(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-553538
(P2023-553538A)
(43)公表日　令和5年12月21日(2023.12.21)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*47/22 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*47/26 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		
Ａ６１Ｋ	*47/18 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18		
Ａ６１Ｋ	*9/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全61頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-560246(P2023-560246)
(86)(22)出願日　令和3年12月13日(2021.12.13)
(85)翻訳文提出日　令和5年8月9日(2023.8.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/063086
(87)国際公開番号　WO2022/132636
(87)国際公開日　令和4年6月23日(2022.6.23)
(31)優先権主張番号　63/125,277
(32)優先日　令和2年12月14日(2020.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/186,684
(32)優先日　令和3年5月10日(2021.5.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　523224796
エーマックス バイオ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０６５， レッドウッド シティ， ツイン ドルフィン ドライブ ５５５， スイート ６１０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＣＳＦ１および抗ＣＳＦ１Ｒ抗体の高濃度製剤

(57)【要約】
抗ＣＳＦ１Ｒ／ＣＳＦ１抗体の高濃度の安定な製剤が、提供される。例示的な製剤は、１０５～２５０ｍｇ／ｍＬの抗体と、１００ｍＭ～２００ｍＭのグルタミン酸アルギニンまたはアルギニンＨＣｌと、１０ｍＭ～５０ｍＭヒスチジンと、０．０１５～０．０３５重量／体積％のポリソルベート８０とを含み、ｐＨが５．４～５．６である。製剤を使用して疾患を処置する方法もまた、提供される。本開示は、一実施形態では、比較的高濃度、例えば、少なくとも８０ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ、１５０ｍｇ／ｍＬ、１８０ｍｇ／ｍＬ、２００ｍｇ／ｍＬ、またはさらには２５０ｍｇ／ｍＬの抗ＣＳＦ１抗ＣＳＦ１Ｒ抗体の存在を可能にする、この抗体の製剤（例えば、溶液、懸濁物）を提供する。水性製剤から調製されるか、または水性製剤を調製するのに有用な、凍結乾燥製剤もまた、提供される。

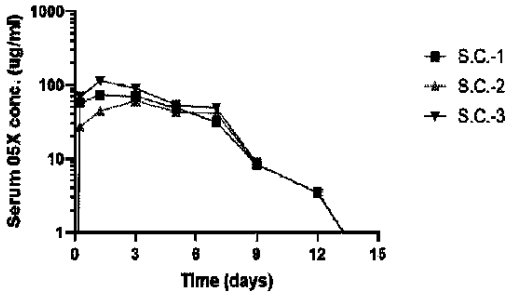


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
少なくとも１０５ｍｇ／ｍＬの抗体と、アルギニンの塩と、ヒスチジンと、ポリソルベートとを含み、ｐＨが５．０～６．０である、水性医薬組成物であって、前記抗体が、抗ＣＳＦ１Ｒ抗体または抗ＣＳＦ１抗体である、水性医薬組成物。
【請求項２】
前記抗体が、配列番号７のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１に記載の水性医薬組成物。
【請求項３】
前記ｐＨが、５．４～５．８、または好ましくは５．４５～５．６である、請求項２に記載の水性医薬組成物。
【請求項４】
少なくとも１２０ｍｇ／ｍＬ、好ましくは、少なくとも１４０ｍｇ／ｍＬ、より好ましくは、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬの前記抗体を含む、請求項３に記載の水性医薬組成物。
【請求項５】
前記アルギニンの塩が、グルタミン酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、またはアルギニンＨＣｌである、請求項４に記載の水性医薬組成物。
【請求項６】
前記アルギニンの塩が、アルギニンＨＣｌである、請求項５に記載の水性医薬組成物。
【請求項７】
前記アルギニンの塩が、１００ｍＭ～２００ｍＭ、好ましくは、１４０ｍＭ～１６０ｍＭ、より好ましくは、１４５ｍＭ～１５５ｍＭの濃度で存在する、請求項５または６に記載の水性医薬組成物。
【請求項８】
前記ヒスチジンが、５ｍＭ～１００ｍＭ、好ましくは、１０ｍＭ～５０ｍＭ、より好ましくは、１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度で存在する、請求項７に記載の水性医薬組成物。
【請求項９】
前記ポリソルベートが、ポリソルベート８０または２０（ＰＳ　８０またはＰＳ２０）である、請求項７または８に記載の水性医薬組成物。
【請求項１０】
前記ポリソルベートが、０．０１～０．０４重量／体積％、好ましくは、０．０１５～０．０３５重量／体積％、より好ましくは、０．０２重量／体積％または０．０３重量／体積％の濃度で存在する、請求項９に記載の水性医薬組成物。
【請求項１１】
リシンを含まない、請求項７～１０のいずれか一項に記載の水性医薬組成物。
【請求項１２】
１０ｍＭを上回るスクロースを含まない、好ましくは、スクロースを含まない、請求項１１に記載の水性医薬組成物。
【請求項１３】
５ｍＭを上回る酢酸塩を含まない、好ましくは、酢酸塩を含まない、請求項１１または１２に記載の水性医薬組成物。
【請求項１４】
１０ｍＭを上回るＮａＣｌを含まない、好ましくは、ＮａＣｌを含まない、請求項１１～１３のいずれか一項に記載の水性医薬組成物。
【請求項１５】
１ｍＭを上回るクエン酸塩を含まない、好ましくは、クエン酸塩を含まない、請求項１１～１４のいずれか一項に記載の水性医薬組成物。
【請求項１６】
１０ｍＭを上回る糖またはポリオールを含まない、好ましくは、糖またはポリオールを

含まない、請求項１１～１５のいずれか一項に記載の水性医薬組成物。
【請求項１７】
１０ｍＭを上回るコハク酸塩、プロリン、またはソルビトールを含まない、好ましくは、コハク酸塩、プロリン、またはソルビトールを含まない、請求項１１～１６のいずれか一項に記載の水性医薬組成物。
【請求項１８】
１０５～２５０ｍｇ／ｍＬの抗体と、１００ｍＭ～２００ｍＭのグルタミン酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、またはアルギニンＨＣｌと、１０ｍＭ～５０ｍＭのヒスチジンと、０．０１５～０．０３５重量／体積％のポリソルベートとから本質的になり、ｐＨが５．４～５．６である、水性医薬組成物であって、前記抗体が、配列番号７のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、水性医薬組成物。
【請求項１９】
酢酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、ＮａＣｌ、ソルビトール、リシン、プロリン、糖、またはポリオールのいずれも含まない、請求項１８に記載の水性医薬組成物。
【請求項２０】
１０５～２５０ｍｇ／ｍＬの抗体と、１００ｍＭ～２００ｍＭのグルタミン酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、またはアルギニンＨＣｌと、１０ｍＭ～５０ｍＭのヒスチジンと、０．０１５～０．０３５重量／体積％のポリソルベートとからなり、ｐＨが５．４～５．６である、水性医薬組成物であって、前記抗体が、配列番号７のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、水性医薬組成物。
【請求項２１】
１４０～２５０ｍｇ／ｍＬの前記抗体と、１２０ｍＭ～１８０ｍＭのアルギニンＨＣｌと、１５ｍＭ～２５ｍＭのヒスチジンと、０．０２～０．０３重量／体積％のポリソルベート８０とからなり、ｐＨが５．４５～５．５５である、請求項２０に記載の水性医薬組成物。
【請求項２２】
抗ＣＳＦ１Ｒ抗体または抗ＣＳＦ１抗体を患者に送達するための方法であって、前記患者に、請求項１～２１のいずれか一項に記載の水性医薬組成物を皮下投与するステップを含む、方法。
【請求項２３】
前記患者が、腱鞘巨細胞腫（ＴＧＣＴ）を患う、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
患者における腱鞘巨細胞腫（ＴＧＣＴ）を処置するための方法であって、前記患者に、請求項１～２１のいずれか一項に記載の水性医薬組成物を投与するステップを含む、方法。
【請求項２５】
前記投与が、前記ＴＧＣＴに局所的である、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記局所投与が、皮下または関節内である、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
患者における特発性肺線維症（ＩＰＦ）または多発性嚢胞腎（ＰＫＤ）を処置するための方法であって、前記患者に、請求項１～２１のいずれか一項に記載の水性医薬組成物を投与するステップを含む、方法。
【請求項２８】
前記投与が、皮下、筋肉内、静脈内、または硝子体内である、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
患者における眼疾患を処置するための方法であって、前記患者に、請求項１～２１のいずれか一項に記載の水性医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項３０】
前記投与が、局部適用もしくは眼適用、または局所注射である、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
請求項１～２１のいずれか一項に記載の水性医薬組成物から凍結乾燥させたか、または好適な量の水を添加すると請求項１～２１のいずれか一項に記載の水性医薬組成物を形成する、固体組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、３５ Ｕ．Ｓ．Ｃ． § １１９（ｅ）のもとに、２０２０年１２月１４日に出願された米国仮出願第６３／１２５，２７７号および２０２１年５月１０日に出願された同第６３／１８６，６８４号の利益を主張し、これらのそれぞれの内容は、参照によりその全体が本開示に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
背景
マクロファージコロニー刺激因子受容体（Ｍ－ＣＳＦＲ）およびＣＤ１１５（表面抗原分類１１５）としても公知であるコロニー刺激因子１受容体（ＣＳＦ１Ｒ）は、ヒトにおいて、ＣＳＦ１Ｒ遺伝子によってコードされる細胞表面タンパク質である（ｃ－ＦＭＳとしても公知である）。これは、コロニー刺激因子１（ＣＳＦ１）と呼ばれるサイトカインの受容体である。
【０００３】
ＣＳＦ１Ｒに媒介されるシグナル伝達は、単核食細胞系の分化および生存に重要である。腫瘍内のＣＳＦ１Ｒ$^{+}$マクロファージの存在は、様々な腫瘍タイプにおける生存不良と相関し、腫瘍促進腫瘍関連マクロファージにおけるＣＳＦ１Ｒシグナル伝達を標的とすることは、これらの細胞を排除または再分極するための魅力的な戦略を表す。
【０００４】
いくつかの抗ＣＳＦ１抗体および抗ＣＳＦ１Ｒ抗体が、様々な固形腫瘍の処置に関して臨床開発中である。例としては、エマクツズマブ（抗ＣＳＦ１Ｒ、ＳｙｎＯｘおよびＲｏｃｈｅ）、カビラリズマブ（抗ＣＳＦ１Ｒ、Ｆｉｖｅ ＰｒｉｍｅおよびＢＭＳ）、ラクノツズマブ（抗ＣＳＦ１、ＮｏｖａｒｔｉｓおよびＸｏｍａ）、ＰＤ－０３６０３２４（抗ＣＳＦ１、Ｐｆｉｚｅｒ）、アキサチリマブ（抗ＣＳＦ１Ｒ、ＳｙｎｄａｘおよびＵＣＢ Ｂｉｏｐｈａｒｍａ）、ならびにＩＭＣ－ＣＳ４（抗ＣＳＦ１Ｒ、Ｅｌｉ ＬｉｌｌｙおよびＩｍｃｌｏｎｅ）が挙げられる。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
概要
本開示は、一実施形態では、比較的高濃度、例えば、少なくとも８０ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ、１５０ｍｇ／ｍＬ、１８０ｍｇ／ｍＬ、２００ｍｇ／ｍＬ、またはさらには２５０ｍｇ／ｍＬの抗ＣＳＦ１抗ＣＳＦ１Ｒ抗体の存在を可能にする、この抗体の製剤（例えば、溶液、懸濁物）を提供する。水性製剤から調製されるか、または水性製剤を調製するのに有用な、凍結乾燥製剤もまた、提供される。
【０００６】
そのような高濃度の製剤は、小体積の製剤を治療において使用することを可能にし、皮下注射を実用的なものにする。より大きな体積の薬物製品の注射を可能にする静脈内または筋肉内注射とは異なり、皮下注射は、医療従事者の補助なしで、患者自身によって行うことができる。皮下製剤の利用可能性は、したがって、患者、特に、慢性疾患、例えば、

腱鞘巨細胞腫（ｔｅｎｏｓｙｎｏｖｉａｌ　ｇｉａｎｔ　ｃｅｌｌ　ｔｕｍｏｒ）（ＴＧＣＴ）、黒色腫、神経膠芽腫、白血病、および先天性毳毛性多毛症（ＣＨＬ）を有する患者の健康管理を大きく改善することができる。皮下製剤は、低いＣｍａｘを提供し、これによって、高いＣｍａｘと関連する潜在的なより高い有害作用が軽減されるであろう。

【０００７】

高濃度の製剤はまた、他のタイプの投与、例えば、限定することなく、関節内注射、静脈内注射、および筋肉内注射もより有効にする。ＴＧＣＴおよび他のタイプの腫瘍の他に、また、本開示の組成物によって処置することができる疾患としては、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、多発性嚢胞腎（ＰＫＤ）、および眼疾患が挙げられる。

【０００８】

一実施形態では、本開示は、少なくとも１０５ｍｇ／ｍＬの抗体と、アルギニンの塩と、ヒスチジンと、ポリソルベートとを含み、ｐＨが５．０～６．０、好ましくは、５．４～５．８である、水性医薬組成物であって、抗体が、抗ＣＳＦ１Ｒ抗体または抗ＣＳＦ１抗体である、水性医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、抗体は、配列番号７のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０００９】

一部の実施形態では、ｐＨは、５．４５～５．６である。一部の実施形態では、組成物は、少なくとも１２０ｍｇ／ｍＬ、好ましくは、少なくとも１４０ｍｇ／ｍＬ、より好ましくは、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬの抗体を含む。一部の実施形態では、アルギニンの塩は、グルタミン酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、またはアルギニンＨＣｌである。一部の実施形態では、アルギニンの塩は、アルギニンＨＣｌである。

【００１０】

一部の実施形態では、アルギニンの塩は、１００ｍＭ～２００ｍＭ、好ましくは、１４０ｍＭ～１６０ｍＭ、より好ましくは、１４５ｍＭ～１５５ｍＭの濃度で存在する。一部の実施形態では、ヒスチジンは、５ｍＭ～１００ｍＭ、好ましくは、１０ｍＭ～５０ｍＭ、より好ましくは、１５ｍＭ～２５ｍＭの濃度で存在する。一部の実施形態では、ポリソルベートは、ポリソルベート８０（ＰＳ　８０）である。一部の実施形態では、ポリソルベートは、０．０１～０．０４重量／体積％、好ましくは、０．０１５～０．０３５重量／体積％、より好ましくは、０．０２重量／体積％または０．０３重量／体積％の濃度で存在する。

【００１１】

一部の実施形態では、組成物は、リシンを含まず、１０ｍＭを上回るスクロースを含まないか、またはスクロースを含まず、５ｍＭを上回る酢酸塩を含まないか、または酢酸塩を含まず、１０ｍＭを上回るＮａＣｌを含まないか、またはＮａＣｌを含まず、１ｍＭを上回るクエン酸塩を含まないか、またはクエン酸塩を含まず、１０ｍＭを上回る糖もポリオールも含まないか、または糖もポリオールも含まず、１０ｍＭを上回るコハク酸塩も、プロリンも、ソルビトールも含まないか、またはコハク酸塩も、プロリンも、ソルビトールも含まない。

【００１２】

一実施形態では、１０５～２５０ｍｇ／ｍＬの抗体と、１００ｍＭ～２００ｍＭのグルタミン酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、またはアルギニンＨＣｌと、１０ｍＭ～５０ｍＭのヒスチジンと、０．０１５～０．０３５重量／体積％のポリソルベートとから本質的になり、ｐＨが５．４～５．６である、水性医薬組成物であって、抗体が、配列番号７のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、水性医薬組成物もまた、提供される。一部の実施形態では、組成物は、酢酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、ＮａＣｌ、ソルビトール、リシン、プロリン、糖、またはポリオールのいずれも含まない。

【００１３】

別の実施形態では、本開示は、１０５～２５０ｍｇ／ｍＬの抗体と、１００ｍＭ～２００ｍＭのグルタミン酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、またはアルギニンＨＣｌ

と、１０ｍＭ～５０ｍＭのヒスチジンと、０．０１５～０．０３５重量／体積％のポリソルベートからなり、ｐＨが５．４～５．６である、水性医薬組成物であって、抗体が、配列番号７のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、水性医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、組成物は、１４０～２５０ｍｇ／ｍＬの抗体、１２０ｍＭ～１８０ｍＭのアルギニンＨＣｌ、１５ｍＭ～２５ｍＭのヒスチジン、および０．０２～０．０３重量／体積％のポリソルベート８０からなり、ｐＨが５．４５～５．５５である。

【００１４】

別の実施形態は、抗ＣＳＦ１Ｒ抗体または抗ＣＳＦ１抗体を患者に送達するための方法であって、患者に、本開示の水性医薬組成物を皮下投与するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、患者は、腱鞘巨細胞腫（ＴＧＣＴ）を患う。

【００１５】

また、患者における腱鞘巨細胞腫（ＴＧＣＴ）を処置するための方法であって、患者に、本開示の水性医薬組成物を投与するステップを含む、方法が、提供される。一部の実施形態では、投与は、ＴＧＣＴに局所的である。一部の実施形態では、局所投与は、皮下または関節内である。

【００１６】

なおもさらに、患者における特発性肺線維症（ＩＰＦ）を処置するための方法であって、患者に、本開示の水性医薬組成物を投与するステップを含む、方法が、提供される。一部の実施形態では、投与は、全身的である。

【００１７】

また、本開示の水性医薬組成物から凍結乾燥させたか、または好適な量の水を添加すると水性医薬組成物を形成する、固体組成物も、提供される。

【図面の簡単な説明】

【００１８】

【図１】図１は、投与後の抗体の血清濃度を示す。

【００１９】

【図２】図２は、ヒトにおける週ごとの皮下投薬に関する、投影された血清濃度：時間プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【００２０】

詳細な説明

Ⅰ．定義

すべての数値表記、例えば、ｐＨ、温度、時間、濃度、および分子量は、範囲を含め、０．１または１０％の増分で（＋）または（－）に変動する近似値である。かならずしも明示的に示されていないが、すべての数値表記は、「約」という用語が先行すると理解されるものとする。また、かならずしも明示的に示されていないが、本明細書に記載される試薬は、単なる例示であり、そのようなものの同等物は、当該技術分野において公知であることも、理解されるものとする。

【００２１】

「組成物」とは、活性剤、ならびに不活性（例えば、検出可能な薬剤もしくは標識）または活性な別の化合物または組成物、例えば、佐剤の組合せを意味することが意図される。

【００２２】

「医薬組成物」は、活性剤と、組成物をｉｎ ｖｉｔｒｏ、ｉｎ ｖｉｖｏ、またはｅｘ ｖｉｖｏでの診断的または治療的使用に好適なものとする不活性または活性な担体との組合せを含むことが意図される。

【００２３】

ＩＩ．抗体製剤

治療用抗体の好適な形式の開発は、典型的には、例えば、タンパク質の溶解度、安定性

、粘度、および質量オスモル濃度による相反する要件を有する。したがって、それは、困難であり、そのような要件が許容可能な形式を生成するようにバランスをとることができるかどうかは予測不可能である。

【００２４】

本開示の一実施形態は、抗ＣＳＦ１または抗ＣＳＦ１Ｒ抗体の水性製剤を提供する。一部の実施形態では、ＣＳＦ１またはＣＳＦ１Ｒ抗体は、キメラモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、ＣＳＦ１またはＣＳＦ１Ｒ抗体は、ヒト抗体である。一部の実施形態では、ＣＳＦ１またはＣＳＦ１Ｒ抗体は、ヒト化抗体である。一部の実施形態では、ＣＳＦ１またはＣＳＦ１Ｒ阻害剤は、ＩｇＧ１抗体である。一部の実施形態では、ＣＳＦ１またはＣＳＦ１Ｒ抗体は、ＩｇＧ２ａ抗体である。一部の実施形態では、ＣＳＦ１またはＣＳＦ１Ｒ抗体は、ＩｇＧ４モノクローナルである。例示的な抗ＣＳＦ１抗体および抗ＣＳＦ１Ｒ抗体は、以下の表１Ａ～Ｂに、代表的な配列とともに提供されている。

表1A．例示的な抗CSF1R抗体

【表１Ａ－１】

抗体	タンパク質配列
エマクツズマブ (RG7155, または RO5509554)	重鎖　（配列番号　1） QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDISWVRQAPGQGLEWMGVIWTDGGTNYA QKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDQRLYFDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 軽鎖　（配列番号　2） DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDVNTYVSWYQQKPGKAPKLLIYAASNRYTGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSFSYPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
カビラリズマブ (FPA008)	重鎖　（配列番号　3） QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDNYMIWVRQAPGQGLEWMGDINPYNGGTTF NQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARESPYFSNLYVMDYWGQGTLVTV

【表１Ａ－２】

	SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK 軽鎖　（配列番号　4） EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSVDYDGDNYMNWYQQKPGQAPRLLIYAASNLES GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHLSNEDLSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IMC-CS4 (LY3022855)	重鎖　（配列番号　5） QDQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVAVIWYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYEVDYGMDVWGQGTTVTVAS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 軽鎖　（配列番号　6） AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
AM001	重鎖　（配列番号　7） QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNY AQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARESWFGEVFFDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 軽鎖　（配列番号 0:8） DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLDSSDNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASNR ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSDPFTFGPGTKVDIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
アキサチリマブ (SNDX-6352)	重鎖　（配列番号　9） EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLTTYGMGVGWIRQPPGKALEWLANIWWDDDKY YNPSLKNRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARIGPIKYPTAPYRYFDFWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【表１Ａ－３】

	軽鎖　（配列番号　10） DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASEDIYDNLAWYQQKPGKAPKLLIYYASSLQDGVPS RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCLQDSEYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

表１Ｂ．例示的な抗ＣＳＦ１抗体

【表１Ｂ－１】

抗体	タンパク質配列
ラクノツズマブ (MCS110)	重鎖　（配列番号　11） QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSDYSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTSY NPSLKSRITISRDTSKNQFSLQLNSVTAADTAVYYCASFDYAHAMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 軽鎖　（配列番号　12） DIVLTQSPAFLSVTPGEKVTFTCQASQSIGTSIHWYQQKTDQAPKLLIKYASESISGIPS RFSGSGSGTDFTLTISSVEAEDAADYYCQQINSWPTTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
MCS110 var	重鎖　（配列番号　13） DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTDYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSGSTSY NPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCASFDYAHAMDYWGQGTSVTVSSAK TTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPS VFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNST LRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMT KKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG 軽鎖　（配列番号　14） DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQSIGTSIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPS RFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQINSWPTTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPP SSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
PD-0360324	重鎖　（配列番号　15） EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMTWVRQAPGKGLEWVSYISSRSSTISY ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDPLLAGATFFDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTF RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 軽鎖　（配列番号　16）

【表１Ｂ－２】

	EFVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【００２５】

エマクツズマブ（ＲＧ７１５５およびＲＯ５５０９５５４としても公知である）は、腫瘍組織内のマクロファージを標的とし、それを枯渇させるように設計された、臨床段階のヒト化ＩｇＧ１　ＣＳＦ１Ｒ標的化抗体である。これは、患者において好ましい安全性プロファイルおよびＴＧＣＴに対する有望な有効性を示している。エマクツズマブは、臨床試験ＮＣＴ０１４９４６８８－「Ａ　Ｓｔｕｄｙ　ｏｆ　ＲＯ５５０９５５４　ａｓ　Ｍｏｎｏｔｈｅｒａｐｙ　ａｎｄ　ｉｎ　Ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ　ｗｉｔｈ　Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ　ｉｎ　Ｐａｒｔｉｃｉｐａｎｔｓ　Ｗｉｔｈ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｓｏｌｉ

ｄ　Ｔｕｍｏｒｓ」において試験中である。
【００２６】
　カビラリズマブ（ＦＰＡ００８としても公知である）は、臨床試験ＮＣＴ０３５０２３３０－「ＡＰＸ００５Ｍ　Ｗｉｔｈ　Ｎｉｖｏｌｕｍａｂ　ａｎｄ　Ｃａｂｉｒａｌｉｚｕｍａｂ　ｉｎ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｍｅｌａｎｏｍａ，　Ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ　Ｃｅｌｌ　Ｌｕｎｇ　Ｃａｎｃｅｒ　ｏｒ　Ｒｅｎａｌ　Ｃｅｌｌ　Ｃａｒｃｉｎｏｍａ」において試験中である。カビラリズマブは、ヘミ二量体交換を防止するようにヒンジ領域に単一のアミノ酸置換を有するヒト化ＩｇＧ４抗ＣＳＦ１Ｒモノクローナル抗体である。
【００２７】
　ＩＭＣ－ＣＳ４（ＬＹ３０２２８５５としても公知である）は、ＣＳＦ１Ｒを標的とするヒトＩｇＧ１抗体（ｍＡｂ）である。ＩＭＣ－ＣＳ４は、臨床試験ＮＣＴ０１３４６３５８－「Ａ　Ｓｔｕｄｙ　ｏｆ　ＩＭＣ－ＣＳ４　ｉｎ　Ｓｕｂｊｅｃｔｓ　Ｗｉｔｈ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｓｏｌｉｄ　Ｔｕｍｏｒｓ」において試験中である。
【００２８】
　ＡＭ００１は、完全ヒトＩｇＧ２抗ＣＳＦ１Ｒ抗体である。他の例示的な抗ＣＳＦ１Ｒ抗体としては、限定されないが、ＰＤ－０３６０３２４およびＧＴＸ１２８６７７が挙げられる。
【００２９】
　アキサチリマブ（ＳＮＤＸ－６３５２としても公知である）は、ＣＳＦ－１Ｒに対して高い親和性を有するヒト化全長ＩｇＧ４抗体である。アキサチリマブは、ＣＳＦ－１Ｒに結合し、その２つの公知のリガンドであるＣＳＦ－１およびＩＬ－３４によるその活性化を遮断することによって、単球およびマクロファージの遊走、増殖、分化、および生存に影響を及ぼす。アキサチリマブは、現在、ｃＧＶＨＤを有する患者において、フェーズ１／２臨床試験で評価されている。
【００３０】
　ラクノツズマブ（ＭＣＳ１１０としても公知である）は、応答性細胞において増殖を駆動するＣＳＦ１Ｒの能力を遮断する、高親和性ヒト操作抗ＣＳＦ１抗体である。ラクノツズマブは、臨床試験ＮＣＴ０１６４３８５０－「ＭＣＳ１１０　ｉｎ　Ｐａｔｉｅｎｔｓ　Ｗｉｔｈ　Ｐｉｇｍｅｎｔｅｄ　Ｖｉｌｌｏｎｏｄｕｌａｒ　Ｓｙｎｏｖｉｔｉｓ　（ＰＶＮＳ）」において試験中である。
【００３１】
　ＰＤ－０３６０３２４は、皮膚エリテマトーデス（ＣＬＥ）の処置に関して調査されている、ＣＳＦ１に対する完全ヒト免疫グロブリンＧ２モノクローナル抗体である。それは、再発性高悪性度上皮卵巣がん、原発性腹膜がん、または卵管がんを有する患者を処置することにおいて、シクロホスファミドとの組合せについても試験されている。
【００３２】
　本開示は、一実施形態では、少なくとも約８０ｍｇ／ｍＬ、９０ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ、１１０ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ、１３０ｍｇ／ｍＬ、１４０ｍｇ／ｍＬ、１５０ｍｇ／ｍＬ、１６０ｍｇ／ｍＬ、１７０ｍｇ／ｍＬ、１８０ｍｇ／ｍＬ、１９０ｍｇ／ｍＬ、２００ｍｇ／ｍＬ、２１０ｍｇ／ｍＬ、２２０ｍｇ／ｍＬ、２３０ｍｇ／ｍＬ、２４０ｍｇ／ｍＬ、またはさらには２５０ｍｇ／ｍＬの濃度の抗ＣＳＦ１または抗ＣＳＦ１Ｒ抗体の水性製剤を提供する。一部の実施形態では、濃度は、約５００ｍｇ／ｍＬを上回らない、４００ｍｇ／ｍＬを上回らない、または３００ｍｇ／ｍＬを上回らない。
【００３３】
　高濃度の抗体製剤は、開発することが困難である。例えば、溶液中の高濃度（１５０ｍｇ／ｍＬ以上）のタンパク質は、溶液の粘度の劇的な増加をもたらし得、これが、安定性、製造、および送達の課題をもたらし得ることが知られている。そのような溶液においてはタンパク質－タンパク質相互作用（ＰＰＩ）が発生し得、これが、高度に濃縮された抗体溶液において、密な抗体環境が可逆的ＰＰＩを形成することにより生じる濃度依存的な粘度の上昇をもたらし、望ましくない挙動を引き起こす可能性がある。加えて、ＰＰＩは

、タンパク質凝集、望ましくない溶液乳光（ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｏｐａｌｅｓｃｅｎｃｅ）レベル、および一部の場合には、液体－液体の相分離といった問題に寄与し得る。このｍＡｂ分子の会合は、いくつかの一過性相互作用、例えば、静電相互作用、疎水溶性相互作用、双極子－双極子相互作用、水素結合相互作用、およびファンデルワールス相互作用に起因している。さらに別の課題は、特に皮下注射において、等張性を維持することである。

【００３４】

添付の実験例は、ＡＭ００１を例示的な抗体としている。驚くことではないが、多くの一般に使用される製剤賦形剤および条件（例えば、ｐＨ範囲）は、高濃度（例えば、約１５０ｍｇ／ｍＬ）のこの抗体を、許容可能な物理的および化学的安定性ならびに低い粘度で製剤化するためには好適ではないと決定された。例えば、５０ｍＭでさえもＮａＣｌを含めると、試料の明らかな乳光が生じ、さらに、試料を脱安定化した。加えて、一般的な賦形剤、例えば、クエン酸塩、糖、ポリオール、コハク酸塩、プロリン、およびソルビトールもまた、安定性の減少または粘度の増加をもたらした。また、驚くべきことに、リシンは構造的かつ機能的にアルギニンに類似しているにもかかわらず、リシンを賦形剤として製剤に含めることにより、濁度の増加がもたらされた。

【００３５】

典型的には、抗体に関して、好適な安定化ｐＨ範囲は、６．０～７．０である。驚くべきことに、ＡＭ００１に関して、６を上回るｐＨでは、おそらくは脱アミドに起因して、酸性ピークが検出され始めた。５未満などの低いｐＨもまた、抗体を脱安定化することが示された。

【００３６】

幸運なことに、多数の試行錯誤の後に、本発明者らは、抗体を低い粘度で安定に保つだけでなく、抗体を高濃度で含めることも可能にする、皮下注射および他の投与経路に好適な、少数の賦形剤および非常に狭く低いｐＨ範囲を見出すことができた。

【００３７】

本開示の一実施形態によると、少なくとも１０５ｍｇ／ｍＬの抗体と、アルギニンの塩と、ヒスチジンと、ポリソルベートとを含み、ｐＨが５．４～５．８である、水性医薬組成物であって、抗体が、抗ＣＳＦ１Ｒ抗体または抗ＣＳＦ１抗体である、水性医薬組成物が、提供される。例示的な抗体は、表１Ａ～Ｂに提供されている。好ましい実施形態では、抗体は、ＡＭ００１である。表に示されるように、ＡＭ００１は、配列番号７のアミノ酸配列の重鎖、および配列番号８のアミノ酸配列の軽鎖を含む。

【００３８】

一部の実施形態では、組成物は、少なくとも１０５ｍｇ／ｍＬの抗体を含む。一部の実施形態では、抗体濃度は、少なくとも１１０ｍｇ／ｍＬ、１１５ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ、１２５ｍｇ／ｍＬ、１３０ｍｇ／ｍＬ、１３５ｍｇ／ｍＬ、１４０ｍｇ／ｍＬ、１４５ｍｇ／ｍＬ、１５０ｍｇ／ｍＬ、１５５ｍｇ／ｍＬ、１６０ｍｇ／ｍＬ、１６５ｍｇ／ｍＬ、１７０ｍｇ／ｍＬ、１７５ｍｇ／ｍＬ、１８０ｍｇ／ｍＬ、１８５ｍｇ／ｍＬ、１９０ｍｇ／ｍＬ、１９５ｍｇ／ｍＬ、または２００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、抗体濃度は、限定することなく、１０５ｍｇ／ｍＬ～３００ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬ、１３０ｍｇ／ｍＬ～１８０ｍｇ／ｍＬ、１４０ｍｇ／ｍＬ～１７０ｍｇ／ｍＬである。

【００３９】

一部の実施形態では、ｐＨは、５．０～６．０、５．１～５．９、５．２～５．９、５．３～５．９、５．４～５．８、または５．４～５．７、５．４５～５．６５、５．４５～５．６、５．４５～５．５５、５．４８～５．５２、５．４９～５．５１、または５．５である。

【００４０】

一部の実施形態では、アルギニンの塩は、限定することなく、グルタミン酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、またはアルギニンＨＣｌである。一部の実施形態では、ア

ルギニンの塩は、好ましくは、アルギニンＨＣｌである。一部の実施形態では、アルギニンの塩は、１００ｍＭ～２００ｍＭ、好ましくは、１２０ｍＭ～１８０ｍＭ、１４０ｍＭ～１６０ｍＭ、またはより好ましくは、１４５ｍＭ～１５５ｍＭの濃度で存在する。一部の実施形態では、アルギニンＨＣｌは、１００ｍＭ～２００ｍＭ、好ましくは、１２０ｍＭ～１８０ｍＭ、１４０ｍＭ～１６０ｍＭ、またはより好ましくは、１４５ｍＭ～１５５ｍＭ、または約１５０ｍＭの濃度で存在する。

【００４１】

一部の実施形態では、ヒスチジンは、５ｍＭ～１００ｍＭ、好ましくは、１０ｍＭ～５０ｍＭ、より好ましくは、１５ｍＭ～２５ｍＭ、１８ｍＭ～２２ｍＭ、または約２０ｍＭの濃度で存在する。

【００４２】

一部の実施形態では、ポリソルベートは、ポリソルベート８０（ＰＳ　８０）である。一部の実施形態では、ＰＳ　８０は、０．０１～０．０４重量／体積％、好ましくは、０．０１５～０．０３５重量／体積％、０．０１５～０．０２５重量／体積％、または０．０２５～０．０３５重量／体積％、より好ましくは、０．０２重量／体積％または０．０３重量／体積％の濃度で存在する。

【００４３】

例示的な実施形態では、１０５～２５０ｍｇ／ｍＬのＡＭ００１と、１００ｍＭ～２００ｍＭのグルタミン酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、またはアルギニンＨＣｌと、１０ｍＭ～５０ｍＭのヒスチジンと、０．０１５～０．０３５重量／体積％のポリソルベートとから本質的になり、ｐＨが５．４～５．６である、水性医薬組成物。別の例示的な実施形態では、１０５～２５０ｍｇ／ｍＬのＡＭ００１と、１００ｍＭ～２００ｍＭのグルタミン酸アルギニン、アスパラギン酸アルギニン、またはアルギニンＨＣｌと、１０ｍＭ～５０ｍＭのヒスチジンと、０．０１５～０．０３５重量／体積％のポリソルベート８０とからなり（これらを含むが、明示的に言及されていない任意の他の成分を含まない）、ｐＨが５．４～５．６である、水性医薬組成物。

【００４４】

一部の実施形態では、組成物は、１４０～２５０ｍｇ／ｍＬのＡＭ００１と、１２０ｍＭ～１８０ｍＭのアルギニンＨＣｌと、１５ｍＭ～２５ｍＭのヒスチジンと、０．０２～０．０３重量／体積％のポリソルベートとからなり、ｐＨが５．４５～５．５５である。一部の実施形態では、組成物は、１４０～２００ｍｇ／ｍＬのＡＭ００１と、１４０ｍＭ～１６０ｍＭのアルギニンＨＣｌと、１５ｍＭ～２５ｍＭのヒスチジンと、０．０２～０．０３重量／体積％のポリソルベート８０とからなり、ｐＨが５．４５～５．５５である。

【００４５】

一部の実施形態では、組成物は、製剤の安定性、粘度、または溶解度に対して有害であることが試験されている賦形剤を含まない。一部の実施形態では、制限または除外される賦形剤は、リシンである。したがって、一部の実施形態では、組成物は、５０ｍＭを上回る、４０ｍＭを上回る、３０ｍＭを上回る、２０ｍＭを上回る、１０ｍＭを上回る、５ｍＭを上回る、２ｍＭを上回る、１ｍＭを上回る、０．５ｍＭを上回る、または０．１ｍＭを上回るリシンを含まない。一部の実施形態では、組成物は、リシンをまったく含まない。

【００４６】

一部の実施形態では、制限または除外される賦形剤は、スクロースである。したがって、一部の実施形態では、組成物は、５０ｍＭを上回る、４０ｍＭを上回る、３０ｍＭを上回る、２０ｍＭを上回る、１０ｍＭを上回る、５ｍＭを上回る、２ｍＭを上回る、１ｍＭを上回る、０．５ｍＭを上回る、または０．１ｍＭを上回るスクロースを含まない。一部の実施形態では、組成物は、スクロースをまったく含まない。

【００４７】

一部の実施形態では、制限または除外される賦形剤は、酢酸塩である。したがって、一

部の実施形態では、組成物は、５０ｍＭを上回る、４０ｍＭを上回る、３０ｍＭを上回る、２０ｍＭを上回る、１０ｍＭを上回る、５ｍＭを上回る、２ｍＭを上回る、１ｍＭを上回る、０．５ｍＭを上回る、または０．１ｍＭを上回る酢酸塩を含まない。一部の実施形態では、組成物は、酢酸塩をまったく含まない。

【００４８】

一部の実施形態では、制限または除外される賦形剤は、酢酸塩である。したがって、一部の実施形態では、組成物は、５０ｍＭを上回る、４０ｍＭを上回る、３０ｍＭを上回る、２０ｍＭを上回る、１０ｍＭを上回る、５ｍＭを上回る、２ｍＭを上回る、１ｍＭを上回る、０．５ｍＭを上回る、または０．１ｍＭを上回る酢酸塩を含まない。一部の実施形態では、組成物は、酢酸塩をまったく含まない。

【００４９】

一部の実施形態では、制限または除外される賦形剤は、ＮａＣｌ（または任意の他の金属イオン、例えば、K^+、Ca^{2+}）である。したがって、一部の実施形態では、組成物は、５０ｍＭを上回る、４０ｍＭを上回る、３０ｍＭを上回る、２０ｍＭを上回る、１０ｍＭを上回る、５ｍＭを上回る、２ｍＭを上回る、１ｍＭを上回る、０．５ｍＭを上回る、または０．１ｍＭを上回るＮａＣｌ（または任意の他の金属イオン、例えば、K^+、Ca^{2+}）を含まない。一部の実施形態では、組成物は、ＮａＣｌ（または任意の他の金属イオン、例えば、K^+、Ca^{2+}）をまったく含まない。

【００５０】

一部の実施形態では、制限または除外される賦形剤は、クエン酸塩である。したがって、一部の実施形態では、組成物は、５０ｍＭを上回る、４０ｍＭを上回る、３０ｍＭを上回る、２０ｍＭを上回る、１０ｍＭを上回る、５ｍＭを上回る、２ｍＭを上回る、１ｍＭを上回る、０．５ｍＭを上回る、０．１ｍＭを上回る、０．０５ｍＭを上回る、０．０１ｍＭを上回る、０．００５ｍＭを上回る、または０．００１ｍＭを上回るクエン酸塩を含まない。一部の実施形態では、組成物は、クエン酸塩をまったく含まない。

【００５１】

一部の実施形態では、制限または除外される賦形剤は、糖またはポリオールである。したがって、一部の実施形態では、組成物は、５０ｍＭを上回る、４０ｍＭを上回る、３０ｍＭを上回る、２０ｍＭを上回る、１０ｍＭを上回る、５ｍＭを上回る、２ｍＭを上回る、１ｍＭを上回る、０．５ｍＭを上回る、０．１ｍＭを上回る、０．０５ｍＭを上回る、０．０１ｍＭを上回る、０．００５ｍＭを上回る、または０．００１ｍＭを上回る糖もポリオールも含まない。一部の実施形態では、組成物は、糖もポリオールもまったく含まない。

【００５２】

一部の実施形態では、制限または除外される賦形剤は、コハク酸塩である。したがって、一部の実施形態では、組成物は、５０ｍＭを上回る、４０ｍＭを上回る、３０ｍＭを上回る、２０ｍＭを上回る、１０ｍＭを上回る、５ｍＭを上回る、２ｍＭを上回る、１ｍＭを上回る、０．５ｍＭを上回る、０．１ｍＭを上回る、０．０５ｍＭを上回る、０．０１ｍＭを上回る、０．００５ｍＭを上回る、または０．００１ｍＭを上回るコハク酸塩を含まない。一部の実施形態では、組成物は、コハク酸塩をまったく含まない。

【００５３】

一部の実施形態では、制限または除外される賦形剤は、ソルビトールである。したがって、一部の実施形態では、組成物は、５０ｍＭを上回る、４０ｍＭを上回る、３０ｍＭを上回る、２０ｍＭを上回る、１０ｍＭを上回る、５ｍＭを上回る、２ｍＭを上回る、１ｍＭを上回る、０．５ｍＭを上回る、０．１ｍＭを上回る、０．０５ｍＭを上回る、０．０１ｍＭを上回る、０．００５ｍＭを上回る、または０．００１ｍＭを上回るソルビトールを含まない。一部の実施形態では、組成物は、ソルビトールをまったく含まない。

【００５４】

一部の実施形態では、制限または除外される賦形剤は、プロリンである。したがって、一部の実施形態では、組成物は、５０ｍＭを上回る、４０ｍＭを上回る、３０ｍＭを上回

る、２０ｍＭを上回る、１０ｍＭを上回る、５ｍＭを上回る、２ｍＭを上回る、１ｍＭを上回る、０．５ｍＭを上回る、０．１ｍＭを上回る、０．０５ｍＭを上回る、０．０１ｍＭを上回る、０．００５ｍＭを上回る、または０．００１ｍＭを上回るプロリンを含まない。一部の実施形態では、組成物は、プロリンをまったく含まない。

【００５５】

一部の実施形態では、制限または除外される賦形剤は、アルギニンまたはヒスチジン（または含まれる場合にはグルタミン酸塩／アスパラギン酸塩）以外の任意のアミノ酸である。したがって、一部の実施形態では、組成物は、５０ｍＭを上回る、４０ｍＭを上回る、３０ｍＭを上回る、２０ｍＭを上回る、１０ｍＭを上回る、５ｍＭを上回る、２ｍＭを上回る、１ｍＭを上回る、０．５ｍＭを上回る、０．１ｍＭを上回る、０．０５ｍＭを上回る、０．０１ｍＭを上回る、０．００５ｍＭを上回る、または０．００１ｍＭを上回る、アルギニンまたはヒスチジン（または含まれる場合にはグルタミン酸塩／アスパラギン酸塩）以外の任意のアミノ酸を含まない。一部の実施形態では、組成物は、アルギニンまたはヒスチジン（または含まれる場合にはグルタミン酸塩／アスパラギン酸塩）以外の任意のアミノ酸を含まない。

【００５６】

一部の実施形態では、制限または除外される賦形剤は、明示的に含まれていない本開示（例えば、表２）において開示される任意の賦形剤である。したがって、一部の実施形態では、組成物は、５０ｍＭを上回る、４０ｍＭを上回る、３０ｍＭを上回る、２０ｍＭを上回る、１０ｍＭを上回る、５ｍＭを上回る、２ｍＭを上回る、１ｍＭを上回る、０．５ｍＭを上回る、０．１ｍＭを上回る、０．０５ｍＭを上回る、０．０１ｍＭを上回る、０．００５ｍＭを上回る、または０．００１ｍＭを上回る、明示的に含まれていない本開示（例えば、表２）において開示される任意の賦形剤を含まない。一部の実施形態では、組成物は、明示的に含まれていない本開示（例えば、表２）において開示される任意の賦形剤を含まない。

【００５７】

一部の実施形態では、製剤は、１つまたは複数の張度剤を含む。「張度剤(tonicityagent)」という用語は、本明細書において使用される場合、製剤の張度をモジュレートするために使用される薬学的に許容される薬剤を指す。等張性は、概して、通常はヒト血清のものと比べた、溶液に対する浸透圧に関する。製剤は、低張性、等張性、または高張性であり得る。一態様では、製剤は、等張性である。等張性製剤は、液体、または固体形態から、例えば、凍結乾燥形態から、再構成された液体、または希釈時に可溶化する懸濁物であり、比較されるなんらかの他の溶液、例えば、生理食塩水および血清と同じ張度を有する溶液を指す。好適な等張性剤（ｉｓｏｔｏｎｉｃｉｔｙ　ａｇｅｎｔ）は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、および本明細書に定義されるアミノ酸、糖、ならびにこれらの組合せからなる群からの任意の成分が挙げられるが、これらに限定されない。

【００５８】

一部の実施形態では、製剤は、１つまたは複数の界面活性剤を含む。本明細書において使用される場合、「界面活性剤」という用語は、両親媒性構造を有する薬学的に許容される有機物質を指す、すなわち、これは、対向する溶解度傾向の基、典型的に、油溶性炭化水素鎖および水溶性イオン基から構成される。界面活性剤は、表面活性部分の電荷に応じて、アニオン性、カチオン性、および非イオン性の界面活性剤に分類され得る。界面活性剤は、生物学的材料の様々な薬学的製剤および調製物のための湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、および分散剤として使用されることが多い。本明細書に記載される医薬製剤の一部の実施形態では、界面活性剤の量は、重量／体積パーセント（重量／体積％）で表わされるパーセンテージとして記載される。好適な薬学的に許容される界面活性剤としては、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（Ｔｗｅｅｎ（登録商標））、ポリオキシエチレンアルキルエーテル（Ｂｒｉｊ（登録商標））、アルキルフェニルポリオキシエチレンエーテル（Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）－Ｘ）、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマー（Ｐｏｌｏｘａｍｅｒ、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ）、またはドデシル硫酸ナトリウム

（ＳＤＳ）の群が挙げられるが、これらに限定されない。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルは、ポリソルベート２０（商標名Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０（商標）下で販売されている）およびポリソルベート８０（商標名Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　８０（商標）下で販売されている）が挙げられる。ポリエチレン－ポリプロピレンコポリマーは、名称Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ６８またはＰｏｌｏｘａｍｅｒ　１８８（商標）下で販売されているものを含む。ポリオキシエチレンアルキルエーテルは、商標名Ｂｒｉｊ（登録商標）下で販売されているものを含む。アルキルフェノールポリオキシエチレンエーテルは、商標名Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）－Ｘ下で販売されているものを含む。

【００５９】

一部の実施形態では、製剤は、１つまたは複数の凍結乾燥保護剤（ｌｙｏｐｒｏｔｅｃｔａｎｔ）を含む。「凍結乾燥保護剤」は、凍結乾燥（高真空での急速な凍結および乾燥のプロセス）の間、タンパク質を安定化させる薬学的に許容される物質を指す。凍結乾燥保護剤の例としては、限定されないが、スクロース、トレハロース、またはマンニトールが挙げられる。

【００６０】

一部の実施形態では、製剤は、１つまたは複数の抗酸化剤をさらに含む。「抗酸化剤」は、他の分子の酸化を減速または防止することができる分子を指す。酸化は、電子を、ある物質から酸化剤へと移動させる化学反応である。酸化反応は、フリーラジカルを産生させ得、これが、タンパク質治療薬を脱安定化させ、最終的に産生物の活性に影響を及ぼす連鎖反応を開始させる。抗酸化剤は、フリーラジカル中間体を除去することによってこれらの連鎖反応を終了させ、それ自体が酸化されることによって、他の酸化反応を阻害する。結果として、抗酸化剤は、還元剤、キレート剤、および酸素スカベンジャー、例えば、クエン酸塩、ＥＤＴＡ、ＤＰＴＡ、チオール、アスコルビン酸、またはポリフェノールであることが多い。抗酸化剤の非限定的な例としては、アスコルビン酸（ＡＡ、Ｅ３００）、チオスルフェート、メチオニン、トコフェロール（Ｅ３０６）、没食子酸プロピル（ＰＧ、Ｅ３１０）、第三級ブチルヒドロキノン（ＴＢＨＱ）、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ、Ｅ３２０）、およびブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ、Ｅ３２１）が挙げられる。

【００６１】

一部の実施形態では、製剤は、１つまたは複数の保存剤をさらに含む。「保存剤」は、微生物の成長または望ましくない化学的変化による変形を防止するために、例えば、食物、医薬品、塗料、生物学的試料、材木などの製品に添加される天然または合成の化学物質である。保存剤添加剤は、単独で、または他の保存方法とともに、使用され得る。保存剤は、細菌および真菌の成長を阻害する抗微生物保存剤、または構成物の酸化を阻害する抗酸化剤、例えば、酸素吸収剤であり得る。一般的な抗微生物保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、クロロヘキシジン、グリセリン、フェノール、ソルビン酸カリウム、チメロサール、亜硫酸塩（二酸化硫黄、重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素カリウムなど）、およびＥＤＴＡ二ナトリウムが挙げられる。他の保存剤としては、非経口タンパク質において一般に使用されるもの、例えば、ベンジルアルコール、フェノール、ｍ－クレゾール、クロロブタノール、またはメチルパラベンが挙げられる。

【００６２】

一部の実施形態では、製剤は、１つまたは複数の増量剤をさらに含む。本明細書において使用される場合、「増量剤」という用語は、凍結乾燥製剤にかさを提供する成分を指す。増量剤の例としては、限定することなく、マンニトール、トレハロース、ラクトース、スクロース、ポリビニルピロリドン、スクロース、グルコース、グリシン、シクロデキストリン、デキストラン、固形ＰＥＧ、ならびにこれらの誘導体および混合物が挙げられる。一実施形態では、本開示の製剤は、必要に応じて、増量剤を含む。

【００６３】

一部の実施形態では、製剤は、緩衝化系、例えば、クエン酸塩、酢酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、またはこれらの組合せをさらに含む。一部の実施形態では、製剤は、凍結乾燥材

料の特性および安定性を増強させるために、第三級ブタノールをさらに含む。
【００６４】
一部の実施形態では、製剤は、粘度低下剤、例えば、リシン、アルギニン、ＮａＣｌ、グルタミン、グリシン、またはこれらの組合せをさらに含む。
【００６５】
一部の実施形態では、製剤は、ヒアルロン酸（ＨＡ）、アルギン酸塩、ヒドロキシメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＮａＣＭＣ）、またはポビドンから選択され得る、制御放出または安定化ポリマーを含み得る。生体分解性マトリックスは、賦形剤、例えば、ポリ（Ｄ，Ｌ－乳酸）（ＰＬＡ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）、もしくは親水性ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）とポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）、ポリ（ε－カプロラクトン）（ＰＣＬ）、およびポリ（ε－カプロラクトン－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＣＧＡ）から選択される１つもしくは複数のポリマーとを含むブロックコポリマー、例えば、ポリ（ε－カプロラクトン－ｃｏ－グリコール酸）－ポリ（エチレングリコール）－ポリ（ε－カプロラクトン－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＣＧＡ－ＰＥＧ－ＰＣＧＡ）およびポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）－ポリ（エチレングリコール）－ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＰＬＧＡ）、もしくはこれらの薬学的に許容される塩、またはこれらの組合せを含み得る。一部の実施形態では、製剤は、ＨＳＡ（ヒト血清アルブミン）またはＢＳＡ（ウシ血清アルブミン）を含み得る。
【００６６】
一部の実施形態では、製剤（例えば、懸濁物）はまた、懸濁化剤も含む。「懸濁化剤」という用語は、本明細書において使用される場合、粒子の懸濁または分散を促進し、沈殿を低減させる、薬学的に許容される賦形剤を指す。懸濁化剤はまた、増粘剤としても作用する。それらは、溶液の粘度を増加させるが、これは、懸濁化した粒子の沈殿を防止するのに役立つ。懸濁物は、十分に発生したチキソトロピーを有する。静置時に、溶液は、沈殿、したがって、粒子の凝集またはケーキングを防止するのに十分に粘性である。撹拌が適用されると、粘度が低減され、良好な流動特性が得られる。
【００６７】
懸濁化剤のタイプの非限定的な例としては、多糖類、無機塩、およびポリマーが挙げられる。懸濁化剤の具体的な例としては、限定することなく、アルギン酸塩、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微晶質セルロース、アカシア、トラガカント、キサンタンガム、ベントナイト、カルボマー、カラギーナン、粉末状セルロース、ゼラチン、ポリエチレングリコール、ポビドン、デキストリン、中鎖トリグリセリド、スクロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キトサン（chistosan）、ポリオキシエチレン、ポリオキシ－プロピレンエーテル、およびこれらの組合せが挙げられる。
【００６８】
一部の実施形態では、懸濁化剤は、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール４０００）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポビドン、およびこれらの組合せから選択される。一実施形態では、懸濁化剤は、ポリエチレングリコール４０００である。別の実施形態では、懸濁化剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウムである。
【００６９】
懸濁化剤の濃度は、一般に、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、または約０．５ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ～約７５ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬ、または約４０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬであり得る。一部の実施形態では、懸濁化剤の濃度は、約０．１％（重量／重量）～約７．５％（重量／重量）、または約０．１％（重量／重量）～約６％（重量／重量）、約０．２％（重量／重量）～約６％（重量／重量）、約０．５％（重量／重

量）～約６％（重量／重量）、約１％（重量／重量）～約６％（重量／重量）である。

【００７０】

ポリエチレングリコール４０００については、濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約２５ｍｇ／ｍＬ～約７５ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬ、または約５０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬであり得る。カルボキシメチルセルロースナトリウムについては、濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬ、約２ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬ、または約７ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬであり得る。メチルセルロースについては、濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬ、約０．２ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬ、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約２ｍｇ／ｍＬ、または約０．７５ｍｇ／ｍＬ～約１．２５ｍｇ／ｍＬであり得る。

【００７１】

１つまたは複数のカテゴリーに入る例示的な賦形剤は、表２に例示されている。

表2．例示的な賦形剤

【表２－１】

賦形剤	役割	注記/代表的な濃度
酢酸塩	緩衝液/塩	10～200　mM
クエン酸塩	緩衝液/塩	10～200　mM
酒石酸塩	緩衝液/塩	
ヒスチジン	緩衝液/塩	5～50 mM
グルタミン酸塩	緩衝液/塩	
リン酸塩	緩衝液/塩	
Tris	緩衝液/塩	10～200　mM
グリシン	緩衝液/塩	
重炭酸塩	緩衝液/塩	
コハク酸塩	緩衝液/塩	
硫酸塩	緩衝液/塩	
硝酸塩	緩衝液/塩	
カンファースルホン酸ナトリウム	緩衝液/塩	100～1000 mM
ヨウ化トリメチルフェニルアンモニウム	緩衝液/塩	100～1000 mM
MOPS (3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸)	緩衝液/塩	10～100 mM
NaCl	緩衝液/塩	100～1000 mM
コハク酸ナトリウム	緩衝液/塩	20～500 mM
$CaCl_2$	緩衝液/塩	2～50 mM
MgCl2	緩衝液/塩	2～50 mM
リン酸ナトリウム	緩衝液/塩	10～200　mM
酢酸ナトリウム	緩衝液/塩	10～200　mM
クエン酸ナトリウム	緩衝液/塩	10～200　mM
乳酸	緩衝液/塩	20～200 mM
リンゴ酸	緩衝液/塩	20～200 mM
マンニトール	張度剤	
ソルビトール	張度剤	2～15% (重量/体積)
ラクトース	張度剤	
デキストロース	張度剤	
トレハロース	張度剤	
塩化ナトリウム	張度剤	
塩化カリウム	張度剤	
グリセロール	張度剤	2～15% (重量/体積)
グリセリン	張度剤	
スクロース	糖/ポリオール	1～8% (重量/体積)
トレハロース	糖/ポリオール	50～300 mM
グルコース	糖/ポリオール	
ラクトース	糖/ポリオール	2～10% (重量/体積)
ソルビトール	糖/ポリオール	
マンニトール	糖/ポリオール	
グリセロール	糖/ポリオール	
アルギニン	アミノ酸	20～120 mM
アスパラギン酸	アミノ酸	20～120 mM
グルタミン酸	アミノ酸	20～120 mM
リシン	アミノ酸	20～120 mM
プロリン	アミノ酸	
グリシン	アミノ酸	
ヒスチジン	アミノ酸	10～100 mM
メチオニン	アミノ酸	10～50 mM
アラニン	アミノ酸	
イソロイシン	アミノ酸	10～50 mM
トリプトファン	アミノ酸	10～100 mM
ゼラチン	ポリマー/タンパク質	
PVP	ポリマー/タンパク質	

【表２－２】

PLGA	ポリマー/タンパク質	
ヒドロキシメチルセルロース(HPMC)	ポリマー/タンパク質	1～10% (重量/体積)
PEG	ポリマー/タンパク質	
デキストラン	ポリマー/タンパク質	
シクロデキストリンおよび誘導体	ポリマー/タンパク質	
デンプン誘導体	ポリマー/タンパク質	
HSA (ヒト血清アルブミン)	ポリマー/タンパク質	5～50　mg/mL
BSA (ウシ血清アルブミン)	ポリマー/タンパク質	5～50　mg/mL
ポリソルベート 20 (Tween 20)	界面活性剤	0.005～0.1% (重量/体積)
ポリソルベート 80 (Tween 80)	界面活性剤	0.005～0.1% (重量/体積)
Poloxamer (Pluronic F68 および F127)	界面活性剤	
Triton X-100	界面活性剤	
Brij 30	界面活性剤	0.01～0.1%(重量/体積)
Brij 35	界面活性剤	0.01～0.1%(重量/体積)
ヒスタミン	抗酸化剤/保存剤	
メチオニン	抗酸化剤/保存剤	
アスコルビン酸	抗酸化剤/保存剤	
グルタチオン	抗酸化剤/保存剤	
ビタミン E	抗酸化剤/保存剤	
ポリ(エチレンイミン)	抗酸化剤/保存剤	
ベンジルアルコール	保存剤	
メタクレゾール	保存剤	
フェノール	保存剤	
2-フェノキシエタノール	保存剤	
エデト酸二ナトリウム	キレート剤/保存剤	
ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)	キレート剤/保存剤	
クエン酸	キレート剤/保存剤	
六リン酸塩	キレート剤/保存剤	
チオグリコール酸	キレート剤/保存剤	
亜鉛	キレート剤/保存剤	

【００７２】

一部の実施形態では、ヒスチジン（例えば、ヒスチジンＨＣｌ）は、約５～５０ｍＭの濃度で存在する。一部の実施形態では、ヒスチジンの濃度は、少なくとも約５ｍＭ、６ｍＭ、７ｍＭ、８ｍＭ、９ｍＭ、１０ｍＭ、１１ｍＭ、１２ｍＭ、１３ｍＭ、１４ｍＭ、１５ｍＭ、１６ｍＭ、１７ｍＭ、１８ｍＭ、１９ｍＭ、２０ｍＭ、２５ｍＭ、３０ｍＭ、３５ｍＭ、４０ｍＭ、または４５ｍＭである。一部の実施形態では、ヒスチジンの濃度は、約１００ｍＭを上回らない、９０ｍＭを上回らない、８０ｍＭを上回らない、７０ｍＭを上回らない、６０ｍＭを上回らない、５０ｍＭを上回らない、４５ｍＭを上回らない、４０ｍＭを上回らない、３５ｍＭを上回らない、３０ｍＭを上回らない、２９ｍＭを上回らない、２８ｍＭを上回らない、２７ｍＭを上回らない、２６ｍＭを上回らない、２５ｍＭを上回らない、２４ｍＭを上回らない、２３ｍＭを上回らない、２２ｍＭを上回らない、２１ｍＭを上回らない、２０ｍＭを上回らない、１９ｍＭを上回らない、１８ｍＭを上回らない、１７ｍＭを上回らない、１６ｍＭを上回らない、または１５ｍＭを上回らない。一部の実施形態では、ヒスチジンの濃度は、約５～４０ｍＭ、５～３５ｍＭ、５～３０ｍＭ、５～２５ｍＭ、５～２０ｍＭ、１０～５０ｍＭ、１０～４５ｍＭ、１０～４０ｍＭ、１０～３５ｍＭ、１０～３０ｍＭ、１０～２５ｍＭ、１０～２０ｍＭ、１５～５０ｍＭ、１５～４５ｍＭ、１５～４０ｍＭ、１５～３５ｍＭ、１５～３０ｍＭ、１５～２５ｍＭ、１５～２０ｍＭ、２０～５０ｍＭ、２０～４５ｍＭ、２０～４０ｍＭ、２０～３５ｍＭ、２０～３０ｍＭ、または２０～２５ｍＭである。

【００７３】

一部の実施形態では、アルギニンは、約５～１００ｍＭの濃度で存在する。一部の実施

形態では、アルギニンの濃度は、少なくとも約５ｍＭ、６ｍＭ、７ｍＭ、８ｍＭ、９ｍＭ、１０ｍＭ、１１ｍＭ、１２ｍＭ、１３ｍＭ、１４ｍＭ、１５ｍＭ、１６ｍＭ、１７ｍＭ、１８ｍＭ、１９ｍＭ、２０ｍＭ、２５ｍＭ、３０ｍＭ、３５ｍＭ、４０ｍＭ、または４５ｍＭである。一部の実施形態では、アルギニンの濃度は、約１００ｍＭを上回らない、９０ｍＭを上回らない、８０ｍＭを上回らない、７０ｍＭを上回らない、６０ｍＭを上回らない、５０ｍＭを上回らない、４５ｍＭを上回らない、４０ｍＭを上回らない、３５ｍＭを上回らない、３０ｍＭを上回らない、２９ｍＭを上回らない、２８ｍＭを上回らない、２７ｍＭを上回らない、２６ｍＭを上回らない、２５ｍＭを上回らない、２４ｍＭを上回らない、２３ｍＭを上回らない、２２ｍＭを上回らない、２１ｍＭを上回らない、２０ｍＭを上回らない、１９ｍＭを上回らない、１８ｍＭを上回らない、１７ｍＭを上回らない、１６ｍＭを上回らない、または１５ｍＭを上回らない。一部の実施形態では、アルギニンの濃度は、約５～４０ｍＭ、５～３５ｍＭ、５～３０ｍＭ、５～２５ｍＭ、５～２０ｍＭ、１０～５０ｍＭ、１０～４５ｍＭ、１０～４０ｍＭ、１０～３５ｍＭ、１０～３０ｍＭ、１０～２５ｍＭ、１０～２０ｍＭ、１５～５０ｍＭ、１５～４５ｍＭ、１５～４０ｍＭ、１５～３５ｍＭ、１５～３０ｍＭ、１５～２５ｍＭ、１５～２０ｍＭ、２０～５０ｍＭ、２０～４５ｍＭ、２０～４０ｍＭ、２０～３５ｍＭ、２０～３０ｍＭ、または２０～２５ｍＭである。

【００７４】

一部の実施形態では、リシンは、約５～１００ｍＭの濃度で存在する。一部の実施形態では、リシンの濃度は、少なくとも約５ｍＭ、６ｍＭ、７ｍＭ、８ｍＭ、９ｍＭ、１０ｍＭ、１１ｍＭ、１２ｍＭ、１３ｍＭ、１４ｍＭ、１５ｍＭ、１６ｍＭ、１７ｍＭ、１８ｍＭ、１９ｍＭ、２０ｍＭ、２５ｍＭ、３０ｍＭ、３５ｍＭ、４０ｍＭ、または４５ｍＭである。一部の実施形態では、リシンの濃度は、約１００ｍＭを上回らない、９０ｍＭを上回らない、８０ｍＭを上回らない、７０ｍＭを上回らない、６０ｍＭを上回らない、５０ｍＭを上回らない、４５ｍＭを上回らない、４０ｍＭを上回らない、３５ｍＭを上回らない、３０ｍＭを上回らない、２９ｍＭを上回らない、２８ｍＭを上回らない、２７ｍＭを上回らない、２６ｍＭを上回らない、２５ｍＭを上回らない、２４ｍＭを上回らない、２３ｍＭを上回らない、２２ｍＭを上回らない、２１ｍＭを上回らない、２０ｍＭを上回らない、１９ｍＭを上回らない、１８ｍＭを上回らない、１７ｍＭを上回らない、１６ｍＭを上回らない、または１５ｍＭを上回らない。一部の実施形態では、リシンの濃度は、約５～４０ｍＭ、５～３５ｍＭ、５～３０ｍＭ、５～２５ｍＭ、５～２０ｍＭ、１０～５０ｍＭ、１０～４５ｍＭ、１０～４０ｍＭ、１０～３５ｍＭ、１０～３０ｍＭ、１０～２５ｍＭ、１０～２０ｍＭ、１５～５０ｍＭ、１５～４５ｍＭ、１５～４０ｍＭ、１５～３５ｍＭ、１５～３０ｍＭ、１５～２５ｍＭ、１５～２０ｍＭ、２０～５０ｍＭ、２０～４５ｍＭ、２０～４０ｍＭ、２０～３５ｍＭ、２０～３０ｍＭ、または２０～２５ｍＭである。

【００７５】

一部の実施形態では、トレハロース（例えば、トレハロース二水和物）は、約２％～２０％（重量／体積）の濃度で存在する。一部の実施形態では、トレハロースの濃度は、少なくとも約２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１５％、１７％、または１８％（重量／体積）である。一部の実施形態では、トレハロースの濃度は、約２０％を上回らない、１９％を上回らない、１８％を上回らない、１７％を上回らない、１６％を上回らない、１５％を上回らない、１４％を上回らない、１３％を上回らない、１２％を上回らない、１１％を上回らない、１０％を上回らない、９％を上回らない、８％を上回らない、７％を上回らない、６％を上回らない、５％を上回らない、４％を上回らない、または３％を上回らない（重量／体積）。一部の実施形態では、トレハロースの濃度は、約２％～２０％、２％～１９％、２％～１８％、２％～１７％、２％～１６％、２％～１５％、２％～１４％、２％～１３％、２％～１２％、２％～１１％、２％～１０％、２％～９％、２％～８％、３％～２０％、３％～１９％、３％～１８％、３％～１７％、３％～１６％、３％～１５％、３％～１４％、３％～１３％、３％

～１３％、３％～１１％、３％～１０％、３％～９％、３％～８％、４％～２０％、４％～１９％、４％～１８％、４％～１７％、４％～１６％、４％～１５％、４％～１４％、４％～１３％、４％～１４％、４％～１１％、４％～１０％、４％～９％、４％～８％、５％～２０％、５％～１９％、５％～１８％、５％～１７％、５％～１６％、５％～１５％、５％～１４％、５％～１３％、５％～１５％、５％～１１％、５％～１０％、５％～９％、５％～８％、６％～２０％、６％～１９％、６％～１８％、６％～１７％、６％～１６％、６％～１６％、６％～１４％、６％～１３％、６％～１６％、６％～１１％、６％～１０％、６％～９％、６％～８％、７％～２０％、７％～１９％、７％～１８％、７％～１７％、７％～１７％、７％～１７％、７％～１４％、７％～１３％、７％～１７％、７％～１１％、７％～１０％、７％～９％、７％～８％、８％～２０％、８％～１９％、８％～１８％、８％～１８％、８％～１８％、８％～１４％、８％～１３％、８％～１８％、８％～１１％、８％～１０％、８％～９％、９％～２０％、９％～１８％、９％～１９％、９％～１９％、９％～１９％、９％～１４％、９％～１３％、９％～１９％、９％～１１％、９％～１０％、１０％～２０％、１０％～１９％、１０％～１８％、１０％～１１０％、１０％～１１０％、１０％～１１０％、１０％～１４％、１０％～１３％、１０％～１１０％、または１０％～１１％（重量／体積）である。

【００７６】

一部の実施形態では、スクロースは、約２％～２０％（重量／体積）の濃度で存在する。一部の実施形態では、スクロースの濃度は、少なくとも約２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１５％、１７％、または１８％（重量／体積）である。一部の実施形態では、スクロースの濃度は、約２０％を上回らない、１９％を上回らない、１８％を上回らない、１７％を上回らない、１６％を上回らない、１５％を上回らない、１４％を上回らない、１３％を上回らない、１２％を上回らない、１１％を上回らない、１０％を上回らない、９％を上回らない、８％を上回らない、７％を上回らない、６％を上回らない、５％を上回らない、４％を上回らない、または３％を上回らない（重量／体積）。一部の実施形態では、スクロースの濃度は、約２％～２０％、２％～１９％、２％～１８％、２％～１７％、２％～１６％、２％～１５％、２％～１４％、２％～１３％、２％～１２％、２％～１１％、２％～１０％、２％～９％、２％～８％、３％～２０％、３％～１９％、３％～１８％、３％～１７％、３％～１６％、３％～１５％、３％～１４％、３％～１３％、３％～１３％、３％～１１％、３％～１０％、３％～９％、３％～８％、４％～２０％、４％～１９％、４％～１８％、４％～１７％、４％～１６％、４％～１５％、４％～１４％、４％～１３％、４％～１４％、４％～１１％、４％～１０％、４％～９％、４％～８％、５％～２０％、５％～１９％、５％～１８％、５％～１７％、５％～１６％、５％～１５％、５％～１４％、５％～１３％、５％～１５％、５％～１１％、５％～１０％、５％～９％、５％～８％、６％～２０％、６％～１９％、６％～１８％、６％～１７％、６％～１６％、６％～１６％、６％～１４％、６％～１３％、６％～１６％、６％～１１％、６％～１０％、６％～９％、６％～８％、７％～２０％、７％～１９％、７％～１８％、７％～１７％、７％～１７％、７％～１７％、７％～１４％、７％～１３％、７％～１７％、７％～１１％、７％～１０％、７％～９％、７％～８％、８％～２０％、８％～１９％、８％～１８％、８％～１８％、８％～１８％、８％～１４％、８％～１３％、８％～１８％、８％～１１％、８％～１０％、８％～９％、９％～２０％、９％～１９％、９％～１８％、９％～１９％、９％～１９％、９％～１９％、９％～１４％、９％～１３％、９％～１９％、９％～１１％、９％～１０％、１０％～２０％、１０％～１９％、１０％～１８％、１０％～１１０％、１０％～１１０％、１０％～１１０％、１０％～１４％、１０％～１３％、１０％～１１０％、または１０％～１１％（重量／体積）である。

【００７７】

一部の実施形態では、ＮａＣｌは、約５～２００ｍＭの濃度で存在する。一部の実施形態では、ＮａＣｌの濃度は、少なくとも約５ｍＭ、６ｍＭ、７ｍＭ、８ｍＭ、９ｍＭ、１

０ｍＭ、１１ｍＭ、１２ｍＭ、１３ｍＭ、１４ｍＭ、１５ｍＭ、１６ｍＭ、１７ｍＭ、１８ｍＭ、１９ｍＭ、２０ｍＭ、２５ｍＭ、３０ｍＭ、３５ｍＭ、４０ｍＭ、４５ｍＭ、５０ｍＭ、６０ｍＭ、７０ｍＭ、８０ｍＭ、９０ｍＭ、１００ｍＭ、１２０ｍＭ、１４０ｍＭ、または１５０ｍＭである。一部の実施形態では、ＮａＣｌの濃度は、約２００ｍＭを上回らない、１８０ｍＭを上回らない、１５０ｍＭを上回らない、１２０ｍＭを上回らない、１００ｍＭを上回らない、９０ｍＭを上回らない、８０ｍＭを上回らない、７０ｍＭを上回らない、６０ｍＭを上回らない、または５０ｍＭを上回らない。

【００７８】

一部の実施形態では、$MgCl_2$は、約５～５０ｍＭの濃度で存在する。一部の実施形態では、$MgCl_2$の濃度は、少なくとも約５ｍＭ、６ｍＭ、７ｍＭ、８ｍＭ、９ｍＭ、１０ｍＭ、１１ｍＭ、１２ｍＭ、１３ｍＭ、１４ｍＭ、１５ｍＭ、１６ｍＭ、１７ｍＭ、１８ｍＭ、１９ｍＭ、２０ｍＭ、２５ｍＭ、３０ｍＭ、３５ｍＭ、４０ｍＭ、または４５ｍＭである。一部の実施形態では、$MgCl_2$の濃度は、約１００ｍＭを上回らない、９０ｍＭを上回らない、８０ｍＭを上回らない、７０ｍＭを上回らない、６０ｍＭを上回らない、５０ｍＭを上回らない、４５ｍＭを上回らない、４０ｍＭを上回らない、３５ｍＭを上回らない、３０ｍＭを上回らない、２９ｍＭを上回らない、２８ｍＭを上回らない、２７ｍＭを上回らない、２６ｍＭを上回らない、２５ｍＭを上回らない、２４ｍＭを上回らない、２３ｍＭを上回らない、２２ｍＭを上回らない、２１ｍＭを上回らない、２０ｍＭを上回らない、１９ｍＭを上回らない、１８ｍＭを上回らない、１７ｍＭを上回らない、１６ｍＭを上回らない、または１５ｍＭを上回らない。一部の実施形態では、$MgCl_2$の濃度は、約５～４０ｍＭ、５～３５ｍＭ、５～３０ｍＭ、５～２５ｍＭ、５～２０ｍＭ、１０～５０ｍＭ、１０～４５ｍＭ、１０～４０ｍＭ、１０～３５ｍＭ、１０～３０ｍＭ、１０～２５ｍＭ、１０～２０ｍＭ、１５～５０ｍＭ、１５～４５ｍＭ、１５～４０ｍＭ、１５～３５ｍＭ、１５～３０ｍＭ、１５～２５ｍＭ、１５～２０ｍＭ、２０～５０ｍＭ、２０～４５ｍＭ、２０～４０ｍＭ、２０～３５ｍＭ、２０～３０ｍＭ、または２０～２５ｍＭである。

【００７９】

一部の実施形態では、カンファースルホン酸ナトリウムは、約５～２００ｍＭの濃度で存在する。一部の実施形態では、カンファースルホン酸ナトリウムの濃度は、少なくとも約５ｍＭ、６ｍＭ、７ｍＭ、８ｍＭ、９ｍＭ、１０ｍＭ、１１ｍＭ、１２ｍＭ、１３ｍＭ、１４ｍＭ、１５ｍＭ、１６ｍＭ、１７ｍＭ、１８ｍＭ、１９ｍＭ、２０ｍＭ、２５ｍＭ、３０ｍＭ、３５ｍＭ、４０ｍＭ、４５ｍＭ、５０ｍＭ、６０ｍＭ、７０ｍＭ、８０ｍＭ、９０ｍＭ、１００ｍＭ、１２０ｍＭ、１４０ｍＭ、または１５０ｍＭである。一部の実施形態では、カンファースルホン酸ナトリウムの濃度は、約２００ｍＭを上回らない、１８０ｍＭを上回らない、１５０ｍＭを上回らない、１２０ｍＭを上回らない、１００ｍＭを上回らない、９０ｍＭを上回らない、８０ｍＭを上回らない、７０ｍＭを上回らない、６０ｍＭを上回らない、または５０ｍＭを上回らない。

【００８０】

一部の実施形態では、ポリソルベート８０（ＰＳ８０）は、約０．０１５％～０．０５％（重量／体積）の濃度で存在する。一部の実施形態では、ＰＳ８０は、少なくとも約０．０１５％、０．０１６％、０．０１７％、０．０１８％、０．０１９％、０．０２％、０．０２１％、０．０２２％、０．０２３％、０．０２４％、０．０２５％、０．０２６％、０．０２７％、０．０２８％、０．０２９％、または０．０３％（重量／体積）の濃度で存在する。一部の実施形態では、ＰＳ８０は、０．０５％を上回らない、０．０４９％を上回らない、０．０４８％を上回らない、０．０４７％を上回らない、０．０４６％を上回らない、０．０４５％を上回らない、０．０４４％を上回らない、０．０４３％を上回らない、０．０４２％を上回らない、０．０４１％を上回らない、０．０４％を上回らない、０．０３９％を上回らない、０．０３８％を上回らない、０．０３７％を上回らない、０．０３６％を上回らない、０．０３５％を上回らない、０．０３４％を上回らない、０．０３３％を上回らない、０．０３２％を上回らない、０．０３１％を上回らない

、０．０３％を上回らない、０．０２９％を上回らない、０．０２８％を上回らない、０．０２７％を上回らない、０．０２６％を上回らない、０．０２５％を上回らない、０．０２４％を上回らない、０．０２３％を上回らない、０．０２２％を上回らない、０．０２１％を上回らない、または０．０２％を上回らない（重量／体積）濃度で存在する。

【００８１】

一部の実施形態では、ポリソルベート２０（ＰＳ２０）は、約０．０１５％～０．０５％（重量／体積）の濃度で存在する。一部の実施形態では、ＰＳ８０は、少なくとも約０．０１５％、０．０１６％、０．０１７％、０．０１８％、０．０１９％、０．０２％、０．０２１％、０．０２２％、０．０２３％、０．０２４％、０．０２５％、０．０２６％、０．０２７％、０．０２８％、０．０２９％、または０．０３％（重量／体積）の濃度で存在する。一部の実施形態では、ＰＳ８０は、０．０５％を上回らない、０．０４９％を上回らない、０．０４８％を上回らない、０．０４７％を上回らない、０．０４６％を上回らない、０．０４５％を上回らない、０．０４４％を上回らない、０．０４３％を上回らない、０．０４２％を上回らない、０．０４１％を上回らない、０．０４％を上回らない、０．０３９％を上回らない、０．０３８％を上回らない、０．０３７％を上回らない、０．０３６％を上回らない、０．０３５％を上回らない、０．０３４％を上回らない、０．０３３％を上回らない、０．０３２％を上回らない、０．０３１％を上回らない、０．０３％を上回らない、０．０２９％を上回らない、０．０２８％を上回らない、０．０２７％を上回らない、０．０２６％を上回らない、０．０２５％を上回らない、０．０２４％を上回らない、０．０２３％を上回らない、０．０２２％を上回らない、０．０２１％を上回らない、または０．０２％を上回らない（重量／体積）濃度で存在する。

【００８２】

一部の実施形態では、ヒドロキシメチルセルロース（ＨＰＭＣ）は、約１％～１０％（重量／体積）の濃度で存在する。一部の実施形態では、ＨＰＭＣの濃度は、少なくとも約１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、または９％（重量／体積）である。一部の実施形態では、ＨＰＭＣの濃度は、約１０％を上回らない、９％を上回らない、８％を上回らない、７％を上回らない、６％を上回らない、５％を上回らない、４％を上回らない、または３％を上回らない（重量／体積）。

【００８３】

一部の実施形態では、ＨＳＡ（ヒト血清アルブミン）またはＢＳＡ（ウシ血清アルブミン）は、約５～５０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、アルブミンの濃度は、少なくとも約５ｍｇ／ｍＬ、６ｍｇ／ｍＬ、７ｍｇ／ｍＬ、８ｍｇ／ｍＬ、９ｍｇ／ｍＬ、１０ｍｇ／ｍＬ、１１ｍｇ／ｍＬ、１２ｍｇ／ｍＬ、１３ｍｇ／ｍＬ、１４ｍｇ／ｍＬ、１５ｍｇ／ｍＬ、１６ｍｇ／ｍＬ、１７ｍｇ／ｍＬ、１８ｍｇ／ｍＬ、１９ｍｇ／ｍＬ、２０ｍｇ／ｍＬ、２５ｍｇ／ｍＬ、３０ｍｇ／ｍＬ、３５ｍｇ／ｍＬ、４０ｍｇ／ｍＬ、または４５ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、アルブミンの濃度は、約１００ｍｇ／ｍＬを上回らない、９０ｍｇ／ｍＬを上回らない、８０ｍｇ／ｍＬを上回らない、７０ｍｇ／ｍＬを上回らない、６０ｍｇ／ｍＬを上回らない、５０ｍｇ／ｍＬを上回らない、４５ｍｇ／ｍＬを上回らない、４０ｍｇ／ｍＬを上回らない、３５ｍｇ／ｍＬを上回らない、３０ｍｇ／ｍＬを上回らない、２９ｍｇ／ｍＬを上回らない、２８ｍｇ／ｍＬを上回らない、２７ｍｇ／ｍＬを上回らない、２６ｍｇ／ｍＬを上回らない、２５ｍｇ／ｍＬを上回らない、２４ｍｇ／ｍＬを上回らない、２３ｍｇ／ｍＬを上回らない、２２ｍｇ／ｍＬを上回らない、２１ｍｇ／ｍＬを上回らない、２０ｍｇ／ｍＬを上回らない、１９ｍｇ／ｍＬを上回らない、１８ｍｇ／ｍＬを上回らない、１７ｍｇ／ｍＬを上回らない、１６ｍｇ／ｍＬを上回らない、または１５ｍｇ／ｍＬを上回らない。一部の実施形態では、アルブミンの濃度は、約５～４０ｍｇ／ｍＬ、５～３５ｍｇ／ｍＬ、５～３０ｍｇ／ｍＬ、５～２５ｍｇ／ｍＬ、５～２０ｍｇ／ｍＬ、１０～５０ｍｇ／ｍＬ、１０～４５ｍｇ／ｍＬ、１０～４０ｍｇ／ｍＬ、１０～３５ｍｇ／ｍＬ、１０～３０ｍｇ／ｍＬ、１０～２５ｍｇ／ｍＬ、１０～２０ｍｇ／ｍＬ、１５～５０ｍｇ／ｍＬ、１５～４５ｍｇ／ｍＬ、１５～４０ｍｇ／ｍＬ、１５～３５ｍｇ／ｍＬ、１５～３０ｍｇ／ｍＬ、１５～２

５ｍｇ／ｍＬ、１５～２０ｍｇ／ｍＬ、２０～５０ｍｇ／ｍＬ、２０～４５ｍｇ／ｍＬ、２０～４０ｍｇ／ｍＬ、２０～３５ｍｇ／ｍＬ、２０～３０ｍｇ／ｍＬ、または２０～２５ｍｇ／ｍＬである。

【００８４】

一部の実施形態では、組成物は、５～８のｐＨを有する。一部の実施形態では、ｐＨは、５を下回らない、５．４を下回らない、５．５を下回らない、５．６を下回らない、５．８を下回らない、５．９を下回らない、６を下回らない、６．１を下回らない、６．４を下回らない、６．５を下回らない、６．６を下回らない、６．８を下回らない、６．９を下回らない、７を下回らない、７．１を下回らない、７．２を下回らない、７．４を下回らない、７．５を下回らない、７．６を下回らない、７．８を下回らない、または７．９を下回らない。一部の実施形態では、ｐＨは、８を上回らない、７．９を上回らない、７．８を上回らない、７．６を上回らない、７．５を上回らない、７．４を上回らない、７．２を上回らない、７．１を上回らない、７を上回らない、６．９を上回らない、６．８を上回らない、６．６を上回らない、６．５を上回らない、６．４を上回らない、６．３を上回らない、６．２を上回らない、６．１５を上回らない、６．１を上回らない、６．０５を上回らない、６を上回らない、５．９５を上回らない、５．９を上回らない、５．８５を上回らない、または５．８を上回らない。

【００８５】

一部の実施形態では、製剤は、表３に示される組合せを含む。

表3．製剤中の賦形剤の例示的な組合せ

【表３】

組合せ	注記/代表的な濃度(例示目的)
NaCl/アルギニン	150 mM/50mM
NaCl/$MgCl_2$	150 mM/10 mM
NaCl/$MgCl_2$/アルギニン	150 mM/10 mM/50 mM
スクロース/アルギニン	10%/50 mM
スクロース/$MgCl_2$	10%/10 mM
スクロース/$MgCl_2$/アルギニン	10%/10 mM/50 mM
スクロース/NaCl/アルギニン	5%/75 mM/50 mM
スクロース/NaCl/$MgCl_2$	5%/75 mM/10 mM
スクロース/NaCl/アルギニン/$MgCl_2$	5%/75 mM/50 mM/10 mM
NaCl/リシン	150 mM/50 mM
NaCl/$MgCl_2$/リシン	150 mM/10 mM/50 mM
スクロース/リシン	10%/50 mM
スクロース/$MgCl_2$/リシン	10%/10 mM/50 mM
スクロース/NaCl/リシン	5%/75 mM/50 mM
スクロース/NaCl/リシン/$MgCl_2$	5%/75 mM/50 mM/10 mM
ヒスチジン/NaCl/アルギニン	10 mM/75 mM/50 mM
ヒスチジン/アルギニン	80 mM/50 mM
ヒスチジン/NaCl/リシン	10 mM/75 mM/50 mM
ヒスチジン/リシン	80 mM/50 mM
スクロース/ヒスチジン/アルギニン	3%/50 mM/50 mM
マンニトール/スクロース/ヒスチジン/アルギニン	5%/1%/50 mM/50 mM
マンニトール/スクロース/ヒスチジン/アルギニン/PS20	5%/1%/50 mM/50 mM/0.01%
コハク酸塩/スクロース/マンニトール/アルギニン	50 mM/3%/5%/50 mM
ヒスチジン/スクロース/マンニトール/アルギニン	50 mM/3%/5%/50 mM
MOPS/スクロース/アルギニン	50 mM/3%/50 mM
Tris/スクロース/マンニトール/アルギニン	50 mM/3%//5%/50 mM
リン酸ナトリウム/スクロース/マンニトール/アルギニン	50 mM/3%/5%/50 mM
スクロース/ヒスチジン/アルギニン	1%/50 mM/50 mM
スクロース/ヒスチジン/アルギニン/マンニトール	1%/50 mM/50 mM/5%
スクロース/ヒスチジン/アルギニン/グリシン	1%/50 mM/50 mM/2%
トレハロース/ヒスチジン/アルギニン/マンニトール	3%/50 mM/50　mM/5%
スクロース/ヒスチジン/アルギニン/PS20	6%/100 mM/100 mM/0.01%
リン酸ナトリウム/スクロース/マンニトール	5 mM/3%/5%

【００８６】

一部の実施形態では、水性製剤は、少なくとも約８０ｍｇ／ｍＬ、９０ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ、１１０ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ、１３０ｍｇ／ｍＬ、１４０ｍｇ／ｍＬ、１５０ｍｇ／ｍＬ、１６０ｍｇ／ｍＬ、１７０ｍｇ／ｍＬ、１８０ｍｇ／ｍＬ、１９０ｍｇ／ｍＬ、２００ｍｇ／ｍＬ、２１０ｍｇ／ｍＬ、２２０ｍｇ／ｍＬ、２３０ｍｇ／ｍＬ、２４０ｍｇ／ｍＬ、またはさらには２５０ｍｇ／ｍＬの濃度のエマクツズマブを含む。一部の実施形態では、濃度は、約５００ｍｇ／ｍＬを上回らない、４００ｍｇ／ｍＬを上回らない、または３００ｍｇ／ｍＬを上回らない。

【００８７】

一部の実施形態では、水性製剤は、少なくとも約８０ｍｇ／ｍＬ、９０ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ、１１０ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ、１３０ｍｇ／ｍＬ、１４０ｍｇ／ｍＬ、１５０ｍｇ／ｍＬ、１６０ｍｇ／ｍＬ、１７０ｍｇ／ｍＬ、１８０ｍｇ／ｍＬ、１９０ｍｇ／ｍＬ、２００ｍｇ／ｍＬ、２１０ｍｇ／ｍＬ、２２０ｍｇ／ｍＬ、２３０ｍｇ／ｍＬ、２４０ｍｇ／ｍＬ、またはさらには２５０ｍｇ／ｍＬの濃度のラクノツズマブを含む。一部の実施形態では、濃度は、約５００ｍｇ／ｍＬを上回らない、４００ｍｇ／

ｍＬを上回らない、または３００ｍｇ／ｍＬを上回らない。

【００８８】

一部の実施形態では、水性製剤は、少なくとも約８０ｍｇ／ｍＬ、９０ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ、１１０ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ、１３０ｍｇ／ｍＬ、１４０ｍｇ／ｍＬ、１５０ｍｇ／ｍＬ、１６０ｍｇ／ｍＬ、１７０ｍｇ／ｍＬ、１８０ｍｇ／ｍＬ、１９０ｍｇ／ｍＬ、２００ｍｇ／ｍＬ、２１０ｍｇ／ｍＬ、２２０ｍｇ／ｍＬ、２３０ｍｇ／ｍＬ、２４０ｍｇ／ｍＬ、またはさらには２５０ｍｇ／ｍＬの濃度のＡＭ００１を含む。一部の実施形態では、濃度は、約５００ｍｇ／ｍＬを上回らない、４００ｍｇ／ｍＬを上回らない、または３００ｍｇ／ｍＬを上回らない。

【００８９】

一部の実施形態では、水性製剤は、少なくとも約８０ｍｇ／ｍＬ、９０ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ、１１０ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ、１３０ｍｇ／ｍＬ、１４０ｍｇ／ｍＬ、１５０ｍｇ／ｍＬ、１６０ｍｇ／ｍＬ、１７０ｍｇ／ｍＬ、１８０ｍｇ／ｍＬ、１９０ｍｇ／ｍＬ、２００ｍｇ／ｍＬ、２１０ｍｇ／ｍＬ、２２０ｍｇ／ｍＬ、２３０ｍｇ／ｍＬ、２４０ｍｇ／ｍＬ、またはさらには２５０ｍｇ／ｍＬの濃度のアキサチリマブを含む。一部の実施形態では、濃度は、約５００ｍｇ／ｍＬを上回らない、４００ｍｇ／ｍＬを上回らない、または３００ｍｇ／ｍＬを上回らない。

【００９０】

一部の実施形態では、水性製剤は、少なくとも約８０ｍｇ／ｍＬ、９０ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ、１１０ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ、１３０ｍｇ／ｍＬ、１４０ｍｇ／ｍＬ、１５０ｍｇ／ｍＬ、１６０ｍｇ／ｍＬ、１７０ｍｇ／ｍＬ、１８０ｍｇ／ｍＬ、１９０ｍｇ／ｍＬ、２００ｍｇ／ｍＬ、２１０ｍｇ／ｍＬ、２２０ｍｇ／ｍＬ、２３０ｍｇ／ｍＬ、２４０ｍｇ／ｍＬ、またはさらには２５０ｍｇ／ｍＬの濃度のカビラリズマブを含む。一部の実施形態では、濃度は、約５００ｍｇ／ｍＬを上回らない、４００ｍｇ／ｍＬを上回らない、または３００ｍｇ／ｍＬを上回らない。

【００９１】

一部の実施形態では、水性製剤は、少なくとも約８０ｍｇ／ｍＬ、９０ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ、１１０ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ、１３０ｍｇ／ｍＬ、１４０ｍｇ／ｍＬ、１５０ｍｇ／ｍＬ、１６０ｍｇ／ｍＬ、１７０ｍｇ／ｍＬ、１８０ｍｇ／ｍＬ、１９０ｍｇ／ｍＬ、２００ｍｇ／ｍＬ、２１０ｍｇ／ｍＬ、２２０ｍｇ／ｍＬ、２３０ｍｇ／ｍＬ、２４０ｍｇ／ｍＬ、またはさらには２５０ｍｇ／ｍＬの濃度のＰＤ－０３６０３２４を含む。一部の実施形態では、濃度は、約５００ｍｇ／ｍＬを上回らない、４００ｍｇ／ｍＬを上回らない、または３００ｍｇ／ｍＬを上回らない。

【００９２】

以下の表４は、ＡＭ００１のいくつかの製剤を例示し、これらは、他の開示される抗体に使用することもできる。

表４．例示的な製剤

【表４－１】

製剤例 1:

成分	量(mg/mL)	範囲
MAB (例えば、AM001)	150	140～210
クエン酸一水和物	4.1	3～5
ヒスチジン	8.1	6～10
pH を調節するための IN 水酸化ナトリウム	pH を 5.0 に調節するために 1N	4.8～5.2
アルギニン	10.2	8～12
注射用水 USP	適量	適量

製剤例 2:

成分	量(mg/mL)	範囲
MAB (例えば、AM001)	140	120～210
クエン酸一水和物	4.1	3～5
ヒスチジン	16.72	10～20
pH を調節するための IN 水酸化ナトリウム	pH を 5.0 に調節するために 1N	4.8～5.2
アルギニン	10.2	8～12
注射用水 USP	適量	適量

製剤例 3:

成分	量(mg/mL)	範囲
MAB (例えば、AM001)	150	140～210
酢酸	3.71	3～5
ヒスチジン	8.1	6～10
pH を調節するための IN 水酸化ナトリウム	pH を 5.0 に調節するために 1N	4.8～5.2
アルギニン	10.2	8～12
ポリソルベート 20	2.28	1～5
注射用水 USP	適量	適量

製剤例 4:

成分	量(mg/mL)	範囲
MAB (例えば、AM001)	150	140～210
L ヒスチジン HCL	9.7	5～15
L-ヒスチジン	8.1	6～10
pH を調節するための IN 水酸化ナトリウム	pH を 5.0 に調節するために 1N	4.8～5.2
アルギニン	10.2	8～12
ポリソルベート 20	2.28	1～5
注射用水 USP	適量	適量

製剤例 5:

成分	量(mg/mL)	範囲
MAB (例えば、AM001)	175	140～210
L ヒスチジン HCL 一水和物	3.93	3～5
L-ヒスチジン	8.1	6～10
pH を調節するための IN 水酸化ナトリウム	pH を 5.0 に調節するために 1N	4.8～5.2
アルギニン	10.2	8～12
ポリソルベート 80	0.5	0.2～1
スクロース	9.1	7～12
注射用水 USP	適量	適量

【表４－２】

製剤例 6:

成分	量(mg/mL)	範囲
MAB (例えば、AM001)	150	140～210
L ヒスチジン HCL	9.7	7～13
プロリン	16	12～20
pH を調節するための IN 水酸化ナトリウム	pH を 5.0 に調節するために 1N	4.8～5.2
グルタミン酸	6.5	5～8
ポリソルベート 20	2.28	1～5
注射用水 USP	適量	適量

製剤例 7:

成分	量(mg/mL)	範囲
MAB (例えば、AM001)	160	140～210
L ヒスチジン HCL	9.7	7～13
L-ヒスチジン	3.1	1～5
pH を調節するための IN 水酸化ナトリウム	pH を 5.0 に調節するために 1N	4.8～5.2
アルギニン	26.2	20～35
Poloxamer 188	0.5	0.2～0.8
L-アスパラギン酸	pH を pH5 に調節	pH 調節
注射用水 USP	適量	適量

製剤例 8:

成分	量(mg/mL)	範囲
MAB (例えば、AM001)	180	140～210
L ヒスチジン HCL	9.7	7～13
L-ヒスチジン	8.1	6～10
pH を調節するための IN 水酸化ナトリウム	pH を 5.0 に調節するために 1N	4.8～5.2
グリシン	10.2	8～12
ポリソルベート 80	4.2	2～6
注射用水 USP	適量	適量

製剤例 9:

成分	量(mg/mL)	範囲
MAB (例えば、AM001)	150	140～210
α-α-トレハロース	397	200～600
L-ヒスチジン	7.5	6～9
L-ヒスチジン HCL 一水和物	50.5	30～80
スクロース	90	6～12
ポリソルベート 20	1.8	0.5～3
L メチオニン	22.4	10～30
注射用水 USP	適量	適量

製剤例 10:

成分	量(mg/mL)	範囲
MAB (例えば、AM001)	150	140～210
α-α-トレハロース	290	200～400
マンニトール	210	150～280
L-アルギニン	25	10～40
酢酸	3.7	2～5
ポリソルベート 20	8	6～10
1N 水酸化ナトリウム	pH を 5 に調節	pH を 4.8～5.2 に調節
注射用水 USP	適量	適量

【表４－３】

製剤例 11:

成分	量(mg/mL)	範囲
MAB (例えば、AM001)	160	140～210
α-α-トレハロース	397	200～600
L-ヒスチジン	15.5	10～20
L-ヒスチジン HCL 一水和物	40.5	430～50
アルギニン	59	40～80
ポリソルベート 20	0.6	0.2～1
注射用水 USP	適量	適量

製剤例 12:

成分	量(mg/mL)	範囲
MAB (例えば、AM001)	150	140～210
リン酸水素二ナトリウム	5.3	3～8
クエン酸一水和物	7.5	5～10
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.5	0.5～4
スクロース	90	60～120
ポリソルベート 80	0.1	0.5～2
塩化ナトリウム	53	40～70
注射用水 USP	適量	適量

製剤例 13:

成分	量(mg/mL)	範囲
MAB (例えば、AM001)	70	50～150
スクロース	90	60～120
ポリソルベート 20	0.04	0.01～0.1
酢酸	10mM	5～20 mM
IN 水酸化ナトリウム	pH4.9～5.5 に調節	pH4.9～5.5 に調節
注射用水 USP	適量	適量

【００９３】

また、一部の実施形態では、本明細書に開示される水溶液を凍結乾燥させることによって調製することができる凍結乾燥組成物も、提供される。一部の実施形態では、凍結乾燥組成物を、水などの溶媒中に溶解させることによって調製することができる溶液もまた、提供される。

【００９４】

ＩＩＩ．製剤を使用する方法

開示される製剤／組成物を使用する方法もまた、提供される。一部の実施形態では、方法は、ＣＳＦ１／ＣＳＦ１Ｒ阻害により好適に処置することができるＴＧＣＴまたは他の腫瘍（例えば、黒色腫、神経膠芽腫、白血病、および先天性毳毛性多毛症（ＣＨＬ））を有する患者を処置するためのものである。

【００９５】

本開示は、局所投与によって、慢性疾患、例えば、腱鞘巨細胞腫（ＴＧＣＴ）、色素性絨毛性結節性滑膜炎（ＰＶＮＳ）、および関節リウマチ（ＲＡ）を処置するための医薬組成物、ならびに組成物を調製および使用するための方法に関する。

【００９６】

腱鞘巨細胞腫（ＴＧＣＴ）は、免疫細胞、特に、マクロファージの動員を引き起こす滑膜に由来する新生物であり、腫瘤の形成をもたらす。これらの腫瘍は、それらの成長パターン（限局性またはびまん性）および部位（関節内または関節外）によって分類されることが多い。例えば、Giustini et al., Clinical Sarcoma Research, 2018 (8):14

を参照されたい。

【００９７】

限局性ＴＧＣＴは、明確な結節によって特徴付けられる。任意の場所が可能であるが、限局性形態は、主として、指関節および手首（症例の８５％）に関与し、足および足首、膝、股関節部、または他の関節位置はより稀である。びまん性形態は、主として、大きな関節、膝、股関節部、足首、および肘に関与する。限局性形態は、体系的に良性であり、びまん性形態は、より攻撃的かつ破壊的であり、例外的に悪性要素を含む場合がある。

【００９８】

びまん性ＴＧＣＴ（Ｄ－ＴＧＣＴ）としても公知である色素性絨毛性結節性滑膜炎（ＰＶＮＳ）は、一般的に股関節部または膝において、またその周囲において生じる、滑膜におけるびまん性増殖によって特徴付けられる。限局性およびびまん性の疾患は、身体全体で関節内に生じ得る。ＰＶＮＳはまた、関節外でも生じ得、希少な状況では、隣接するリンパ節および肺に転移し得る。

【００９９】

ＴＧＣＴの現在の処置選択肢は限られており、外科手術および放射線療法が挙げられる。外科手術は、ＴＧＣＴ／ＰＶＮＳを有する患者の選択処置であることが多い。限局性ＴＧＣＴ／ＰＶＮＳは、辺縁部切除によって管理される。再発は、患者の８～２０％で生じ、再切除によって管理される。びまん性ＴＧＣＴ／ＰＶＮＳは、再発する傾向がより高く（３３～５０％）、はるかにより攻撃的な臨床過程を有する。患者は、症状を有することが多く、生涯の間で複数回の外科手技を必要とする。一部の場合には、関節を置き換える必要がある場合がある。例えば、Palmerini et al., Expert opinion on Orphan Drugs, 2018 (6)12:753-7を参照されたい。本明細書に開示される製剤は、ＴＧＣＴを処置するのに好適である。

【０１００】

一部の実施形態では、組成物は、皮下投与される。一部の実施形態では、組成物は、筋肉内または硝子体内投与される。一部の実施形態では、組成物は、静脈内投与される。一部の実施形態では、組成物は、関節内投与される。

【０１０１】

一部の実施形態では、投与は、疾患（例えば、ＴＧＣＴ）の部位に局所的であるか、またはその近傍である。一部の実施形態では、投与は、腫瘍内であるか、または腫瘍の近傍の部位である。

【０１０２】

一部の実施形態では、ＴＧＣＴは、手におけるものである。一部の実施形態では、ＴＧＣＴは、膝におけるものである。一部の実施形態では、ＴＧＣＴは、指関節におけるものである。一部の実施形態では、ＴＧＣＴは、手首におけるものである。一部の実施形態では、ＴＧＣＴは、足におけるものである。一部の実施形態では、ＴＧＣＴは、股関節部におけるものである。一部の実施形態では、ＴＧＣＴは、肘におけるものである。一部の実施形態では、ＴＧＣＴは、足首におけるものである。

【０１０３】

本開示の組成物によって好適に処置することができる疾患の別のタイプは、特発性肺線維症（ＩＰＦ）である。特発性肺線維症（ＩＰＦ）は、肺における肺胞嚢または肺胞の周囲の組織に罹患する重篤な慢性疾患である。この状態は、その肺組織が、未知の理由で厚くかつ硬くなると生じる。時間とともに、これらの変化が、線維症と称される肺において恒久的な瘢痕化を引き起こし得、これが呼吸を進行的に困難にする。

【０１０４】

一部の実施形態では、組成物は、皮下投与される。一部の実施形態では、組成物は、筋肉内または硝子体内投与される。一部の実施形態では、組成物は、静脈内投与される。

【０１０５】

本開示の組成物によって好適に処置することができる疾患のさらに別のタイプは、多発性嚢胞腎（ＰＫＤ）である。ＰＫＤは、両側管状嚢胞の発生および間質性線維症の発生に

よって特徴付けられる、腎臓のもっとも一般的な遺伝性障害である。ＰＫＤは、先天性肝腎線維嚢胞症の群に属する常染色体劣性多発性嚢胞腎（ＡＲＰＫＤ）、および常染色体優性多発性嚢胞腎（ＡＤＰＫＤ）の２つの別個の遺伝子実体を指す。ＡＲＰＫＤは、子宮内または出生時に診断されることが一般的な希少な二臓器疾患であり、１：２０，０００生児出生の頻度で生じる。

【０１０６】

一部の実施形態では、組成物は、皮下投与される。一部の実施形態では、組成物は、筋肉内または硝子体内投与される。一部の実施形態では、組成物は、静脈内投与される。

【０１０７】

本開示の組成物によって好適に処置することができる疾患のなおも別のクラスは、眼疾患である。一部の実施形態では、投与は、眼または近傍組織への局部、眼、または局所注射である

【０１０８】

一部の実施形態では、本明細書に記載される製剤は、治療有効量の治療剤を提供するのに十分な量で提供される。一部の実施形態では、投与は、およそで、１ヶ月に１回である。一部の実施形態では、投与（例えば、皮下注射）は、およそで、１週間に１回である。一部の実施形態では、投与は、およそで、５日ごと、または４日ごと、３日ごと、２日ごと、または１日に、１回である。

【実施例】

【０１０９】

本開示は、純粋に本開示の例示であることが意図される以下の実施例を参照することによってさらに理解される。本開示は、本開示の単一の態様の例示として意図されるに過ぎない例示される実施形態によって範囲が制限されるものではない。機能的に同等であるいずれの方法も、本開示の範囲内である。本明細書に記載されるものに加えて、本開示の様々な改変形態が、前述の説明および添付の図面から当業者には明らかとなろう。そのような改変形態は、添付の特許請求の範囲に含まれる。

【０１１０】

（実施例１）

ＡＭ００１のｉｎ　ｖｉｖｏ曝露

この実施例では、皮下投与後の抗ＣＳＦ１Ｒ抗体ＡＭ００１の血清濃度を測定した。測定値を用いて、望ましい投薬スケジュールを推定した。

【０１１１】

単回用量のＡＭ００１（７０ｍｇ／ｍＬ）を、皮下（ｓ．ｃ．）注射によってカニクイザルに投与した（１０ｍｇ／Ｋｇ×３匹のサル）。投与後毎日、抗体の血清濃度を測定した。データを、図１にプロットし、ＰＫパラメーターを、以下の表にまとめる。

【表５】

PK パラメーター	10 mg/Kg S.C. 平均	10 mg/Kg S.C. SD
C_{max} (μg/mL)	82.5	27.5
T_{max} (日)	1.8	1
AUC_{last} (μg* 日 /mL)	495	113

【０１１２】

絶対バイオアベイラビリティは、およそ６２％であった。興味深いことに、１．２５日のメジアンＴｍａｘは、ヒトまたはサルにおいてヒトモノクローナル抗体で一般的に観察されるものよりも顕著に短い（JT Ryman & B Meibohm, Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies,CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017 6(9): 576-588、KW Walker et al.,Pharmacokinetic comparison of a diverse panel of non-targeting human antibodiesas matched IgG1 and IgG2 isotypes in rodents and non-human primates, PLoS ONE2019, 14(5): e0217061）。

【０１１３】

データを、ヒト（７０Ｋｇ）における３ｍｇ／Ｋｇでの週ごとの皮下投薬の投影された血清濃度：時間プロファイルに外挿し、これにより、様々な可能性のある適応症、例えば、ＴＧＣＴに有効な曝露が得られるはずである（図２）。

【０１１４】

必要とされる用量（すなわち、２１０ｍｇ）を、皮下に一度に投与する必要がある場合、１．５ｍＬを上回らない量を注射することができると想定し、最小薬物濃度は、１４０ｍｇ／ｍＬとなるはずである。１ｍＬしか注射できない場合、最小薬物濃度は、２１０ｍｇ／ｍＬとなるはずである。１日２回の皮下注射については、１回当たり１ｍＬとし、最小濃度は、１０５ｍｇ／ｍＬとなるはずである。

【０１１５】

（実施例２）

ＡＭ００１の製剤開発のための試料調製

この実施例では、複数の設計されたＡＭ００１の高濃度製剤を、それらの物理的安定性、化学的安定性、および粘度に関して試験した。安定性がより高く、粘度がより低いことが、最終的な高濃度製剤に所望される。

【０１１６】

試料調製

原薬（ＤＳ）ＡＭ００１のストック溶液を、１０ｍＭの酢酸塩（ｐＨ５．２）、９％（重量／体積）のスクロース、および０．００４％（重量／体積）のＰＳ　２０中の７０ｍｇ／ｍＬのＡＭ００１として提供した。

【０１１７】

ＴＦＦによるＤＳ（ＡＭ００１）の透析濾過および濃縮

透析の前にＤＳの透析濾過および濃縮の両方を行うために、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｃｏｇｅｎｔ　μＳｃａｌｅシステムを使用して、接線流濾過（ＴＦＦ）を行った。透析濾過を行う前に、ＤＳを、室温まであたため、２０ｍＭのヒスチジン（ｐＨ５．３）緩衝液で約３５ｍｇ／ｍＬに希釈した。ヒスチジン緩衝液は、ｐＨ５．１～５．５で行ったパイロットスクリーニング研究で試験したいくつかの他の緩衝液（酢酸緩衝液およびクエン酸緩衝液）と比べてＡＭ００１の粘度を低減させることが見出されたため、これをこのステップに使用した。

【０１１８】

希釈したＤＳを、３０％のポンプ速度、３０％の撹拌速度（保持液について）、および約１５ｐｓｉの膜間圧力（ＴＭＰ）を使用して、５透析濾過容量（diavolume）の２０ｍＭヒスチジン（ｐＨ５．３）緩衝液で透析濾過した。透析濾過に続いて、材料を、約１６０ｍｇ／ｍＬまで濃縮し、次いで、５％のポンプ速度を使用して、ＴＦＦシステムから（１２０ｍＬのポリカーボネートボトルに）回収した。溶液を、次いで、１５ｍＬの遠心分離スピン濃縮機にロードし、約１７０ｍｇ／ｍＬに濃縮されるまで、４０００×ｇ（２０℃）で２０分間隔でスピンさせた。

【０１１９】

透析手順

Ｓｌｉｄｅ－Ａ－Ｌｙｚｅｒ　Ｍｉｎｉ　Ｄｉａｌｙｓｉｓデバイス（２０ｋＤ　ＭＷＣＯ、２ｍＬの容量）を使用して、濃縮し透析濾過したＤＳ（約１７０ｍｇ／ｍＬ）を、製剤プラセボ（すなわち、緩衝液および張度改変剤／安定化剤）に対して透析することによって、製剤を調製した。それぞれの製剤（バルク材料）を、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｍｉｌｌｅｘ－ＧＶシリンジフィルター（０．２２μｍ）を使用して滅菌濾過した。濾過後に、製剤を、０．５ｍＬで１ｍＬのタイプ１ガラスバイアルに分注し、ストッパーを付け（１３ｍｍのゴム製ストッパー）、圧着アルミニウムキャップで封止した。滅菌濾過および分注は、事前に滅菌されている材料（すなわち、バイアル、ストッパーなど）を使用して、バイオセーフティキャビネットで行った。

【０１２０】

タンパク質濃度を、ＳｏｌｏＶＰＥ機器（Ｃ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，　Ｉｎｃ．

、Ｂｒｉｄｇｅｗａｔｅｒ、ＮＪ）を使用して決定した。濃度は、１．５８ｍＬ／（ｍｇ＊ｃｍ）の吸光率を使用して、２８０ｎｍでの吸光度から計算した。２８０ｎｍでの吸光度測定値は、３２０および３５０ｎｍ補正を利用することによって散乱について補正した。

【０１２１】

（実施例３）

ｐＨ、緩衝液種、および粘度改変賦形剤の初回調査

この実施例では、ＡＭ００１の安定性を、ｐＨ、緩衝液種、および粘度改変賦形剤の関数として調査した。

【０１２２】

試験したｐＨ範囲は、４．５～６．５であった。評価は、４０℃で１週間、２５℃で２週間、５℃で４週間の保管後に行った。それぞれの試料（表Ａ１）を、物理的安定性についてはサイズ排除クロマトグラフィーを使用し、化学的安定性についてはカチオン交換クロマトグラフィーを使用して評価した。それぞれの試料を、ゼロ時点で粘度について調べた。目視評価を、すべての時点で行った。

表A1.試験した製剤試料の一覧(F1～F17)

【表Ａ１－１】

番号	タンパク質 (mg/mL)	pH	酢酸塩 (mM)	コハク酸塩 (mM)	クエン酸塩 (mM)	ヒスチジン (mM)	NaCl (mM)	ソルビトール (mM)
F1	150	4.5	10	0	0	0	150	0
F2	150	4.5	0	20	0	0	0	175
F3	150	5	20	0	0	0	120	0
F4	150	5	0	10	0	0	100	0
F5	150	5	0	0	0	20	50	0
F6	150	5	0	0	20	0	0	175
F7	150	5	0	0	20	0	100	0
F8	150	5.5	20	0	0	0	0	175
F9	150	5.5	0	0	0	40	50	175
F10	150	5.5	0	0	0	20	0	0
F11	150	5.5	0	0	0	20	0	0
F12	150	5.5	0	20	0	0	150	0
F13	150	5.5	10	0	0	0	0	0
F14	150	6	0	0	0	20	0	0
F15	150	6	0	0	20	0	150	0
F16	150	6.5	0	0	0	20	150	0
F17	70	5.2	10	0	0	0	0	0

番号	Arg*HCl (mM)	Lys*HCl (mM)	Arg*Glu (mM)	プロリン (mM)	スクロース (mM)	PS20 (重量/体積%)
F1	0	0	0	0	0	0.009
F2	50	0	0	0	0	0.009
F3	25	0	0	0	0	0.009
F4	0	50	0	0	0	0.009
F5	0	0	0	175	0	0.009
F6	0	0	50	0	0	0.009
F7	50	0	0	0	0	0.009

【表Ａ１－２】

F8	0	50	0	0	0	0.009
F9	0	0	0	0	0	0.009
F10	150	0	0	0	0	0.009
F11	0	0	0	270	0	0.009
F12	0	0	0	0	0	0.009
F13	0	0	0	0	260	0.009
F14	0	0	150	0	0	0.009
F15	0	0	0	0	0	0.009
F16	0	0	0	0	0	0.009
F17	0	0	0	0	260	0.004

*Ｆ１７は、ストック溶液である。

【０１２３】

目視観察

乳光が、ほとんどの製剤において明らかであり、賦形剤タイプおよび濃度によって影響を受けた。ＮａＣｌを用いた製剤は、乳光が最も高かった。１５０ｍＭのＡｒｇ＊ＨＣｌ（Ｆ１０）およびＡｒｇ／Ｇｌｕ（Ｆ１４）を用いた製剤は、ある程度の乳光を有したが、ＮａＣｌを用いた製剤よりもはるかに目立たなかった。高いパーセンテージのポリオール、スクロース、またはプロリンを用いた製剤は、もっとも低い乳光を有した。所与の製剤における乳光は、Ｆ１４など、保管安定性の減少に必ずしも対応しないことに留意されたい。

【０１２４】

安定性試料について、４０℃で１週間または２５℃で２週間の保管後に外観に明らかな変化はみられなかった（ゼロ時点と比べて）。肉眼で見えるタンパク質粒子の存在は、これらの保管安定性試料において容易に明らかというわけではなかった。しかしながら、Ｆ３およびＦ７は、５℃で４週間の保管後に、相分離の兆候を示した。５℃でのすべての他の試料は、それらのゼロ時点の対応物と同等の外観を有した。

【０１２５】

粘度評価

粘度評価の結果を、表Ａ２～Ａ３に提示する。

表A2.(25℃における)pH、濃度、および粘度

【表Ａ２－１】

試料	pH	濃度 (mg/mL)	粘度 (cP)
F1	4.71	149.1	19.362
F2	4.59	151.1	12.806
F3	4.88	151.7	15.366
F4	4.98	149.8	17.356
F5	5.13	151.3	14.253
F6	4.96	151.2	14.822

【表Ａ２－２】

F7	4.91	146.6	11.385
F8	5.31	151.3	18.652
F9	5.47	150.2	11.791
F10	5.35	151.7	8.591
F11	5.46	149.12	15.513
F12	5.32	152.7	15.993
F13	5.27	149.7	35.383
F14	5.81	153.1	8.961
F15	5.72	152	13.882
F16	6.31	152.96	10.58
F17	5.2	68	3.5

表A3．(25℃における)粘度:昇順に列挙

【表Ａ３】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	粘度(cP)
F10	5.35	152	ヒスチジン/Arg*HCl	8.6
F14	5.81	153	ヒスチジン/Arg*Glu	9.0
F16	6.31	153	ヒスチジン/NaCl	10.6
F7	4.91	147	クエン酸塩/NaCl/Arg*HCl	11.4
F9	5.47	150	ヒスチジン/NaCl/ソルビトール	11.8
F2	4.59	151	コハク酸塩/ソルビトール/Arg*HCl	12.8
F15	5.72	152	クエン酸塩/NaCl	13.9
F5	5.13	151	ヒスチジン/NaCl/プロリン	14.3
F6	4.96	151	クエン酸塩/ソルビトール/Arg*Glu	14.8
F3	4.88	152	酢酸塩/NaCl/Arg*HCl	15.4
F11	5.46	149	ヒスチジン/プロリン	15.5
F12	5.32	153	コハク酸塩/NaCl	16.0
F4	4.98	150	コハク酸塩/NaCl/Lys*HCl	17.4
F8	5.31	151	酢酸塩/ソルビトール/Lys*HCl	18.7
F1	4.71	149	酢酸塩/NaCl	19.4
F13	5.27	150	酢酸塩/スクロース	35.4

【０１２６】

データは、Ａｒｇ＊ＨＣｌ、Ａｒｇ＊Ｇｌｕ、およびＮａＣｌを製剤に含めることが、すべて、粘度を低下させるのに有効であったことを示す。ヒスチジンもまた、同様に粘度を低下させるのに有効であった。酢酸塩を緩衝液として使用することは、しかしながら、高い粘度をもたらし、ポリオール、スクロース、およびプロリンはすべて、粘度を増加させた。粘度に対するｐＨの影響は、容易に明らかというわけではなかった。

【０１２７】

サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）：４０℃で１週間

ＳＥＣを使用して、試験試料について、単量体の減少、ならびに凝集体および／または高分子量（ＨＭＷ）種の形成を測定した。結果を、表Ａ４～Ａ６に示す。

表A4．ゼロ時点と比べた40℃で1週間の時点の試料の単量体含量(面積%)の減少:昇順で列挙

【表Ａ４】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δ単量体%
F17	5.17	68	酢酸塩/スクロース	-0.19
F14	5.81	153	ヒスチジン/Arg*Glu	-0.20
F11	5.46	149	ヒスチジン/プロリン	-0.27
F9	5.47	150	ヒスチジン/NaCl/ソルビトール	-0.34
F8	5.31	151	酢酸塩/ソルビトール/Lys*HCl	-0.39
F16	6.31	153	ヒスチジン/NaCl	-0.40
F15	5.72	152	クエン酸塩/NaCl	-0.41
F10	5.35	152	ヒスチジン/Arg*HCl	-0.47
F13	5.27	150	酢酸塩/スクロース	-0.48
F5	5.13	151	ヒスチジン/NaCl/プロリン	-0.55
F12	5.32	153	コハク酸塩/NaCl	-0.59
F6	4.96	151	クエン酸塩/ソルビトール/Arg*Glu	-0.80
F4	4.98	150	コハク酸塩/NaCl/Lys*HCl	-1.41
F3	4.88	152	酢酸塩/NaCl/Arg*HCl	-2.40
F7	4.91	147	クエン酸塩/NaCl/Arg*HCl	-2.86
F2	4.59	151	コハク酸塩/ソルビトール/Arg*HCl	-4.21
F1	4.71	149	酢酸塩/NaCl	-7.44

表Ａ５．ゼロ時点と比べた４０℃で１週間の時点の試料の凝集体(ＨＭＷ ２)の面積パーセントの増加:昇順で列挙

【表Ａ５】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	ΔHMW 2 %
F17	5.17	68	酢酸塩/スクロース	0.03
F16	6.31	153	ヒスチジン/NaCl	0.05
F14	5.81	153	ヒスチジン/Arg*Glu	0.05
F11	5.46	149	ヒスチジン/プロリン	0.05
F13	5.27	150	酢酸塩/スクロース	0.05
F15	5.72	152	クエン酸塩/NaCl	0.05
F9	5.47	150	ヒスチジン/NaCl/ソルビトール	0.08
F8	5.31	151	酢酸塩/ソルビトール/Lys*HCl	0.09
F12	5.32	153	コハク酸塩/NaCl	0.19
F10	5.35	152	ヒスチジン/Arg*HCl	0.22
F5	5.13	151	ヒスチジン/NaCl/プロリン	0.26
F6	4.96	151	クエン酸塩/ソルビトール/Arg*Glu	0.43
F4	4.98	150	コハク酸塩/NaCl/Lys*HCl	1.03
F3	4.88	152	酢酸塩/NaCl/Arg*HCl	2.08
F7	4.91	147	クエン酸塩/NaCl/Arg*HCl	2.62
F2	4.59	151	コハク酸塩/ソルビトール/Arg*HCl	3.64
F1	4.71	149	酢酸塩/NaCl	6.97

表A6．ゼロ時点と比べた40℃で1週間の時点の試料のＨＭＷ 1(面積%)の増加:昇順で列挙
【表Ａ６】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	ΔHMW 1%
F14	5.81	153	ヒスチジン/Arg*Glu	0.14
F17	5.17	68	酢酸塩/スクロース	0.18
F10	5.35	152	ヒスチジン/Arg*HCl	0.22
F7	4.91	147	クエン酸塩/NaCl/Arg*HCl	0.23
F11	5.46	149	ヒスチジン/プロリン	0.24
F9	5.47	150	ヒスチジン/NaCl/ソルビトール	0.24
F5	5.13	151	ヒスチジン/NaCl/プロリン	0.28
F8	5.31	151	酢酸塩/ソルビトール/Lys*HCl	0.29
F3	4.88	152	酢酸塩/NaCl/Arg*HCl	0.30
F4	4.98	150	コハク酸塩/NaCl/Lys*HCl	0.34
F16	6.31	153	ヒスチジン/NaCl	0.34
F15	5.72	152	クエン酸塩/NaCl	0.34
F6	4.96	151	クエン酸塩/ソルビトール/Arg*Glu	0.37
F12	5.32	153	コハク酸塩/NaCl	0.38
F1	4.71	149	酢酸塩/NaCl	0.41
F13	5.27	150	酢酸塩/スクロース	0.43
F2	4.59	151	コハク酸塩/ソルビトール/Arg*HCl	0.53

【０１２８】
低分子量の形成は、４０℃で１週間では無視できるものであった。ヒスチジンおよびＡｒｇ＊ＧｌｕはＨの条件下において、安定化させるものであった。ポリオールおよびプロリンは、同様に安定化させるとみられたか、または少なくとも、脱安定化させるものではなかった。ＮａＣｌは、低い相対ｐＨの条件下において、脱安定化させるものであった。しかしながら、荷電賦形剤（ＮａＣｌを含む）は、高い相対ｐＨの条件下においては、あまり脱安定化させるものではなかった。
【０１２９】
カチオン交換クロマトグラフィー（ＣＥＸ）：ゼロ時点および４０℃で１週間
ＣＥＸを使用して、保管時間後のメインピークの減少、および酸性または塩基性ピークの変化を測定した。結果を、表Ａ７～Ａ１０に提示する。
表A7．ゼロ時点と比べた40℃で1週間の試料のメインピーク(面積%)の減少:昇順で列挙

【表Ａ７】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δメインピーク%
F9	5.47	150	ヒスチジン/NaCl/ソルビトール	-1.77
F5	5.13	151	ヒスチジン/NaCl/プロリン	-1.86
F17	5.2	68	酢酸塩/スクロース	-1.87
F11	5.46	149	ヒスチジン/プロリン	-1.91
F10	5.35	152	ヒスチジン/Arg*HCl	-1.96
F15	5.72	152	クエン酸塩/NaCl	-1.98
F8	5.31	151	酢酸塩/ソルビトール/Lys*HCl	-2.04
F13	5.27	150	酢酸塩/スクロース	-2.07
F12	5.32	153	コハク酸塩/NaCl	-2.21
F4	4.98	150	コハク酸塩/NaCl/Lys*HCl	-2.57
F14	5.81	153	ヒスチジン/Arg*Glu	-2.70
F16	6.31	153	ヒスチジン/NaCl	-2.79
F3	4.88	152	酢酸塩/NaCl/Arg*HCl	-2.83
F6	4.96	151	クエン酸塩/ソルビトール/Arg*Glu	-4.13
F2	4.59	151	コハク酸塩/ソルビトール/Arg*HCl	-5.00
F1	4.71	149	酢酸塩/NaCl	-5.72

表Ａ８．ゼロ時点と比べた４０℃で１週間の試料の酸性ピーク領域(面積％)の増加:昇順で列挙

【表Ａ８】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δ酸性%
F1	4.71	149	酢酸塩/NaCl	0.07
F3	4.88	152	酢酸塩/NaCl/Arg*HCl	0.37
F5	5.13	151	ヒスチジン/NaCl/プロリン	0.78
F9	5.47	150	ヒスチジン/NaCl/ソルビトール	0.82
F4	4.98	150	コハク酸塩/NaCl/Lys*HCl	0.90
F10	5.35	152	ヒスチジン/Arg*HCl	0.96
F11	5.46	149	ヒスチジン/プロリン	1.11
F17	5.2	68	酢酸塩/スクロース	1.21
F8	5.31	151	酢酸塩/ソルビトール/Lys*HCl	1.31
F2	4.59	151	コハク酸塩/ソルビトール/Arg*HCl	1.36
F13	5.27	150	酢酸塩/スクロース	1.42
F12	5.32	153	コハク酸塩/NaCl	1.56
F15	5.72	152	クエン酸塩/NaCl	1.60
F14	5.81	153	ヒスチジン/Arg*Glu	2.22
F16	6.31	153	ヒスチジン/NaCl	2.77
F6	4.96	151	クエン酸塩/ソルビトール/Arg*Glu	2.85

表Ａ９．ゼロ時点と比べた４０℃で１週間の試料の塩基性ピーク領域(面積％)の増加:昇順で列挙

【表Ａ９】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δ塩基性%
F16	6.31	153	ヒスチジン/NaCl	0.02
F15	5.72	152	クエン酸塩/NaCl	0.38
F14	5.81	153	ヒスチジン/Arg*Glu	0.48
F12	5.32	153	コハク酸塩/NaCl	0.64
F13	5.27	150	酢酸塩/スクロース	0.65
F17	5.2	68	酢酸塩/スクロース	0.66
F8	5.31	151	酢酸塩/ソルビトール/Lys*HCl	0.73
F11	5.46	149	ヒスチジン/プロリン	0.80
F9	5.47	150	ヒスチジン/NaCl/ソルビトール	0.96
F10	5.35	152	ヒスチジン/Arg*HCl	0.99
F5	5.13	151	ヒスチジン/NaCl/プロリン	1.08
F6	4.96	151	クエン酸塩/ソルビトール /Arg*Glu	1.29
F4	4.98	150	コハク酸塩/NaCl/Lys*HCl	1.67
F3	4.88	152	酢酸塩/NaCl/Arg*HCl	2.46
F2	4.59	151	コハク酸塩/ソルビトール /Arg*HCl	3.64
F1	4.71	149	酢酸塩/NaCl	5.65

【０１３０】

もっとも化学的に安定している製剤は、約５～５．５のｐＨ領域のものであった。ｐＨ５以下で製剤化された試料については、塩基性ピーク含量の大きな増加が測定された。この減少は、ほぼ完全に塩基性領域に対するものであった。同様に、これは、凝集化した材料であった。ｐＨ５．７を上回るｐＨ値では、メインピークの減少は、概して、酸性ピーク領域に対するものであり、減少は、おそらくは脱アミドに起因していた。

【０１３１】

サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）：２５℃で２週間

２５℃で２週間の後の試料のＳＥＣ評価の結果を、表Ａ１０～Ａ１１に示す。

表A10．ゼロ時点と比べた25℃で2週間の時点の試料の単量体含量(面積%)の減少:昇順で列挙

【表Ａ１０】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δ単量体%
F14	5.81	153	ヒスチジン/Arg*Glu	-0.03
F6	4.96	151	クエン酸塩/ソルビトール/Arg*Glu	-0.04
F2	4.59	151	コハク酸塩/ソルビトール/Arg*HCl	-0.05
F11	5.46	149	ヒスチジン/プロリン	-0.05
F10	5.35	152	ヒスチジン/Arg*HCl	-0.08
F5	5.13	151	ヒスチジン/NaCl/プロリン	-0.08
F8	5.31	151	酢酸塩/ソルビトール/Lys*HCl	-0.10
F9	5.47	150	ヒスチジン/NaCl/ソルビトール	-0.10
F17	5.2	68	酢酸塩/スクロース	-0.10
F16	6.31	153	ヒスチジン/NaCl	-0.12
F3	4.88	152	酢酸塩/NaCl/Arg*HCl	-0.13
F13	5.27	150	酢酸塩/スクロース	-0.14
F15	5.72	152	クエン酸塩/NaCl	-0.18
F12	5.32	153	コハク酸塩/NaCl	-0.19
F7	4.91	147	クエン酸塩/NaCl/Arg*HCl	-0.19
F1	4.71	149	酢酸塩/NaCl	-0.20
F4	4.98	150	コハク酸塩/NaCl/Lys*HCl	-0.23

表Ａ１１．ゼロ時点と比べた２５℃で２週間の時点の試料のＨＭＷ １(面積％)の増加:昇順で列挙

【表Ａ１１】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	ΔHMW１％
F14	5.81	153	ヒスチジン/Arg*Glu	0.02
F6	4.96	151	クエン酸塩/ソルビトール/Arg*Glu	0.04
F10	5.35	152	ヒスチジン/Arg*HCl	0.05
F5	5.13	151	ヒスチジン/NaCl/プロリン	0.06
F11	5.46	149	ヒスチジン/プロリン	0.06
F9	5.47	150	ヒスチジン/NaCl/ソルビトール	0.07
F2	4.59	151	コハク酸塩/ソルビトール/Arg*HCl	0.07
F8	5.31	151	酢酸塩/ソルビトール/Lys*HCl	0.09
F17	5.2	68	酢酸塩/スクロース	0.10
F3	4.88	152	酢酸塩/NaCl/Arg*HCl	0.11
F16	6.31	153	ヒスチジン/NaCl	0.13
F1	4.71	149	酢酸塩/NaCl	0.14
F12	5.32	153	コハク酸塩/NaCl	0.16
F13	5.27	150	酢酸塩/スクロース	0.17
F7	4.91	147	クエン酸塩/NaCl/Arg*HCl	0.17
F15	5.72	152	クエン酸塩/NaCl	0.17
F4	4.98	150	コハク酸塩/NaCl/Lys*HCl	0.19

【０１３２】
低分子量の形成は、２５℃で２週間では無視できるものであった。加えて、ＨＭＷ ２（凝集体）の形成は、２５℃で２週間の時点では無視できるものであった。これは、４０℃の条件が、かならずしも、低い温度におけるＨＭＷの形成を予測するものではないことを示唆する。ヒスチジンおよびＡｒｇ＊ＧｌｕＨは、もっとも安定化させる賦形剤であるとみられた。Ａｒｇ＊ＨＣｌ、ソルビトール、およびプロリンは、同様に安定化させるとみられたか、または少なくとも、脱安定化させるものではなかった。
【０１３３】
複数の製剤は、２５℃で２週間の時点で、ストック溶液／原薬（Ｆ１７）と同等の安定性を有した。もっとも低い粘度の製剤（Ｆ１０およびＦ１４）が、同等の安定性を有するもののなかにあった。Ｆ１４が、最終的な結果と一致して、もっとも性能が良い製剤であった。
【０１３４】
カチオン交換クロマトグラフィー（ＣＥＸ）：２５℃で２週間
２５℃で２週間でのＣＥＸの結果を、表Ａ１２～Ａ１４に示す。
表A12．ゼロ時点と比べた25℃で2週間の試料のメインピーク(面積%)の減少:昇順で列挙
【表Ａ１２】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δメインピーク%
F13	5.27	150	酢酸塩/スクロース	-0.26
F9	5.47	150	ヒスチジン/NaCl/ソルビトール	-0.33
F5	5.13	151	ヒスチジン/NaCl/プロリン	-0.40
F4	4.98	150	コハク酸塩/NaCl/Lys*HCl	-0.42
F11	5.46	149	ヒスチジン/プロリン	-0.43
F14	5.81	153	ヒスチジン/Arg*Glu	-0.45
F17	5.2	68	酢酸塩/スクロース	-0.54
F12	5.32	153	コハク酸塩/NaCl	-0.58
F10	5.35	152	ヒスチジン/Arg*HCl	-0.64
F16	6.31	153	ヒスチジン/NaCl	-0.65
F8	5.31	151	酢酸塩/ソルビトール/Lys*HCl	-0.66
F15	5.72	152	クエン酸塩/NaCl	-0.71
F3	4.88	152	酢酸塩/NaCl/Arg*HCl	-0.83
F2	4.59	151	コハク酸塩/ソルビトール /Arg*HCl	-0.84
F1	4.71	149	酢酸塩/NaCl	-0.87
F6	4.96	151	クエン酸塩/ソルビトール /Arg*Glu	-1.25

表A13．ゼロ時点と比べた25℃で2週間の試料の酸性ピーク領域(面積%)の変化:昇順で列挙

【表Ａ１３】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δ酸性%
F4	4.98	150	コハク酸塩/NaCl/Lys*HCl	-0.23
F9	5.47	150	ヒスチジン/NaCl/ソルビトール	-0.16
F5	5.13	151	ヒスチジン/NaCl/プロリン	0.03
F13	5.27	150	酢酸塩/スクロース	0.08
F14	5.81	153	ヒスチジン/Arg*Glu	0.08
F11	5.46	149	ヒスチジン/プロリン	0.09
F12	5.32	153	コハク酸塩/NaCl	0.13
F8	5.31	151	酢酸塩/ソルビトール/Lys*HCl	0.15
F10	5.35	152	ヒスチジン/Arg*HCl	0.15
F2	4.59	151	コハク酸塩/ソルビトール /Arg*HCl	0.21
F3	4.88	152	酢酸塩/NaCl/Arg*HCl	0.24
F1	4.71	149	酢酸塩/NaCl	0.26
F17	5.2	68	酢酸塩/スクロース	0.27
F15	5.72	152	クエン酸塩/NaCl	0.46
F16	6.31	153	ヒスチジン/NaCl	0.55
F6	4.96	151	クエン酸塩/ソルビトール /Arg*Glu	0.79

表A14．ゼロ時点と比べた25℃で2週間の試料の塩基性ピーク領域(面積%)の増加:昇順で列挙

【表Ａ１４】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δ塩基性%
F16	6.31	153	ヒスチジン/NaCl	0.10
F13	5.27	150	酢酸塩/スクロース	0.18
F15	5.72	152	クエン酸塩/NaCl	0.25
F17	5.2	68	酢酸塩/スクロース	0.27
F11	5.46	149	ヒスチジン/プロリン	0.33
F5	5.13	151	ヒスチジン/NaCl/プロリン	0.36
F14	5.81	153	ヒスチジン/Arg*Glu	0.37
F12	5.32	153	コハク酸塩/NaCl	0.45
F6	4.96	151	クエン酸塩/ソルビトール /Arg*Glu	0.46
F10	5.35	152	ヒスチジン/Arg*HCl	0.49
F9	5.47	150	ヒスチジン/NaCl/ソルビトール	0.49
F8	5.31	151	酢酸塩/ソルビトール/Lys*HCl	0.51
F3	4.88	152	酢酸塩/NaCl/Arg*HCl	0.60
F1	4.71	149	酢酸塩/NaCl	0.61
F2	4.59	151	コハク酸塩/ソルビトール /Arg*HCl	0.63
F4	4.98	150	コハク酸塩/NaCl/Lys*HCl	0.65

【０１３５】

２５℃における傾向は、４０℃でみられるものと類似であったが、分解速度は、はるか

に低かった。一部の製剤に関する差は、アッセイの誤差の範囲内であった（メインピーク面積±０．３％）。もっとも化学的に安定している製剤は、約５．１～５．８のｐＨ領域のものであった。塩基性ピーク含量は、一般に、漸減ｐＨの関数として増加し、ｐＨ５以下で製剤化された試料でもっとも顕著であった。ｐＨ５．７を上回ると、メインピークの減少は、概して、酸性ピーク領域に対するものであった。おそらくは、この減少は、脱アミドに起因していた。クエン酸塩は、脱安定化するとみられ、一方で、他の賦形剤の作用は、識別することが困難である。

【０１３６】

サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）：２～８℃で４週間

２～８℃で４週間の後の試料のＳＥＣ評価もまた、行った。２～８℃で４週間の時点のほとんどの変化は、アッセイの誤差の範囲内であり、すなわち、測定可能な分解はなかった。しかしながら、Ｆ０３およびＦ０７は、相分離を経験した。低いｐＨ（相対）、塩、およびクエン酸塩が、この相分離を引き起こす主要な因子であると考えられる。相分離は、２～８℃の保管温度においてのみ生じた。

【０１３７】

カチオン交換クロマトグラフィー（ＣＥＸ）：２～８℃で４週間

２～８℃で４週間でのＣＥＸの結果を、表Ａ１５～Ａ１６に示す。

表A15．ゼロ時点と比べた2～8℃で4週間の試料のメインピーク(面積％)の減少:昇順で列挙

【表Ａ１５】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δメインピーク%
F16	6.31	153	ヒスチジン/NaCl	0.02
F14	5.81	153	ヒスチジン/Arg*Glu	0.01
F13	5.27	150	酢酸塩/スクロース	0.00
F9	5.47	150	ヒスチジン/NaCl/ソルビトール	-0.08
F12	5.32	153	コハク酸塩/NaCl	-0.08
F11	5.46	149	ヒスチジン/プロリン	-0.15
F4	4.98	150	コハク酸塩/NaCl/Lys*HCl	-0.19
F8	5.31	151	酢酸塩/ソルビトール/Lys*HCl	-0.19
F5	5.13	151	ヒスチジン/NaCl/プロリン	-0.24
F17	5.2	68	酢酸塩/スクロース	-0.25
F15	5.72	152	クエン酸塩/NaCl	-0.48
F1	4.71	149	酢酸塩/NaCl	-0.50
F2	4.59	151	コハク酸塩/ソルビトール/Arg*HCl	-0.56
F10	5.35	152	ヒスチジン/Arg*HCl	-0.62
F6	4.96	151	クエン酸塩/ソルビトール/Arg*Glu	-0.69

表A16．ゼロ時点と比べた2～8℃で4週間の試料の塩基性ピーク領域(面積％)の増加:昇順で列挙

【表Ａ１６】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δ塩基性%
F17	5.2	68	酢酸塩/スクロース	0.03
F13	5.27	150	酢酸塩/スクロース	0.14
F8	5.31	151	酢酸塩/ソルビトール/Lys*HCl	0.22
F14	5.81	153	ヒスチジン/Arg*Glu	0.25
F16	6.31	153	ヒスチジン/NaCl	0.25
F4	4.98	150	コハク酸塩/NaCl/Lys*HCl	0.29
F12	5.32	153	コハク酸塩/NaCl	0.31
F5	5.13	151	ヒスチジン/NaCl/プロリン	0.43
F11	5.46	149	ヒスチジン/プロリン	0.44
F6	4.96	151	クエン酸塩/ソルビトール /Arg*Glu	0.45
F2	4.59	151	コハク酸塩/ソルビトール /Arg*HCl	0.52
F15	5.72	152	クエン酸塩/NaCl	0.56
F9	5.47	150	ヒスチジン/NaCl/ソルビトール	0.58
F1	4.71	149	酢酸塩/NaCl	0.60
F10	5.35	152	ヒスチジン/Arg*HCl	0.64

【０１３８】

ほとんどの製剤に関するメインピーク（面積％）の差は、アッセイの誤差の範囲内であった（メインピーク面積±０．３％）。酸性ピーク含量における変化は、概して、有意ではなかった。

【０１３９】

全体的に、実施例３の実験は、ヒスチジンが、加速およびストレス温度条件下において試料を安定化させ、低い粘度をもたらしたため、それがもっとも性能のよい緩衝液種であったことを示す。

【０１４０】

Ａｒｇ＊ＧｌｕおよびＡｒｇ＊ＨＣｌは、粘度を低減させることに関して、もっとも影響のある賦形剤であった。Ａｒｇ＊Ｇｌｕは、より良好な安定性プロファイルを有したが、差は概して小さかった。Ａｒｇ＊Ｇｌｕ、Ａｒｇ＊ＨＣｌ、スクロース、ソルビトール、およびプロリンは、概して安定化させるものであったが、最後の３つは、粘度を増加させた。ＮａＣｌおよびクエン酸塩は、特に、５以下のｐＨにおいて、脱安定化させるものであった。これらは、２～８℃での保管時に相分離を引き起こす傾向にあった。アルギニンは、低い相対ｐＨで同様に脱安定化させる可能性がある。

【０１４１】

このデータセットから、化学的安定性は、５．１以上のｐＨかつ５．８以下のｐＨで最適となるとみられる。ＡＭ００１は、このｐＨ範囲において同様に物理的に安定であった。安定性は、賦形剤依存性であった。すべての試料のなかで、Ｆ１４（ｐＨ５．８）が、全体的にもっとも良好な特性を有した。

【０１４２】

（実施例４）

製剤化条件の精緻化

実施例３は、ヒスチジンおよびアルギニン塩（ＨＣｌまたはグルタミン酸）を用いて製剤化されたＡＭ００１が、もっとも低い粘度、および好ましい安定性プロファイルを有したことを示した。この実施例では、次いで、ＡＭ００１の安定性を、緩衝液タイプ（コハク酸塩またはヒスチジン）、ｐＨ、およびアルギニン塩タイプ（ＨＣｌ、グルタミン酸塩

、またはアスパラギン酸塩）の関数として、より詳細に調査した。加えて、アルギニン塩を含有する糖／ポリオール製剤の安定性を試験した。

【０１４３】

ここで試験したｐＨ範囲は、５．２～５．８であった。実験設計は、実施例３と類似である。試験した試料を、表Ｂ１に示す。

表B1．試験した製剤試料の一覧(F1～F15)

【表Ｂ１】

試料	タンパク質 (mg/mL)	pH	酢酸塩 (mM)	コハク酸塩 (mM)	ヒスチジン (mM)	Arg*HCl (mM)	Arg*Glu (mM)	Arg*Asp (mM)	スクロース (mM)	ソルビトール (mM)	% PS20 (重量/体積)
F1	150	5.2		20			150				0.009
F2	150	5.2			20	75			135		0.009
F3	150	5.2			20		75			135	0.009
F4	150	5.2			20	150					0.009
F5	150	5.2			20		150				0.009
F6	150	5.2			20			150			0.009
F7	150	5.5			20	150					0.009
F8	150	5.5		20		150					0.009
F9	150	5.5			20		150				0.009
F10	150	5.5			40		150				0.009
F11	150	5.5			20			150			0.009
F12	150	5.8			20		150				0.009
F13	150	5.8			20	120				60	0.009
F14	150	5.8			20		120		60		0.009
F15	70	5.2	10						260		0.004

*F15は、ストック溶液である。

【０１４４】

目視観察

４０℃で１週間の保管後に、安定性試料の外観に明らかな変化はみられなかった（ゼロ時点と比べて）。これは、この研究の他の時点についても同様にあてはまった。肉眼で見えるタンパク質粒子の存在は、いずれの保管安定性試料においても容易に明らかというわけではなかった。

【０１４５】

粘度評価

粘度評価の結果を、表Ｂ２に提示する。

表B2．(25℃における)粘度:昇順に列挙

【表Ｂ２】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	粘度(mPa*s)
F7	5.51	149	His/Arg*HCl	7.0
F13	5.79	152	His/120 mM Arg*HCl/ソルビトール	7.6
F10	5.53	149	40 mM His/Arg*Glu	7.7
F12	5.77	151	His/Arg*Glu	7.8
F8	5.46	150	コハク酸塩/Arg*HCl	7.8
F11	5.57	150	His/Arg*Asp	7.9
F9	5.52	152	His/Arg*Glu	8.2
F4	5.24	151	His/Arg*HCl	8.3
F5	5.18	151	His/Arg*Glu	8.6
F6	5.2	152	His/Arg*Asp	8.8
F14	5.79	154	His/120 mM Arg*Glu/スクロース	8.8
F1	5.14	151	コハク酸塩/Arg*Glu	8.9
F2	5.29	150	His/75 mM Arg*HCl/スクロース	9.8
F3	5.22	151	His/75 mM Arg*Glu/ソルビトール	10.1

【０１４６】

データに示されるように、粘度は、ほとんどの製剤について、１０ｍＰａ＊ｓを下回った。Ａｒｇ＊ＨＣｌは、しかしながら、Ａｒｇ＊ＧｌｕまたはＡｒｇ＊Ａｓｐよりも、わずかにより粘度を低下させた。糖およびポリオールは、対照的に、アルギニン塩と共製剤化した場合に、溶液の粘度を増加させた。また、ヒスチジン濃度の増加（２０から４０ｍＭ）は、粘度を低下させることに対する影響が最小限であった。ｐＨの影響に関して、粘度は、概して、ｐＨ５．２での全ての製剤について、ｐＨ５．５およびそれを上回るものと比べて高かった。

【０１４７】

サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）：４０℃で１週間

ＳＥＣを使用して、試験試料について、単量体の減少、ならびに凝集体および／または高分子量（ＨＭＷ）種の形成を測定した。結果を、表Ｂ３～Ｂ５に示す。

表B3．ゼロ時点と比べた40℃で1週間の時点の試料の単量体含量(面積%)の減少:昇順で列挙

【表Ｂ３】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δ単量体%
F12	5.77	151	His/Arg*Glu	-0.12
F9	5.52	152	His/Arg*Glu	-0.14
F14	5.79	154	His/120 mM Arg*Glu/スクロース	-0.17
F15	5.2	68	酢酸塩/スクロース (対照)	-0.18
F13	5.79	152	His/120 mM Arg*HCl/ソルビトール	-0.20
F11	5.57	150	His/Arg*Asp	-0.21
F10	5.53	149	40 mM His/Arg*Glu	-0.22
F3	5.22	151	His/75 mM Arg*Glu/ソルビトール	-0.25
F5	5.18	151	His/Arg*Glu	-0.29
F2	5.29	150	His/75 mM Arg*HCl/スクロース	-0.30
F6	5.2	152	His/Arg*Asp	-0.31
F7	5.51	149	His/Arg*HCl	-0.31
F8	5.46	150	コハク酸塩/Arg*HCl	-0.31
F1	5.14	151	コハク酸塩/Arg*Glu	-0.33
F4	5.24	151	His/Arg*HCl	-0.46

表Ｂ４．ゼロ時点と比べた４０℃で１週間の時点の試料の凝集体(ＨＭＷ ２)の面積パーセントの増加:昇順で列挙

【表Ｂ４】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	ΔHMW 2 %
F12	5.77	151	His/Arg*Glu	0.01
F15	5.2	68	酢酸塩/スクロース (対照)	0.01
F14	5.79	154	His/120 mM Arg*Glu/スクロース	0.04
F9	5.52	152	His/Arg*Glu	0.05
F13	5.79	152	His/120 mM Arg*HCl/ソルビトール	0.05
F11	5.57	150	His/Arg*Asp	0.07
F10	5.53	149	40 mM His/Arg*Glu	0.07
F3	5.22	151	His/75 mM Arg*Glu/ソルビトール	0.09
F8	5.46	150	コハク酸塩/Arg*HCl	0.11
F2	5.29	150	His/75 mM Arg*HCl/スクロース	0.12
F1	5.14	151	コハク酸塩/Arg*Glu	0.12
F6	5.2	152	His/Arg*Asp	0.13
F7	5.51	149	His/Arg*HCl	0.14
F5	5.18	151	His/Arg*Glu	0.14
F4	5.24	151	His/Arg*HCl	0.27

表Ｂ５．ゼロ時点と比べた４０℃で１週間の時点の試料のＨＭＷ １(面積％)の増加:昇順に列挙

【表Ｂ５】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	ΔHMW１%
F9	5.52	152	His/Arg*Glu	0.10
F12	5.77	151	His/Arg*Glu	0.10
F14	5.79	154	His/120 mM Arg*Glu/スクロース	0.12
F13	5.79	152	His/120 mM Arg*HCl/ソルビトール	0.13
F10	5.53	149	40 mM His/Arg*Glu	0.13
F11	5.57	150	His/Arg*Asp	0.13
F5	5.18	151	His/Arg*Glu	0.14
F3	5.22	151	His/75 mM Arg*Glu/ソルビトール	0.15
F7	5.51	149	His/Arg*HCl	0.15
F15	5.2	68	酢酸塩/スクロース (対照)	0.16
F2	5.29	150	His/75 mM Arg*HCl/スクロース	0.16
F6	5.2	152	His/Arg*Asp	0.16
F8	5.46	150	コハク酸塩/Arg*HCl	0.18
F4	5.24	151	His/Arg*HCl	0.18
F1	5.14	151	コハク酸塩/Arg*Glu	0.19

【０１４８】

ここでの傾向は、実施例３において観察されたものと一致していた。低分子量の形成は、４０℃で１週間では無視できるものであった。Ａｒｇ＊ＧｌｕはＨＣｌよりも安定化させるものであった。Ａｒｇ＊Ａｓｐは、Ａｒｇ＊Ｇｌｕに類似して機能した。メインピークの減少は、概して、ｐＨ５．５を上回ると最小化された。

【０１４９】

アルギニン塩を糖またはポリオールとともに製剤化することによって、安定性における改善は、観察されなかった。コハク酸緩衝液は、ヒスチジン緩衝液と比べて安定性に改善をもたらさなかった。

【０１５０】

カチオン交換クロマトグラフィー（ＣＥＸ）：ゼロ時点および４０℃で１週間

４０℃で１週間でのＣＥＸの結果を、表Ｂ６～Ｂ８に示す。

表B6．ゼロ時点と比べた40℃で1週間の試料のメインピーク(面積%)の減少:昇順で列挙

【表Ｂ６】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δメインピーク%
F12	5.77	151	His/Arg*Glu	-1.15
F9	5.52	152	His/Arg*Glu	-1.38
F4	5.24	151	His/Arg*HCl	-1.44
F7	5.51	149	His/Arg*HCl	-1.47
F11	5.57	150	His/Arg*Asp	-1.50
F8	5.46	150	コハク酸塩/Arg*HCl	-1.51
F10	5.53	149	40 mM His/Arg*Glu	-1.52
F13	5.79	152	His/120 mM Arg*HCl/ソルビトール	-1.55
F3	5.22	151	His/75 mM Arg*Glu/ソルビトール	-1.68
F5	5.18	151	His/Arg*Glu	-1.71
F1	5.14	151	コハク酸塩/Arg*Glu	-1.75
F14	5.79	154	His/120 mM Arg*Glu/スクロース	-1.78
F15	5.2	68	酢酸塩/スクロース (対照)	-1.87
F2	5.29	150	His/75 mM Arg*HCl/スクロース	-1.87
F6	5.2	152	His/Arg*Asp	-2.02

表Ｂ７．ゼロ時点と比べた４０℃で１週間の試料の酸性ピーク領域(面積％)の増加:昇順で列挙

【表Ｂ７】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δ酸性%
F7	5.51	149	His/Arg*HCl	0.56
F1	5.14	151	コハク酸塩/Arg*Glu	0.76
F4	5.24	151	His/Arg*HCl	0.76
F5	5.18	151	His/Arg*Glu	0.81
F3	5.22	151	His/75 mM Arg*Glu/ソルビトール	0.90
F6	5.2	152	His/Arg*Asp	0.92
F12	5.77	151	His/Arg*Glu	0.94
F2	5.29	150	His/75 mM Arg*HCl/スクロース	0.97
F8	5.46	150	コハク酸塩/Arg*HCl	1.00
F13	5.79	152	His/120 mM Arg*HCl/ソルビトール	1.03
F11	5.57	150	His/Arg*Asp	1.04
F9	5.52	152	His/Arg*Glu	1.04
F15	5.2	68	酢酸塩/スクロース (対照)	1.10
F10	5.53	149	40 mM His/Arg*Glu	1.11
F14	5.79	154	His/120 mM Arg*Glu/スクロース	1.48

表Ｂ８．ゼロ時点と比べた４０℃で１週間の試料の塩基性ピーク領域(面積％)の増加:昇順で列挙

【表Ｂ８】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δ塩基性%
F12	5.77	151	His/Arg*Glu	0.22
F14	5.79	154	His/120 mM Arg*Glu/スクロース	0.30
F9	5.52	152	His/Arg*Glu	0.35
F10	5.53	149	40 mM His/Arg*Glu	0.40
F11	5.57	150	His/Arg*Asp	0.46
F8	5.46	150	コハク酸塩/Arg*HCl	0.50
F13	5.79	152	His/120 mM Arg*HCl/ソルビトール	0.52
F4	5.24	151	His/Arg*HCl	0.68
F15	5.2	68	酢酸塩/スクロース (対照)	0.77
F3	5.22	151	His/75 mM Arg*Glu/ソルビトール	0.78
F5	5.18	151	His/Arg*Glu	0.90
F7	5.51	149	His/Arg*HCl	0.90
F2	5.29	150	His/75 mM Arg*HCl/スクロース	0.90
F1	5.14	151	コハク酸塩/Arg*Glu	0.99
F6	5.2	152	His/Arg*Asp	1.09

【０１５１】

これらの結果は、メインピークの減少が、５．２を上回るｐＨで最小化され、５．５～５．８のｐＨ範囲における３つすべてのアルギニン塩について、だいたい同等であったことを示す。アルギニン塩単独と比べて、糖またはポリオールを用いて製剤化することに明らかな利点はなかった。加えて、コハク酸緩衝液は、ヒスチジン緩衝液と比べて化学的安定性に改善をもたらさなかった。複数の製剤は、ストック溶液／原薬（Ｆ１５）と同等の化学的安定性を有した。

【０１５２】

分析を、２５℃で２週間の保管後に反復した。結果を、表Ｂ９～Ｂ１１に示す。

表B9．ゼロ時点と比べた25℃で2週間の試料のメインピーク(面積%)の減少:昇順で列挙

【表Ｂ９】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δメインピーク%
F12	5.77	151	His/Arg*Glu	-0.17
F11	5.57	150	His/Arg*Asp	-0.23
F4	5.24	151	His/Arg*HCl	-0.34
F13	5.79	152	His/120 mM Arg*HCl/ソルビトール	-0.36
F14	5.79	154	His/120 mM Arg*Glu/スクロース	-0.51
F3	5.22	151	His/75 mM Arg*Glu/ソルビトール	-0.60
F5	5.18	151	His/Arg*Glu	-0.61
F6	5.2	152	His/Arg*Asp	-0.65
F8	5.46	150	コハク酸塩/Arg*HCl	-0.66
F15	5.2	68	酢酸塩/スクロース (対照)	-0.67
F9	5.52	152	His/Arg*Glu	-0.75
F10	5.53	149	40 mM His/Arg*Glu	-0.79
F7	5.51	149	His/Arg*HCl	-0.82
F2	5.29	150	His/75 mM Arg*HCl/スクロース	-1.02
F1	5.14	151	コハク酸塩/Arg*Glu	-1.10

表B10．ゼロ時点と比べた25℃で2週間の試料の酸性ピーク領域(面積%)の増加:昇順で

列挙

【表Ｂ１０】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δ酸性%
F13	5.79	152	His/120 mM Arg*HCl/ソルビトール	0.16
F3	5.22	151	His/75 mM Arg*Glu/ソルビトール	0.17
F15	5.2	68	酢酸塩/スクロース (対照)	0.18
F8	5.46	150	コハク酸塩/Arg*HCl	0.21
F7	5.51	149	His/Arg*HCl	0.21
F11	5.57	150	His/Arg*Asp	0.23
F14	5.79	154	His/120 mM Arg*Glu/スクロース	0.23
F12	5.77	151	His/Arg*Glu	0.26
F4	5.24	151	His/Arg*HCl	0.27
F6	5.2	152	His/Arg*Asp	0.29
F9	5.52	152	His/Arg*Glu	0.35
F5	5.18	151	His/Arg*Glu	0.36
F1	5.14	151	コハク酸塩/Arg*Glu	0.38
F10	5.53	149	40 mM His/Arg*Glu	0.40
F2	5.29	150	His/75 mM Arg*HCl/スクロース	0.49

表B11．ゼロ時点と比べた25℃で2週間の試料の塩基性ピーク領域(面積%)の変化:昇順で列挙

【表Ｂ１１】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δ塩基性%
F12	5.77	151	His/Arg*Glu	-0.09
F11	5.57	150	His/Arg*Asp	0.00
F4	5.24	151	His/Arg*HCl	0.07
F13	5.79	152	His/120 mM Arg*HCl/ソルビトール	0.20
F5	5.18	151	His/Arg*Glu	0.25
F14	5.79	154	His/120 mM Arg*Glu/スクロース	0.28
F6	5.2	152	His/Arg*Asp	0.35
F10	5.53	149	40 mM His/Arg*Glu	0.39
F9	5.52	152	His/Arg*Glu	0.39
F3	5.22	151	His/75 mM Arg*Glu/ソルビトール	0.43
F8	5.46	150	コハク酸塩/Arg*HCl	0.46
F15	5.2	68	酢酸塩/スクロース (対照)	0.48
F2	5.29	150	His/75 mM Arg*HCl/スクロース	0.53
F7	5.51	149	His/Arg*HCl	0.60
F1	5.14	151	コハク酸塩/Arg*Glu	0.72

【０１５３】

メインピークの減少は、試料の大半について、２５℃で２週間の保管後に最小限であった。概して、減少は、ｐＨ５．８で製剤化された試料について、最小であるとみられた。ここでも、アルギニン塩単独と比べて、糖またはポリオールを用いて製剤化することに明らかな利点はなかった。コハク酸緩衝液は、ヒスチジン緩衝液と比べて化学的安定性に改善をもたらさなかった。さらに、複数の製剤は、ストック溶液／原薬（Ｆ１５）と同等の化学的安定性を有した。

【０１５４】

また、分析を、２～８℃で５週間の保管後に行った。結果を、表Ｂ１２～Ｂ１４に示す

。

表B12．ゼロ時点と比べた2～8℃で5週間の試料のメインピーク(面積%)の変化

【表Ｂ１２】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δメインピーク%
F1	5.14	151	コハク酸塩/Arg*Glu	0.13
F2	5.29	150	His/75 mM Arg*HCl/スクロース	-0.59
F3	5.22	151	His/75 mM Arg*Glu/ソルビトール	-0.23
F4	5.24	151	His/Arg*HCl	-0.05
F5	5.18	151	His/Arg*Glu	-0.40
F6	5.2	152	His/Arg*Asp	-0.38
F7	5.51	149	His/Arg*HCl	-0.37
F8	5.46	150	コハク酸塩/Arg*HCl	-0.13
F9	5.52	152	His/Arg*Glu	-0.22
F10	5.53	149	40 mM His/Arg*Glu	-0.06
F11	5.57	150	His/Arg*Asp	0.15
F12	5.77	151	His/Arg*Glu	-0.19
F13	5.79	152	His/120 mM Arg*HCl/ソルビトール	0.01
F14	5.79	154	His/120 mM Arg*Glu/スクロース	-0.03
F15	5.2	68	酢酸塩/スクロース (対照)	-0.57

表B13．ゼロ時点と比べた2～8℃で5週間の試料の酸性ピーク領域(面積%)の変化

【表Ｂ１３】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δ酸性%
F1	5.14	151	コハク酸塩/Arg*Glu	-0.45
F2	5.29	150	His/75 mM Arg*HCl/スクロース	0.19
F3	5.22	151	His/75 mM Arg*Glu/ソルビトール	-0.10
F4	5.24	151	His/Arg*HCl	-0.22
F5	5.18	151	His/Arg*Glu	-0.04
F6	5.2	152	His/Arg*Asp	0.03
F7	5.51	149	His/Arg*HCl	-0.07
F8	5.46	150	コハク酸塩/Arg*HCl	-0.19
F9	5.52	152	His/Arg*Glu	0.07
F10	5.53	149	40 mM His/Arg*Glu	0.02
F11	5.57	150	His/Arg*Asp	-0.09
F12	5.77	151	His/Arg*Glu	0.05
F13	5.79	152	His/120 mM Arg*HCl/ソルビトール	-0.14
F14	5.79	154	His/120 mM Arg*Glu/スクロース	-0.18
F15	5.2	68	酢酸塩/スクロース (対照)	0.21

表B14．ゼロ時点と比べた2～8℃で5週間の試料の塩基性ピーク領域(面積%)の変化

【表Ｂ１４】

試料	pH	濃度(mg/mL)	賦形剤	Δ塩基性%
F1	5.14	151	コハク酸塩/Arg*Glu	0.31
F2	5.29	150	His/75 mM Arg*HCl/スクロース	0.40
F3	5.22	151	His/75 mM Arg*Glu/ソルビトール	0.33
F4	5.24	151	His/Arg*HCl	0.27
F5	5.18	151	His/Arg*Glu	0.44
F6	5.2	152	His/Arg*Asp	0.36
F7	5.51	149	His/Arg*HCl	0.44
F8	5.46	150	コハク酸塩/Arg*HCl	0.31
F9	5.52	152	His/Arg*Glu	0.16
F10	5.53	149	40 mM His/Arg*Glu	0.03
F11	5.57	150	His/Arg*Asp	-0.06
F12	5.77	151	His/Arg*Glu	0.14
F13	5.79	152	His/120 mM Arg*HCl/ソルビトール	0.14
F14	5.79	154	His/120 mM Arg*Glu/スクロース	0.21
F15	5.2	68	酢酸塩/スクロース (対照)	0.36

【０１５５】
メインピーク含量における変化の大半は、わずかであった。ほとんどの製剤は、２～８℃のストック溶液／原薬（Ｆ１５）と同等の化学的安定性を有した。
【０１５６】
全体的に、実施例４は、より高い相対ｐＨが、全体的な物理的および化学的安定性に関してもっとも有益であったことを示す。より具体的には、ｐＨ５．５～５．８、特に、ｐＨ５．８が、好ましい。
【０１５７】
５および２５℃における物理的分解は、すべての製剤について、わずかであった。５および２５℃における化学的分解もまた、わずかであったが、低い相対ｐＨ（ｐＨ５．２）において塩基性ピーク含量にわずかな増加があった可能性がある。
【０１５８】
アルギニン塩単独と比べて、糖またはポリオールを用いて製剤化することに明らかな利点はなかった。また、コハク酸緩衝液は、ヒスチジン緩衝液と比べて化学的安定性に改善をもたらさなかった。Ａｒｇ／Ｇｌｕは、ストレス条件（４０℃）下において、他のアルギニン塩よりもわずかに良好な物理的安定性をもたらした。差は、しかしながら、高い相対ｐＨ（すなわち、ｐＨ５．８）ではあまり顕著ではなくなった。
【０１５９】
また、粘度は、漸増ｐＨ値においてわずかに減少するとみられた。全体的に、Ａｒｇ＊ＨＣｌは、もっとも低い粘度をもたらした。
【０１６０】
（実施例５）
製剤化条件のさらなる精緻化
実施例３および４の結果に基づいて、この実施例では、さらなる製剤を設計し、許容される安定製剤に到達するために、それらを試験した。
【０１６１】
試験した試料を、表Ｃ１に示す。
表C1．試験した製剤試料の一覧(F1～F15)

【表Ｃ１－１】

試料	タンパク質濃度 (mg/mL)	緩衝液	pH	賦形剤　1	賦形剤　2	ポリソルベート (PS)	PS （重量/体積%）

【表Ｃ１－２】

F1	150	20mM His	5.5	150mM LysHCl		PS80	0.02
F2	150	20mM His	5.5	150mM L-Arg LysHCl		PS80	0.02
F3	150	20mM His	5.5	150mM L-Arg L-Glu		PS80	0.02
F4	150	20mM His	5.5	75mM ArgHCl	135mM スクロース	PS80	0.02
F5	150	20mM His	5.5	150mM ArgHCl		PS80	0.02
F6	150	20mM His	5.5	150mM ArgHCl		PS80	0.03
F7	150	20mM His	5.5	150mM ArgHCl		PS80	0.01
F8	150	20mM His	5.5	150mM ArgHCl		PS20	0.02
F9	150	20mM 酢酸塩	4.7	150mM ArgHCl		PS80	0.02
F10	150	20mM His	5.0	150mM ArgHCl		PS80	0.02
F11	150	20mM His	6.0	150mM ArgHCl		PS80	0.02
F12	150	20mM His	6.5	150mM ArgHCl		PS80	0.02
F13	70	10mM 酢酸塩	5.2			PS20	0.004

*Ｆ１３は、ストック溶液である。

【０１６２】

これらの試料の目視試験は、Ｆ９（ｐＨ４．７）のみが、バイアル内で濁りを有したことを示した（濁度の増加とは関連しない）。すべての試料について、２５℃で４週間のインキュベーション後に、肉眼で見える粒子に関連する変化または傾向はなかった。また、ＦＩおよびＦ１０を除き、４０℃で４週間後に、肉眼で見える粒子に関連する変化または傾向は観察されなかった。

【０１６３】

これらの試料における肉眼で見えない粒子のＨＩＡＣ測定を、４週間後に行った。表Ｃ２に示されるように、概して、試料が有した肉眼で見えない粒子のカウント数は低く、５℃において肉眼で見えない粒子には関連する傾向はなかった。２５℃では、Ｆ１（ＬｙｓＨＣｌ）およびＦ１２（高いｐＨ）について、１０μｍサイズの肉眼で見えない粒子の数が高かった。４０℃では、Ｆ１（Ｌｙｓ　ＨＣｌ）およびＦ１０～Ｆ１２（低いおよび高いｐＨ）は、より高い数の肉眼で見えない粒子を示した。

表C2．4週間後の肉眼で見えない粒子

【表Ｃ２－１】

試料	温度	HIACによる肉眼で見えない粒子			
		≥2 µm	≥5 µm	≥10 µm	≥25 µm
F1	5 °C	174	22	8	0
F3	5 °C	65	20	4	0
F4	5 °C	81	20	4	0
F5	5 °C	18	5	0	0
F7	5 °C	17	4	2	0
F8	5 °C	14	1	0	0
F9	5 °C	642	112	12	0
F10	5 °C	25	4	2	1
F11	5 °C	50	10	2	1
F12	5 °C	2205	678	144	0

【表Ｃ２－２】

F13	5 °C	84	18	1	0
F1	25 °C	3770	379	66	5
F3	25 °C	2858	67	4	0
F4	25 °C	288	33	12	0
F5	25 °C	48	3	1	0
F7	25 °C	63	10	0	0
F8	25 °C	43	5	0	0
F9	25 °C	543	81	18	1
F10	25 °C	31	1	0	0
F11	25 °C	91	13	3	1
F12	25 °C	3012	625	143	0
F13	25 °C	52	8	2	0
F1	40 °C	15398	893	131	0
F3	40 °C	3008	107	3	0
F4	40 °C	3031	54	2	1
F5	40 °C	2181	83	3	0
F7	40 °C	3604	151	4	1
F8	40 °C	28	3	0	0
F9	40 °C	316	78	18	0
F10	40 °C	12689	836	14	0
F11	40 °C	12641	178	5	0
F12	40 °C	20960	1088	15	0
F13	40 °C	38	8	3	0

【０１６４】

次いで、ＳＥ－ＨＰＬＣを使用して、ゼロ時点および異なる温度で４週間後の時点における試料の純度を評価した。結果を、表Ｃ３に提示する。

表C3．SE-HPLC純度測定

【表Ｃ３－１】

試料	時点	温度	SE-HPLC		
			メインピーク [面積%]	HMWS [面積%]	LMWS [面積%]
F1	0	25 °C	98.7	1.2	0.1
F3	0	25 °C	98.7	1.2	0.1
F4	0	25 °C	98.7	1.2	0.1
F5	0	25 °C	98.7	1.2	0.1
F7	0	25 °C	98.7	1.2	0.1
F8	0	25 °C	98.7	1.2	0.1
F9	0	25 °C	98.7	1.3	0.0
F10	0	25 °C	98.5	1.2	0.3
F11	0	25 °C	98.6	1.2	0.1
F12	0	25 °C	97.9	2.0	0.1

【表Ｃ３－２】

F13	0	25 °C	98.9	1.1	0.0
F1	4 wks	5 °C	98.7	1.2	0.1
F3	4 wks	5 °C	98.7	1.2	0.1
F4	4 wks	5 °C	98.7	1.2	0.1
F5	4 wks	5 °C	98.7	1.2	0.1
F7	4 wks	5 °C	98.7	1.2	0.1
F8	4 wks	5 °C	98.7	1.2	0.1
F9	4 wks	5 °C	98.7	1.3	0.0
F10	4 wks	5 °C	98.5	1.2	0.3
F11	4 wks	5 °C	98.5	1.3	0.1
F12	4 wks	5 °C	97.9	1.9	0.2
F13	4 wks	5 °C	98.9	1.1	0.0
F1	4 wks	25 °C	98.5	1.4	0.1
F3	4 wks	25 °C	98.5	1.4	0.1
F4	4 wks	25 °C	98.5	1.4	0.1
F5	4 wks	25 °C	98.5	1.4	0.1
F7	4 wks	25 °C	98.5	1.4	0.1
F8	4 wks	25 °C	98.5	1.4	0.1
F9	4 wks	25 °C	98.4	1.6	0.0
F10	4 wks	25 °C	98.3	1.4	0.3
F11	4 wks	25 °C	98.5	1.4	0.2
F12	4 wks	25 °C	97.6	2.1	0.3
F13	4 wks	25 °C	98.6	1.3	0.0
F1	4 wks	40 °C	96.2	2.7	1.1
F3	4 wks	40 °C	97.5	2.4	0.2
F4	4 wks	40 °C	97.1	2.3	0.7
F5	4 wks	40 °C	96.7	3.1	0.1
F7	4 wks	40 °C	96.8	3.1	0.1
F8	4 wks	40 °C	96.8	3.1	0.1
F9	4 wks	40 °C	81.0	19.0	0.1
F10	4 wks	40 °C	94.8	5.0	0.3
F11	4 wks	40 °C	97.3	2.4	0.3
F12	4 wks	40 °C	96.9	2.8	0.4
F13	4 wks	40 °C	97.8	2.1	0.1

【０１６５】

多量のＨＭＷＳが、Ｆ１２（ｐＨ６．５）について観察され、５℃および２５℃でストレスを増加させた場合に変化はなかった。すべての製剤について、５℃においてＨＭＷＳに関連する変化はなかった。４０℃では、Ｆ９（酢酸塩、ｐＨ４．７）にＨＷＭＳのもっとも大きな増加があり、続いてＦ１０（ｐＨ５）であった。

【０１６６】

５℃において、断片化について、関連する変化は観察されなかった。２５℃において、Ｆ１２（ｐＨ６．５）について、わずかに高い断片化があった。４０℃において、Ｆ１（Ｌｙｓ　ＨＣｌ）およびＦ４（スクロース）は、高い断片化を示した。Ｆ１０（ｐＨ５）は、５℃および２５℃において、他の試料よりも概して高い断片化を示した。

【０１６７】

まとめると、この実施例は、試験したすべての製剤が、肉眼で見える粒子および肉眼で見えない粒子に関して小さな変化を有したことを示す。色、ｐＨ、および濁度に関連する変化はなかった。いずれにせよ、リシンを賦形剤として添加した場合、または酢酸緩衝液

における低いｐＨ（Ｆ９）では、熱ストレス後に高い濁度があった。

【０１６８】

６．５の高いｐＨ（Ｆ１２）またはスクロース／Ｌｙｓ－ＨＣｌの添加は、さらなる断片化傾向をもたらした。４．７の低いｐＨ（Ｆ９）は、熱ストレス後にＨＭＷＳおよびＬＭＷＳの増加をもたらした。

【０１６９】

本開示は、本開示の個々の態様の１つの例示を意図している記載される特定の実施形態によって範囲が限定されるものではなく、機能的に同等であるいずれの組成物または方法も、本開示の範囲内に含まれる。様々な改変形態および変化形態が、本開示の趣旨または範囲から逸脱することなく、本開示の方法および組成物において作製され得ることが、当業者には明らかであろう。したがって、本開示は、本開示の改変形態および変化形態を包含することが意図されるが、ただし、それらが、添付の特許請求の範囲およびそれらの均等物の範囲内に入ることを条件とする。

【０１７０】

本明細書において言及されるすべての刊行物および特許出願は、それぞれ個別の刊行物または特許出願が、具体的かつ個々に参照により組み込まれると示されるのと同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図１】

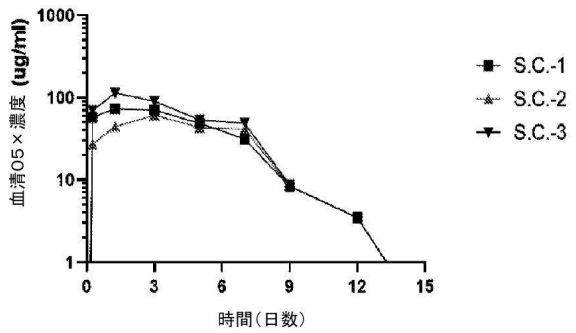


FIG. 1

【図２】

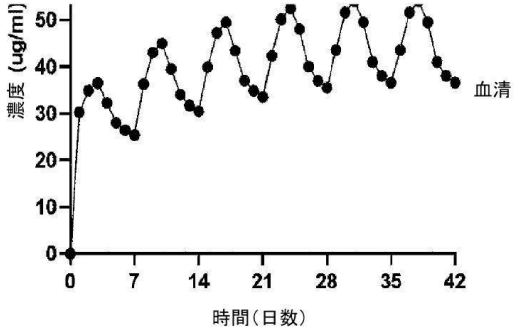


FIG. 2

【配列表】

<u>２０２３５５３５３８０００００１.ａｐｐ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US21/63086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 39/00; A61K 39/395; A61P 35/00 (2021.01)

CPC - A61K 39/00; A61K 39/395; A61K 2039/505; A61P 35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/242950 A1 (ELIXIRON IMMUNOTHERAPEUTICS) 03 December 2020; Paragraphs [0010], [0177], [0178]	1-8
Y	WO 2009/026303 A1 (AMGEN INC., ET AL.) 26 February 2009; Page 34, third row in table; figure 1B-2; claim 29	2-8, 18-21
Y	US 2006/0088523 A1 (ANDYA, J ET AL.) 27 April 2006; Paragraphs [0362], [0370], [0371], [0376], [0446]	1-8, 18-21
Y	(SINGH, SR ET AL.). "Effect of Polysorbate 80 Quality on Photostability of a Monoclonal Antibody" pages 422-430. AAPS PharmSciTech. Vol. 13, No. 2. 24 February 2012; Abstract; DOI: 10.1208/s12249-012-9759-6	21
Y	(MAITY, H ET AL.). "Effects of Arginine on Photostability and Thermal Stability of IgG1 Monoclonal Antibodies" pages 761-766. Current Pharmaceutical Biotechnology. Vol. 10, No. 8. 2009; Page 762, first column, first paragraph, and second column, third paragraph; DOI: 10.2174/138920109789978711	6-8, 21
Y	(DOBSON, CL ET AL.). "Engineering the surface properties of a human monoclonal antibody prevents self-association and rapid clearance in vivo" pages 1-14. Scientific Reports. Vol. 6, Article 38644. 20 December 2016; Page 3, table 1; DOI: 10.1038/srep38644	21

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 March 2022 (24.03.2022)	APR 18 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US21/63086

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US21/63086

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 9-17, 22-31
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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

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

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

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｋ	*9/19*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/19		
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13	ＺＮＡ	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
(72)発明者　スー， チュン－チアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０６５， レッドウッド シティ， ツイン ドルフィン ドライブ ５５５， スイート ６１０， エーマックス バイオ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　アラニ， レーマン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０６５， レッドウッド シティ， ツイン ドルフィン ドライブ ５５５， スイート ６１０， エーマックス バイオ， インコーポレイテッド 気付

Ｆターム（参考）　4C076　AA12 AA30 BB13 BB15 BB16 BB21 CC07 CC10 CC15 CC17
FF68 FF70
4C085　AA14 BB11 EE01 GG02 GG03 GG04 GG10