗体Aの凝集百分率を示すグラフである。

【図7】標識賦形剤を含有するヒスチジン緩衝液（pH6.2）中での抗体C（1mg/mL）の T_{m1} に及ぼす賦形剤濃度の効果を示すグラフである。

【図8】200mMの標識塩を含むヒスチジン緩衝液（pH5.5）中の野生型抗CEACAM5抗体およびその抗体D変異体、抗体E変異体および抗体DE変異体（1mg/mL）の T_{m1} の上昇を、それぞれの塩フリー溶液と比べて示すグラフである。

【図9】200mMの濃度の標識賦形剤を含有するヒスチジン緩衝液（pH6.2）中の約150mg/mLの抗体C溶液の20℃での粘度を示すグラフである。賦形剤を添加していない溶液が標識対照である。

【図10】約150mg/mLの抗体A溶液の20℃での粘度に対する、200mMの濃度の標識賦形剤または2%~30%の間のスクロース（2%スクロース、5%スクロース、10%スクロース、15%スクロースおよび30%スクロース）を含有するヒスチジン緩衝液（pH5.5）中での ΔT_{m1} を示すグラフである。賦形剤を添加していない溶液

10

20

30

40

50

が標識対照である。

【図 1 1】約 150 mg / mL の抗体 A 溶液の 20 °C でのオスモル濃度に対する、200 mM の濃度の標識賦形剤または 2 % ~ 30 % の間のスクロース（2 % スクロース、5 % スクロース、10 % スクロース、15 % スクロースおよび 30 % スクロース）を含有するヒスチジン緩衝液（pH 5.5）中での ΔT_{m1} を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0045】

ここ数十年にわたり、モノクローナル抗体および別の Fc 由来抗原結合タンパク質の使用を含む療法が、現代医学の主力となっている。腫瘍学、免疫学、免疫腫瘍学、心臓病学を含むがそれらに限定されない様々な治療分野では、治療用途向けに今まで承認されているほぼ 100 個の分子、および開発または臨床試験の様々な段階にある 500 個超の分子により、それらの複合分子に対する信頼が高まり続けている。

【0046】

それらの治療実体（therapeutic entity）を、実験室から一定高品質の製造可能な商品へと移行を確実にする上での基本的側面は、剤形におけるその安定性である。その複雑な化学および構造ゆえ、タンパク質は様々な形の物理的および化学的な分解を受けやすく、最終製剤の生物学的効能と安全性が損なわれる。例えばタンパク質凝集は、タンパク質ベース製品を対象に日常的に監視される主要品質特性であり、製品保存可能期間の決定に関して重要である。基本的なレベルでは、タンパク質凝集は、タンパク質の天然型の安定性と関連しており、非天然細胞（例えば、非天然哺乳動物細胞）中での増殖は、概して、凝集の割合および程度の上昇と関連する。したがって、製品保存可能期間中の凝集を制御および最小化する試み（速度論的安定性）が、頻繁には、タンパク質の立体配座安定性を高める意図での賦形剤または製剤条件の使用により仲介されることは驚きではない。本質的に、その意図は、凝集能のある「非天然」種の集団を最小化するために、タンパク質をその天然立体配座で安定化させることである。糖およびポリオール、例えば、スクロース、トレハロース、マンニトール、ソルビトール等は、タンパク質をその天然状態で安定化させて凝集率を低下させるために頻繁に使用される。しかしながら、それらの安定剤の使用による望ましくない効果は、濃度に依存した溶液粘度の上昇である。

【0047】

溶液粘度は、タンパク質製品、特に高いタンパク質濃度（例えば、抗体または類似分子量の Fc 由来タンパク質に関しては $\geq 100 \text{ mg / mL}$ ）で調合されたタンパク質製品の主要特性であり、該製品の有用性および成功に決定的に影響を与え得る。製品の製造性および患者または医療関係者による最終使用は、溶液の途切れのない流動性と密接に関連している。例えば高粘度は、望ましい集団に常に適切であるとは限らない特殊投与装置または特殊投与プロトコルの使用を必要とし得ることにより、製品の使用を限定し得る。他の例では、高い溶液粘度は、タンパク質の安定性に不利に影響し得る製造技術（例えば高温処理）の適用を必要とする場合がある。したがって、粘度降下賦形剤、例えば、塩およびアミノ酸を高タンパク質濃度溶液中で使用することがまれでない。しかしながら、それらの賦形剤は、タンパク質の安定性に不利に影響し得ることにより、該粘度降下剤を欠く高粘度対照溶液と比べて高まった凝集率を有する溶液をもたらす得る。本質的に、一般に使用される安定剤と該粘度降下賦形剤とは、製品性能に及ぼす相反効果を有し得ることにより、その開発を複雑にし得る。

【0048】

注射可能製品（たいていのタンパク質ベース製品）に関する、考慮する必要がある別の重要特性は、そのオスモル濃度である。静脈注射用溶液は概して等張性である必要があるので、皮下注射用溶液は高張性であることがまれではない。実際、文献中では、皮下投与に続く、タンパク質のバイオアベイラビリティの高まりをもたらす高張製剤に関する証拠が存在する（A. M. Fathallah 等、Biopharm Drug Dispos. 2015 年 3 月、36（2）：115 ~ 25 頁）。したがって、注射部位での不便さおよび／または反応ならびに患者集団におけるバイオアベイラビリティに及ぼす溶液

10

20

30

40

50

オスモル濃度（したがって張度）の影響は、臨床開発段階中に慎重に監視して特徴づける必要がある。

【0049】

したがって、当該技術分野では、よく特徴づけられた浸透圧特性を有する安定な低粘度溶液製剤を開発するため、抗体および別のFc由来製品を調合する必要性が存在する。

【0050】

約0.1mg/mL～約500mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な抗体または抗原結合断片のいずれか）；約1mM～約100mMの緩衝液（例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な緩衝液のいずれか）；ならびに約1mM～750mMの、グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムからなる群から選択される塩を含み、約4～約8のpHを有する水性抗体製剤が本明細書中で提供される。

【0051】

さらに、約0.1mg/mL～約500mg/mL（例えば、本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれか）の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な抗体または抗原結合断片のいずれか）；ならびに約1mM～750mM（例えば、本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれか）の、グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムの群から選択される塩を含み、約4～約8のpHを有する水性抗体製剤が本明細書中で提供される。いくつかの実施形態では、該水性抗体製剤が、緩衝液フリーの抗体製剤である。

【0052】

さらに、それらの製剤のいずれかを含有する注射装置、およびそれらの製剤のいずれかを含有する1つまたはそれ以上のバイアルを含むキットを提供する。

【0053】

さらに、(i) 抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の抗体または抗原結合断片のいずれか）；(ii) 緩衝液（例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な緩衝液のいずれか）；(iii) グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムからなる群から選択される塩；(iv) 安定剤；(v) 界面活性剤；ならびに(vi) 滅菌水を混合するまたは組み合わせる工程を含み、ここで、(i)～(vi)を、本明細書に記載される製剤のいずれかを生成するために十分な量で混合するまたは組み合わせる、水性抗体製剤を作製する方法を提供する。

【0054】

さらに、(i) 抗体またはその抗原結合断片；(ii) グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸

ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムの群から選択される塩；（i i i）安定剤；（i v）界面活性剤；ならびに（v）滅菌水を混合するまたは組み合わせる工程を含み、ここで、（i）～（v）を、本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかを生成するために十分な量で混合するまたは組み合わせる、水性抗体製剤を作製する方法が本明細書中で提供される。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、該方法が、緩衝液を（i）～（v）と混合するまたは組み合わせる工程を含まず、かつ該方法が緩衝液フリーの水性抗体製剤をもたらす。

【0055】

さらに、本明細書に記載される製剤のいずれかの治療有効量を被験者に投与する工程を含む、治療を必要とする該被験者を治療する方法を提供する。

10

【0056】

これらの製剤、注射装置、キットおよび方法の非限定的な態様を以下に記載する。当業者は認識できるように、以下に列挙する例示的態様は、任意の組合せで使用可能であり、かつ当該分野では公知の別の態様と組合せ可能である。

【0057】

抗体および抗原結合抗体断片

本明細書中で提供される水性抗体製剤は、例えば、約0.1mg/mL～約500mg/mL、約0.1mg/mL～約480mg/mL、約0.1mg/mL～約460mg/mL、約0.1mg/mL～約440mg/mL、約0.1mg/mL～約420mg/mL、約0.1mg/mL～約400mg/mL、約0.1mg/mL～約380mg/mL、約0.1mg/mL～約360mg/mL、約0.1mg/mL～約340mg/mL、約0.1mg/mL～約320mg/mL、約0.1mg/mL～約300mg/mL、約0.1mg/mL～約280mg/mL、約0.1mg/mL～約260mg/mL、約0.1mg/mL～約240mg/mL、約0.1mg/mL～約220mg/mL、約0.1mg/mL～約200mg/mL、約0.1mg/mL～約190mg/mL、約0.1mg/mL～約180mg/mL、約0.1mg/mL～約170mg/mL、約0.1mg/mL～約160mg/mL、約0.1mg/mL～約140mg/mL、約0.1mg/mL～約130mg/mL、約0.1mg/mL～約120mg/mL、約0.1mg/mL～約110mg/mL、約0.1mg/mL～約100mg/mL、約0.1mg/mL～約90mg/mL、約0.1mg/mL～約80mg/mL、約0.1mg/mL～約70mg/mL、約0.1mg/mL～約60mg/mL、約0.1mg/mL～約50mg/mL、約0.1mg/mL～約45mg/mL、約0.1mg/mL～約40mg/mL、約0.1mg/mL～約35mg/mL、約0.1mg/mL～約30mg/mL、約0.1mg/mL～約25mg/mL、約0.1mg/mL～約20mg/mL、約0.1mg/mL～約15mg/mL、約0.1mg/mL～約10mg/mL、約0.1mg/mL～約5mg/mL、約0.1mg/mL～約2.5mg/mL、約0.1mg/mL～約1.0mg/mL、約0.1mg/mL～約0.5mg/mL、約0.5mg/mL～約500mg/mL、約0.5mg/mL～約480mg/mL、約0.5mg/mL～約460mg/mL、約0.5mg/mL～約440mg/mL、約0.5mg/mL～約420mg/mL、約0.5mg/mL～約400mg/mL、約0.5mg/mL～約380mg/mL、約0.5mg/mL～約360mg/mL、約0.5mg/mL～約340mg/mL、約0.5mg/mL～約320mg/mL、約0.5mg/mL～約300mg/mL、約0.5mg/mL～約280mg/mL、約0.5mg/mL～約260mg/mL、約0.5mg/mL～約240mg/mL、約0.5mg/mL～約220mg/mL、約0.5mg/mL～約200mg/mL、約0.5mg/mL～約190mg/mL、約0.5mg/mL～約180mg/mL、約0.5mg/mL～約170mg/mL、約0.5mg/mL～約160mg/mL、約0.5mg/mL～約140mg/mL、約0.5mg/mL～約130mg/mL、約0.5mg/mL～約120mg/mL、約0.5mg/mL～約

20

30

40

50

110mg/mL、約0.5mg/mL~約100mg/mL、約0.5mg/mL~約90mg/mL、約0.5mg/mL~約80mg/mL、約0.5mg/mL~約70mg/mL、約0.5mg/mL~約60mg/mL、約0.5mg/mL~約50mg/mL、約0.5mg/mL~約45mg/mL、約0.5mg/mL~約40mg/mL、約0.5mg/mL~約35mg/mL、約0.5mg/mL~約30mg/mL、約0.5mg/mL~約25mg/mL、約0.5mg/mL~約20mg/mL、約0.5mg/mL~約15mg/mL、約0.5mg/mL~約10mg/mL、約0.5mg/mL~約5mg/mL、約0.5mg/mL~約2.5mg/mL、約0.5mg/mL~約1.0mg/mL、約1.0mg/mL~約500mg/mL、約1.0mg/mL~約480mg/mL、約1.0mg/mL~約460mg/mL、約1.0mg/mL~約440mg/mL、約1.0mg/mL~約420mg/mL、約1.0mg/mL~約400mg/mL、約1.0mg/mL~約380mg/mL、約1.0mg/mL~約360mg/mL、約1.0mg/mL~約340mg/mL、約1.0mg/mL~約320mg/mL、約1.0mg/mL~約300mg/mL、約1.0mg/mL~約280mg/mL、約1.0mg/mL~約260mg/mL、約1.0mg/mL~約240mg/mL、約1.0mg/mL~約220mg/mL、約1.0mg/mL~約200mg/mL、約1.0mg/mL~約190mg/mL、約1.0mg/mL~約180mg/mL、約1.0mg/mL~約170mg/mL、約1.0mg/mL~約160mg/mL、約1.0mg/mL~約140mg/mL、約1.0mg/mL~約130mg/mL、約1.0mg/mL~約120mg/mL、約1.0mg/mL~約110mg/mL、約1.0mg/mL~約100mg/mL、約1.0mg/mL~約90mg/mL、約1.0mg/mL~約80mg/mL、約1.0mg/mL~約70mg/mL、約1.0mg/mL~約60mg/mL、約1.0mg/mL~約50mg/mL、約1.0mg/mL~約45mg/mL、約1.0mg/mL~約40mg/mL、約1.0mg/mL~約35mg/mL、約1.0mg/mL~約30mg/mL、約1.0mg/mL~約25mg/mL、約1.0mg/mL~約20mg/mL、約1.0mg/mL~約15mg/mL、約1.0mg/mL~約10mg/mL、約1.0mg/mL~約5mg/mL、約1.0mg/mL~約2.5mg/mL、約2.5mg/mL~約500mg/mL、約2.5mg/mL~約480mg/mL、約2.5mg/mL~約460mg/mL、約2.5mg/mL~約440mg/mL、約2.5mg/mL~約420mg/mL、約2.5mg/mL~約400mg/mL、約2.5mg/mL~約380mg/mL、約2.5mg/mL~約360mg/mL、約2.5mg/mL~約340mg/mL、約2.5mg/mL~約320mg/mL、約2.5mg/mL~約300mg/mL、約2.5mg/mL~約280mg/mL、約2.5mg/mL~約260mg/mL、約2.5mg/mL~約240mg/mL、約2.5mg/mL~約220mg/mL、約2.5mg/mL~約200mg/mL、約2.5mg/mL~約190mg/mL、約2.5mg/mL~約180mg/mL、約2.5mg/mL~約170mg/mL、約2.5mg/mL~約160mg/mL、約2.5mg/mL~約140mg/mL、約2.5mg/mL~約130mg/mL、約2.5mg/mL~約120mg/mL、約2.5mg/mL~約110mg/mL、約2.5mg/mL~約100mg/mL、約2.5mg/mL~約90mg/mL、約2.5mg/mL~約80mg/mL、約2.5mg/mL~約70mg/mL、約2.5mg/mL~約60mg/mL、約2.5mg/mL~約50mg/mL、約2.5mg/mL~約45mg/mL、約2.5mg/mL~約40mg/mL、約2.5mg/mL~約35mg/mL、約2.5mg/mL~約30mg/mL、約2.5mg/mL~約25mg/mL、約2.5mg/mL~約20mg/mL、約2.5mg/mL~約15mg/mL、約2.5mg/mL~約10mg/mL、約2.5mg/mL~約5mg/mL、約5mg/mL~約500mg/mL、約5mg/mL~約480mg/mL、約5mg/mL~約460mg/mL、約5mg/mL~約440mg/mL、約5mg/mL~約420mg/mL、約5mg/mL~約400mg/mL、約5mg/mL~

10

20

30

40

50

約380mg/mL、約5mg/mL～約360mg/mL、約5mg/mL～約340mg/mL、約5mg/mL～約320mg/mL、約5mg/mL～約300mg/mL、約5mg/mL～約280mg/mL、約5mg/mL～約260mg/mL、約5mg/mL～約240mg/mL、約5mg/mL～約220mg/mL、約5mg/mL～約200mg/mL、約5mg/mL～約190mg/mL、約5mg/mL～約180mg/mL、約5mg/mL～約170mg/mL、約5mg/mL～約160mg/mL、約5mg/mL～約140mg/mL、約5mg/mL～約130mg/mL、約5mg/mL～約120mg/mL、約5mg/mL～約110mg/mL、約5mg/mL～約100mg/mL、約5mg/mL～約90mg/mL、約5mg/mL～約80mg/mL、約5mg/mL～約70mg/mL、約5mg/mL～約60mg/mL、約5mg/mL～約50mg/mL、約5mg/mL～約45mg/mL、約5mg/mL～約40mg/mL、約5mg/mL～約35mg/mL、約5mg/mL～約30mg/mL、約5mg/mL～約25mg/mL、約5mg/mL～約20mg/mL、約5mg/mL～約15mg/mL、約5mg/mL～約10mg/mL、約10mg/mL～約500mg/mL、約10mg/mL～約480mg/mL、約10mg/mL～約460mg/mL、約10mg/mL～約440mg/mL、約10mg/mL～約420mg/mL、約10mg/mL～約400mg/mL、約10mg/mL～約380mg/mL、約10mg/mL～約360mg/mL、約10mg/mL～約340mg/mL、約10mg/mL～約320mg/mL、約10mg/mL～約300mg/mL、約10mg/mL～約280mg/mL、約10mg/mL～約260mg/mL、約10mg/mL～約240mg/mL、約10mg/mL～約220mg/mL、約10mg/mL～約200mg/mL、約10mg/mL～約190mg/mL、約10mg/mL～約180mg/mL、約10mg/mL～約170mg/mL、約10mg/mL～約160mg/mL、約10mg/mL～約140mg/mL、約10mg/mL～約130mg/mL、約10mg/mL～約120mg/mL、約10mg/mL～約110mg/mL、約10mg/mL～約100mg/mL、約10mg/mL～約90mg/mL、約10mg/mL～約80mg/mL、約10mg/mL～約70mg/mL、約10mg/mL～約60mg/mL、約10mg/mL～約50mg/mL、約10mg/mL～約45mg/mL、約10mg/mL～約40mg/mL、約10mg/mL～約35mg/mL、約10mg/mL～約30mg/mL、約10mg/mL～約25mg/mL、約10mg/mL～約20mg/mL、約10mg/mL～約15mg/mL、約10mg/mL～約500mg/mL、約15mg/mL～約480mg/mL、約15mg/mL～約460mg/mL、約15mg/mL～約440mg/mL、約15mg/mL～約420mg/mL、約15mg/mL～約400mg/mL、約15mg/mL～約380mg/mL、約15mg/mL～約360mg/mL、約15mg/mL～約340mg/mL、約15mg/mL～約320mg/mL、約15mg/mL～約300mg/mL、約15mg/mL～約280mg/mL、約15mg/mL～約260mg/mL、約15mg/mL～約240mg/mL、約15mg/mL～約220mg/mL、約15mg/mL～約200mg/mL、約15mg/mL～約190mg/mL、約15mg/mL～約180mg/mL、約15mg/mL～約170mg/mL、約15mg/mL～約160mg/mL、約15mg/mL～約140mg/mL、約15mg/mL～約130mg/mL、約15mg/mL～約120mg/mL、約15mg/mL～約110mg/mL、約15mg/mL～約100mg/mL、約15mg/mL～約90mg/mL、約15mg/mL～約80mg/mL、約15mg/mL～約70mg/mL、約15mg/mL～約60mg/mL、約15mg/mL～約50mg/mL、約15mg/mL～約45mg/mL、約15mg/mL～約40mg/mL、約15mg/mL～約35mg/mL、約15mg/mL～約30mg/mL、約15mg/mL～約25mg/mL、約15mg/mL～約20mg/mL、約20mg/mL～約500mg/mL、約20mg/mL～約480mg/mL、約20mg/mL～約4

10

20

30

40

50

50

50

L～約160mg/mL、約50mg/mL～約140mg/mL、約50mg/mL～約130mg/mL、約50mg/mL～約120mg/mL、約50mg/mL～約110mg/mL、約50mg/mL～約100mg/mL、約50mg/mL～約90mg/mL、約50mg/mL～約80mg/mL、約50mg/mL～約70mg/mL、約50mg/mL～約60mg/mL、約60mg/mL～約500mg/mL、約60mg/mL～約480mg/mL、約60mg/mL～約460mg/mL、約60mg/mL～約440mg/mL、約60mg/mL～約420mg/mL、約60mg/mL～約400mg/mL、約60mg/mL～約380mg/mL、約60mg/mL～約360mg/mL、約60mg/mL～約340mg/mL、約60mg/mL～約320mg/mL、約60mg/mL～約300mg/mL、約60mg/mL～約280mg/mL、約60mg/mL～約260mg/mL、約60mg/mL～約240mg/mL、約60mg/mL～約220mg/mL、約60mg/mL～約200mg/mL、約60mg/mL～約190mg/mL、約60mg/mL～約180mg/mL、約60mg/mL～約170mg/mL、約60mg/mL～約160mg/mL、約60mg/mL～約140mg/mL、約60mg/mL～約130mg/mL、約60mg/mL～約120mg/mL、約60mg/mL～約110mg/mL、約60mg/mL～約100mg/mL、約60mg/mL～約90mg/mL、約60mg/mL～約80mg/mL、約60mg/mL～約70mg/mL、約70mg/mL～約500mg/mL、約70mg/mL～約480mg/mL、約70mg/mL～約460mg/mL、約70mg/mL～約440mg/mL、約70mg/mL～約420mg/mL、約70mg/mL～約400mg/mL、約70mg/mL～約380mg/mL、約70mg/mL～約360mg/mL、約70mg/mL～約340mg/mL、約70mg/mL～約320mg/mL、約70mg/mL～約300mg/mL、約70mg/mL～約280mg/mL、約70mg/mL～約260mg/mL、約70mg/mL～約240mg/mL、約70mg/mL～約220mg/mL、約70mg/mL～約200mg/mL、約70mg/mL～約190mg/mL、約70mg/mL～約180mg/mL、約70mg/mL～約170mg/mL、約70mg/mL～約160mg/mL、約70mg/mL～約140mg/mL、約70mg/mL～約130mg/mL、約70mg/mL～約120mg/mL、約70mg/mL～約110mg/mL、約70mg/mL～約100mg/mL、約70mg/mL～約90mg/mL、約70mg/mL～約80mg/mL、約80mg/mL～約500mg/mL、約80mg/mL～約480mg/mL、約80mg/mL～約460mg/mL、約80mg/mL～約440mg/mL、約80mg/mL～約420mg/mL、約80mg/mL～約400mg/mL、約80mg/mL～約380mg/mL、約80mg/mL～約360mg/mL、約80mg/mL～約340mg/mL、約80mg/mL～約320mg/mL、約80mg/mL～約300mg/mL、約80mg/mL～約280mg/mL、約80mg/mL～約260mg/mL、約80mg/mL～約240mg/mL、約80mg/mL～約220mg/mL、約80mg/mL～約200mg/mL、約80mg/mL～約190mg/mL、約80mg/mL～約180mg/mL、約80mg/mL～約170mg/mL、約80mg/mL～約160mg/mL、約80mg/mL～約140mg/mL、約80mg/mL～約130mg/mL、約80mg/mL～約120mg/mL、約80mg/mL～約110mg/mL、約80mg/mL～約100mg/mL、約80mg/mL～約90mg/mL、約90mg/mL～約500mg/mL、約90mg/mL～約480mg/mL、約90mg/mL～約460mg/mL、約90mg/mL～約440mg/mL、約90mg/mL～約420mg/mL、約90mg/mL～約400mg/mL、約90mg/mL～約380mg/mL、約90mg/mL～約360mg/mL、約90mg/mL～約340mg/mL、約90mg/mL～約320mg/mL、約90mg/mL～約300mg/mL、約90mg/mL～約280mg/mL、約90mg/mL～約260mg/mL、約90mg/mL～約240mg/mL、約90mg/mL～約220mg/mL、約90

10

20

30

40

50

50

50

約200mg/mL～約300mg/mL、約200mg/mL～約280mg/mL、
約200mg/mL～約260mg/mL、約200mg/mL～約240mg/mL、
約200mg/mL～約220mg/mL、
約220mg/mL～約500mg/mL、約220mg/mL～約480mg/mL、
約220mg/mL～約460mg/mL、約220mg/mL～約440mg/mL、
約220mg/mL～約420mg/mL、約220mg/mL～約400mg/mL、
約220mg/mL～約380mg/mL、約220mg/mL～約360mg/mL、
約220mg/mL～約340mg/mL、約220mg/mL～約320mg/mL、
約220mg/mL～約300mg/mL、約220mg/mL～約280mg/mL、
約220mg/mL～約260mg/mL、約220mg/mL～約240mg/mL、
約240mg/mL～約500mg/mL、約240mg/mL～約480mg/mL、
約240mg/mL～約460mg/mL、約240mg/mL～約440mg/mL、
約240mg/mL～約420mg/mL、約240mg/mL～約400mg/mL、
約240mg/mL～約380mg/mL、約240mg/mL～約360mg/mL、
約240mg/mL～約340mg/mL、約240mg/mL～約320mg/mL、
約240mg/mL～約300mg/mL、約240mg/mL～約280mg/mL、
約240mg/mL～約260mg/mL、約260mg/mL～約500mg/mL、
約260mg/mL～約480mg/mL、約260mg/mL～約460mg/mL、
約260mg/mL～約440mg/mL、約260mg/mL～約420mg/mL、
約260mg/mL～約400mg/mL、約260mg/mL～約380mg/mL、
約260mg/mL～約360mg/mL、約260mg/mL～約340mg/mL、
約260mg/mL～約320mg/mL、約260mg/mL～約300mg/mL、
約260mg/mL～約280mg/mL、約280mg/mL～約500mg/mL、
約280mg/mL～約480mg/mL、約280mg/mL～約460mg/mL、
約280mg/mL～約440mg/mL、約280mg/mL～約420mg/mL、
約280mg/mL～約400mg/mL、約280mg/mL～約380mg/mL、
約280mg/mL～約360mg/mL、約280mg/mL～約340mg/mL、
約280mg/mL～約320mg/mL、約280mg/mL～約300mg/mL、
約300mg/mL～約500mg/mL、約300mg/mL～約480mg/mL、
約300mg/mL～約460mg/mL、約300mg/mL～約440mg/mL、
約300mg/mL～約420mg/mL、約300mg/mL～約400mg/mL、
約300mg/mL～約380mg/mL、約300mg/mL～約360mg/mL、
約300mg/mL～約340mg/mL、約300mg/mL～約320mg/mL、
約320mg/mL～約500mg/mL、約320mg/mL～約480mg/mL、
約320mg/mL～約460mg/mL、約320mg/mL～約440mg/mL、
約320mg/mL～約420mg/mL、約320mg/mL～約400mg/mL、
約320mg/mL～約380mg/mL、約320mg/mL～約360mg/mL、
約320mg/mL～約340mg/mL、約340mg/mL～約500mg/mL、
約340mg/mL～約480mg/mL、約340mg/mL～約460mg/mL、
約340mg/mL～約440mg/mL、約340mg/mL～約420mg/mL、
約340mg/mL～約400mg/mL、約340mg/mL～約380mg/mL、
約340mg/mL～約360mg/mL、約360mg/mL～約500mg/mL、
約360mg/mL～約480mg/mL、約360mg/mL～約460mg/mL、
約360mg/mL～約440mg/mL、約360mg/mL～約420mg/mL、
約360mg/mL～約400mg/mL、約360mg/mL～約380mg/mL、
約380mg/mL～約500mg/mL、約380mg/mL～約480mg/mL、
約380mg/mL～約460mg/mL、約380mg/mL～約440mg/mL、
約380mg/mL～約420mg/mL、約380mg/mL～約400mg/mL、
約400mg/mL～約500mg/mL、約400mg/mL～約480mg/mL、
約400mg/mL～約460mg/mL、約400mg/mL～約440mg/mL、

10

20

30

40

50

約400mg/mL～約420mg/mL、約420mg/mL～約500mg/mL、約420mg/mL～約480mg/mL、約420mg/mL～約460mg/mL、約420mg/mL～約440mg/mL、約440mg/mL～約500mg/mL、約440mg/mL～約480mg/mL、約440mg/mL～約460mg/mL、約460mg/mL～約500mg/mL、約460mg/mL～約480mg/mL、または約480mg/mL～約500mg/mLの抗体または抗原結合抗体断片（例えば、本明細書に記載される例示的な抗体または抗原結合抗体断片のいずれか）を含み得る。

【0058】

本明細書で使用する用語「抗体」は、抗原結合ドメインを含む任意のポリペプチドを意味するために広く使用される。抗体の種類の非限定的な例が、本明細書に記載される。抗体のさらなる例が、当該技術分野では公知である。

【0059】

用語「抗原結合抗体断片」は、抗原に対する特異的な結合能を保持する、哺乳類（例えばヒト）のIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgEまたはIgAの断片に関する。抗原結合抗体断片の非限定的な例が、本明細書に記載される。抗原結合抗体断片のさらなる例が、当該技術分野では公知である。

【0060】

いくつかの実施形態では、抗体が、VHHドメイン、VNARDドメイン、scFv、BiTe、(scFv)₂、ナノボディ、ナノボディ-HSA、DART、TandAb、scダイアボディ、scダイアボディ-CH3、scFv-CH-CL-scFv、HSAボディ、scダイアボディ-HAS、またはタンデムscFvであり得る。

【0061】

VHHドメインは、ラクダに見出される単一モノマー可変抗体ドメインである。VNARDドメインは、軟骨魚類に見出される単一モノマー可変抗体ドメインである。VHHドメインおよびVNARDドメインの非限定的な態様が、例えば、Cromie等、Curr. Top. Med. Chem. 15:2543～2557頁、2016年；De Genst等、Dev. Comp. Immunol. 30:187～198頁、2006年；De Meyer等、Trends Biotechnol. 32:263～270頁、2014年；Kijanka等、Nanomedicine 10:161～174頁、2015年；Kovaleva等、Expert. Opin. Biol. Ther. 14:1527～1539頁、2014年；Krah等、Immunopharmacol. Immunotoxicol. 38:21～28頁、2016年；Mujic-Delic等、Trends Pharmacol. Sci. 35:247～255頁、2014年；Muyldermans、J. Biotechnol. 74:277～302頁、2001年；Muyldermans等、Trends Biochem. Sci. 26:230～235頁、2001年；Muyldermans、Ann. Rev. Biochem. 82:775～797頁、2013年；Rahbarizadeh等、Immunol. Invest. 40:299～338頁、2011年；Van Audenhove等、EBioMedicine 8:40～48頁、2016年；Van Bockstaele等、Curr. Opin. Investig. Drugs 10:1212～1224頁、2009年；Vincke等、Methods Mol. Biol. 911:15～26頁、2012年；およびWesolowski等、Med. Microbiol. Immunol. 198:157～174頁、2009年に記載される。

【0062】

いくつかの実施形態では、抗体が、VHH-scAb、VHH-Fab、二重(dual)scFab、ダイアボディ、crossMab、DAF(two-in-one)、DAF(four-in-one)、DutaMab、DT-IgG、ノブインホール(knobs-in-holes)共通鎖、ノブインホールアセンブリ、チャージペア、Fabアーム交換、SEEDボディ、LUZ-Y、Fcab、κλボディ、直交(orthogonal)Fab、DVD-IgG、IgG(H)-scFv、scFv-(H)

I g G、I g G (L) - s c F v、s c F v - (L) I g G、I g G (L, H) - F v、I g G (H) - V、V (H) - I g G、I g G (L) - V、V (L) - I g G、K I H I g G - s c F a b、2 s c F v - I g G、I g G - 2 s c F v、s c F v 4 - I g、Z y b o d y、D V I - I g G、ダイアボディ-CH₃、トリプルボディ、ミニ抗体、ミニボディ、T r i B i ミニボディ、s c F v - C H₃ K I H、F a b - s c F v、F (a b')₂ - s c F v 2、s c F v - K I H、F a b - s c F v - F c、四価H C A b、s cダイアボディ-F c、ダイアボディ-F c、タンデムs c F v - F c、イントラボディ、ドック・アンド・ロック、ImmTAC、I g G - I g Gコンジュゲート、C o v - X - ボディ、およびs c F v 1 - P E G - s c F v 2であり得る。

【0063】

抗原結合抗体断片の非限定的な例は、F v断片、F a b断片、F (a b')₂断片、およびF a b'断片を含む。抗原結合抗体断片のさらなる例は、I g Gの任意の抗原結合断片（例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3もしくはI g G 4の抗原結合断片）（例えば、ヒトもしくはヒト化I g G、例えば、ヒトもしくはヒト化I g G 1、I g G 2、I g G 3もしくはI g G 4の抗原結合断片）；I g Aの抗原結合断片（例えば、I g A 1もしくはI g A 2の抗原結合断片）（例えば、ヒトもしくはヒト化I g A、例えばヒトもしくはヒト化I g A 1もしくはI g A 2の抗原結合断片）；I g Dの抗原結合断片（例えば、ヒトもしくはヒト化I g Dの抗原結合断片）；I g Eの抗原結合断片（ヒトもしくはヒト化I g Eの抗原結合断片）；またはI g Mの抗原結合断片（例えば、ヒトもしくはヒト化I Mの抗原結合断片）を含む。

【0064】

「F v」断片は、1つの重鎖可変ドメインと1つの軽鎖可変ドメインとの非共有結合二量体を含む。

【0065】

「F a b」断片は、該F v断片の該重鎖可変ドメインと該軽鎖可変ドメインとに加えて、該軽鎖の定常ドメインおよび該重鎖の第1の定常ドメイン（C_H1）を含む。

【0066】

「F (a b')₂」断片は、ジスルフィド結合により、ヒンジ領域近傍で結合された2つのF a b断片を含む。

【0067】

「二重可変ドメイン免疫グロブリン」または「DVD-Ig」は、例えば、参照によってその各々の全体を組み入れる、D i G i a m m a r i n o等、M e t h o d s M o l . B i o l . 899:145~156頁、2012年；J a k o b等、M A B s 5:358~363頁、2013年；ならびに米国特許第7612181号、同第8258268号、同第8586714号、同第8716450号、同第8722855号、同第8735546号および同第8822645号に記載される、多価および多特異性の結合タンパク質に関する。

【0068】

DARTは、例えば、G a r b e r、N a t u r e R e v i e w s D r u g D i s c o v e r y 13:799~801頁、2014年に記載される。

【0069】

抗体または抗原結合抗体断片は、そのエピトープまたは抗原に、 1×10^{-7} M未満、 1×10^{-8} M未満、 1×10^{-9} M未満、 1×10^{-10} M未満、 1×10^{-11} M未満、 1×10^{-12} M未満または 1×10^{-13} M未満の解離平衡定数（K_D）で結合できる。いくつかの実施形態では、該抗体または該抗原結合抗体断片が、そのエピトープまたは抗原に、約 1×10^{-3} M~約 1×10^{-5} M、約 1×10^{-4} M~ 1×10^{-6} M、約 1×10^{-5} M~ 1×10^{-7} M、約 1×10^{-6} M~約 1×10^{-8} M、約 1×10^{-7} M~ 1×10^{-9} M、約 1×10^{-8} M~ 1×10^{-10} M、または約 1×10^{-9} M~約 1×10^{-11} MのK_Dで結合できる。

【0070】

10

20

30

40

50

いくつかの例では、抗体がmAb（例えば、ヒトまたはヒト化モノクローナル抗体）であり得る。

【0071】

いくつかの実施形態では、mAbが、野生型Fc領域を有する抗体と比べて低いCH2ドメインアンフォールディング温度をもたらす1つまたはそれ以上のアミノ酸置換を含むFc領域を有し得る。いくつかの実施形態では、mAbが、例えば、その1つまたはそれ以上のアミノ酸置換を欠く類似抗体の安定性と比べて、抗体の安定性を低下させる1つまたはそれ以上のアミノ酸置換を含むFc領域を有し得る。

【0072】

いくつかの実施形態では、mAbが、IgG1抗体、IgG2抗体、IgG3抗体またはIgG4抗体（例えば、ヒトまたはヒト化抗体）であり得る。いくつかの好ましい実施形態では、mAbが、IgG1抗体またはIgG4抗体である。

【0073】

いくつかの実施形態では、mAbが、抗C-X-Cモチーフケモカイン受容体3（CXCR3）mAbである（例えば、ヒトまたはヒト化抗体）。いくつかの実施形態では、該抗CXCR3 mAbが、配列番号1と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列を含むか、または配列番号1と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列からなる重鎖と、配列番号2と少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列を含むか、または配列番号2と少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列からなる軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、該抗CXCR3抗体が、配列番号1中に存在する3つのCDRと配列番号2中に存在する3つのCDRとを含む。

【0074】

いくつかの実施形態では、mAbが、抗分化抗原群38（CD38）mAb（例えば、ヒトまたはヒト化抗CD38抗体）である。いくつかの実施形態では、該抗CD38 mAbが、配列番号3と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列を含むか、または配列番号3と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列からなる重鎖と、配列番号4と少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列を含むか、または配列番号4と少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列からなる軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、該抗CD38 mAbが、配列番号3中に存在する3つのCDRと配列番号4中に存在する3つのCDRとを含む。

【0075】

いくつかの実施形態では、mAbが、Fc操作された抗分化抗原群38（CD38）mAb（例えば、ヒトまたはヒト化抗体）である。いくつかの実施形態では、該Fc操作された抗CD38 mAbが、配列番号5と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列を含むか、または配列番号5と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列からなる重鎖と、配列番号6と少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列を含むか、または配列番号6と少なくとも80%同一、少なくとも

85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列からなる軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、該Fc操作された抗CD38 mAbが、配列番号5中に存在する3つのCDRと配列番号6中に存在する3つのCDRとを含む。

【0076】

いくつかの実施形態では、mAbが、抗癌胎児性抗原関連細胞接着分子5 (CEACAM5) mAb (例えば、ヒトまたはヒト化抗体) である。いくつかの実施形態では、該抗CEACAM5 mAbが、配列番号7と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列を含むか、または配列番号7と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列からなる重鎖と、配列番号8と少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列を含むか、または配列番号8と少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列からなる軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、該抗CEACAM5 抗体が、配列番号7中に存在する3つのCDRと配列番号8中に存在する3つのCDRとを含む。

【0077】

いくつかの実施形態では、mAbが、Fc操作された抗癌胎児性抗原関連細胞接着分子5 (CEACAM5) mAb (例えば、ヒトまたはヒト化抗体) である。いくつかの実施形態では、該Fc操作された抗CEACAM5 mAbが、配列番号9と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列を含むか、または配列番号9と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列からなる重鎖と、配列番号10と少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列を含むか、または配列番号10と少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列からなる軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、該Fc操作された抗CEACAM5 mAbが、配列番号9中に存在する3つのCDRと配列番号10中に存在する3つのCDRとを含む。

【0078】

いくつかの実施形態では、mAbが、Fc操作された抗癌胎児性抗原関連細胞接着分子5 (CEACAM5) mAb (例えば、ヒトまたはヒト化抗体) である。いくつかの実施形態では、該Fc操作された抗CEACAM5 mAbが、配列番号11と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列を含むか、または配列番号11と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列からなる重鎖と、配列番号12と少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列を含むか、または配列番号12と少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列からなる軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、該Fc操作された抗CEACAM5 mAbが、配列番号11中に存在する3つのCDRと配列番号12中に存在する3つのCDRとを含む。

【0079】

いくつかの実施形態では、mAbが、Fc操作された抗癌胎児性抗原関連細胞接着分子5 (CEACAM5) mAb (例えば、ヒトまたはヒト化抗体) である。いくつかの実施

10

20

30

40

50

形態では、該Fc操作された抗CEACAM5 mAbが、配列番号13と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列を含むか、または配列番号13と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列からなる重鎖と、配列番号14と少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列を含むか、または配列番号14と少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも99%同一である、もしくは100%同一である配列からなる軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、該Fc操作された抗CEACAM5 mAbが、配列番号13中に存在する3つのCDRと配列番号14中に存在する3つのCDRとを含む。

10

【0080】

いくつかの実施形態では、抗体を、薬物（例えば、化学療法薬、小分子）、毒素または放射性同位体に結合してもよい。いくつかの実施形態では、リンカーを介して抗体を薬物に結合してもよい。リンカーの非限定的な例は、ヒドラゾンリンカー、ペプチドリリンカー、ジスルフィドリリンカー、チオエーテルリンカーを含む。例えば、Carter等（2008年）Cancer J. 14（3）：154～69頁；Sanderson等（2005年）Clin. Cancer Res. 11（2 パート1）：843～852頁；Chari等（2008年）Acc Chem Res. 41（1）：98～107頁；Oflazoglu等（2008年）Clin. Cancer Res. 14（19）：6171～6180頁；およびLu等（2016年）Int. J. Mol. Sci. 17（4）：561頁を参照。

20

【0081】

抗体は、組換え細胞を産生するために該抗体をコードする核酸配列を細胞内へと導入すること、および該組換え細胞を、該抗体の発現に十分な条件下で培養することにより産生可能である。いくつかの実施形態では、該導入工程が、組換え細胞を産生するために、該抗体をコードする配列を含む発現ベクターを細胞内へと導入する工程を含む。

【0082】

本明細書に記載される抗原は、任意の細胞、例えば、真核細胞により産生できる。本明細書で使用する用語「真核細胞」は、別個の膜結合性核を有する細胞に関する。そのような細胞は、例えば、哺乳動物（例えば、げっ歯類、非ヒト霊長類またはヒト）細胞、昆虫細胞、真菌細胞または植物細胞を含む。いくつかの実施形態では、該真核細胞が、Saccharomyces cerevisiaeのような酵母細胞である。いくつかの実施形態では、該真核細胞が、哺乳動物細胞、鳥類細胞、植物細胞または昆虫細胞のような高等真核細胞である。

30

【0083】

細胞を培養する方法は、当該技術分野では周知である。細胞は、in vitroにおいて、増殖、分化および成長（growth）を促進する条件下に維持可能である。簡単に言うと、細胞は、細胞の生存性および成長を支持するために必要な成長因子およびサプリメントを含む細胞培養培地と細胞（例えば任意の細胞）を接触させることにより培養できる。

40

【0084】

核酸および発現ベクターを細胞（例えば真核細胞）内へと導入する方法は、当該技術分野では公知である。核酸を細胞内へと導入するために使用できる方法の非限定的な例は、リポフェクション、トランスフェクション、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、リン酸カルシウムトランスフェクション、デンドリマーベースのトランスフェクション、カチオンポリマートランスフェクション、セルスクイーミング、ソノポレーション、光学トランスフェクション（optical transfection）、インペールフェクション、流体力学的送達、マグネトフェクション、ウイルス性形質導入（例

50

例えば、アデノウイルス形質導入およびレンチウイルス形質導入)、ならびにナノ粒子トランスフェクションを含む。

【0085】

技術分野では周知の技術(例えば、硫酸アンモニウム沈殿法、ポリエチレングリコール沈殿法、イオン交換クロマトグラフィー(アニオンまたはカチオン)、疎水性相互作用クロマトグラフィー、金属アフィニティクロマトグラフィー、リガンドアフィニティクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー)を使用した、細胞(例えば真核細胞)からの抗体の単離をさらに含む方法が、本明細書中で提供される。

【0086】

緩衝液

本明細書に記載される製剤は、緩衝液(例えば、1つまたはそれ以上の緩衝液)(例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の非限定的な緩衝液のいずれか)を含み得る。いくつかの実施形態では、製剤中に存在する抗体または抗原結合抗体断片が、製剤のpHを著しくは緩衝しない。

【0087】

本明細書に記載される製剤のいずれか中に存在し得る緩衝液(例えば、1つまたはそれ以上の緩衝液)の非限定的な例は、酢酸塩、コハク酸塩、グルコン酸塩、ヒスチジン、クエン酸塩、リン酸塩およびトリスを含む。本明細書に記載される製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、酢酸塩、ヒスチジンまたはリン酸塩を含み得る。本明細書に記載される製剤のいずれか中に存在し得る緩衝液のさらなる例は、技術分野では公知である。

【0088】

本明細書に記載される製剤のいずれか中の緩衝液の最終濃度(または1つもしくはそれ以上の緩衝液の合計最終濃度)は、約0.01mM~約100mM、約0.01mM~約95mM、約0.01mM~約90mM、約0.01mM~約85mM、約0.01mM~約80mM、約0.01mM~約75mM、約0.01mM~約70mM、約0.01mM~約65mM、約0.01mM~約60mM、約0.01mM~約55mM、約0.01mM~約50mM、約0.01mM~約45mM、約0.01mM~約40mM、約0.01mM~約35mM、約0.01mM~約30mM、約0.01mM~約25mM、約0.01mM~約20mM、約0.01mM~約15mM、約0.01mM~約10mM、約0.01mM~約9mM、約0.01mM~約8.5mM、約0.01mM~約8mM、約0.01mM~約7.5mM、約0.01mM~約7mM、約0.01mM~約6.5mM、約0.01mM~約6mM、約0.01mM~約5mM、約0.01mM~約4.5mM、約0.01mM~約4mM、約0.01mM~約3.5mM、約0.01mM~約3mM、約0.01mM~約2.5mM、約0.01mM~約2mM、約0.01mM~約1.5mM、約0.01mM~約1mM、約0.01mM~約0.9mM、約0.01mM~約0.8mM、約0.01mM~約0.7mM、約0.01mM~約0.6mM、約0.01mM~約0.5mM、約0.01mM~約0.4mM、約0.01mM~約0.3mM、約0.01mM~約0.2mM、約0.01mM~約0.1mM、約0.1mM~約100mM、約0.1mM~約95mM、約0.1mM~約90mM、約0.1mM~約85mM、約0.1mM~約80mM、約0.1mM~約75mM、約0.1mM~約70mM、約0.1mM~約65mM、約0.1mM~約60mM、約0.1mM~約55mM、約0.1mM~約50mM、約0.1mM~約45mM、約0.1mM~約40mM、約0.1mM~約35mM、約0.1mM~約30mM、約0.1mM~約25mM、約0.1mM~約20mM、約0.1mM~約15mM、約0.1mM~約10mM、約0.1mM~約9mM、約0.1mM~約8mM、約0.1mM~約7mM、約0.1mM~約6mM、約0.1mM~約5mM、約0.1mM~約4mM、約0.1mM~約3mM、約0.1mM~約2mM、約0.1mM~約1mM、約0.1mM~約0.9mM、約0.1mM~約0.8mM、約0.1mM~約0.7mM、約0.1mM~約0.6mM、約0.1mM~約0.5mM、約0.1mM~約0.4mM、

10

20

30

40

50

約0.1mM～約0.3mM、約0.1mM～約0.2mM、約0.2mM～約100mM、約0.2mM～約95mM、約0.2mM～約90mM、約0.2mM～約85mM、約0.2mM～約80mM、約0.2mM～約75mM、約0.2mM～約70mM、約0.2mM～約65mM、約0.2mM～約60mM、約0.2mM～約55mM、約0.2mM～約50mM、約0.2mM～約45mM、約0.2mM～約40mM、約0.2mM～約35mM、約0.2mM～約30mM、約0.2mM～約25mM、約0.2mM～約20mM、約0.2mM～約15mM、約0.2mM～約10mM、約0.2mM～約9mM、約0.2mM～約8mM、約0.2mM～約7mM、約0.2mM～約6mM、約0.2mM～約5mM、約0.2mM～約4mM、約0.2mM～約3mM、約0.2mM～約2mM、約0.2mM～約1mM、約0.2mM～約0.9mM、約0.2mM～約0.8mM、約0.2mM～約0.7mM、約0.2mM～約0.6mM、約0.2mM～約0.5mM、約0.2mM～約0.4mM、約0.2mM～約0.3mM、約0.5mM～約100mM、約0.5mM～約95mM、約0.5mM～約90mM、約0.5mM～約85mM、約0.5mM～約80mM、約0.5mM～約75mM、約0.5mM～約70mM、約0.5mM～約65mM、約0.5mM～約60mM、約0.5mM～約55mM、約0.5mM～約50mM、約0.5mM～約45mM、約0.5mM～約40mM、約0.5mM～約35mM、約0.5mM～約30mM、約0.5mM～約25mM、約0.5mM～約20mM、約0.5mM～約15mM、約0.5mM～約10mM、約0.5mM～約0.9mM、約0.5mM～約0.8mM、約0.5mM～約0.7mM、約0.5mM～約0.5mM～約0.6mM、約0.5mM～約5mM、約0.5mM～約4mM、約0.5mM～約3mM、約0.5mM～約2mM、約0.5mM～約1mM、約0.5mM～約0.9mM、約0.5mM～約0.8mM、約0.5mM～約0.7mM、約0.5mM～約0.6mM、約1mM～約100mM、約1mM～約95mM、約1mM～約90mM、約1mM～約85mM、約1mM～約80mM、約1mM～約75mM、約1mM～約70mM、約1mM～約65mM、約1mM～約60mM、約1mM～約55mM、約1mM～約50mM、約1mM～約45mM、約1mM～約40mM、約1mM～約35mM、約1mM～約30mM、約1mM～約25mM、約1mM～約20mM、約1mM～約15mM、約1mM～約10mM、約1mM～約9mM、約1mM～約8mM、約1mM～約7mM、約1mM～約6mM、約1mM～約5mM、約1mM～約4mM、約1mM～約3mM、約1mM～約2mM、約1mM～約1.8mM、約1mM～約1.6mM、約1mM～約1.4mM、約1mM～約1.2mM、約2mM～約100mM、約2mM～約95mM、約2mM～約90mM、約2mM～約85mM、約2mM～約80mM、約2mM～約75mM、約2mM～約70mM、約2mM～約65mM、約2mM～約60mM、約2mM～約55mM、約2mM～約50mM、約2mM～約45mM、約2mM～約40mM、約2mM～約35mM、約2mM～約30mM、約2mM～約25mM、約2mM～約20mM、約2mM～約15mM、約2mM～約10mM、約2mM～約9mM、約2mM～約8mM、約2mM～約7mM、約2mM～約6mM、約2mM～約5mM、約2mM～約4mM、約2mM～約3mM、約5mM～約100mM、約5mM～約95mM、約5mM～約90mM、約5mM～約85mM、約5mM～約80mM、約5mM～約75mM、約5mM～約70mM、約5mM～約65mM、約5mM～約60mM、約5mM～約55mM、約5mM～約50mM、約5mM～約45mM、約5mM～約40mM、約5mM～約35mM、約5mM～約30mM、約5mM～約25mM、約5mM～約20mM、約5mM～約15mM、約5mM～約10mM、約5mM～約9mM、約5mM～約8mM、約5mM～約7mM、約5mM～約6mM、約10mM～約100mM、約10mM～約95mM、約10mM～約90mM、約10mM～約85mM、約10mM～約80mM、約10mM～約75mM、約10mM～約70mM、約10mM～約65mM、約10mM～約60mM、約10mM～約55mM、約10mM～約50mM、約10mM～約45mM、約10mM～約40mM、約10mM～約35mM、約10mM～約30mM、約10mM～約25mM、約10mM～約20mM、約10mM～約15mM、約10mM～

10

20

30

40

50

約14mM、約10mM～約13mM、約10mM～約12mM、約10mM～約11mM、約15mM～約100mM、約15mM～約95mM、約15mM～約90mM、約15mM～約85mM、約15mM～約80mM、約15mM～約75mM、約15mM～約70mM、約15mM～約65mM、約15mM～約60mM、約15mM～約55mM、約15mM～約50mM、約15mM～約45mM、約15mM～約40mM、約15mM～約35mM、約15mM～約30mM、約15mM～約25mM、約15mM～約20mM、約15mM～約19mM、約15mM～約18mM、約15mM～約17mM、約15mM～約16mM、約20mM～約100mM、約20mM～約95mM、約20mM～約90mM、約20mM～約85mM、約20mM～約80mM、約20mM～約75mM、約20mM～約70mM、約20mM～約65mM、約20mM～約60mM、約20mM～約55mM、約20mM～約50mM、約20mM～約45mM、約20mM～約40mM、約20mM～約35mM、約20mM～約30mM、約20mM～約25mM、約20mM～約24mM、約20mM～約23mM、約20mM～約22mM、約20mM～約21mM、約25mM～約100mM、約25mM～約95mM、約25mM～約90mM、約25mM～約85mM、約25mM～約80mM、約25mM～約75mM、約25mM～約70mM、約25mM～約65mM、約25mM～約60mM、約25mM～約55mM、約25mM～約50mM、約25mM～約45mM、約25mM～約40mM、約25mM～約35mM、約25mM～約30mM、約25mM～約29mM、約25mM～約28mM、約25mM～約27mM、約25mM～約26mM、

10

20

約30mM～約100mM、約30mM～約95mM、約30mM～約90mM、約30mM～約85mM、約30mM～約80mM、約30mM～約75mM、約30mM～約70mM、約30mM～約65mM、約30mM～約60mM、約30mM～約55mM、約30mM～約50mM、約30mM～約45mM、約30mM～約40mM、約30mM～約35mM、約30mM～約34mM、約30mM～約33mM、約30mM～約32mM、約30mM～約31mM、約35mM～約100mM、約35mM～約95mM、約35mM～約90mM、約35mM～約85mM、約35mM～約80mM、約35mM～約75mM、約35mM～約70mM、約35mM～約65mM、約35mM～約60mM、約35mM～約55mM、約35mM～約50mM、約35mM～約45mM、約35mM～約40mM、約35mM～約39mM、約35mM～約38mM、約35mM～約37mM、約35mM～36mM、約40mM～約100mM、約40mM～約95mM、約40mM～約90mM、約40mM～約85mM、約40mM～約80mM、約40mM～約75mM、約40mM～約70mM、約40mM～約65mM、約40mM～約60mM、約40mM～約55mM、約40mM～約50mM、約40mM～約45mM、約40mM～約44mM、約40mM～約43mM、約40mM～約42mM、約40mM～約41mM、約45mM～約100mM、約45mM～約95mM、約45mM～約90mM、約45mM～約85mM、約45mM～約80mM、約45mM～約75mM、約45mM～約70mM、約45mM～約65mM、約45mM～約60mM、約45mM～約55mM、約45mM～約50mM、約45mM～約49mM、約45mM～約48mM、約45mM～約47mM、約45mM～約46mM、約50mM～約100mM、約50mM～約95mM、約50mM～約90mM、約50mM～約85mM、約50mM～約80mM、約50mM～約75mM、約50mM～約70mM、約50mM～約65mM、約50mM～約60mM、約50mM～約55mM、約50mM～約54mM、約50mM～約53mM、約50mM～約52mM、約50mM～約51mM、約60mM～約100mM、約60mM～約95mM、約60mM～約90mM、約60mM～約85mM、約60mM～約80mM、約60mM～約75mM、約60mM～約70mM、約60mM～約65mM、約60mM～約64mM、約60mM～約63mM、約60mM～約62mM、約60mM～約61mM、約70mM～約100mM、約70mM～約95mM、約70mM～約90mM、約70mM～約85mM、約70mM～約80mM、約70mM～約75mM、約70mM～約74mM、約70mM～

30

40

50

約73mM、約70mM～約72mM、約70mM～約71mM、約90mM～約100mM、約90mM～約95mM、約90mM～約94mM、約90mM～約93mM、約90mM～約92mM、または約90mM～約91mMであり得る。

【0089】

塩

本明細書に記載される水性抗体製剤は、グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムの群から選択される塩（例えば、1つまたはそれ以上の塩）を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される水性抗体製剤が、グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウムおよび硫酸マグネシウムの群から選択される塩（例えば、1つまたはそれ以上の塩）を含む。

【0090】

本明細書に記載される製剤のいずれか中の、グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムの群から選択される塩の最終濃度（または1つもしくはそれ以上の塩の合計最終濃度）は、約0.01mM～約750mM（または本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれか）であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤のいずれか中の塩の最終濃度が、約0.01mM～約750mM、約0.01mM～約700mM、約0.01mM～約650mM、約0.01mM～約600mM、約0.01mM～約550mM、約0.01mM～約500mM、約0.01mM～約450mM、約0.01mM～約400mM、約0.01mM～約350mM、約0.01mM～約300mM、約0.01mM～約290mM、約0.01mM～約280mM、約0.01mM～約270mM、約0.01mM～約260mM、約0.01mM～約250mM、約0.01mM～約240mM、約0.01mM～約230mM、約0.01mM～約220mM、約0.01mM～約210mM、約0.01mM～約200mM、約0.01mM～約190mM、約0.01mM～約180mM、約0.01mM～約170mM、約0.01mM～約160mM、約0.01mM～約150mM、約0.01mM～約140mM、約0.01mM～約130mM、約0.01mM～約120mM、約0.01mM～約110mM、約0.01mM～約100mM、約0.01mM～約95mM、約0.01mM～約90mM、約0.01mM～約85mM、約0.01mM～約80mM、約0.01mM～約75mM、約0.01mM～約70mM、約0.01mM～約65mM、約0.01mM～約60mM、約0.01mM～約55mM、約0.01mM～約50mM、約0.01mM～約45mM、約0.01mM～約40mM、約0.01mM～約35mM、約0.01mM～約30mM、約0.01mM～約25mM、約0.01mM～約20mM、約0.01mM～約15mM、約0.01mM～約10mM、約0.01mM～約9mM、約0.01mM～約8mM、約0.01mM～約7mM、約0.01mM～約6mM、約0.01mM～約5mM、約0.01mM～約4mM、約0.01mM～約3mM、約0.01mM～約2mM、約0.01mM～約1mM、約0.01mM～約0.5mM、約0.01mM～約0.2mM、約0.01mM～約0.1mM、約0.1mM～約500mM、約0.1mM～約450mM、約0.1mM～約400mM、約0.1mM～約350mM、約0.1mM～約300mM、約0.1mM～約290mM、約0.1mM～約280mM、約0.1mM～約270mM、約0.1mM～約260mM、約0.1mM～約250mM、約0.1mM～約240mM、約0.1mM～約230mM、約0.1mM～約220mM、約0.1mM

10

20

30

40

50

～約210mM、約0.1mM～約200mM、約0.1mM～約190mM、約0.1mM～約180mM、約0.1mM～約170mM、約0.1mM～約160mM、約0.1mM～約150mM、約0.1mM～約140mM、約0.1mM～約130mM、約0.1mM～約120mM、約0.1mM～約110mM、約0.1mM～約100mM、約0.1mM～約95mM、約0.1mM～約90mM、約0.1mM～約85mM、約0.1mM～約80mM、約0.1mM～約75mM、約0.1mM～約70mM、約0.1mM～約65mM、約0.1mM～約60mM、約0.1mM～約55mM、約0.1mM～約50mM、約0.1mM～約45mM、約0.1mM～約40mM、約0.1mM～約35mM、約0.1mM～約30mM、約0.1mM～約25mM、約0.1mM～約20mM、約0.1mM～約15mM、約0.1mM～約10mM、約0.1mM～約9mM、約0.1mM～約8mM、約0.1mM～約7mM、約0.1mM～約6mM、約0.1mM～約5mM、約0.1mM～約4mM、約0.1mM～約3mM、約0.1mM～約2mM、約0.1mM～約1mM、約0.1mM～約0.5mM、約0.1mM～約0.2mM、0.2mM～約750mM、約0.2mM～約700mM、約0.2mM～約650mM、約0.2mM～約600mM、約0.2mM～約550mM、約0.2mM～約500mM、約0.2mM～約450mM、約0.2mM～約400mM、約0.2mM～約350mM、約0.2mM～約300mM、約0.2mM～約290mM、約0.2mM～約280mM、約0.2mM～約270mM、約0.2mM～約260mM、約0.2mM～約250mM、約0.2mM～約240mM、約0.2mM～約230mM、約0.2mM～約220mM、約0.2mM～約210mM、約0.2mM～約200mM、約0.2mM～約190mM、約0.2mM～約180mM、約0.2mM～約170mM、約0.2mM～約160mM、約0.2mM～約150mM、約0.2mM～約140mM、約0.2mM～約130mM、約0.2mM～約120mM、約0.2mM～約110mM、約0.2mM～約100mM、約0.2mM～約95mM、約0.2mM～約90mM、約0.2mM～約85mM、約0.2mM～約80mM、約0.2mM～約75mM、約0.2mM～約70mM、約0.2mM～約65mM、約0.2mM～約60mM、約0.2mM～約55mM、約0.2mM～約50mM、約0.2mM～約45mM、約0.2mM～約40mM、約0.2mM～約35mM、約0.2mM～約30mM、約0.2mM～約25mM、約0.2mM～約20mM、約0.2mM～約15mM、約0.2mM～約10mM、約0.2mM～約9mM、約0.2mM～約8mM、約0.2mM～約7mM、約0.2mM～約6mM、約0.2mM～約5mM、約0.2mM～約4mM、約0.2mM～約3mM、約0.2mM～約2mM、約0.2mM～約1mM、約0.2mM～約0.5mM、約0.5mM～約750mM、約0.5mM～約700mM、約0.5mM～約650mM、約0.5mM～約600mM、約0.5mM～約550mM、約0.5mM～約500mM、約0.5mM～約450mM、約0.5mM～約400mM、約0.5mM～約350mM、約0.5mM～約300mM、約0.5mM～約290mM、約0.5mM～約280mM、約0.5mM～約270mM、約0.5mM～約260mM、約0.5mM～約250mM、約0.5mM～約240mM、約0.5mM～約230mM、約0.5mM～約220mM、約0.5mM～約210mM、約0.5mM～約200mM、約0.5mM～約190mM、約0.5mM～約180mM、約0.5mM～約170mM、約0.5mM～約160mM、約0.5mM～約150mM、約0.5mM～約140mM、約0.5mM～約130mM、約0.5mM～約120mM、約0.5mM～約110mM、約0.5mM～約100mM、約0.5mM～約95mM、約0.5mM～約90mM、約0.5mM～約85mM、約0.5mM～約80mM、約0.5mM～約75mM、約0.5mM～約70mM、約0.5mM～約65mM、約0.5mM～約60mM、約0.5mM～約55mM、約0.5mM～約50mM、約0.5mM～約45mM、約0.5mM～約40mM、約0.5mM～約35mM、約0.5mM～約30mM、約0.5mM～約25mM、約0.5mM～約20mM、約0.5mM～約15mM、約0.5mM～約10mM、約0.5mM～約9mM、約0.5mM～約8mM

10

20

30

40

50

、約0.5mm～約7mm、約0.5mm～約6mm、約0.5mm～約5mm、約0.5mm～約4mm、約0.5mm～約3mm、約0.5mm～約2mm、約0.5mm～約1mm、約1mm～約750mm、約1mm～約700mm、約1mm～約650mm、約1mm～約600mm、約1mm～約550mm、約1mm～約500mm、約1mm～約450mm、約1mm～約400mm、約1mm～約350mm、約1mm～約300mm、約1mm～約290mm、約1mm～約280mm、約1mm～約270mm、約1mm～約260mm、約1mm～約250mm、約1mm～約240mm、約1mm～約230mm、約1mm～約220mm、約1mm～約210mm、約1mm～約200mm、約1mm～約190mm、約1mm～約180mm、約1mm～約170mm、約1mm～約160mm、約1mm～約150mm、約1mm～約140mm、約1mm～約130mm、約1mm～約120mm、約1mm～約110mm、約1mm～約100mm、約1mm～約95mm、約1mm～約90mm、約1mm～約85mm、約1mm～約80mm、約1mm～約75mm、約1mm～約70mm、約1mm～約65mm、約1mm～約60mm、約1mm～約55mm、約1mm～約50mm、約1mm～約45mm、約1mm～約40mm、約1mm～約35mm、約1mm～約30mm、約1mm～約25mm、約1mm～約20mm、約1mm～約15mm、約1mm～約10mm、約1mm～約9mm、約1mm～約8mm、約1mm～約7mm、約1mm～約6mm、約1mm～約5mm、約1mm～約4mm、約1mm～約3mm、約1mm～約2mm、約2mm～約750mm、約2mm～約700mm、約2mm～約650mm、約2mm～約600mm、約2mm～約550mm、約2mm～約500mm、約2mm～約450mm、約2mm～約400mm、約2mm～約350mm、約2mm～約300mm、約2mm～約290mm、約2mm～約280mm、約2mm～約270mm、約2mm～約260mm、約2mm～約250mm、約2mm～約240mm、約2mm～約230mm、約2mm～約220mm、約2mm～約210mm、約2mm～約200mm、約2mm～約190mm、約2mm～約180mm、約2mm～約170mm、約2mm～約160mm、約2mm～約150mm、約2mm～約140mm、約2mm～約130mm、約2mm～約120mm、約2mm～約110mm、約2mm～約100mm、約2mm～約95mm、約2mm～約90mm、約2mm～約85mm、約2mm～約80mm、約2mm～約75mm、約2mm～約70mm、約2mm～約65mm、約2mm～約60mm、約2mm～約55mm、約2mm～約50mm、約2mm～約45mm、約2mm～約40mm、約2mm～約35mm、約2mm～約30mm、約2mm～約25mm、約2mm～約20mm、約2mm～約15mm、約2mm～約10mm、約2mm～約9mm、約2mm～約8mm、約2mm～約7mm、約2mm～約6mm、約2mm～約5mm、

10

20

30

約5mm～約750mm、約5mm～約700mm、約5mm～約650mm、約5mm～約600mm、約5mm～約550mm、約5mm～約500mm、約5mm～約450mm、約5mm～約400mm、約5mm～約350mm、約5mm～約300mm、約5mm～約290mm、約5mm～約280mm、約5mm～約270mm、約5mm～約260mm、約5mm～約250mm、約5mm～約240mm、約5mm～約230mm、約5mm～約220mm、約5mm～約210mm、約5mm～約200mm、約5mm～約190mm、約5mm～約180mm、約5mm～約170mm、約5mm～約160mm、約5mm～約150mm、約5mm～約140mm、約5mm～約130mm、約5mm～約120mm、約5mm～約110mm、約5mm～約100mm、約5mm～約95mm、約5mm～約90mm、約5mm～約85mm、約5mm～約80mm、約5mm～約75mm、約5mm～約70mm、約5mm～約65mm、約5mm～約60mm、約5mm～約55mm、約5mm～約50mm、約5mm～約45mm、約5mm～約40mm、約5mm～約35mm、約5mm～約30mm、約5mm～約25mm、約5mm～約20mm、約5mm～約15mm、約5mm～約10mm、約10mm～約750mm、約10mm～約700mm、約10mm～約650mm、約10mm～約600mm、約10mm～約550mm、約10mm～約500mm、約10mm

40

50

50

50

M～約270mM、約45mM～約260mM、約45mM～約250mM、約45mM～約240mM、約45mM～約230mM、約45mM～約220mM、約45mM～約210mM、約45mM～約200mM、約45mM～約190mM、約45mM～約180mM、約45mM～約170mM、約45mM～約160mM、約45mM～約150mM、約45mM～約140mM、約45mM～約130mM、約45mM～約120mM、約45mM～約110mM、約45mM～約100mM、約45mM～約95mM、約45mM～約90mM、約45mM～約85mM、約45mM～約80mM、約45mM～約75mM、約45mM～約70mM、約45mM～約65mM、約45mM～約60mM、約45mM～約55mM、約45mM～約50mM、

約50mM～約750mM、約50mM～約700mM、約50mM～約650mM、約50mM～約600mM、約50mM～約550mM、約50mM～約500mM、約50mM～約450mM、約50mM～約400mM、約50mM～約350mM、約50mM～約300mM、約50mM～約290mM、約50mM～約280mM、約50mM～約270mM、約50mM～約260mM、約50mM～約250mM、約50mM～約240mM、約50mM～約230mM、約50mM～約220mM、約50mM～約210mM、約50mM～約200mM、約50mM～約190mM、約50mM～約180mM、約50mM～約170mM、約50mM～約160mM、約50mM～約150mM、約50mM～約140mM、約50mM～約130mM、約50mM～約120mM、約50mM～約110mM、約50mM～約100mM、約50mM～約95mM、約50mM～約90mM、約50mM～約85mM、約50mM～約80mM、約50mM～約75mM、約50mM～約70mM、約50mM～約65mM、約50mM～約60mM、約60mM～約750mM、約60mM～約700mM、約60mM～約650mM、約60mM～約600mM、約60mM～約550mM、約60mM～約500mM、約60mM～約450mM、約60mM～約400mM、約60mM～約350mM、約60mM～約300mM、約60mM～約290mM、約60mM～約280mM、約60mM～約270mM、約60mM～約260mM、約60mM～約250mM、約60mM～約240mM、約60mM～約230mM、約60mM～約220mM、約60mM～約210mM、約60mM～約200mM、約60mM～約190mM、約60mM～約180mM、約60mM～約170mM、約60mM～約160mM、約60mM～約150mM、約60mM～約140mM、約60mM～約130mM、約60mM～約120mM、約60mM～約110mM、約60mM～約100mM、約60mM～約95mM、約60mM～約90mM、約60mM～約85mM、約60mM～約80mM、約60mM～約75mM、約60mM～約70mM、約70mM～約750mM、約70mM～約700mM、約70mM～約650mM、約70mM～約600mM、約70mM～約550mM、約70mM～約500mM、約70mM～約450mM、約70mM～約400mM、約70mM～約350mM、約70mM～約300mM、約70mM～約290mM、約70mM～約280mM、約70mM～約270mM、約70mM～約260mM、約70mM～約250mM、約70mM～約240mM、約70mM～約230mM、約70mM～約220mM、約70mM～約210mM、約70mM～約200mM、約70mM～約190mM、約70mM～約180mM、約70mM～約170mM、約70mM～約160mM、約70mM～約150mM、約70mM～約140mM、約70mM～約130mM、約70mM～約120mM、約70mM～約110mM、約70mM～約100mM、約70mM～約95mM、約70mM～約90mM、約70mM～約85mM、約70mM～約80mM、約80mM～約750mM、約80mM～約700mM、約80mM～約650mM、約80mM～約600mM、約80mM～約550mM、約80mM～約500mM、約80mM～約450mM、約80mM～約400mM、約80mM～約350mM、約80mM～約300mM、約80mM～約290mM、約80mM～約280mM、約80mM～約270mM、約80mM～約260mM、約80mM～約250mM、約80mM～約240mM、約80mM～約230mM、約80mM～約220mM、約80mM～約210mM、約80mM～約

10

20

30

40

50

50

M、約130mM～約200mM、約130mM～約190mM、約130mM～約180mM、約130mM～約170mM、約130mM～約160mM、約130mM～約150mM、約130mM～約140mM、約140mM～約750mM、約140mM～約700mM、約140mM～約650mM、約140mM～約600mM、約140mM～約550mM、約140mM～約500mM、約140mM～約450mM、約140mM～約400mM、約140mM～約350mM、約140mM～約300mM、約140mM～約290mM、約140mM～約280mM、約140mM～約270mM、約140mM～約260mM、約140mM～約250mM、約140mM～約240mM、約140mM～約230mM、約140mM～約220mM、約140mM～約210mM、約140mM～約200mM、約140mM～約190mM、約140mM～約180mM、約140mM～約170mM、約140mM～約160mM、約140mM～約150mM、約150mM～約750mM、約150mM～約700mM、約150mM～約650mM、約150mM～約600mM、約150mM～約550mM、約150mM～約500mM、約150mM～約450mM、約150mM～約400mM、約150mM～約350mM、約150mM～約300mM、約150mM～約290mM、約150mM～約280mM、約150mM～約270mM、約150mM～約260mM、約150mM～約250mM、約150mM～約240mM、約150mM～約230mM、約150mM～約220mM、約150mM～約210mM、約150mM～約200mM、約150mM～約190mM、約150mM～約180mM、約150mM～約170mM、約150mM～約160mM、約160mM～約750mM、約160mM～約700mM、約160mM～約650mM、約160mM～約600mM、約160mM～約550mM、約160mM～約500mM、約160mM～約450mM、約160mM～約400mM、約160mM～約350mM、約160mM～約300mM、約160mM～約290mM、約160mM～約280mM、約160mM～約270mM、約160mM～約260mM、約160mM～約250mM、約160mM～約240mM、約160mM～約230mM、約160mM～約220mM、約160mM～約210mM、約160mM～約200mM、約160mM～約190mM、約160mM～約180mM、約160mM～約170mM、約170mM～約750mM、約170mM～約700mM、約170mM～約650mM、約170mM～約600mM、約170mM～約550mM、約170mM～約500mM、約170mM～約450mM、約170mM～約400mM、約170mM～約350mM、約170mM～約300mM、約170mM～約290mM、約170mM～約280mM、約170mM～約270mM、約170mM～約260mM、約170mM～約250mM、約170mM～約240mM、約170mM～約230mM、約170mM～約220mM、約170mM～約210mM、約170mM～約200mM、約170mM～約190mM、約170mM～約180mM、約180mM～約750mM、約180mM～約700mM、約180mM～約650mM、約180mM～約600mM、約180mM～約550mM、約180mM～約500mM、約180mM～約450mM、約180mM～約400mM、約180mM～約350mM、約180mM～約300mM、約180mM～約290mM、約180mM～約280mM、約180mM～約270mM、約180mM～約260mM、約180mM～約250mM、約180mM～約240mM、約180mM～約230mM、約180mM～約220mM、約180mM～約210mM、約180mM～約200mM、約180mM～約190mM、約190mM～約750mM、約190mM～約700mM、約190mM～約650mM、約190mM～約600mM、約190mM～約550mM、約190mM～約500mM、約190mM～約450mM、約190mM～約400mM、約190mM～約350mM、約190mM～約300mM、約190mM～約290mM、約190mM～約280mM、約190mM～約270mM、約190mM～約260mM、約190mM～約250mM、約190mM～約240mM、約190mM～約230mM、約190mM～約220mM、約190mM～約210mM、約190mM～約200mM、

10

20

30

40

50

50

M、約290mM～約350mM、約290mM～約300mM、約300mM～約750mM、約300mM～約700mM、約300mM～約650mM、約300mM～約600mM、約300mM～約550mM、約300mM～約500mM、約300mM～約450mM、約300mM～約400mM、約300mM～約350mM、約350mM～約750mM、約350mM～約700mM、約350mM～約650mM、約350mM～約600mM、約350mM～約550mM、約350mM～約500mM、約350mM～約450mM、約350mM～約400mM、約400mM～約750mM、約400mM～約700mM、約400mM～約650mM、約400mM～約600mM、約400mM～約550mM、約400mM～約500mM、約400mM～約450mM、約450mM～約750mM、約450mM～約700mM、約450mM～約650mM、約450mM～約600mM、約450mM～約550mM、約450mM～約500mM、約500mM～約750mM、約500mM～約700mM、約500mM～約650mM、約500mM～約600mM、約500mM～約550mM、約550mM～約750mM、約550mM～約700mM、約550mM～約650mM、約550mM～約600mM、約600mM～約750mM、約600mM～約700mM、約600mM～約650mM、約650mM～約750mM、約650mM～約700mM、または約700mM～約750mMであり得る。

【0091】

pH

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかは、約4～約8、約4～約7.8、約4～約7.6、約4～約7.4、約4～約7.2、約4～約7、約4～約6.8、約4～約6.6、約4～約6.4、約4～約6.2、約4～約6、約4～約5.8、約4～約5.6、約4～約5.4、約4～約5.2、約4～約5、約4～約4.8、約4～約4.6、約4～約4.4、約4～約4.2、約4.2～約8、約4.2～約7.8、約4.2～約7.6、約4.2～約7.4、約4.2～約7.2、約4.2～約7、約4.2～約6.8、約4.2～約6.6、約4.2～約6.4、約4.2～約6.2、約4.2～約6、約4.2～約5.8、約4.2～約5.6、約4.2～約5.4、約4.2～約5.2、約4.2～約5、約4.2～約4.8、約4.2～約4.6、約4.2～約4.4、約4.4～約8、約4.4～約7.8、約4.4～約7.6、約4.4～約7.4、約4.4～約7.2、約4.4～約7、約4.4～約6.8、約4.4～約6.6、約4.4～約6.4、約4.4～約6.2、約4.4～約6、約4.4～約5.8、約4.4～約5.6、約4.4～約5.4、約4.4～約5.2、約4.4～約5、約4.4～約4.8、約4.4～約4.6、約4.6～約8、約4.6～約7.8、約4.6～約7.6、約4.6～約7.4、約4.6～約7.2、約4.6～約7、約4.6～約6.8、約4.6～約6.6、約4.6～約6.4、約4.6～約6.2、約4.6～約6、約4.6～約5.8、約4.6～約5.6、約4.6～約5.4、約4.6～約5.2、約4.6～約5、約4.6～約4.8、約4.8～約8、約4.8～約7.8、約4.8～約7.6、約4.8～約7.4、約4.8～約7.2、約4.8～約7、約4.8～約6.8、約4.8～約6.6、約4.8～約6.4、約4.8～約6.2、約4.8～約6、約4.8～約5.8、約4.8～約5.6、約4.8～約5.4、約4.8～約5.2、約4.8～約5、約5～約8、約5～約7.8、約5～約7.6、約5～約7.4、約5～約7.2、約5～約7、約5～約6.8、約5～約6.6、約5～約6.4、約5～約6.2、約5～約6、約5～約5.8、約5～約5.6、約5～約5.4、約5～約5.2、約5.2～約8、約5.2～約7.8、約5.2～約7.6、約5.2～約7.4、約5.2～約7.2、約5.2～約7、約5.2～約6.8、約5.2～約6.6、約5.2～約6.4、約5.2～約6.2、約5.2～約6、約5.2～約5.8、約5.2～約5.6、約5.2～約5.4、約5.4～約8、約5.4～約7.8、約5.4～約7.6、約5.4～約7.4、約5.4～約7.2、約5.4～約7、約5.4～約6.8、約5.4～約6.6、約5.4～約6.4、約5.4～約6.2、約5.4～約6、約5.4～約5.8、約5.4～約5.6、約5.6～約8、約5.6～約7.8、約5.6～約7.6、約5.6～約7.4、約5.6～約7.2、約5.6～約7、約5.6～約6.8、約5.6～約6.6、約5.6～約6.4、約5.6～約6.2、約5.6～約6、約5.6～約5.8、約5.6～約5.6、約5.6～約5.4、約5.6～約5.2、約5.6～約5、約5.6～約4.8、約5.6～約4.6、約5.6～約4.4、約5.6～約4.2、約5.6～約4、約5.6～約3.8、約5.6～約3.6、約5.6～約3.4、約5.6～約3.2、約5.6～約3、約5.6～約2.8、約5.6～約2.6、約5.6～約2.4、約5.6～約2.2、約5.6～約2、約5.6～約1.8、約5.6～約1.6、約5.6～約1.4、約5.6～約1.2、約5.6～約1、約5.6～約0.8、約5.6～約0.6、約5.6～約0.4、約5.6～約0.2、約5.6～約0、または約0～約5.6であり得る。

10

20

30

40

50

8、約5.6～約7.6、約5.6～約7.4、約5.6～約7.2、約5.6～約7、約5.6～約6.8、約5.6～約6.6、約5.6～約6.4、約5.6～約6.2、約5.6～約6、約5.6～約5.8、約5.8～約8、約5.8～約7.8、約5.8～約7.6、約5.8～約7.4、約5.8～約7.2、約5.8～約7、約5.8～約6.8、約5.8～約6.6、約5.8～約6.4、約5.8～約6.2、約5.8～約6、約6～約8、約6～約7.8、約6～約7.6、約6～約7.4、約6～約7.2、約6～約7、約6～約6.8、約6～約6.6、約6～約6.4、約6～約6.2、約6.2～約8、約6.2～約7.8、約6.2～約7.6、約6.2～約7.4、約6.2～約7.2、約6.2～約7、約6.2～約6.8、約6.2～約6.6、約6.2～約6.4、約6.4～約8、約6.4～約7.6、約6.4～約7.4、約6.4～約7.2、約6.4～約7、約6.4～約6.8、約6.4～約6.6、約6.6～約8、約6.6～約7.8、約6.6～約7.6、約6.6～約7.4、約6.6～約7.2、約6.6～約7、約6.6～約6.8、約6.8～約8、約6.8～約7.8、約6.8～約7.6、約6.8～約7.4、約6.8～約7.2、約6.8～約7、約7～約8、約7～約7.8、約7～約7.6、約7～約7.4、約7～約7.2、約7.2～約8、約7.2～約7.8、約7.2～約7.6、約7.2～約7.4、約7.4～約8、約7.4～約7.8、約7.4～約7.6、約7.6～約8、約7.6～約7.8、または約7.8～約8のpHを有し得る。

【0092】

製剤安定性

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が安定な製剤である。「安定な」製剤とは、その中にある目的のタンパク質（例えば、抗体または抗原結合抗体断片）が、約4℃～約25℃での貯蔵時に本質的にその物理的安定性および／または化学的安定性および／または生物活性を保持する製剤である。タンパク質安定性を測定するための様々な分析技術が技術分野では公知である。例えば、*Peptide and Protein Drug Delivery*、247～301頁、Vincent Lee編、Marcel Dekker社、New York、N.Y.、刊行（1991年）およびA. Jones、*Adv. Drug Delivery Rev.* 10：29～90頁（1993年）を参照。製剤中のタンパク質（例えば、抗体または抗原結合抗体断片）の安定性を測定するためのさらなる方法が、実施例のセクションに記載される。いくつかの実施例では、タンパク質（例えば、抗体または抗原結合抗体断片）の安定性を、分解（例えば断片化）されたタンパク質および／または凝集したタンパク質の百分率が低い、溶液中のモノマータンパク質の百分率により特定する。例えば、安定なタンパク質を含む水性製剤は、少なくとも95%のモノマータンパク質を含み得る。その代わりに、本発明の水性製剤は、5%以下（例えば、4.5%以下、4.0%以下、3.5%以下、3.0%以下、2.5%以下、2.0%以下、1.5%以下、1.0%以下または0.5%以下）の凝集および／または分解したタンパク質を含み得る。

【0093】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が、対照の抗体または抗原結合抗体断片と比べて（例えば、以下の塩：グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムのいずれかを含まないこと以外はすべて同じ成分を含む対照抗体製剤と比べて）改善された安定性を有する。

【0094】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が25℃において約1時間～約2年間安定（例えば、SECによるHMW%が≤5%）である。本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が2

10

20

30

40

50

50

50

50

50

約16か月～約22か月、約16か月～約20か月、約16か月～約18か月、約18か月～約24か月、約18か月～約22か月、約18か月～約20か月、約20か月～約22か月、約20か月～約24か月、または約22か月～約24か月)安定(例えば、SECによるHMW%が $\leq 5\%$)である(例えば、高速サイズ排除クロマトグラフィーを使用して測定)。

【0095】

本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかのいくつかの実施形態では、該製剤が40℃において約1時間～約8週間(例えば、約1時間～約6週間、約1時間～約4週間、約1時間～約2週間、約1時間～約1週間、約1時間～約6日間、約1時間～約4日間、約1時間～約2日間、約1時間～約1日間、約1時間～約22時間、約1時間～約20時間、約1時間～約18時間、約1時間～約16時間、約1時間～約14時間、約1時間～約12時間、約1時間～約10時間、約1時間～約8時間、約1時間～約6時間、約1時間～約4時間、約1時間～約2時間、約2時間～約8週間、約2時間～約6週間、約2時間～約4週間、約2時間～約2週間、約2時間～約1週間、約2時間～約6日間、約2時間～約4日間、約2時間～約2日間、約2時間～約1日間、約2時間～約22時間、約2時間～約20時間、約2時間～約18時間、約2時間～約16時間、約2時間～約14時間、約2時間～約12時間、約2時間～約10時間、約2時間～約8時間、約2時間～約6時間、約2時間～約4時間、約4時間～約8週間、約4時間～約6週間、約4時間～約4週間、約4時間～約2週間、約4時間～約1週間、約4時間～約6日間、約4時間～約4日間、約4時間～約2日間、約4時間～約1日間、約4時間～約22時間、約4時間～約20時間、約4時間～約18時間、約4時間～約16時間、約4時間～約14時間、約4時間～約12時間、約4時間～約10時間、約4時間～約8時間、約4時間～約6時間、約6時間～約8週間、約6時間～約6週間、約6時間～約4週間、約6時間～約2週間、約6時間～約1週間、約6時間～約6日間、約6時間～約4日間、約6時間～約2日間、約6時間～約1日間、約6時間～約22時間、約6時間～約20時間、約6時間～約18時間、約6時間～約16時間、約6時間～約14時間、約6時間～約12時間、約6時間～約10時間、約6時間～約8時間、約8時間～約8週間、約8時間～約6週間、約8時間～約4週間、約8時間～約2週間、約8時間～約1週間、約8時間～約6日間、約8時間～約4日間、約8時間～約2日間、約8時間～約1日間、約8時間～約22時間、約8時間～約20時間、約8時間～約18時間、約8時間～約16時間、約8時間～約14時間、約8時間～約12時間、約8時間～約10時間、約10時間～約8週間、約10時間～約6週間、約10時間～約4週間、約10時間～約2週間、約10時間～約1週間、約10時間～約6日間、約10時間～約4日間、約10時間～約2日間、約10時間～約1日間、約10時間～約22時間、約10時間～約20時間、約10時間～約18時間、約10時間～約16時間、約10時間～約14時間、約10時間～約12時間、約12時間～約8週間、約12時間～約6週間、約12時間～約4週間、約12時間～約2週間、約12時間～約1週間、約12時間～約6日間、約12時間～約4日間、約12時間～約2日間、約12時間～約1日間、約12時間～約22時間、約12時間～約20時間、約12時間～約18時間、約12時間～約16時間、約12時間～約14時間、約14時間～約8週間、約14時間～約6週間、約14時間～約4週間、約14時間～約2週間、約14時間～約1週間、約14時間～約6日間、約14時間～約4日間、約14時間～約2日間、約14時間～約1日間、約14時間～約22時間、約14時間～約20時間、約14時間～約18時間、約14時間～約16時間、約16時間～約8週間、約16時間～約6週間、約16時間～約4週間、約16時間～約2週間、約16時間～約1週間、約16時間～約6日間、約16時間～約4日間、約16時間～約2日間、約16時間～約1日間、約16時間～約22時間、約16時間～約20時間、約16時間～約18時間、約18時間～約8週間、約18時間～約6週間、約18時間～約4週間、約18時間～約2週間、約18時間～約1週間、約18時間～約6日間、約18時間～約4日間、約18時間～約2日間、約18時間～約1日間、約18時間～約22時間、約18時間～約20時間、約20時間～約8週間、約20時間～約6週間、約20時間～約4週間、約20時間～約

10

20

30

40

50

2週間、約20時間～約1週間、約20時間～約6日間、約20時間～約4日間、約20時間～約2日間、約20時間～約1日間、約20時間～約22時間、約22時間～約8週間、約22時間～約6週間、約22時間～約4週間、約22時間～約2週間、約22時間～約1週間、約22時間～約6日間、約22時間～約4日間、約22時間～約2日間、約22時間～約24時間、約1日間～約8週間、約1日間～約6週間、約1日間～約4週間、約1日間～約2週間、約1日間～約1週間、約1日間～約6日間、約1日間～約4日間、約1日間～約2日間、約2日間～約8週間、約2日間～約6週間、約2日間～約4週間、約2日間～約2週間、約2日間～約1週間、約2日間～約6日間、約2日間～約4日間、約4日間～約8週間、約4日間～約6週間、約4日間～約4週間、約4日間～約2週間、約4日間～約1週間、約4日間～約6日間、約1週間～約8週間、約1週間～約6週間、約1週間～約4週間、約1週間～約2週間、約2週間～約8週間、約2週間～約6週間、約2週間～約4週間、約4週間～約8週間、約4週間～約6週間、約6週間～約8週間) 安定(例えば、SECによるHMW%が $\leq 5\%$)である(例えば、高速サイズ排除クロマトグラフィーを使用して測定)。

【0096】

いくつかの実施形態では、製剤が、塩(例えば、本明細書に記載される塩のいずれか)の添加前および/または添加後に、約1cP～約50cP、約1cP～約45cP、約1cP～約40cP、約1cP～約35cP、約1cP～約30cP、約1cP～約25cP、約1cP～約20cP、約1cP～約15cP、約1cP～約10cP、約1cP～約5cP、約5cP～約50cP、約5cP～約45cP、約5cP～約40cP、約5cP～約35cP、約5cP～約30cP、約5cP～約25cP、約5cP～約20cP、約5cP～約15cP、約5cP～約10cP、約10cP～約50cP、約10cP～約45cP、約10cP～約40cP、約10cP～約35cP、約10cP～約30cP、約10cP～約25cP、約10cP～約20cP、約10cP～約15cP、約15cP～約50cP、約15cP～約45cP、約15cP～約40cP、約15cP～約35cP、約15cP～約30cP、約15cP～約25cP、約15cP～約20cP、約20cP～約50cP、約20cP～約45cP、約20cP～約40cP、約20cP～約35cP、約20cP～約30cP、約20cP～約25cP、約25cP～約50cP、約25cP～約45cP、約25cP～約40cP、約25cP～約35cP、約25cP～約30cP、約30cP～約50cP、約30cP～約45cP、約30cP～約40cP、約30cP～約35cP、約35cP～約50cP、約35cP～約45cP、約35cP～約40cP、約40cP～約50cP、約40cP～約45cP、または約45cP～約50cPの粘度を有する(例えば、粘度計を使用して測定)。

【0097】

いくつかの実施形態では、製剤が、皮下投与、静脈内投与、動脈内投与、眼内投与、腹腔内投与、筋内投与、関節内投与、または経椎弓間投与に適切であり得る。

【0098】

安定剤

本明細書に記載される製剤のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、安定剤(例えば、1つまたはそれ以上の安定剤)を含み得る。安定剤の非限定的な例は、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、O-マンノース、ソルボース、ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオース、ラフィノース、メレチトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプン、マンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、グルシトール、ソルビトール、アミノ糖、塩化ナトリウム、およびグリセリン、およびそれらの組合せを含む。安定剤のさらなる例が、当該技術分野では公知である。本明細書に記載される製剤のいずれか中の安定剤の最終濃度(または1つもしくはそれ以上の安定剤の合計最終濃度)は、約0.01mM～約1500mM(または本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれか)であり得る。

【0099】

アミノ酸

本明細書に記載される製剤のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、アミノ酸（例えば、1つまたはそれ以上のアミノ酸）を含み得る。アミノ酸の非限定的な例は、アルギニン、リジン、ヒスチジン、プロリン、オルニチン、イソロイシン、ロイシン、アラニン、グリシン、グルタミン酸、およびアスパラギン酸、およびそれらの組合せを含む。アミノ酸のさらなる例が、当該技術分野では公知である。本明細書に記載される製剤のいずれか中のアミノ酸の最終濃度（または1つもしくはそれ以上のアミノ酸の合計最終濃度）は、約0.01mM～約750mM（または本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれか）であり得る。

【0100】

界面活性剤

本明細書に記載される製剤のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、界面活性剤（例えば、1つまたはそれ以上の界面活性剤）を含み得る。界面活性剤の非限定的な例は、モノカプリル酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノカプリル酸グリセリン、モノミリスチン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸デカグリセリル、ジステアリン酸デカグリセリル、モノリノール酸デカグリセリル、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレエート、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート、ポリオキシエチレンソルビトールテトラステアレート、ポリオキシエチレンソルビトールテトラオレエート、ポリオキシエチレングリセリルモノステアレート、ポリエチレングリコールジステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロピルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビトール蜜ロウ、ポリオキシエチレンラノリン、ポリオキシエチレンステアリン酸アミド、セチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ラウリルエステルナトリウム、レシチン、グリセロリン脂質、スフィンゴリン脂質、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ポロキサマー188、トリトン-X、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールを含む。界面活性剤のさらなる例が、当該技術分野では公知である。

【0101】

本明細書に記載される製剤のいずれか中の界面活性剤の最終濃度（または1つもしくはそれ以上の界面活性剤の合計最終濃度）は、約0.001%（w/v）～約2%（w/v）、約0.001%（w/v）～約1.8%（w/v）、約0.001%（w/v）～約1.6%（w/v）、約0.001%（w/v）～約1.4%（w/v）、約0.001%（w/v）～約1.2%（w/v）、約0.001%（w/v）～約1.0%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.9%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.8%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.7%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.6%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.5%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.45%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.40%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.35%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.30%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.25%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.20%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.15%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.10%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.05%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.01%（w/v）、約0.001%（w/v）～約0.005%（w/v）、約0.005%（w/v）～約2.0%（w/v）、約0.005%（w/v）～約1.8%

10

20

30

40

50

(w/v)、約0.005%(w/v)～約1.6%(w/v)、約0.005%(w/v)～約1.4%(w/v)、約0.005%(w/v)～約1.2%(w/v)、約0.005%(w/v)～約1.0%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.9%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.8%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.7%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.6%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.5%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.45%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.40%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.35%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.30%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.25%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.20%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.15%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.10%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.05%(w/v)、約0.005%(w/v)～約0.01%(w/v)、約0.01%(w/v)～約2.0%(w/v)、約0.01%(w/v)～約1.8%(w/v)、約0.01%(w/v)～約1.6%(w/v)、約0.01%(w/v)～約1.4%(w/v)、約0.01%(w/v)～約1.2%(w/v)、約0.01%(w/v)～約1.0%(w/v)、約0.01%(w/v)～約0.9%(w/v)、約0.01%(w/v)～約0.8%(w/v)、約0.01%(w/v)～約0.7%(w/v)、約0.01%(w/v)～約0.6%(w/v)、約0.01%(w/v)～約0.5%(w/v)、約0.01%(w/v)～約0.45%(w/v)、約0.01%(w/v)～約0.40%(w/v)、約0.01%(w/v)～約0.35%(w/v)、約0.01%(w/v)～約0.30%(w/v)、約0.01%(w/v)～約0.25%(w/v)、約0.01%(w/v)～約0.20%(w/v)、約0.01%(w/v)～約0.15%(w/v)、約0.01%(w/v)～約0.10%(w/v)、約0.01%(w/v)～約0.05%(w/v)、約0.05%(w/v)～約2.0%(w/v)、約0.05%(w/v)～約1.8%(w/v)、約0.05%(w/v)～約1.6%(w/v)、約0.05%(w/v)～約1.4%(w/v)、約0.05%(w/v)～約1.2%(w/v)、約0.05%(w/v)～約1.0%(w/v)、約0.05%(w/v)～約0.9%(w/v)、約0.05%(w/v)～約0.8%(w/v)、約0.05%(w/v)～約0.7%(w/v)、約0.05%(w/v)～約0.6%(w/v)、約0.05%(w/v)～約0.5%(w/v)、約0.05%(w/v)～約0.45%(w/v)、約0.05%(w/v)～約0.40%(w/v)、約0.05%(w/v)～約0.35%(w/v)、約0.05%(w/v)～約0.30%(w/v)、約0.05%(w/v)～約0.25%(w/v)、約0.05%(w/v)～約0.20%(w/v)、約0.05%(w/v)～約0.15%(w/v)、約0.05%(w/v)～約0.10%(w/v)、約0.10%(w/v)～約2.0%(w/v)、約0.10%(w/v)～約1.8%(w/v)、約0.10%(w/v)～約1.6%(w/v)、約0.10%(w/v)～約1.4%(w/v)、約0.10%(w/v)～約1.2%(w/v)、約0.10%(w/v)～約1.0%(w/v)、約0.10%(w/v)～約0.9%(w/v)、約0.10%(w/v)～約0.8%(w/v)、約0.10%(w/v)～約0.7%(w/v)、約0.10%(w/v)～約0.6%(w/v)、約0.10%(w/v)～約0.5%(w/v)、約0.10%(w/v)～約0.45%(w/v)、約0.10%(w/v)～約0.40%(w/v)、約0.10%(w/v)～約0.35%(w/v)、約0.10%(w/v)～約0.30%(w/v)、約0.10%(w/v)～約0.25%(w/v)、約0.10%(w/v)～約0.20%(w/v)、約0.10%(w/v)～約0.15%(w/v)、約0.15%(w/v)～約2.0%(w/v)、約0.15%(w/v)～約1.8%(w/v)、約0.15%(w/v)～約1.6%(w/v)、約0.15%(w/v)～約1.4%(w/v)、約0.15%(w/v)～約1.2%(w/v)、約0.15%(w/v)～約1.0%(w/v)、約0.15%(w/v)～約0.9%(w/v)

10

20

30

40

50

50

約0.45% (w/v) ~ 約0.9% (w/v)、約0.45% (w/v) ~ 約0.8% (w/v)、約0.45% (w/v) ~ 約0.7% (w/v)、約0.45% (w/v) ~ 約0.6% (w/v)、約0.45% (w/v) ~ 約0.5% (w/v)、約0.5% (w/v) ~ 約2.0% (w/v)、約0.5% (w/v) ~ 約1.8% (w/v)、約0.5% (w/v) ~ 約1.6% (w/v)、約0.5% (w/v) ~ 約1.4% (w/v)、約0.5% (w/v) ~ 約1.2% (w/v)、約0.5% (w/v) ~ 約1.0% (w/v)、約0.5% (w/v) ~ 約0.9% (w/v)、約0.5% (w/v) ~ 約0.8% (w/v)、約0.5% (w/v) ~ 約0.7% (w/v)、約0.5% (w/v) ~ 約0.6% (w/v)、

約0.6% (w/v) ~ 約2.0% (w/v)、約0.6% (w/v) ~ 約1.8% (w/v)、約0.6% (w/v) ~ 約1.6% (w/v)、約0.6% (w/v) ~ 約1.4% (w/v)、約0.6% (w/v) ~ 約1.2% (w/v)、約0.6% (w/v) ~ 約1.0% (w/v)、約0.6% (w/v) ~ 約0.9% (w/v)、約0.6% (w/v) ~ 約0.8% (w/v)、約0.6% (w/v) ~ 約0.7% (w/v)、約0.7% (w/v) ~ 約2.0% (w/v)、約0.7% (w/v) ~ 約1.8% (w/v)、約0.7% (w/v) ~ 約1.6% (w/v)、約0.7% (w/v) ~ 約1.4% (w/v)、約0.7% (w/v) ~ 約1.2% (w/v)、約0.7% (w/v) ~ 約1.0% (w/v)、約0.7% (w/v) ~ 約0.9% (w/v)、約0.7% (w/v) ~ 約0.8% (w/v)、約0.8% (w/v) ~ 約2.0% (w/v)、約0.8% (w/v) ~ 約1.8% (w/v)、約0.8% (w/v) ~ 約1.6% (w/v)、約0.8% (w/v) ~ 約1.4% (w/v)、約0.8% (w/v) ~ 約1.2% (w/v)、約0.8% (w/v) ~ 約1.0% (w/v)、約0.8% (w/v) ~ 約0.9% (w/v)、約0.9% (w/v) ~ 約2.0% (w/v)、約0.9% (w/v) ~ 約1.8% (w/v)、約0.9% (w/v) ~ 約1.6% (w/v)、約0.9% (w/v) ~ 約1.4% (w/v)、約0.9% (w/v) ~ 約1.2% (w/v)、約0.9% (w/v) ~ 約1.0% (w/v)、約1.0% (w/v) ~ 約2.0% (w/v)、約1.0% (w/v) ~ 約1.8% (w/v)、約1.0% (w/v) ~ 約1.6% (w/v)、約1.0% (w/v) ~ 約1.4% (w/v)、約1.0% (w/v) ~ 約1.2% (w/v)、約1.2% (w/v) ~ 約2.0% (w/v)、約1.2% (w/v) ~ 約1.8% (w/v)、約1.2% (w/v) ~ 約1.6% (w/v)、約1.2% (w/v) ~ 約1.4% (w/v)、約1.4% (w/v) ~ 約2.0% (w/v)、約1.4% (w/v) ~ 約1.8% (w/v)、約1.4% (w/v) ~ 約1.6% (w/v)、約1.6% (w/v) ~ 約2.0% (w/v)、約1.6% (w/v) ~ 約1.8% (w/v)、または約1.8% (w/v) ~ 約2.0% (w/v) であり得る。

【0102】

本明細書に記載される製剤のいずれか中の界面活性剤の最終濃度（または1つもしくはそれ以上の界面活性剤の合計最終濃度）は、約0.001mg/mL ~ 約50mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約45mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約40mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約35mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約30mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約28mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約26mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約24mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約22mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約20mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約18mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約16mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約14mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約12mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約10mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約8mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約6mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約5mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約4mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約3mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約2mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約1mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約0.5mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約0.1mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約0.05mg/mL、約0.001mg/mL ~ 約0.005

10

20

30

40

50

mg/mL、約0.005mg/mL～約50mg/mL、約0.005mg/mL～約
 45mg/mL、約0.005mg/mL～約40mg/mL、約0.005mg/mL
 ～約35mg/mL、約0.005mg/mL～約30mg/mL、約0.005mg/
 mL～約28mg/mL、約0.005mg/mL～約26mg/mL、約0.005m
 g/mL～約24mg/mL、約0.005mg/mL～約22mg/mL、約0.00
 5mg/mL～約20mg/mL、約0.005mg/mL～約18mg/mL、約0.
 005mg/mL～約16mg/mL、約0.005mg/mL～約14mg/mL、約
 0.005mg/mL～約12mg/mL、約0.005mg/mL～約10mg/mL
 、約0.005mg/mL～約8mg/mL、約0.005mg/mL～約6mg/mL
 、約0.005mg/mL～約5mg/mL、約0.005mg/mL～約4mg/mL
 、約0.005mg/mL～約3mg/mL、約0.005mg/mL～約2mg/mL
 、約0.005mg/mL～約1mg/mL、約0.005mg/mL～約0.5mg/
 mL、約0.005mg/mL～約0.1mg/mL、約0.005mg/mL～約0.
 05mg/mL、約0.05mg/mL～約50mg/mL、約0.05mg/mL～約
 45mg/mL、約0.05mg/mL～約40mg/mL、約0.05mg/mL～約
 35mg/mL、約0.05mg/mL～約30mg/mL、約0.05mg/mL～約
 28mg/mL、約0.05mg/mL～約26mg/mL、約0.05mg/mL～約
 24mg/mL、約0.05mg/mL～約22mg/mL、約0.05mg/mL～約
 20mg/mL、約0.05mg/mL～約18mg/mL、約0.05mg/mL～約
 16mg/mL、約0.05mg/mL～約14mg/mL、約0.05mg/mL～約
 12mg/mL、約0.05mg/mL～約10mg/mL、約0.05mg/mL～約
 8mg/mL、約0.05mg/mL～約6mg/mL、約0.05mg/mL～約5m
 g/mL、約0.05mg/mL～約4mg/mL、約0.05mg/mL～約3mg/
 mL、約0.05mg/mL～約2mg/mL、約0.05mg/mL～約1mg/mL
 、約0.05mg/mL～約0.5mg/mL、約0.05mg/mL～約0.1mg/
 mL、約0.1mg/mL～約50mg/mL、約0.1mg/mL～約45mg/mL
 、約0.1mg/mL～約40mg/mL、約0.1mg/mL～約35mg/mL、約
 0.1mg/mL～約30mg/mL、約0.1mg/mL～約28mg/mL、約0.
 1mg/mL～約26mg/mL、約0.1mg/mL～約24mg/mL、約0.1m
 g/mL～約22mg/mL、約0.1mg/mL～約20mg/mL、約0.1mg/
 mL～約18mg/mL、約0.1mg/mL～約16mg/mL、約0.1mg/mL
 ～約14mg/mL、約0.1mg/mL～約12mg/mL、約0.1mg/mL～約
 10mg/mL、
 約0.1mg/mL～約8mg/mL、約0.1mg/mL～約6mg/mL、約0.1
 mg/mL～約5mg/mL、約0.1mg/mL～約4mg/mL、約0.1mg/mL
 ～約3mg/mL、約0.1mg/mL～約2mg/mL、約0.1mg/mL～約1
 mg/mL、約0.1mg/mL～約0.5mg/mL、約0.5mg/mL～約50m
 g/mL、約0.5mg/mL～約45mg/mL、約0.5mg/mL～約40mg/
 mL、約0.5mg/mL～約35mg/mL、約0.5mg/mL～約30mg/mL
 、約0.5mg/mL～約28mg/mL、約0.5mg/mL～約26mg/mL、約
 0.5mg/mL～約24mg/mL、約0.5mg/mL～約22mg/mL、約0.
 5mg/mL～約20mg/mL、約0.5mg/mL～約18mg/mL、約0.5m
 g/mL～約16mg/mL、約0.5mg/mL～約14mg/mL、約0.5mg/
 mL～約12mg/mL、約0.5mg/mL～約10mg/mL、約0.5mg/mL
 ～約8mg/mL、約0.5mg/mL～約6mg/mL、約0.5mg/mL～約5m
 g/mL、約0.5mg/mL～約4mg/mL、約0.5mg/mL～約3mg/mL
 、約0.5mg/mL～約2mg/mL、約0.5mg/mL～約1mg/mL、約1m
 g/mL～約50mg/mL、約1mg/mL～約45mg/mL、約1mg/mL～約
 40mg/mL、約1mg/mL～約35mg/mL、約1mg/mL～約30mg/mL
 、約1mg/mL～約28mg/mL、約1mg/mL～約26mg/mL、約1mg

10

20

30

40

50

/mL～約24mg/mL、約1mg/mL～約22mg/mL、約1mg/mL～約20mg/mL、約1mg/mL～約18mg/mL、約1mg/mL～約16mg/mL、約1mg/mL～約14mg/mL、約1mg/mL～約12mg/mL、約1mg/mL～約10mg/mL、約1mg/mL～約8mg/mL、約1mg/mL～約6mg/mL、約1mg/mL～約5mg/mL、約1mg/mL～約4mg/mL、約1mg/mL～約3mg/mL、約1mg/mL～約2mg/mL、約2mg/mL～約50mg/mL、約2mg/mL～約45mg/mL、約2mg/mL～約40mg/mL、約2mg/mL～約35mg/mL、約2mg/mL～約30mg/mL、約2mg/mL～約28mg/mL、約2mg/mL～約26mg/mL、約2mg/mL～約24mg/mL、約2mg/mL～約22mg/mL、約2mg/mL～約20mg/mL、約2mg/mL～約18mg/mL、約2mg/mL～約16mg/mL、約2mg/mL～約14mg/mL、約2mg/mL～約12mg/mL、約2mg/mL～約10mg/mL、約2mg/mL～約8mg/mL、約2mg/mL～約6mg/mL、約2mg/mL～約5mg/mL、約2mg/mL～約4mg/mL、約2mg/mL～約3mg/mL、約3mg/mL～約50mg/mL、約3mg/mL～約45mg/mL、約3mg/mL～約40mg/mL、約3mg/mL～約35mg/mL、約3mg/mL～約30mg/mL、約3mg/mL～約28mg/mL、約3mg/mL～約26mg/mL、約3mg/mL～約24mg/mL、約3mg/mL～約22mg/mL、約3mg/mL～約20mg/mL、約3mg/mL～約18mg/mL、約3mg/mL～約16mg/mL、約3mg/mL～約14mg/mL、約3mg/mL～約12mg/mL、約3mg/mL～約10mg/mL、約3mg/mL～約8mg/mL、約3mg/mL～約6mg/mL、約3mg/mL～約5mg/mL、約3mg/mL～約4mg/mL、約4mg/mL～約50mg/mL、約4mg/mL～約45mg/mL、約4mg/mL～約40mg/mL、約4mg/mL～約35mg/mL、約4mg/mL～約30mg/mL、約4mg/mL～約28mg/mL、約4mg/mL～約26mg/mL、約4mg/mL～約24mg/mL、約4mg/mL～約22mg/mL、約4mg/mL～約20mg/mL、約4mg/mL～約18mg/mL、約4mg/mL～約16mg/mL、約4mg/mL～約14mg/mL、約4mg/mL～約12mg/mL、約4mg/mL～約10mg/mL、約4mg/mL～約8mg/mL、約4mg/mL～約6mg/mL、約4mg/mL～約5mg/mL、約5mg/mL～約50mg/mL、約5mg/mL～約45mg/mL、約5mg/mL～約40mg/mL、約5mg/mL～約35mg/mL、約5mg/mL～約30mg/mL、約5mg/mL～約28mg/mL、約5mg/mL～約26mg/mL、約5mg/mL～約24mg/mL、約5mg/mL～約22mg/mL、約5mg/mL～約20mg/mL、約5mg/mL～約18mg/mL、約5mg/mL～約16mg/mL、約5mg/mL～約14mg/mL、約5mg/mL～約12mg/mL、約5mg/mL～約10mg/mL、約5mg/mL～約8mg/mL、約5mg/mL～約6mg/mL、約6mg/mL～約50mg/mL、約6mg/mL～約45mg/mL、約6mg/mL～約40mg/mL、約6mg/mL～約35mg/mL、約6mg/mL～約30mg/mL、約6mg/mL～約28mg/mL、約6mg/mL～約26mg/mL、約6mg/mL～約24mg/mL、約6mg/mL～約22mg/mL、約6mg/mL～約20mg/mL、約6mg/mL～約18mg/mL、約6mg/mL～約16mg/mL、約6mg/mL～約14mg/mL、約6mg/mL～約12mg/mL、約6mg/mL～約10mg/mL、約6mg/mL～約8mg/mL、約8mg/mL～約50mg/mL、約8mg/mL～約45mg/mL、約8mg/mL～約40mg/mL、約8mg/mL～約35mg/mL、約8mg/mL～約30mg/mL、約8mg/mL～約28mg/mL、約8mg/mL～約26mg/mL、約8mg/mL～約24mg/mL、約8mg/mL～約22mg/mL、約8mg/mL～約20mg/mL、約8mg/mL～約18mg/mL、約8mg/mL～約16mg/mL、約8mg/mL～約14mg/mL、約8mg/mL～約12mg/mL、約8mg/mL～約10mg/mL、約1

10

20

30

40

50

0 mg/mL ~ 約 50 mg/mL、約 10 mg/mL ~ 約 45 mg/mL、約 10 mg/mL ~ 約 40 mg/mL、約 10 mg/mL ~ 約 35 mg/mL、約 10 mg/mL ~ 約 30 mg/mL、約 10 mg/mL ~ 約 28 mg/mL、約 10 mg/mL ~ 約 26 mg/mL、約 10 mg/mL ~ 約 24 mg/mL、約 10 mg/mL ~ 約 22 mg/mL、約 10 mg/mL ~ 約 20 mg/mL、約 10 mg/mL ~ 約 18 mg/mL、約 10 mg/mL ~ 約 16 mg/mL、約 10 mg/mL ~ 約 14 mg/mL、約 10 mg/mL ~ 約 12 mg/mL、約 12 mg/mL ~ 約 50 mg/mL、約 12 mg/mL ~ 約 45 mg/mL、約 12 mg/mL ~ 約 40 mg/mL、約 12 mg/mL ~ 約 35 mg/mL、約 12 mg/mL ~ 約 30 mg/mL、約 12 mg/mL ~ 約 28 mg/mL、約 12 mg/mL ~ 約 26 mg/mL、約 12 mg/mL ~ 約 24 mg/mL、約 12 mg/mL ~ 約 22 mg/mL、約 12 mg/mL ~ 約 20 mg/mL、約 12 mg/mL ~ 約 18 mg/mL、約 12 mg/mL ~ 約 16 mg/mL、約 12 mg/mL ~ 約 14 mg/mL、

10

約 14 mg/mL ~ 約 50 mg/mL、約 14 mg/mL ~ 約 45 mg/mL、約 14 mg/mL ~ 約 40 mg/mL、約 14 mg/mL ~ 約 35 mg/mL、約 14 mg/mL ~ 約 30 mg/mL、約 14 mg/mL ~ 約 28 mg/mL、約 14 mg/mL ~ 約 26 mg/mL、約 14 mg/mL ~ 約 24 mg/mL、約 14 mg/mL ~ 約 22 mg/mL、約 14 mg/mL ~ 約 20 mg/mL、約 14 mg/mL ~ 約 18 mg/mL、約 14 mg/mL ~ 約 16 mg/mL、約 16 mg/mL ~ 約 50 mg/mL、約 16 mg/mL ~ 約 45 mg/mL、約 16 mg/mL ~ 約 40 mg/mL、約 16 mg/mL ~ 約 35 mg/mL、約 16 mg/mL ~ 約 30 mg/mL、約 16 mg/mL ~ 約 28 mg/mL、約 16 mg/mL ~ 約 26 mg/mL、約 16 mg/mL ~ 約 24 mg/mL、約 16 mg/mL ~ 約 22 mg/mL、約 16 mg/mL ~ 約 20 mg/mL、約 16 mg/mL ~ 約 18 mg/mL、約 18 mg/mL ~ 約 50 mg/mL、約 18 mg/mL ~ 約 45 mg/mL、約 18 mg/mL ~ 約 40 mg/mL、約 18 mg/mL ~ 約 35 mg/mL、約 18 mg/mL ~ 約 30 mg/mL、約 18 mg/mL ~ 約 28 mg/mL、約 18 mg/mL ~ 約 26 mg/mL、約 18 mg/mL ~ 約 24 mg/mL、約 18 mg/mL ~ 約 22 mg/mL、約 18 mg/mL ~ 約 20 mg/mL、約 20 mg/mL ~ 約 50 mg/mL、約 20 mg/mL ~ 約 45 mg/mL、約 20 mg/mL ~ 約 40 mg/mL、約 20 mg/mL ~ 約 35 mg/mL、約 20 mg/mL ~ 約 30 mg/mL、約 20 mg/mL ~ 約 28 mg/mL、約 20 mg/mL ~ 約 26 mg/mL、約 20 mg/mL ~ 約 24 mg/mL、約 20 mg/mL ~ 約 22 mg/mL、約 22 mg/mL ~ 約 50 mg/mL、約 22 mg/mL ~ 約 45 mg/mL、約 22 mg/mL ~ 約 40 mg/mL、約 22 mg/mL ~ 約 35 mg/mL、約 22 mg/mL ~ 約 30 mg/mL、約 22 mg/mL ~ 約 28 mg/mL、約 22 mg/mL ~ 約 26 mg/mL、約 22 mg/mL ~ 約 24 mg/mL、約 24 mg/mL ~ 約 50 mg/mL、約 24 mg/mL ~ 約 45 mg/mL、約 24 mg/mL ~ 約 40 mg/mL、約 24 mg/mL ~ 約 35 mg/mL、約 24 mg/mL ~ 約 30 mg/mL、約 24 mg/mL ~ 約 28 mg/mL、約 24 mg/mL ~ 約 26 mg/mL、約 26 mg/mL ~ 約 50 mg/mL、約 26 mg/mL ~ 約 45 mg/mL、約 26 mg/mL ~ 約 40 mg/mL、約 26 mg/mL ~ 約 35 mg/mL、約 26 mg/mL ~ 約 30 mg/mL、約 26 mg/mL ~ 約 28 mg/mL、約 28 mg/mL ~ 約 50 mg/mL、約 28 mg/mL ~ 約 45 mg/mL、約 28 mg/mL ~ 約 40 mg/mL、約 28 mg/mL ~ 約 35 mg/mL、約 28 mg/mL ~ 約 30 mg/mL、約 30 mg/mL ~ 約 50 mg/mL、約 30 mg/mL ~ 約 45 mg/mL、約 30 mg/mL ~ 約 40 mg/mL、約 30 mg/mL ~ 約 35 mg/mL、約 35 mg/mL ~ 約 50 mg/mL、約 35 mg/mL ~ 約 45 mg/mL、約 35 mg/mL ~ 約 40 mg/mL、約 40 mg/mL ~ 約 50 mg/mL、約 40 mg/mL ~ 約 45 mg/mL、または約 45 mg/mL ~ 約 50 mg/mL であり得る。

20

30

40

【0103】

50

注射装置

さらに、本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれか（例えば、本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかの1つまたはそれ以上の用量）を含む注射装置が、本明細書中で提供される。例えば、該注射装置は、充填済み注射器であり得る。そのような充填済み注射器の非限定的な例は、当該技術分野では公知である。

【0104】

キット

さらに、本明細書中で提供される注射装置のいずれかを含むキットが、本明細書中で提供される。さらに、本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかを含有する1つまたはそれ以上のバイアルを含むキットが、本明細書中で提供される。いくつかの実施形態では、本明細書中で提供されるキットのいずれかがさらに、必要とする被験者に水性抗体製剤のいずれかを投与するための説明書を含む。

【0105】

製剤を作製する方法

さらに、(i) 抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される例示的な抗体または抗原結合抗体断片のいずれか）；(ii) 緩衝液（例えば、本明細書に記載される緩衝液または1つもしくはそれ以上の緩衝液のいずれか）；(iii) グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムの群から選択される塩（または1つもしくはそれ以上の塩）；(iv) 安定剤；(v) 界面活性剤；ならびに(vi) 水（例えば滅菌水）を混合するまたは組み合わせる工程を含み、ここで、(i) ~ (vi) を、本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかを生成するために十分な量で混合するまたは組み合わせる、本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかを作製する方法を提供する。

【0106】

これらの方法のいくつかの実施形態はさらに、混合したまたは組み合わせた(i) ~ (vi) をろ過する工程を含み得る。これらの方法のいくつかの実施形態はさらに、滅菌バイアル（例えば真空密封滅菌バイアル）または注射器（例えば滅菌注射器）内に製剤を配置または設置する工程を含み得る。

【0107】

これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、安定剤（例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な安定剤のいずれかの1つまたはそれ以上）、アミノ酸（例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的なアミノ酸のいずれかの1つまたはそれ以上）、および界面活性剤（例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な界面活性剤のいずれかの1つまたはそれ以上）の1つまたはそれ以上（例えば、2つまたは3つ）を、本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかをもたらすために十分な量で添加または(i) ~ (vi) と混合する工程を含み得る。

【0108】

これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、1つまたはそれ以上の追加治療剤を添加または別の成分と共に混合する工程を含み得る。

【0109】

当業者は認識できるように、製剤の各成分を添加する順序は変更可能である。例えば、抗体または抗原結合抗体断片は、塩および緩衝液を含む緩衝水溶液中に溶解させる凍結乾燥固体であり得る。別の例では、抗体または抗原結合抗体断片（凍結乾燥粉末の形）および塩を含む固体を、（緩衝液を含む）緩衝水溶液中に溶解してもよい。いくつかの実施形態では、抗体または抗原結合断片（凍結乾燥粉末の形）、緩衝液および塩を含む固体を、

水（例えば滅菌水）に溶解する。

【0110】

さらに、(i) 抗体またはその抗原結合断片；(ii) グルタミン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、グルタミン酸アルギニン、硫酸アルギニン、酢酸リジン、アスパラギン酸リジン、グルタミン酸リジン、硫酸リジン、酢酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸リチウム、アスパラギン酸リチウム、グルタミン酸リチウムおよび硫酸リチウムの群から選択される塩；(iii) 安定剤；(iv) 界面活性剤；ならびに(v) 滅菌水を混合するまたは組み合わせる工程を含み、ここで、(i)～(v)を、本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかを生成するために十分な量で混合するまたは組み合わせる、水性抗体製剤を作製する方法が本明細書中で提供される。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、該方法が、緩衝液を(i)～(v)と混合するまたは組み合わせる工程を含まず、かつ該方法が緩衝液フリーの水性抗体製剤をもたらす。

10

【0111】

これらの方法のいくつかの実施形態はさらに、混合したまたは組み合わせた(i)～(vi)をろ過する工程を含み得る。これらの方法のいくつかの実施形態はさらに、滅菌バイアル（例えば真空密封滅菌バイアル）または注射器（例えば滅菌注射器）内に製剤を配置または設置する工程を含み得る。

【0112】

これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、安定剤（例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な安定剤のいずれかの1つまたはそれ以上）、アミノ酸（例えば、ヒスチジンおよびアルギニン以外の、本明細書に記載される例示的なアミノ酸のいずれか）、および界面活性剤（例えば、本明細書に記載されるまたは技術分野では公知の例示的な界面活性剤のいずれかの1つまたはそれ以上）の1つまたはそれ以上（例えば、2つまたは3つ）を、本明細書に記載される水性抗体製剤のいずれかをもちたすために十分な量で添加または(i)～(vi)と混合する工程を含み得る。

20

【0113】

これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、1つまたはそれ以上の追加治療剤を添加または別の成分と共に混合する工程を含み得る。混合するまたは組み合わせる工程は、ピペッティング、ボルテックス、振動攪拌または手動攪拌により形成され得る。混合するまたは組み合わせる工程を行うための別の手段が、技術分野では公知である。

30

【0114】

被験者を治療する方法

さらに、治療を必要とする被験者を治療する方法が本明細書中で提供され、該方法は、本明細書中で提供される水性抗体製剤のいずれかの治療有効量を該被験者（例えば、本明細書に記載される被験者のいずれか）に投与する工程を含む。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、水性抗体製剤を、静脈内投与、筋内投与、腹腔内投与、皮下投与、動脈内投与、眼内投与、関節内投与、または経椎弓間投与により投与してもよい。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、該被験者に、水性抗体製剤の1つまたはそれ以上の用量を投与してもよい。

40

【0115】

いくつかの実施形態では、被験者を同定または診断されている（例えば、水性抗体製剤中に存在する抗体または抗原結合抗体断片による治療で利益を得る疾患または状態を有すると前もって同定または診断されている）。

【0116】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、被験者にさらに1つまたはそれ以上の追加治療剤を投与してもよい。いくつかの実施形態では、該1つまたはそれ以上の追加治療剤を、実質的に水性抗体製剤と同時に被験者に投与してもよい。いくつかの実施形態では、該1つまたはそれ以上の追加治療剤を、水性抗体製剤を被験者に投

50

与する前または後に被験者に投与してもよい。

【実施例】

【0117】

本発明をさらに、特許請求の範囲に記載される、本発明の範囲を限定しない以下の実施例において記載する。

【0118】

抗体製剤の例示的な成分

2つのFc操作されたmAb（抗CXCR3-DE IgG1（「抗体A」）および抗CD38-ADE IgG1（「抗体B」））ならびに1つの従来のmAb（抗CD38 IgG1（「抗体C」））を、立体配座安定性試験および速度論的安定性試験ならびに粘度測定に使用した。様々な製剤を、以下の賦形剤：L-アルギニン、L-アルギニン塩酸塩、L-リジン、L-リジン塩酸塩、L-ヒスチジン塩酸塩、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-グリシン、L-バリン、L-メチオニン、L-セリン、塩酸、硫酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、臭化リチウム、アスパラギン酸マグネシウム、グルタミン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、チオシアン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、硫酸アンモニウム、スクロース、トレハロース、ソルビトールおよびグリセリンの組合せおよび適切なpH調製により調製した。

【0119】

例示的な試料調製

糖、ポリオール、アミノ酸、アミノ酸塩、および金属塩溶液はすべて、pH5.5からpH6.2の間の10mMヒスチジン緩衝液中で調製した。熱（立体配座）安定性測定には、1mg/mLのmAb製剤を、ストックmAb溶液を約1/50（体積/体積）の比率で賦形剤溶液に加えることにより調製した。速度論的安定性試験および粘度測定には、Vivaspin-20 30キロダルトン分子量カットオフ（MWCO）膜（General Electric）を使用して、ストックmAb溶液を濃縮し、様々な賦形剤溶液に緩衝液交換した。mAb製剤は、>180mg/mLまで濃縮してから、対応する賦形剤溶液を用いて150mg/mLに希釈した。

【0120】

例示的な水性抗体製剤

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1~約400mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約0~約100mMの緩衝液（例えば、本明細書に記載される緩衝液のいずれか）、約1~約750mMの安定化塩または粘度塩（例えば、本明細書に記載される安定化塩または粘度塩のいずれか）、約0.001~約0.2%の界面活性剤（例えば、本明細書に記載される界面活性剤のいずれか）、約0%~約10%の糖またはポリオールを含み、約4~約8のpHを有する。例えば、表1の実施形態Aを参照。

【0121】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1~約300mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約0~約50mMの緩衝液（例えば、本明細書に記載される緩衝液のいずれか）、約5~約500mMの安定化塩または粘度塩（例えば、本明細書に記載される安定化塩または粘度塩のいずれか）、約0.01~約0.1%の界面活性剤（例えば、本明細書に記載される界面活性剤のいずれか）、約1%~約8%の糖またはポリオールを含み、約4.5~約7.5のpHを有する。例えば、表1の実施形態Bを参照。

【0122】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1~約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約0~約25mMの緩衝液（例えば、本明細書に記載される緩衝液のいずれか）、約25~約300mMの安定化塩または粘度塩（例えば、本明細書に記載される安定化塩または粘度塩のいずれか）、約0.01~約0.06%の界面活性剤（例えば、本明細書に

10

20

30

40

50

記載される界面活性剤のいずれか)、約1.5%~約8%の糖またはポリオールを含み、約5~約7のpHを有する。例えば、表1の実施形態Cを参照。

【0123】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0~約10mMの緩衝液(例えば、本明細書に記載される緩衝液のいずれか)、約300~約750mMの安定化塩または粘度塩(例えば、本明細書に記載される安定化塩または粘度塩のいずれか)を含み、約5~約6.5のpHを有する。例えば、表1の実施形態Dを参照。

【0124】

【表1】

表1. 抗体製剤の例示的实施形態

成分	実施形態A	実施形態B	実施形態C	実施形態D
活性(IgG)	0.1-400 mg/mL	0.1-300 mg/mL	0.1-250 mg/mL	0.1-200 mg/mL
緩衝液	0 - 100 mM	0 - 50 mM	0 - 25 mM	0 - 10 mM
pH	4 - 8	4.5 - 7.5	5 - 7	5 - 6.5
安定化/粘度調整塩	1 - 750 mM	5 - 500 mM	25 - 300 mM	300 - 750 mM
糖、ポリオール	0 - 10%	1 - 8%	1.5 - 8%	2.0 - 6%
界面活性剤	0.001 - 0.2%	0.01 - 0.1%	0.01 - 0.06%	0.02 - 0.06%

【0125】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1~約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片(例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか)、約1~約100mMのヒスチジン緩衝液、約100~約300mMの酢酸マグネシウム、約1%~約8%のスクロース、約0.01%~約0.1%のポリソルベート80を含み、約4.5~約7.5のpHを有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1~約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片(例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか)、約10mMのヒスチジン緩衝液、約200mMの酢酸マグネシウム、約2%のスクロース、約0.05%のポリソルベート80を含み、約5.5のpHを有する。例えば、表2の実施形態1を参照。

【0126】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1~約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片(例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか)、約1~約100mMのヒスチジン緩衝液、約100~約300mMのアスパラギン酸マグネシウム、約1%~約8%のスクロース、約0.01%~約0.1%のポリソルベート80を含み、約4.5~約7.5のpHを有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1~約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片(例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか)、約10mMのヒスチジン緩衝液、約200mMのアスパラギン酸マグネシウム、約2%のスクロース、約0.05%のポリソルベート80を含み、約5.5のpHを有する。例えば、表2の実施形態2を参照。

【0127】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1~約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片(例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか)、約1~約100mMのヒスチジン緩衝液、約100~約300mMのグルタミン酸マグネシウム、約1%~約8%のスクロース、約0.01%~約0.1%のポリソルベート80を含み、約4.5~約7.5のpHを有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1~約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片(例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか)、約10mMのヒスチジン緩衝液、約200mMのグルタミン酸マグネシウム、約2%のスクロース、約0.05%のポリソル

ベート 80 を含み、約 5.5 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 3 を参照。

【0128】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ~ 約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ~ 約 100 mM のヒスチジン緩衝液、約 100 ~ 約 300 mM の硫酸マグネシウム、約 1% ~ 約 8% のスクロース、約 0.01% ~ 約 0.1% のポリソルベート 80 を含み、約 4.5 ~ 約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ~ 約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 10 mM のヒスチジン緩衝液、約 200 mM の硫酸マグネシウム、約 2% のスクロース、約 0.05% のポリソルベート 80 を含み、約 5.5 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 4 を参照。

10

【0129】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ~ 約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ~ 約 100 mM のヒスチジン緩衝液、約 100 ~ 約 300 mM のアスパラギン酸マグネシウム、約 1% ~ 約 8% のスクロース、約 0.01% ~ 約 0.1% のポリソルベート 80 を含み、約 4.5 ~ 約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ~ 約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 5 mM のヒスチジン緩衝液、約 200 mM のアスパラギン酸マグネシウム、約 2% のスクロース、約 0.05% のポリソルベート 80 を含み、約 5.5 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 5 を参照。

20

【0130】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ~ 約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ~ 約 100 mM のヒスチジン緩衝液、約 100 ~ 約 300 mM のグルタミン酸マグネシウム、約 1% ~ 約 8% のスクロース、約 0.01% ~ 約 0.1% のポリソルベート 80 を含み、約 4.5 ~ 約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ~ 約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 5 mM のヒスチジン緩衝液、約 200 mM のグルタミン酸マグネシウム、約 2% のスクロース、約 0.05% のポリソルベート 80 を含み、約 5.5 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 6 を参照。

30

【0131】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ~ 約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ~ 約 100 mM の酢酸塩緩衝液、約 100 ~ 約 300 mM のアスパラギン酸マグネシウム、約 1% ~ 約 8% のスクロース、約 0.01% ~ 約 0.1% のポリソルベート 80 を含み、約 4.5 ~ 約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ~ 約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 10 mM の酢酸塩緩衝液、約 200 mM のアスパラギン酸マグネシウム、約 2% のスクロース、約 0.05% のポリソルベート 80 を含み、約 5.0 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 7 を参照。

40

【0132】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ~ 約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ~ 約 100 mM の酢酸塩緩衝液、約 100 ~ 約 300 mM のグルタミン酸マグネシウム、約 1% ~ 約 8% のスクロース、約 0.01% ~ 約 0.1% のポリソルベート 80 を含み、約 4.5 ~ 約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ~ 約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 10 mM の酢酸塩緩衝液、約 200 mM のグルタミン酸マグネシウム、約 2% のスクロース、約 0.05% のポリソルベート 8

50

0を含み、約5.0のpHを有する。例えば、表2の実施形態8を参照。

【0133】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1～約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約1～約100mMのヒスチジン緩衝液、約100～約300mMのアスパラギン酸マグネシウム、約1%～約8%のスクロース、約0.01%～約0.1%のポリソルベート80を含み、約4.5～約7.5のpHを有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1～約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約10mMのヒスチジン緩衝液、約200mMのアスパラギン酸マグネシウム、約2%のスクロース、約0.05%のポリソルベート80を含み、約6.0のpHを有する。例えば、表2の実施形態9を参照。

10

【0134】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1～約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約1～約100mMのヒスチジン緩衝液、約100～約300mMのグルタミン酸マグネシウム、約1%～約8%のスクロース、約0.01%～約0.1%のポリソルベート80を含み、約4.5～約7.5のpHを有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1～約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約10mMのヒスチジン緩衝液、約200mMのグルタミン酸マグネシウム、約2%のスクロース、約0.05%のポリソルベート80を含み、約6.0のpHを有する。例えば、表2の実施形態10を参照。

20

【0135】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1～約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約1～約100mMのヒスチジン緩衝液、約100～約300mMのアスパラギン酸リチウム、約1%～約8%のスクロース、約0.01%～約0.1%のポリソルベート80を含み、約4.5～約7.5のpHを有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1～約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約10mMのヒスチジン緩衝液、約200mMのアスパラギン酸リチウム、約2%のスクロース、約0.05%のポリソルベート80を含み、約5.5のpHを有する。例えば、表2の実施形態11を参照。

30

【0136】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1～約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約1～約100mMのヒスチジン緩衝液、約100～約300mMのグルタミン酸リチウム、約1%～約8%のスクロース、約0.01%～約0.1%のポリソルベート80を含み、約4.5～約7.5のpHを有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1～約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約10mMのヒスチジン緩衝液、約200mMのグルタミン酸リチウム、約2%のスクロース、約0.05%のポリソルベート80を含み、約5.5のpHを有する。例えば、表2の実施形態12を参照。

40

【0137】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1～約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約1～約100mMのヒスチジン緩衝液、約100～約300mMのアスパラギン酸ナトリウム、約1%～約8%のスクロース、約0.01%～約0.1%のポリソルベート80を含み、約4.5～約7.5のpHを有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1～約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約10mMのヒスチジン緩衝液、約200mMのアスパラギン酸ナトリウム、約2%のスクロース、約0.05%のポリソル

50

ベート 80 を含み、約 5.5 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 13 を参照。

【0138】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ～約 100 mM のヒスチジン緩衝液、約 100 ～約 300 mM のグルタミン酸ナトリウム、約 1% ～約 8% のスクロース、約 0.01% ～約 0.1% のポリソルベート 80 を含み、約 4.5 ～約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 10 mM のヒスチジン緩衝液、約 200 mM のグルタミン酸ナトリウム、約 2% のスクロース、約 0.05% のポリソルベート 80 を含み、約 5.5 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 14 を参照。

10

【0139】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ～約 100 mM のヒスチジン緩衝液、約 200 ～約 750 mM のアスパラギン酸アルギニン、約 1% ～約 8% のスクロース、約 0.01% ～約 0.1% のポリソルベート 80 を含み、約 4.5 ～約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 10 mM のヒスチジン緩衝液、約 300 mM のアスパラギン酸アルギニン、約 2% のスクロース、約 0.05% のポリソルベート 80 を含み、約 5.5 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 15 を参照。

20

【0140】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ～約 100 mM のヒスチジン緩衝液、約 200 ～約 750 mM のグルタミン酸アルギニン、約 1% ～約 8% のスクロース、約 0.01% ～約 0.1% のポリソルベート 80 を含み、約 4.5 ～約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 10 mM のヒスチジン緩衝液、約 300 mM のグルタミン酸アルギニン、約 2% のスクロース、約 0.05% のポリソルベート 80 を含み、約 5.5 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 16 を参照。

30

【0141】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ～約 100 mM のヒスチジン緩衝液、約 200 ～約 750 mM のアスパラギン酸リジン、約 1% ～約 8% のスクロース、約 0.01% ～約 0.1% のポリソルベート 80 を含み、約 4.5 ～約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 10 mM のヒスチジン緩衝液、約 300 mM のアスパラギン酸リジン、約 2% のスクロース、約 0.05% のポリソルベート 80 を含み、約 5.5 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 17 を参照。

40

【0142】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ～約 100 mM のヒスチジン緩衝液、約 200 ～約 750 mM のグルタミン酸リジン、約 1% ～約 8% のスクロース、約 0.01% ～約 0.1% のポリソルベート 80 を含み、約 4.5 ～約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 10 mM のヒスチジン緩衝液、約 300 mM のグルタミン酸リジン、約 2% のスクロース、約 0.05% のポリソルベート 80 を

50

含み、約 5.5 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 18 を参照。

【0143】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ～約 100 mM のヒスチジン緩衝液、約 100 ～約 300 mM のアスパラギン酸マグネシウム、約 1 % ～約 8 % のトレハロース、約 0.01 % ～約 0.1 % のポリソルベート 80 を含み、約 4.5 ～約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 10 mM のヒスチジン緩衝液、約 200 mM のアスパラギン酸マグネシウム、約 2 % のトレハロース、約 0.05 % のポリソルベート 80 を含み、約 5.5 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 19 を参照。

10

【0144】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ～約 100 mM のヒスチジン緩衝液、約 100 ～約 300 mM のグルタミン酸マグネシウム、約 1 % ～約 8 % のトレハロース、約 0.01 % ～約 0.1 % のポリソルベート 80 を含み、約 4.5 ～約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 10 mM のヒスチジン緩衝液、約 200 mM のグルタミン酸マグネシウム、約 2 % のトレハロース、約 0.05 % のポリソルベート 80 を含み、約 5.5 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 20 を参照。

20

【0145】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ～約 100 mM のヒスチジン緩衝液、約 100 ～約 300 mM のアスパラギン酸マグネシウム、約 1 % ～約 8 % のスクロース、約 0.01 % ～約 0.1 % のポリソルベート 20 を含み、約 4.5 ～約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 10 mM のヒスチジン緩衝液、約 200 mM のアスパラギン酸マグネシウム、約 2 % のスクロース、約 0.05 % のポリソルベート 20 を含み、約 5.5 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 21 を参照。

30

【0146】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ～約 100 mM のヒスチジン緩衝液、約 100 ～約 300 mM のグルタミン酸マグネシウム、約 1 % ～約 8 % のスクロース、約 0.01 % ～約 0.1 % のポリソルベート 20 を含み、約 4.5 ～約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 10 mM のヒスチジン緩衝液、約 200 mM のグルタミン酸マグネシウム、約 2 % のスクロース、約 0.05 % のポリソルベート 20 を含み、約 5.5 の pH を有する。例えば、表 2 の実施形態 22 を参照。

40

【0147】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 1 ～約 100 mM のヒスチジン緩衝液、約 100 ～約 300 mM のアスパラギン酸マグネシウム、約 1 % ～約 8 % のスクロース、約 0.01 % ～約 0.1 % のポロキサマー 188 を含み、約 4.5 ～約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約 0.1 ～約 200 mg/mL の抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約 10 mM のヒスチジン緩衝液、

50

約200mMのアスパラギン酸マグネシウム、約2%のスクロース、約0.05%のポロキサマー188を含み、約5.5のpHを有する。例えば、表2の実施形態23を参照。

【0148】

いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1～約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約1～約100mMのヒスチジン緩衝液、約100～約300mMのグルタミン酸マグネシウム、約1%～約8%のスクロース、約0.01%～約0.1%のポロキサマー188を含み、約4.5～約7.5のpHを有する。いくつかの実施形態では、水性抗体製剤が、約0.1～約200mg/mLの抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片のいずれか）、約10mMのヒスチジン緩衝液、約200mMのグルタミン酸マグネシウム、約2%のスクロース、約0.05%のポロキサマー188を含み、約5.5のpHを有する。例えば、表2の実施形態24を参照。

【0149】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2. 抗体製剤の例示的实施形態

製剤 番号	成分					
	活性(IgG)	緩衝液	塩	安定剤	界面活性剤	pH
1	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Mg. Ace	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
2	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Mg. Asp	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
3	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Mg. Glu	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
4	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Mg. Sul	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
5	0.1-200 mg/mL	5 mM ヒス チジン	200 mM Mg. Asp	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
6	0.1-200 mg/mL	5 mM ヒス チジン	200 mM Mg. Glu	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
7	0.1-200 mg/mL	10 mM 酢酸 塩	200 mM Mg. Asp	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.0
8	0.1-200 mg/mL	10 mM 酢酸 塩	200 mM Mg. Glu	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.0
9	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Mg. Asp	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	6.0
10	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Mg. Glu	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	6.0
11	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Li. Asp	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
12	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Li. Glu	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
13	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Na. Asp	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
14	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Na. Glu	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
15	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	>300 mM Arg. Asp	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
16	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	>300 mM Arg. Glu	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
17	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	>300 mM Lys. Asp	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
18	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	>300 mM Lys. Glu	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
19	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Mg. Asp	2% トレハ ロース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5
20	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Mg. Glu	2% トレハ ロース	0.05% ポリソル ベート 80	5.5

10

20

30

40

50

【表 3】

21	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Mg.Asp	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 20	5.5
22	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Mg.Glu	2% スクロ ース	0.05% ポリソル ベート 20	5.5
23	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Mg.Asp	2% スクロ ース	0.5% ポロキサ マー188	5.5
24	0.1-200 mg/mL	10 mM ヒス チジン	200 mM Mg.Glu	2% スクロ ース	0.5% ポロキサ マー188	5.5
Mg.Glu:グルタミン酸マグネシウム;Mg.Ace:酢酸マグネシウム; Mg.Asp:アスパラギン酸マグネシウム;Mg.Sul:硫酸マグネシウム; Li.Asp:アスパラギン酸リチウム;Li.Glu:グルタミン酸リチウム; Na.Asp:アスパラギン酸ナトリウム;Na.Glu:グルタミン酸ナトリウム; Arg.Asp:アスパラギン酸アルギニン;Arg.Glu:グルタミン酸アルギニン; Lys.Asp:アスパラギン酸リジン;Lys.Glu:グルタミン酸リジン。						

10

【0150】

示差走査熱量測定（DSC）による熱（立体配座）安定性

熱（立体配座）安定性は、キャピラリーDSCシステム（Malvern）を用いたmAbの最低アンフォールディング温度、 T_{m1} の測定により評価した。異なる賦形剤の性質（identity）および濃度の両方が T_{m1} 値の上昇に及ぼす影響を、立体配座安定性の改善におけるその有効性をランク付けするために使用した。溶液の温度を15℃から110℃へと、1℃/分の速度で上昇させることにより測定を行った。最初のピークの最大値での温度値を、 T_{m1} と呼んだ。

20

【0151】

サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）による速度論的安定性

速度論的安定性は、40℃で4週間貯蔵したmAb製剤中に生成した凝集体の量を定期的に測定することにより評価した。貯蔵から0、1、2および4週間後に、凝集mAb分子および非凝集mAb分子の両方のレベルを定量するためにSECを使用した。試料は、TSKgel UP-SW3000カラム（Tosoh Co.）から全mAb 50μgを、40mMリン酸塩および150mM塩化ナトリウム（pH7.2）を用いて0.43mL/分の速度で溶離することにより測定した（検出波長：280nm）。非凝集mAbモノマーよりも迅速に溶出する凝集体を高分子量種（HMWS）と呼び、HMWS%は、生成した凝集体の量を、全凝集mAb分子+非凝集mAb分子の合計で割って計算した。初期凝集率、 k_{agg} は、HMWS%に対する貯蔵時間のプロットの傾きとした。

30

【0152】

mAb製剤の粘度測定

150mg/mLのmAb製剤の粘度を、initiumレオメータ（Rheosense）を用いて測定した。mAb製剤を、一面せん断速度でマイクロ流路を通過させ、20℃で圧力を測定した。

40

【実施例1】

【0153】

Fc変異体mAbの安定化

従来のmAbと比べて比較的低いCH2ドメインアンフォールディング温度（ T_{m1} ）を有するFc操作されたmAb（抗体A）を選択した。該mAbの溶液を、pH5.5の10mMまたは20mMヒスチジン緩衝液中、1mg/mLで調製した。賦形剤溶液は、20mMおよび200mMで調製した。熱力学/立体配座安定性を、示差走査熱量測定（DSC）により評価した。さらに、mAbの溶液を、同一緩衝液-賦形剤-pH溶液中、25または150mg/mLの濃度で調製し、凝集率（ k_{agg} ）により測定される、速度

50

論的安定性または貯蔵安定性を、5℃、25℃および40℃において評価した。次いで、溶液中の抗体Aの T_{m1} の上昇(ΔT_{m1})および／または k_{agg} の低下におけるその有効性に基づいて賦形剤を評価した。使用する塩の性質に基づき、 T_{m1} が、概して最大の効果をもたらすマグネシウム塩により7℃程度上昇し得た(図1)。アルギニン塩は、概して、抗体Aに関して、最小であるが、なおも著しい上昇をもたらした。アニオンのうちではアスパルテートおよびグルタメートが、 T_{m1} の上昇において、概して最も効果的であった。 k_{agg} (40℃、150mg/mLの抗体A)については、 ΔT_{m1} の上昇と共に、一般的な低下が認められた(図2)。塩の性質に基づき、対照製剤と比べておよそ3.5Xの凝集率の低下が示された。マグネシウム塩は、概して、 k_{agg} の最高の低下をもたらした。アルギニン、リジン、リチウムおよびナトリウムがそれに続いた。

10

【実施例2】

【0154】

別のFc変異体mA bの安定化

実施例1の結果に基づき賦形剤のサブセットを選択し、安定剤としてのその有効性を、比較的低い T_{m1} を有する別のFc操作されたmA b(抗体B)を使用して評価した。

【0155】

立体配座安定性測定用に、pH5.5および6.2の10mMヒスチジン緩衝液中、抗体Bの溶液(1mg/mL)を調製した。速度論的安定性(40℃)分析用に、pH6.2の同一緩衝液-賦形剤中、抗体Bの溶液(50mg/mL)を調製した。抗体Aに関して観察された効果と同様に、抗体Bに関して、塩依存性に T_{m1} の上昇が認められた(図3)。マグネシウム塩が、概して最大の上昇を示した。アニオンに関しては、グルタメートが、 T_{m1} の上昇において最も効果的であると認められ、アスパルテートおよびスルフェートがそれに続いた。 T_{m1} に対する効果と一致して、 k_{agg} の低下も、塩の存在下に示された(図4)。マグネシウム塩が、概して、 k_{agg} の上昇において最も効果的であった。

20

【実施例3】

【0156】

賦形剤濃度の関数としての、Fc変異体mA b(抗体A)の安定化

賦形剤を、溶液中の抗体Aに及ぼすその安定化効果に関して、より高濃度の500mMおよび750mMで評価した。すべての賦形剤は、濃度依存性に T_{m1} を上昇させることにより、抗体Aの立体配座安定性を改善することが示された(図5)。マグネシウム塩が、概して、 T_{m1} の最大の上昇を示し、グルタミン酸マグネシウムに関しては750mMで約15℃を示した。さらに、速度論的安定性試験の結果(図6)は、これら同じ賦形剤が500mMでは、実施例1で使用した200mMと比べて、凝集および k_{agg} をさらに低下させることを示した。

30

【実施例4】

【0157】

野生型mA bの安定化

実施例2で使用したのと同じ賦形剤をさらに、我々の試験で使用したFc変異体よりもはるかに高い T_{m1} を有する従来のmA b(抗体C)に及ぼすその安定化効果に関して評価した。スルフェートを除いて、たいていの賦形剤は、濃度の上昇(200mM、500mMおよび750mM)と共に立体配座安定性を中程度に改善した(図7)。アスパラギン酸塩およびグルタミン酸塩が概して、野生型抗体の安定化においてより優れていた。

40

【実施例5】

【0158】

別の野生型mA bの安定化ならびにそのアミノ酸の単一変異体および二重変異体

マグネシウム、リチウムおよびナトリウムのアスパラギン酸塩およびグルタミン酸塩を、200mMの濃度において、野生型抗CEACAM5抗体ならびにその抗体D変異体、抗体E変異体、および抗体DE変異体に及ぼすその安定化効果に関して評価した。すべての塩は、試験した4つの抗体の立体配座安定性を改善し、その効果は、抗体DE変異体に

50

関して最も顕著であった（図 8）。試験した塩のうちでは、マグネシウム塩が、 T_{m1} の上昇において最も効果的であった。

【実施例 6】

【0159】

mAb 溶液の粘度およびオスモル濃度に及ぼす賦形剤の効果

抗体溶液の粘度に及ぼす 200 mM 濃度での賦形剤の効果も評価した。抗体 A および抗体 C の溶液（約 150 mg/mL）の粘度を、前記の賦形剤の存在下および不存在に測定し、スクロースのような従来の安定化賦形剤の存在下での粘度と比べた。結果は、選択された賦形剤が、（i）溶液の粘度を、対照溶液と比べて著しく低下させる（図 9）および／または（ii）等効力濃度のスクロースと比べて粘度が低い溶液（図 10）およびオスモル濃度が低い溶液（図 11）をもたらすことを示した。抗体 C に関しては、溶液粘度を、対照と比べて 10 X ほど低下させることができ、アルギニン塩、リジン塩およびマグネシウム塩が最も効果的であり、ナトリウムおよびリチウムがそれに続いた（図 9）。対照的に、抗体 A 溶液は、着手できないほどに粘性ではなかった（図 10 の対照製剤）。立体配座安定性を改善するためにそれらの溶液にスクロースを添加すると、特に 10 % 超の濃度では、溶液粘度が著しく上昇した。溶液粘度のそのような上昇は、試験した塩のいずれでも観察されなかった。溶液粘度に及ぼす 2 つの賦形剤クラスの効果は、 $> 3^{\circ}\text{C}$ の ΔT_{m1} を示す溶液に関して最も明らかであった。結果は、タンパク質製剤を安定化させるために概して使用される濃度（約 8 %）からそれほどはなれていない濃度でのスクロースの使用に伴う粘度傾向は、本発明において列挙する賦形剤では実質的に存在しないことを示す。ほぼ同じ効果が、溶液オスモル濃度との関連でも同様に認められた（図 11）。15 % および 30 % のスクロースを含有する溶液は、 ΔT_{m1} で測定して、著しくさらに高い安定化効果を必ずしも有することなしに、200 mM の塩溶液と比べて高いオスモル濃度を示した。

【0160】

別の実施形態

本発明は、その詳細な記載と関連して記載されてきたが、前記の記載は、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の範囲の例証を意図し限定する意図はないと理解されるべきである。別の態様、利点、および改変が、以下の特許請求の範囲内である。

【0161】

配列情報

本明細書に記載される例示的な抗体の重鎖および軽鎖に対応するアミノ酸配列を提供する。

【0162】

抗体 A - 抗 CXCR3 - DE (S239D、I332E) - Fc 変異体の重鎖（配列番号 1）

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSWVRQ
APGKGLEWVATISHGGTYTYYPDSVKGRFTISRDNANKNTL
YLQMNSLR AEDTAVYYCARHPITYSGNYQGYFDYWGQGTLLV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPCPAPE
LLGGPDVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPG

【0163】

抗体 A - 抗 CXCR3 - DE (S239D、I332E) - Fc 変異体の軽鎖（配列番号

2)

DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASSGVNLYWYQQKP
GKAPKLWIYFTSTLASGVPSRFSGSGSGNEYTLTISSLQP
EDFATYYCQQFTSSPYTFGGQGTKLEIKRTVAAPSVFIIPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

【0164】

抗体C－抗CD38 (Isatuximab)－野生型IgG1 Fcの重鎖 (配列番号
3)

QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKQ
RPGQGLEWIGTIYPGDGDTGYAQKFQGKATLTADKSSKTV
YMHLSLASEDSAVYYCARGDYYGSNSLDYWGQGTSTVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG

【0165】

抗体C－抗CD38 (Isatuximab)－野生型IgG1 Fcの軽鎖 (配列番号
4)

DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQK
PGQSPRRLIYSASYRYIGVPDRFTGSGAGTDFTFITSSVQ
AEDLAVYYCQQHYSPPYTFGGGTGLEIKRTVAAPSVFIIPP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC

【0166】

抗体B－抗CD38－ADE (G236A、S239D、I332E)－Fc変異体の重
鎖 (配列番号5)

QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKQ
RPGQGLEWIGTIYPGDGDTGYAQKFQGKATLTADKSSKTV
YMHLSLASEDSAVYYCARGDYYGSNSLDYWGQGTSTVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLA
GPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPEEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG

【0167】

抗体B－抗CD38－ADE (G236A、S239D、I332E)－Fc変異体の軽
鎖 (配列番号6)

DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQK

10

20

30

40

50

PGQSPRRLIYSASYRYIGVPDRFTGSGAGTDFTFITISSVQ
AEDLAVYYCQQHYSPPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC

【0168】

抗CEACAM5－野生型IgG1Fcの重鎖（配列番号7）

EVQLQESGPGLVKPGGSLSLSCAASGFVFSYDMSWVRQ
TPERGLEWVAYISSGGGITIYAPSTVKGRFTVSRDNAKNTL
YLQMNSLTSEDTAVYYCAAHYFGSSGPFAYWGQGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY
TQKSLSLSPG

【0169】

抗CEACAM5－野生型IgG1Fcの軽鎖（配列番号8）

DIQMTQSPASLSASVGDRTITCRASENIFSYLAWYQQK
PGKSPKLLVYNTRTLAEGVPSRFSGSGSGTDFSLTISSLQ
PEDFATYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC

【0170】

抗体D－抗CEACAM5（S239D）－Fc変異体の重鎖（配列番号9）

EVQLQESGPGLVKPGGSLSLSCAASGFVFSYDMSWVRQ
TPERGLEWVAYISSGGGITIYAPSTVKGRFTVSRDNAKNTL
YLQMNSLTSEDTAVYYCAAHYFGSSGPFAYWGQGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY
TQKSLSLSPG

【0171】

抗体D－抗CEACAM5（S239D）－Fc変異体の軽鎖（配列番号10）

DIQMTQSPASLSASVGDRTITCRASENIFSYLAWYQQK
PGKSPKLLVYNTRTLAEGVPSRFSGSGSGTDFSLTISSLQ
PEDFATYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC

【0172】

10

20

30

40

50

抗体E－抗CEACAM5（I332E）－Fc変異体の重鎖（配列番号11）

EVQLQESGPGGLVKPGGSLSLSCAASGFVFSYDMSWVRQ
TPERGLEWVAYISSGGGITYPSTVKGRFTVSRDNAKNTL
YLQMNSLTSEDTAVYYCAAHYFGSSGPFAYWGQGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG

【0173】

抗体E－抗CEACAM5（I332E）－Fc変異体の軽鎖（配列番号12）

DIQMTQSPASLSASVGDRVTITCRASENIFSYLAWYQQK
PGKSPKLLVYNTRTLAEGVPSRFSGSGSGTDFSLTISSLQ
PEDFATYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC

【0174】

抗体DE－抗CEACAM5（S239D、I332E）－Fc変異体の重鎖（配列番号13）

EVQLQESGPGGLVKPGGSLSLSCAASGFVFSYDMSWVRQ
TPERGLEWVAYISSGGGITYPSTVKGRFTVSRDNAKNTL
YLQMNSLTSEDTAVYYCAAHYFGSSGPFAYWGQGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG

【0175】

抗体DE－抗CEACAM5（S239D、I332E）－Fc変異体の軽鎖（配列番号14）

DIQMTQSPASLSASVGDRVTITCRASENIFSYLAWYQQK
PGKSPKLLVYNTRTLAEGVPSRFSGSGSGTDFSLTISSLQ
PEDFATYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC

10

20

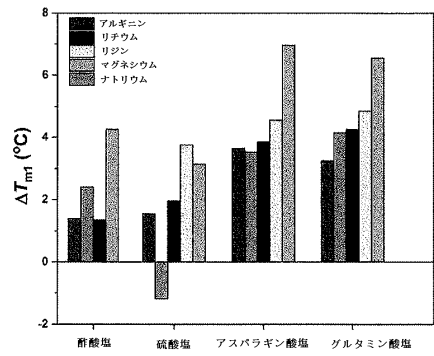
30

40

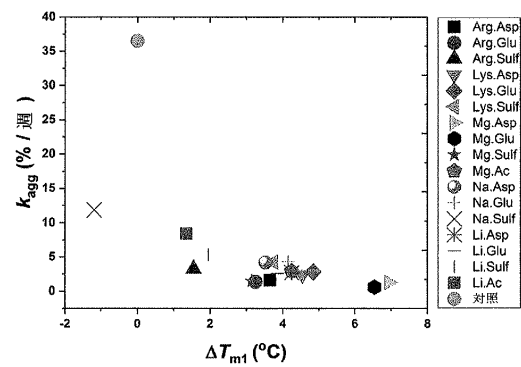
50

【図面】

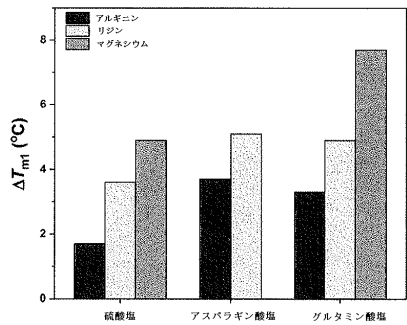
【図 1】



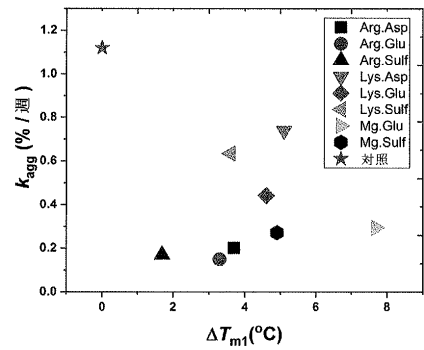
【図 2】



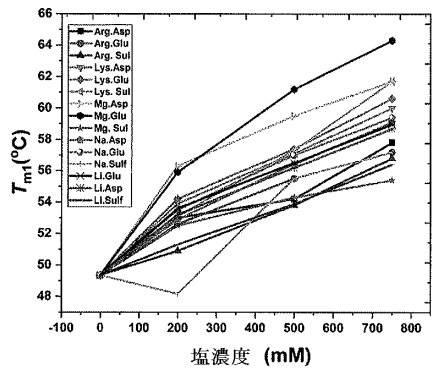
【図 3】



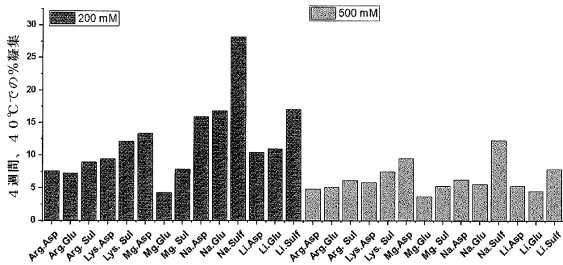
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

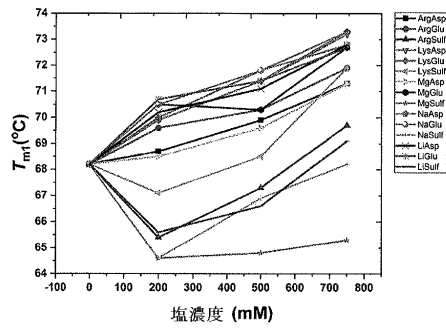
20

30

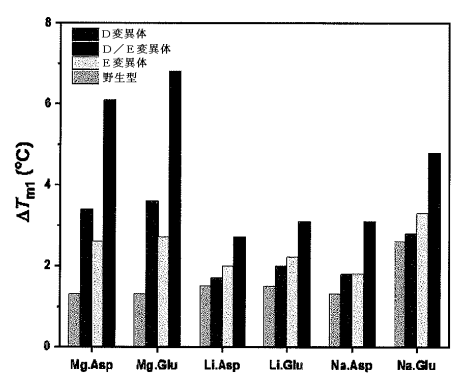
40

50

【図 7】

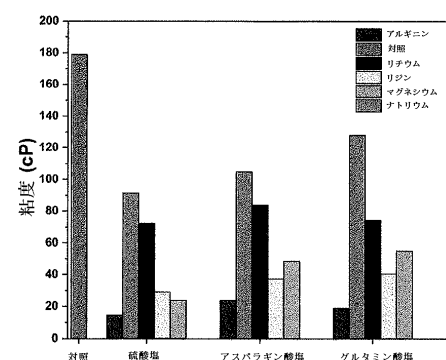


【図 8】

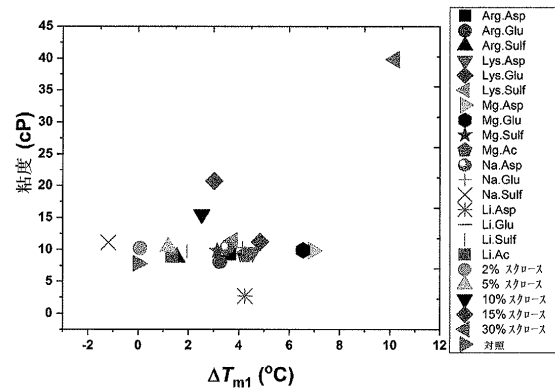


10

【図 9】

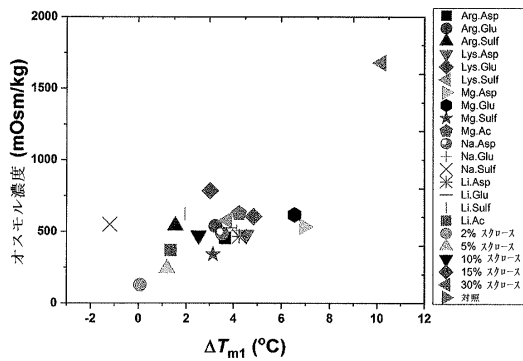


【図 10】



20

【図 11】



30

【配列表】

0007671697000001.app

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/10	(2017.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/14	(2017.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/24	(2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 K	47/22
C 0 7 K	16/18	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	C 0 7 K	16/18
			C 0 7 K	16/28
			C 1 2 P	21/08

Z N A

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メールコード:55エー
525.コーポレートドライブ55.サノフィ

(72)発明者 ケルビン・レンバート

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メールコード:55エー
525.コーポレートドライブ55.サノフィ

(72)発明者 ヤティン・ゴカルン

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メールコード:55エー
525.コーポレートドライブ55.サノフィ

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献

国際公開第2011/090088 (WO, A1)

米国特許出願公開第2016/0058863 (US, A1)

国際公開第2018/119142 (WO, A1)

特表2010-513522 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9/00-9/72

A 6 1 K 39/00-39/44

A 6 1 P 1/00-43/00

A 6 1 K 47/00-47/69

C 0 7 K 16/00-16/46

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)