

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-522855
(P2024-522855A)

(43)公表日 令和6年6月21日(2024.6.21)

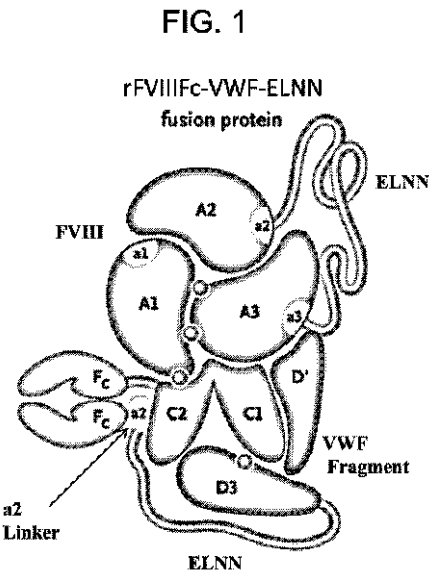
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22	4 C 0 8 5	
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/04	4 H 0 4 5	
A 6 1 K	9/19 (2006.01)	A 6 1 K	9/19		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全143頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-579138(P2023-579138)		(71)出願人	512147244	
(86)(22)出願日	令和4年6月23日(2022.6.23)			バイオセラティブ セラピューティクス	
(85)翻訳文提出日	令和6年1月25日(2024.1.25)			インコーポレイテッド	
(86)国際出願番号	PCT/US2022/034747			アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
(87)国際公開番号	WO2022/271962			4 5 1, ウォルサム, セカンド アベ	
(87)国際公開日	令和4年12月29日(2022.12.29)			ニュー 2 2 5	
(31)優先権主張番号	63/214,245		(74)代理人	100127926	
(32)優先日	令和3年6月23日(2021.6.23)			弁理士 結田 純次	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(74)代理人	100140132	
(31)優先権主張番号	63/214,246			弁理士 竹林 則幸	
(32)優先日	令和3年6月23日(2021.6.23)		(74)代理人	100216105	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			弁理士 守安 智	
(31)優先権主張番号	63/214,752		(72)発明者	タイラー・カーレッジ	
		最終頁に続く		アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2	
				1 4 1, ケンブリッジ, ウォーター・ス	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 第V I I I因子キメラタンパク質の製剤およびその使用

(57)【要約】

本開示は、第V I I I因子（F V I I I）ポリペプチドとフォンヴィレブランド因子（v W F）ポリペプチドを含むキメラタンパク質の医薬組成物を提供する。医薬キットならびに血友病Aを治療するための、開示される医薬組成物を使用する方法も開示される。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬組成物であって、

(a) 第 V I I I 因子 (「F V I I I」) タンパク質と第 1 の免疫グロブリン (「I g」) 定常領域もしくはその一部とを含む第 1 のポリペプチド鎖、および
フォンヴィレブランド因子 (「V W F」) タンパク質と第 2 の I g 定常領域もしくはその一部とを含む第 2 のポリペプチド鎖
を含むキメラタンパク質；

(b) スクロース；

(c) ヒスチジン；

(d) アルギニン；

(e) 塩化カルシウム；および

(f) ポリソルベート

を含む医薬組成物。

【請求項 2】

約 5 % (w / v) から約 7 . 5 % (w / v) のスクロースを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

約 1 % (w / v) から約 4 % (w / v) のスクロースを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

約 5 m M から約 1 5 m M のヒスチジンを含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

約 2 0 0 m M から約 3 0 0 m M のアルギニンを含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

約 2 . 5 m M から約 1 0 m M の塩化カルシウムを含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

ポリソルベートが、ポリソルベート 2 0 である、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

ポリソルベートが、ポリソルベート 8 0 である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

約 0 . 0 0 8 % (w / v) から約 0 . 1 % (w / v) のポリソルベート 2 0 もしくはポリソルベート 8 0 を含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0】

医薬組成物であって、

(a) 第 V I I I 因子 (「F V I I I」) タンパク質と第 1 の免疫グロブリン (「I g」) 定常領域もしくはその一部とを含む第 1 のポリペプチド鎖、および
フォンヴィレブランド因子 (「V W F」) タンパク質と第 2 の I g 定常領域もしくはその一部を含む第 2 のポリペプチド鎖
を含むキメラタンパク質；

(b) 約 1 % (w / v) から約 4 % (w / v) のスクロース；

(c) 約 5 m M から約 1 5 m M のヒスチジン；

(d) 約 2 0 0 m M から約 3 0 0 m M のアルギニン；

(e) 約 2 . 5 m M から約 1 0 m M の塩化カルシウム；および

(f) 約 0 . 0 0 8 % (w / v) から約 0 . 1 % (w / v) のポリソルベート 2 0 もし

10

20

30

40

50

くはポリソルベート 80

含む医薬組成物。

【請求項 11】

ポリソルベートが、ポリソルベート 20 である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

ポリソルベートが、ポリソルベート 80 である、請求項 10 または請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

- (a) 約 2 % (w / v) のスクロース；
- (b) 約 10 mM のヒスチジン；
- (c) 約 250 mM のアルギニン；
- (d) 約 5 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.05 % のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80

を含む、請求項 10 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

- (a) 約 2 % (w / v) のスクロース；
- (b) 約 10 mM の L - ヒスチジン；
- (c) 約 250 mM の L - アルギニン - HCl；
- (d) 約 5 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.05 % のポリソルベート 80

を含む、請求項 10 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

- (a) 10 mg / mL から 40 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 40 mg / mL から 70 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 0.4 mg / mL から 0.9 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 10 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

- (a) 22.45 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 0.82 mg / mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.56 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

- (a) 22.45 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 0.62 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

- (a) 10 mg / mL から 40 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 40 mg / mL から 70 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 0.5 mg / mL から 0.9 mg / mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 15 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

10

20

30

40

50

- (a) 約 20 mg / mL のスクロース；
- (b) 約 1.6 mg / mL の L-ヒスチジン；
- (c) 約 52.7 mg / mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.7 mg / mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.5 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 15～18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

- (a) 約 20 mg / mL のスクロース；
- (b) 約 1.6 mg / mL の L-ヒスチジン；
- (c) 約 52.7 mg / mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.6 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.5 mg / mL のポリソルベート 80

10

を含む、請求項 15～19 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

- (a) 約 20 mg / mL のスクロース；
- (b) 約 1.6 mg / mL の L-ヒスチジン；
- (c) 約 43.6 mg / mL の L-アルギニン；
- (d) 約 0.7 mg / mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.5 mg / mL のポリソルベート 80

20

を含む、請求項 15～20 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

- (a) 約 20 mg / mL のスクロース；
- (b) 約 1.6 mg / mL の L-ヒスチジン；
- (c) 約 43.6 mg / mL の L-アルギニン；
- (d) 約 0.6 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.5 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 15～21 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

- (a) 10 mg / mL から 40 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L-ヒスチジン；
- (c) 50 mg / mL から 70 mg / mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.7 mg / mL から 0.9 mg / mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

30

を含む、請求項 15～22 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

- (a) 10 mg / mL から 40 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L-ヒスチジン；
- (c) 50 mg / mL から 70 mg / mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.4 mg / mL から 0.8 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

40

を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

- (a) 10 mg / mL から 40 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L-ヒスチジン；
- (c) 40 mg / mL から 60 mg / mL の L-アルギニン；
- (d) 0.7 mg / mL から 0.9 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

- (a) 10 mg / mL から 40 mg / mL のスクロース；

50

- (b) 1.5 mg/mL から 2.0 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 40 mg/mL から 60 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 0.4 mg/mL から 0.7 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.4 mg/mL から 0.7 mg/mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

- (a) 22.45 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.82 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

10

を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

- (a) 22.45 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 0.82 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

- (a) 22.45 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.62 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

20

を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

- (a) 22.45 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 0.62 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

30

を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

約 6.5 から約 7.5 の pH を有する、請求項 1 ～ 30 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

約 7.0 の pH を有する、請求項 1 ～ 31 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

約 6.8 の pH を有する、請求項 1 ～ 31 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 34】

8.8 mg/mL 未満の塩化ナトリウム (NaCl) を含む、請求項 1 ～ 33 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

NaCl を含まない、請求項 1 ～ 34 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

ヒスチジンは、L-ヒスチジンである、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

アルギニンは、L-アルギニンである、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の医薬組

50

成物。

【請求項 38】

アルギニン-HClを含む、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

L-アルギニン-HClを含む、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

塩化カルシウム二水和物を含む、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

約 0.8 から約 1.2 mg/mL のキメラタンパク質濃度を有する、請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 42】

75 IU/mL から 2,000 IU/mL のキメラタンパク質を含む、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

約 525 から約 725 mOsm/kg のオスモル濃度を有する、請求項 1～42 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

約 600 から約 650 mOsm/kg のオスモル濃度を有する、請求項 1～43 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

約 7 ネフェロメ濁度単位 (Nephelometric Turbidity Unit: NTU) 未満の濁度を有する、請求項 1～44 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 46】

第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第 2 のポリペプチド鎖は、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含み、第 1 のポリペプチド鎖および第 2 のポリペプチド鎖は、第 1 および第 2 のポリペプチド鎖の Fc ドメインの間の 2 つのジスルフィド結合によって共有結合的に連結されている、請求項 1～45 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 47】

キメラタンパク質は、エファネソクトコグアルファである、請求項 1～46 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 48】

約 250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU、3000 IU、または 4,000 IU のキメラタンパク質を含む、請求項 1～41 または 43～47 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

それを必要とする対象における血友病 A を治療する方法であって、請求項 1～48 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む方法。

【請求項 50】

医薬組成物は、自己投与される、請求項 49 に記載の方法。

40

【請求項 51】

医薬組成物は、静脈内投与される、請求項 49 または 50 に記載の方法。

【請求項 52】

医薬組成物は、20 IU/kg から 70 IU/kg の用量において静脈内投与される、請求項 49～51 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 53】

医薬組成物は、50 IU/kg の用量において静脈内投与される、請求項 49～52 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 54】

医薬組成物は、7～10 日毎に 1 回において静脈内投与される、請求項 49～53 のい

50

いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 55】

医薬組成物は、週 1 回において静脈内投与される、請求項 49～54 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 56】

医薬キットであって、

(i)

(a) 第 V I I I 因子 (「F V I I I」) タンパク質もしくはその一部と第 1 の免疫グロブリン (「I g」) 定常領域もしくはその一部とを含む第 1 のポリペプチド鎖およびフォンヴィレブランド因子 (「V W F」) タンパク質と第 2 の I g 定常領域もしくはその一部とを含む第 2 のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質；

(b) 約 30 mg から約 135 mg のスクロース；

(c) 約 2.5 mg から約 7.5 mg のヒスチジン；

(d) 約 140 mg から約 200 mg のアルギニン；

(e) 約 1.5 mg から約 5 mg の塩化カルシウム；および

(f) 約 1 mg から約 5 mg のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む第 1 の容器、ならびに

(i i) 滅菌水を含む第 2 の容器

を含む医薬キット。

【請求項 57】

N a C l を含まない、請求項 56 に記載の医薬キット。

【請求項 58】

ヒスチジンは、L-ヒスチジンである、請求項 56 または 57 に記載の医薬キット。

【請求項 59】

アルギニンは、L-アルギニンである、請求項 56～58 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 60】

アルギニン-H C l を含む、請求項 56～59 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 61】

L-アルギニン-H C l を含む、請求項 56～60 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 62】

塩化カルシウム二水和物を含む、請求項 56～61 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 63】

凍結乾燥された医薬組成物は、

(a) 約 67.3 mg のスクロース；

(b) 約 5.2 mg の L-ヒスチジン；

(c) 約 177.3 mg の L-アルギニン-H C l ；

(d) 約 2.5 mg の塩化カルシウム；および

(e) 約 1.7 mg のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80

を含む、請求項 56～61 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 64】

凍結乾燥された医薬組成物は、

(a) 約 67.3 mg のスクロース；

(b) 約 5.2 mg の L-ヒスチジン；

(c) 約 146.6 mg の L-アルギニン-H C l ；

(d) 約 2.5 mg の塩化カルシウム；および

(e) 約 1.7 mg のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80

を含む、請求項 56～61 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 65】

凍結乾燥された医薬組成物は、2%未満の含水率を有する、請求項 56～64 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 66】

凍結乾燥された医薬組成物は、1.8%未満の含水率を有する、請求項 56～65 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 67】

凍結乾燥された医薬組成物は、1.6%未満の含水率を有する、請求項 56～66 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 68】

凍結乾燥された医薬組成物は、凍結乾燥されたケーキ中に存する、請求項 56～67 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 69】

凍結乾燥されたケーキは、白色である、請求項 68 に記載の医薬キット。

【請求項 70】

凍結乾燥されたケーキは、欧州薬局方カラスケールにおいて Y4 未満である、請求項 68 または 69 に記載の医薬キット。

【請求項 71】

第 1 の容器は、100 IU から 10,000 IU のキメラタンパク質を含む、請求項 56～70 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 72】

第 1 の容器は、250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU、3000 IU、または 4,000 IU のキメラタンパク質を含む、請求項 56～71 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 73】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水を組み合わせるための取扱説明書をさらに含む、請求項 56～72 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 74】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、凍結乾燥された医薬組成物は、7～12 秒以内に復元される、請求項 56～73 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 75】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、結果として得られる溶液のオスモル濃度は、約 525 から約 725 mOsm/kg である、請求項 56～74 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 76】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、結果として得られる溶液のオスモル濃度は、約 600 mOsm/kg から約 650 mOsm/kg である、請求項 56～75 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 77】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、結果として得られる溶液の pH は、約 6.5 から約 7.5 である、請求項 56～76 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 78】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、結果として得られる溶液の pH は、約 7.0 である、請求項 56～77 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 79】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、約 0.8 から約 1.2 mg/mL である、請求項 56～78 のい

10

20

30

40

50

ずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 80】

タンパク質の 3 % 未満が凝集する、請求項 79 に記載の医薬キット。

【請求項 81】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液の濁度は、約 7 ネフェロメ濁度単位 (NTU) 未満である、請求項 56 ~ 80 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 82】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 10 mg / mL から 40 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 40 mg / mL から 70 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 0.5 mg / mL から 0.9 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 56 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 83】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 10 mg / mL から 40 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 40 mg / mL から 60 mg / mL の L - アルギニン；
- (d) 0.5 mg / mL から 0.9 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 56 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 84】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 22.45 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 0.62 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 56 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 85】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 22.45 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg / mL の L - アルギニン；
- (d) 0.62 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 56 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 86】

第 2 の容器は、約 2 mL から約 5 mL の滅菌水を含む、請求項 56 ~ 85 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 87】

第 2 の容器は、約 3 mL の滅菌水を含む、請求項 56 ~ 86 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 88】

10

20

30

40

50

第2の容器は、約3.3mLの滅菌水を含む、請求項56～86のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項89】

第1の容器は、ゴム栓を含むガラス製バイアル瓶である、請求項56～88のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項90】

第2の容器は、注射器本体である、請求項56～89のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項91】

滅菌水は、注射器本体中に存する、請求項90に記載の医薬キット。

10

【請求項92】

注射器本体には、プランジャーが付随する、請求項90または91に記載の医薬キット。

【請求項93】

注射器本体にガラスバイアル瓶を接続するためにアダプターをさらに含む、請求項89～92のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項94】

静脈内輸注に好適な、注射器本体に接続される針が付随する輸注管をさらに含む、請求項89～93のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項95】

20

第1のポリペプチド鎖は、配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第2のポリペプチド鎖は、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含み、第1のポリペプチド鎖および第2のポリペプチド鎖は、第1および第2のポリペプチド鎖のFcドメインの間の2つのジスルフィド結合によって共有結合的に連結されている、請求項56～94のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項96】

それを必要とする対象における血友病Aを治療する方法であって、請求項56～95のいずれか1項に記載のキットの凍結乾燥された医薬組成物と滅菌水とを組み合わせる工程、ならびに結果として得られる組合せ物の有効量を対象に投与する工程を含む方法。

30

【請求項97】

対象は、キットの凍結乾燥された医薬組成物と滅菌水とを組み合わせる、請求項96に記載の方法。

【請求項98】

組合せ物は、対象によって自己投与される、請求項96または97に記載の方法。

【請求項99】

(a) 約5% (w/v) から約7.5% (w/v) のスクロース；
(b) 約5mMから約15mMのヒスチジン；
(c) 約200mMから約300mMのアルギニン；
(d) 約2.5mMから約10mMの塩化カルシウム；および
(e) 約0.008% (w/v) から約0.1% (w/v) のポリソルベート20もしくはポリソルベート80を含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

40

【請求項100】

(a) 約5% (w/v) のスクロース；
(b) 約10mMのヒスチジン；
(c) 約250mMのアルギニン；
(d) 約5mMの塩化カルシウム；および
(e) 約0.05%のポリソルベート20もしくはポリソルベート80

50

を含む、請求項 1～9 または 99 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 101】

- (a) 約 5 % (w / v) のスクロース；
- (b) 約 10 mM の L - ヒスチジン；
- (c) 約 250 mM の L - アルギニン - HCl；
- (d) 約 5 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.05 % のポリソルベート 80

を含む、請求項 1～9 または 99～100 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 102】

- (a) 45 mg / mL から 60 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 40 mg / mL から 70 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 0.4 mg / mL から 0.9 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

10

を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 103】

- (a) 56.12 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 0.82 mg / mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.56 mg / mL のポリソルベート 80

20

を含む、請求項 102 に記載の医薬組成物。

【請求項 104】

- (a) 56.12 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 0.62 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 102～103 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 105】

- (a) 45 mg / mL から 60 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 40 mg / mL から 70 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 0.5 mg / mL から 0.9 mg / mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

30

を含む、請求項 102～104 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 106】

- (a) 約 50 mg / mL のスクロース；
- (b) 約 1.6 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 約 52.7 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 約 0.7 mg / mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.5 mg / mL のポリソルベート 80

40

を含む、請求項 102～105 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 107】

- (a) 約 50 mg / mL のスクロース；
- (b) 約 1.6 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 約 52.7 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 約 0.6 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.5 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 102～106 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 108】

- (a) 約 50 mg / mL のスクロース；
- (b) 約 1.6 mg / mL の L-ヒスチジン；
- (c) 約 43.6 mg / mL の L-アルギニン；
- (d) 約 0.7 mg / mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.5 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 102～107 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 109】

- (a) 約 50 mg / mL のスクロース；
- (b) 約 1.6 mg / mL の L-ヒスチジン；
- (c) 約 43.6 mg / mL の L-アルギニン；
- (d) 約 0.6 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.5 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 102～108 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 110】

- (a) 45 mg / mL から 60 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L-ヒスチジン；
- (c) 50 mg / mL から 70 mg / mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.7 mg / mL から 0.9 mg / mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 102～109 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 111】

- (a) 45 mg / mL から 60 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L-ヒスチジン；
- (c) 50 mg / mL から 70 mg / mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.4 mg / mL から 0.8 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 102～110 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 112】

- (a) 45 mg / mL から 60 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L-ヒスチジン；
- (c) 40 mg / mL から 60 mg / mL の L-アルギニン；
- (d) 0.7 mg / mL から 0.9 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 102～111 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 113】

- (a) 45 mg / mL から 60 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L-ヒスチジン；
- (c) 40 mg / mL から 60 mg / mL の L-アルギニン；
- (d) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 102～112 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 114】

- (a) 56.12 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg / mL の L-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg / mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.82 mg / mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.56 mg / mL のポリソルベート 80

を含む、請求項 102～113 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 115】

10

20

30

40

50

- (a) 56.12 mg/ml のスクロース；
- (b) 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む、請求項 102～114 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 116】

- (a) 56.12 mg/ml のスクロース；
- (b) 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

10

を含む、請求項 102～115 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 117】

- (a) 56.12 mg/ml のスクロース；
- (b) 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 0.62 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

20

を含む、請求項 102～116 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 118】

約 6.5 から約 7.5 の pH を有する、請求項 99～117 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 119】

約 7.0 の pH を有する、請求項 118 に記載の医薬組成物。

【請求項 120】

約 6.8 の pH を有する、請求項 118 に記載の医薬組成物。

【請求項 121】

8.8 mg/ml 未満の塩化ナトリウム (NaCl) を含む、請求項 99～120 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 122】

NaCl を含まない、請求項 99～121 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 123】

ヒスチジンは、L-ヒスチジンである、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 124】

アルギニンは、L-アルギニンである、請求項 99～100 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 125】

アルギニン-HCl を含む、請求項 99～100 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 126】

L-アルギニン-HCl を含む、請求項 99～100 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 127】

塩化カルシウム二水和物を含む、請求項 99～102 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 128】

約 0.8 から約 1.2 mg/ml のキメラタンパク質濃度を有する、請求項 99～127 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 129】

50

75 IU/mL から 2,000 IU/mL のキメラタンパク質を含む、請求項 99～127 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 130】

約 525 から約 725 mOsm/kg のオスモル濃度を有する、請求項 99～129 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 131】

約 600 から約 650 mOsm/kg のオスモル濃度を有する、請求項 130 に記載の医薬組成物。

【請求項 132】

約 7 ネフェロメ濁度単位未満の濁度を有する、請求項 99～131 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 133】

第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第 2 のポリペプチド鎖は、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含み、第 1 のポリペプチド鎖および第 2 のポリペプチド鎖は、第 1 および第 2 のポリペプチド鎖の Fc ドメインの間の 2 つのジスルフィド結合によって共有結合的に連結されている、請求項 99～132 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 134】

キメラタンパク質は、エファネソクトコグアルファである、請求項 99～133 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 135】

約 250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU、3000 IU、または 4,000 IU のキメラタンパク質を含む、請求項 99～127 または 130～134 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 136】

それを必要とする対象における血友病 A を治療する方法であって、請求項 99～135 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む方法。

【請求項 137】

医薬組成物は、自己投与される、請求項 136 に記載の方法。

【請求項 138】

医薬組成物は、静脈内投与される、請求項 136 に記載の方法。

【請求項 139】

医薬組成物は、静脈内投与される、請求項 137 に記載の方法。

【請求項 140】

医薬組成物は、20 IU/kg から 70 IU/kg の用量において静脈内投与される、請求項 136～139 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 141】

医薬組成物は、50 IU/kg の用量において静脈内投与される、請求項 136～139 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 142】

医薬組成物は、7～10 日毎に 1 回において静脈内投与される、請求項 136～140 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 143】

医薬組成物は、週 1 回において静脈内投与される、請求項 136～140 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 144】

医薬キットであって、

(i)

(a) 第 VII 因子 (「FVII」) タンパク質もしくはその一部と第 1 の免疫グロブリン (「Ig」) 定常領域もしくはその一部とを含む第 1 のポリペプチド鎖および

10

20

30

40

50

フォンヴィレブランド因子（「VWF」）タンパク質と第2のIg定常領域もしくはその一部とを含む第2のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質；

（b）スクロース；

（c）ヒスチジン；

（d）アルギニン；

（e）塩化カルシウム；および

（f）ポリソルベート20もしくはポリソルベート80

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む第1の容器、ならびに

（ii）滅菌水を含む第2の容器

を含む医薬キット。

【請求項145】

凍結乾燥された医薬組成物は、

（a）約160mgから約200mgのスクロース；

（b）約2.5mgから約7.5mgのヒスチジン；

（c）約140mgから約200mgのアルギニン；

（d）約1.5mgから約5mgの塩化カルシウム；および

（e）約1mgから約5mgのポリソルベート20もしくはポリソルベート80

を含む、請求項144に記載の医薬キット。

【請求項146】

NaClを含まない、請求項144～145のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項147】

ヒスチジンは、L-ヒスチジンである、請求項144～146のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項148】

アルギニンは、L-アルギニンである、請求項144～147のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項149】

アルギニン-HClを含む、請求項144～147のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項150】

L-アルギニン-HClを含む、請求項144～147のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項151】

塩化カルシウム二水和物を含む、請求項144～150のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項152】

凍結乾燥された医薬組成物は、

（a）約168.3mgのスクロース；

（b）約5.2mgのL-ヒスチジン；

（c）約177.3mgのL-アルギニン-HCl；

（d）約2.5mgの塩化カルシウム；および

（e）約1.7mgのポリソルベート20もしくはポリソルベート80

を含む、請求項144～151のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項153】

凍結乾燥された医薬組成物は、

（a）約168.3mgのスクロース；

（b）約5.2mgのL-ヒスチジン；

（c）約146.6mgのL-アルギニン-HCl；

（d）約2.5mgの塩化カルシウム；および

10

20

30

40

50

(e) 約 1.7 mg のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80 を含む、請求項 144～151 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 154】

凍結乾燥された医薬組成物は、2%未満の含水率を有する、請求項 144～153 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 155】

凍結乾燥された医薬組成物は、1.8%未満の含水率を有する、請求項 144～154 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 156】

凍結乾燥された医薬組成物は、1.6%未満の含水率を有する、請求項 144～155 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 157】

凍結乾燥された医薬組成物は、凍結乾燥されたケーキ中に存する、請求項 144～156 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 158】

凍結乾燥されたケーキは、白色である、請求項 157 に記載の医薬キット。

【請求項 159】

凍結乾燥されたケーキは、欧州薬局方カラスケールにおいて Y4 未満である、請求項 158 に記載の医薬キット。

【請求項 160】

第 1 の容器は、100 IU から 10,000 IU のキメラタンパク質を含む、請求項 144～159 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 161】

第 1 の容器は、250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU、3000 IU、または 4,000 IU のキメラタンパク質を含む、請求項 144～160 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 162】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水を組み合わせるための取扱説明書をさらに含む、請求項 144～161 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 163】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、凍結乾燥された医薬組成物は、7～12 秒以内に復元される、請求項 144～162 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 164】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、結果として得られる溶液のオスモル濃度は、約 525 から約 725 mOsm/kg である、請求項 144～163 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 165】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、結果として得られる溶液のオスモル濃度は、約 600 から約 650 mOsm/kg である、請求項 144～164 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 166】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、結果として得られる溶液の pH は、約 6.5 から約 7.5 である、請求項 144～165 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 167】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、結果として得られる溶液の pH は、約 7.0 である、請求項 144～166 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 168】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、約0.8から約1.2 mg/mLである、請求項144～167のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項169】

3%未満のタンパク質が凝集する、請求項168に記載の医薬キット。

【請求項170】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液の濁度は、約7ネフェロメ濁度単位未満である、請求項144～169のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項171】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 45 mg/mLから60 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.5 mg/mLから2.0 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 40 mg/mLから70 mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 0.5 mg/mLから0.9 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg/mLから0.7 mg/mLのポリソルベート80

を含む、請求項144に記載の医薬キット。

【請求項172】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 45 mg/mLから60 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.5 mg/mLから2.0 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 40 mg/mLから60 mg/mLのL-アルギニン；
- (d) 0.5 mg/mLから0.9 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg/mLから0.7 mg/mLのポリソルベート80

を含む、請求項171に記載の医薬キット。

【請求項173】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 56.12 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.74 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 0.62 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/mLのポリソルベート80

を含む、請求項144または171～172のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項174】

凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 56.12 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.74 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg/mLのL-アルギニン；
- (d) 0.62 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/mLのポリソルベート80

を含む、請求項144または171～173のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項175】

第2の容器は、約2 mLから約5 mLの滅菌水を含む、請求項144～174のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項176】

第2の容器は、約3 mLの滅菌水を含む、請求項144～175のいずれか1項に記載

10

20

30

40

50

の医薬キット。

【請求項 177】

第2の容器は、約3.3mLの滅菌水を含む、請求項144～175のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項 178】

第1の容器は、ゴム栓を含むガラス製バイアル瓶である、請求項144～177のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項 179】

第2の容器は、注射器本体である、請求項144～178のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項 180】

滅菌水は、注射器本体中に存する、請求項179に記載の医薬キット。

【請求項 181】

注射器本体には、プランジャーが付随する、請求項179または180に記載の医薬キット。

【請求項 182】

注射器本体にガラスバイアル瓶を接続するためにアダプターをさらに含む、請求項179～181のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項 183】

静脈内輸注に好適な、注射器本体に接続される針が付随する輸注管をさらに含む、請求項179～182のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項 184】

第1のポリペプチド鎖は、配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第2のポリペプチド鎖は、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含み、第1のポリペプチド鎖および第2のポリペプチド鎖は、第1および第2のポリペプチド鎖のFcドメインの間の2つのジスルフィド結合によって共有結合的に連結されている、請求項144～183のいずれか1項に記載の医薬キット。

【請求項 185】

それを必要とする対象における血友病Aを治療する方法であって、請求項144～184のいずれか1項に記載のキットの凍結乾燥された医薬組成物と滅菌水とを組み合わせる工程、ならびに結果として得られる組合せ物の有効量を対象に投与する工程を含む方法。

【請求項 186】

対象は、キットの凍結乾燥された医薬組成物と滅菌水とを組み合わせる、請求項185に記載の方法。

【請求項 187】

組合せ物は、対象によって自己投与される、請求項185または186に記載の方法。

【請求項 188】

NaOHを含まない、請求項1～34のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 189】

ナトリウムイオンを含まない、請求項1～34のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 190】

NaOHを含まない、請求項56に記載の医薬キット。

【請求項 191】

ナトリウムイオンを含まない、請求項56に記載の医薬キット。

【請求項 192】

NaOHを含まない、請求項99～121のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 193】

ナトリウムイオンを含まない、請求項99～121のいずれか1項に記載の医薬組成物

10

20

30

40

50

。

【請求項 194】

N a O H を含まない、請求項 144 ～ 145 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 195】

ナトリウムイオンを含まない、請求項 144 ～ 145 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2021年6月23日に出願された米国特許仮出願第63／214, 245号、2021年6月23日に出願された同第63／214, 246号、2021年6月24日に出願された同第63／214, 752号、および2021年8月11日に出願された同第63／231, 909号の恩典を主張するものであり、なお、各文献は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0002】

電子的に提出された配列一覧に対する参照

A S C I I テキストファイル（名前：S A 9 - 4 8 0 P C _ S T 2 5 . t x t ; サイズ：158kb ; 作成日：2022年6月22日）において電子的に提出された配列リストの内容は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0003】

血友病 A は、凝固第 V I I I 因子（F V I I I）をコードする遺伝子における欠損によって引き起こされる出血障害であり、男児出生 1 万人あたり 1 ～ 2 人が罹患する。非特許文献 1。血友病 A を罹患している患者は、精製された血漿 F V I I I または組換え的に産生された F V I I I の輸注によって治療することができる。多くの市販の F V I I I 製品は、約 8 ～ 12 時間の半減期を有することが知られており、患者への頻繁な静脈内投与を必要とする。非特許文献 2 ; 非特許文献 3 を参照されたい。さらに、F V I I I の半減期を延ばすための多くのアプローチが試みられた。例えば、凝固因子の半減期を延ばすための開発におけるアプローチとしては、ペギル化、グリコペギル化、およびアルブミンとのコンジュゲーションが挙げられる。非特許文献 4 を参照されたい。一貫した結果が、ヒトにおいて実証されており、例えば、r F V I I I - F c 融合タンパク質は、血友病 A 患者において、A D V A T E（登録商標）と比較して最大で約 1.7 倍まで半減期を向上させることが報告された。非特許文献 5 を参照されたい。したがって、最小限の向上にもかかわらず、半減期の増加は、例えば、V W F によるクリアランスなど、他の半減期制限因子の存在を示している。非特許文献 6。

【0004】

エファネソクトコグアルファ（E f a n e s o c t o c o g a l f a）（E f a および B I V V 0 0 1 としても知られる）は、血液循環において V W F から組換え凝固第 V I I I 因子を切り離すように設計された融合タンパク質である。このキメラタンパク質は、二量体 F c である V W F の D ' D 3 ドメインに融合した単一の組換え第 V I I I 因子タンパク質、および 2 つの E L N N ポリペプチドを含む。非特許文献 7。重症血友病 A の患者における 1 つの初期研究において、エファネソクトコグアルファの 1 回の静脈内注射は、結果として、組換え第 V I I I 因子に関連する半減期の最大 4 倍までの半減期の、持続した高い第 V I I I 因子活性レベルをもたらした。非特許文献 8 を参照されたい。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】G r a w e t a l . , N a t . R e v . G e n e t . 6 (6) : 4 8 8 - 5 0 1 (2 0 0 5)

10

20

30

40

50

【非特許文献2】Weiner M. A. and Cairo, M. S., Pediatric Hematology Secrets, Lee, M. T., 12. Disorders of Coagulation, Elsevier Health Sciences, 2001

【非特許文献3】Lillicrap, D. Thromb. Res. 122 Suppl 4: S2-8 (2008)

【非特許文献4】Dumont et al., Blood. 119 (13): 3024-3030 (2012)

【非特許文献5】Powell et al., Blood. 119 (13): 3031-3037 (2012)

【非特許文献6】Pipe et al., Blood. 128 (16): 2007-2016 (2016)

【非特許文献7】Chhabra et al. Blood 135 (17): 1484-1496 (2020)

【非特許文献8】Konkle et al., NEJM. 383: 1018-27 (2020)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、依然として、改良された医薬組成物が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示は、とりわけ、第VII因子（「FVII」）タンパク質を含む医薬組成物、そのような医薬組成物を含むキット、ならびに医薬組成物による治療方法および医薬組成物の使用を対象とする。

【0008】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、FVIIタンパク質もしくはその一部と第1の免疫グロブリン（「Ig」）定常領域もしくはその一部とを含む第1のポリペプチド鎖、およびフォンヴィレブランド因子（「VWF」）タンパク質と第2のIg定常領域もしくはその一部とを含む第2のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、(i) FVIIポリペプチド、FVIIポリペプチドのBドメイン内に挿入されたELNNポリペプチド（例えば、Bドメインの少なくとも一部を置き換える）、および第1のFc領域を含むFVIIタンパク質；ならびに(ii) VWF断片（例えば、VWFのD'D3ドメインを含む、変異を含み得る断片）、第2のELNNポリペプチド、トロンビン切断可能なリンカ（例えば、a2リンカなど）、および第2のFc領域を含むVWFタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示されるキメラタンパク質は、FVII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fcヘテロ二量体である。

【0009】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、(a) FVIIタンパク質；(b) スクロース；(c) ヒスチジン；(d) アルギニン；(e) 塩化カルシウム；および(f) ポリソルベートを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、(a) FVIIタンパク質；(b) スクロース；(c) L-ヒスチジン；(d) L-アルギニン；(e) 塩化カルシウム；および(f) ポリソルベートを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、(a) 第VII因子（「FVII」）タンパク質；(b) スクロース；(c) L-ヒスチジン；(d) L-アルギニン-HCl；(e) 塩化カルシウム二水和物；および(f) ポリソルベートを含む。

【0010】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、(a) FVIIタンパク質；(b) 約1% (w/v) から約4% (w/v) のスクロース；(c) 約5mMから約15mMのヒ

10

20

30

40

50

スチジン；（d）約150mMから約300mMのアルギニン；（e）約2.5mMから約10mMの塩化カルシウム；および（f）約0.008%（w/v）から約0.1%（w/v）のポリソルベートを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、（a）FV I I Iタンパク質；（b）約1%（w/v）から約4%（w/v）のスクロース；（c）約5mMから約15mMのヒスチジン；（d）約200mMから約300mMのアルギニン；（e）約2.5mMから約10mMの塩化カルシウム；および（f）約0.008%（w/v）から約0.1%（w/v）のポリソルベートを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、（a）FV I I Iタンパク質；（b）約1%（w/v）から約4%（w/v）のスクロース；（c）約5mMから約15mMのL-ヒスチジン；（d）約200mMから約300mMのL-アルギニン；（e）約2.5mMから約10mMの塩化カルシウム；および（f）約0.008%（w/v）から約0.1%（w/v）のポリソルベートを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、（a）第V I I I因子（「FV I I I」）タンパク質；（b）約1%（w/v）から約4%（w/v）のスクロース；（c）約5mMから約15mMのL-ヒスチジン；（d）約200mMから約300mMのL-アルギニン-HCl；（e）約2.5mMから約10mMの塩化カルシウム二水和物；および（f）約0.008%（w/v）から約0.1%（w/v）のポリソルベートを含む。

10

【0011】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、（a）FV I I Iタンパク質；（b）約5%（w/v）から約7.5%（w/v）のスクロース；（c）約5mMから約15mMのヒスチジン；（d）約150mMから約300mMのアルギニン；（e）約2.5mMから約10mMの塩化カルシウム；および（f）約0.008%（w/v）から約0.1%（w/v）のポリソルベートを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、（a）FV I I Iタンパク質；（b）約5%（w/v）から約7.5%（w/v）のスクロース；（c）約5mMから約15mMのヒスチジン；（d）約200mMから約300mMのアルギニン；（e）約2.5mMから約10mMの塩化カルシウム；および（f）約0.008%（w/v）から約0.1%（w/v）のポリソルベートを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、（a）FV I I Iタンパク質；（b）約5%（w/v）から約7.5%（w/v）のスクロース；（c）約5mMから約15mMのL-ヒスチジン；（d）約200mMから約300mMのL-アルギニン；（e）約2.5mMから約10mMの塩化カルシウム；および（f）約0.008%（w/v）から約0.1%（w/v）のポリソルベートを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、（a）第V I I I因子（「FV I I I」）タンパク質；（b）約5%（w/v）から約7.5%（w/v）のスクロース；（c）約5mMから約15mMのL-ヒスチジン；（d）約200mMから約300mMのL-アルギニン-HCl；（e）約2.5mMから約10mMの塩化カルシウム二水和物；および（f）約0.008%（w/v）から約0.1%（w/v）のポリソルベートを含む。

20

30

【0012】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約1%（w/v）から約4%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5%（w/v）から約7.5%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5mMから約15mMのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも150mMのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約150mMから約300mMのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも250mMのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約200mMから約300mMのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約2.5mMから約10mMの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ポリソルベート20を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.008%（w/v）から約0.1%（w/v）のポリソルベ

40

50

ート20もしくはポリソルベート80を含む。

【0013】

いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも約250mMのL-アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも約250mMのL-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約250mMのL-アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約250mMのL-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、ポリソルベートは、ポリソルベート80である。いくつかの実施形態において、ポリソルベートは、ポリソルベート20である。

【0014】

いくつかの実施形態において、

(a) 第VII因子(「FVII」)タンパク質と第1の免疫グロブリン(「Ig」)定常領域もしくはその一部とを含む第1のポリペプチド鎖およびフォンヴィレブランド因子(「VWF」)タンパク質と第2のIg定常領域もしくはその一部とを含む第2のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質；

(b) スクロース；

(c) ヒスチジン；

(d) アルギニン；

(e) 塩化カルシウム；および

(f) ポリソルベート

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0015】

いくつかの実施形態において、

(a) 第VII因子(「FVII」)タンパク質と第1の免疫グロブリン(「Ig」)定常領域もしくはその一部とを含む第1のポリペプチド鎖およびフォンヴィレブランド因子(「VWF」)タンパク質と第2のIg定常領域もしくはその一部とを含む第2のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質；

(b) 約1%(w/v)から約4%(w/v)のスクロース；

(c) 約5mMから約15mMのヒスチジン；

(d) 約150mMから約300mMのアルギニン；

(e) 約2.5mMから約10mMの塩化カルシウム；ならびに

(f) 約0.008%(w/v)から約0.1%(w/v)のポリソルベート

を含む医薬組成物が本明細書において開示される。

【0016】

いくつかの実施形態において、

(a) 約5%(w/v)から約7.5%(w/v)のスクロース；

(b) 約5mMから約15mMのヒスチジン；

(c) 約150mMから約300mMのアルギニン；

(d) 約2.5mMから約10mMの塩化カルシウム；および

(e) 約0.008%(w/v)から約0.1%(w/v)のポリソルベート20もしくはポリソルベート80

を含む医薬組成物が本明細書において開示される。

【0017】

いくつかの実施形態において、

(a) 第VII因子(「FVII」)タンパク質と第1の免疫グロブリン(「Ig」)定常領域もしくはその一部とを含む第1のポリペプチド鎖およびフォンヴィレブランド因子(「VWF」)タンパク質と第2のIg定常領域もしくはその一部とを含む第2のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質；

(b) 約1%(w/v)から約4%(w/v)のスクロース；

(c) 約5mMから約15mMのヒスチジン；

(d) 約200mMから約300mMのアルギニン；

(e) 約 2.5 mM から約 10 mM の塩化カルシウム ; および
(f) 約 0.008 % (w/v) から約 0.1 % (w/v) のポリソルベート
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0018】

いくつかの実施形態において、

(a) 約 5 % (w/v) から約 7.5 % (w/v) のスクロース ;
(b) 約 5 mM から約 15 mM のヒスチジン ;
(c) 約 200 mM から約 300 mM のアルギニン ;
(d) 約 2.5 mM から約 10 mM の塩化カルシウム ; および
(e) 約 0.008 % (w/v) から約 0.1 % (w/v) のポリソルベート 20 もしくは
ポリソルベート 80
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

10

【0019】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 250 IU、500 IU、1000 IU、
2000 IU、3000 IU、または 4000 IU のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第 2 のポリペプチド鎖は、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含み、第 1 のポリペプチド鎖および第 2 のポリペプチド鎖は、第 1 および第 2 のポリペプチド鎖の Fc ドメインの間の 2 つのジスルフィド結合によって共有結合的に連結されている。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、エファネソクトコグアルファである。

20

【0020】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1 % (w/v) から約 4 % (w/v) のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 5 mM から約 15 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも 150 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 150 mM から約 300 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも 250 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 200 mM から約 300 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 2.5 mM から約 10 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ポリソルベート 20 を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ポリソルベート 80 を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 0.008 % (w/v) から約 0.1 % (w/v) のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80 を含む。

30

【0021】

いくつかの実施形態において、

(a) 約 1 % (w/v) から約 4 % (w/v) のスクロース ;
(b) 約 5 mM から約 15 mM のヒスチジン ;
(c) 約 150 mM から約 300 mM のアルギニン ;
(d) 約 2.5 mM から約 10 mM の塩化カルシウム ; および
(e) 約 0.008 % (w/v) から約 0.1 % (w/v) のポリソルベート 20 もしくは
ポリソルベート 80
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

40

【0022】

いくつかの実施形態において、

(a) 約 1 % (w/v) から約 4 % (w/v) のスクロース ;
(b) 約 5 mM から約 15 mM のヒスチジン ;
(c) 約 200 mM から約 300 mM のアルギニン ;
(d) 約 2.5 mM から約 10 mM の塩化カルシウム ; および
(e) 約 0.008 % (w/v) から約 0.1 % (w/v) のポリソルベート 20 もしくは

50

はポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0023】

いくつかの実施形態において、

- (a) 約 2 % (w / v) のスクロース；
- (b) 約 10 mM のヒスチジン；
- (c) 約 250 mM のアルギニン；
- (d) 約 5 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.05 % のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

10

【0024】

いくつかの実施形態において、

- (a) 約 2 % (w / v) のスクロース；
- (b) 約 10 mM の L - ヒスチジン；
- (c) 約 250 mM の L - アルギニン - HCl
- (d) 約 5 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.05 % のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0025】

いくつかの実施形態において、

- (a) 10 mg / mL から 40 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 40 mg / mL から 70 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 0.4 mg / mL から 0.9 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

20

【0026】

いくつかの実施形態において、

- (a) 22.45 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 0.82 mg / mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.56 mg / mL のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

30

【0027】

いくつかの実施形態において、

- (a) 22.45 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 0.62 mg / mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg / mL のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

40

【0028】

いくつかの実施形態において、

- (a) 10 mg / mL から 40 mg / mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg / mL から 2.0 mg / mL の L - ヒスチジン；
- (c) 40 mg / mL から 70 mg / mL の L - アルギニン - HCl；
- (d) 0.5 mg / mL から 0.9 mg / mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.4 mg / mL から 0.7 mg / mL のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

50

【0029】

いくつかの実施形態において、

- (a) 約20mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.6mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約52.7mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 約0.7mg/mLの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約0.5mg/mLのポリソルベート80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0030】

いくつかの実施形態において、

- (a) 約20mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.6mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約52.7mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 約0.6mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.5mg/mLのポリソルベート80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0031】

いくつかの実施形態において、

- (a) 約20mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.6mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約43.6mg/mLのL-アルギニン；
- (d) 約0.7mg/mLの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約0.5mg/mLのポリソルベート80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0032】

いくつかの実施形態において、

- (a) 約20mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.6mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約43.6mg/mLのL-アルギニン；
- (d) 約0.6mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.5mg/mLのポリソルベート80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0033】

いくつかの実施形態において、

- (a) 10mg/mLから40mg/mLのスクロース；
- (b) 1.5mg/mLから2.0mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 50mg/mLから70mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 0.7mg/mLから0.9mg/mLの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.4mg/mLから0.7mg/mLのポリソルベート80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0034】

いくつかの実施形態において、

- (a) 10mg/mLから40mg/mLのスクロース；
- (b) 1.5mg/mLから2.0mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 50mg/mLから70mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 0.4mg/mLから0.8mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 0.4mg/mLから0.7mg/mLのポリソルベート80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0035】

いくつかの実施形態において、

10

20

30

40

50

- (a) 10 mg/mL から 40 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg/mL から 2.0 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 40 mg/mL から 60 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 0.7 mg/mL から 0.9 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg/mL から 0.7 mg/mL のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0036】

いくつかの実施形態において、

- (a) 10 mg/mL から 40 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg/mL から 2.0 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 40 mg/mL から 60 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 0.4 mg/mL から 0.7 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.4 mg/mL から 0.7 mg/mL のポリソルベート 80

10

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0037】

いくつかの実施形態において、

- (a) 22.45 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.82 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

20

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0038】

いくつかの実施形態において、

- (a) 22.45 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 0.82 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

30

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0039】

いくつかの実施形態において、

- (a) 22.45 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.62 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0040】

いくつかの実施形態において、

- (a) 22.45 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 0.62 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

40

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0041】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 5% (w/v) から約 7.5% (w/v) のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 5 mM から約 15 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも

50

150 mMのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約150 mMから約300 mMのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも250 mMのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約200 mMから約300 mMのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約2.5 mMから約10 mMの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ポリソルベート20を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.008% (w/v) から約0.1% (w/v) のポリソルベート20もしくはポリソルベート80を含む。

【0042】

10

いくつかの実施形態において、

- (a) 約5% (w/v) から約7.5% (w/v) のスクロース；
- (b) 約5 mMから約15 mMのヒスチジン；
- (c) 約150 mMから約300 mMのアルギニン；
- (d) 約2.5 mMから約10 mMの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.008% (w/v) から約0.1% (w/v) のポリソルベート20もしくはポリソルベート80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0043】

20

いくつかの実施形態において、

- (a) 約5% (w/v) から約7.5% (w/v) のスクロース；
- (b) 約5 mMから約15 mMのヒスチジン；
- (c) 約200 mMから約300 mMのアルギニン；
- (d) 約2.5 mMから約10 mMの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.008% (w/v) から約0.1% (w/v) のポリソルベート20もしくはポリソルベート80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0044】

いくつかの実施形態において、

- (a) 約5% (w/v) のスクロース；
- (b) 約10 mMのヒスチジン；
- (c) 約250 mMのアルギニン；
- (d) 約5 mMの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.05%のポリソルベート20もしくはポリソルベート80

30

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0045】

いくつかの実施形態において、

- (a) 約5% (w/v) のスクロース；
- (b) 約10 mMのL-ヒスチジン；
- (c) 約250 mMのL-アルギニン-HCl
- (d) 約5 mMの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.05%のポリソルベート80

40

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0046】

いくつかの実施形態において、

- (a) 45 mg/mLから60 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.5 mg/mLから2.0 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 40 mg/mLから70 mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 0.4 mg/mLから0.9 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg/mLから0.7 mg/mLのポリソルベート80

50

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0047】

いくつかの実施形態において、

- (a) 56.12 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.74 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 0.82 mg/mLの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.56 mg/mLのポリソルベート80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0048】

いくつかの実施形態において、

- (a) 56.12 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.74 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 0.62 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/mLのポリソルベート80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0049】

いくつかの実施形態において、

- (a) 45 mg/mLから60 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.5 mg/mLから2.0 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 40 mg/mLから70 mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 0.5 mg/mLから0.9 mg/mLの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.4 mg/mLから0.7 mg/mLのポリソルベート80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0050】

いくつかの実施形態において、

- (a) 約50 mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.6 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約52.7 mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 約0.7 mg/mLの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約0.5 mg/mLのポリソルベート80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0051】

いくつかの実施形態において、

- (a) 約50 mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.6 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約52.7 mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 約0.6 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.5 mg/mLのポリソルベート80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0052】

いくつかの実施形態において、

- (a) 約50 mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.6 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約43.6 mg/mLのL-アルギニン；
- (d) 約0.7 mg/mLの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約0.5 mg/mLのポリソルベート80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0053】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、

- (a) 約 50 mg/mL のスクロース；
- (b) 約 1.6 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 約 43.6 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 約 0.6 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.5 mg/mL のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0054】

いくつかの実施形態において、

- (a) 45 mg/mL から 60 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg/mL から 2.0 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 50 mg/mL から 70 mg/mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.7 mg/mL から 0.9 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.4 mg/mL から 0.7 mg/mL のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0055】

いくつかの実施形態において、

- (a) 45 mg/mL から 60 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg/mL から 2.0 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 50 mg/mL から 70 mg/mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.4 mg/mL から 0.8 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg/mL から 0.7 mg/mL のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0056】

いくつかの実施形態において、

- (a) 45 mg/mL から 60 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg/mL から 2.0 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 40 mg/mL から 60 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 0.7 mg/mL から 0.9 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg/mL から 0.7 mg/mL のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0057】

いくつかの実施形態において、

- (a) 45 mg/mL から 60 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.5 mg/mL から 2.0 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 40 mg/mL から 60 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 0.4 mg/mL から 0.7 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.4 mg/mL から 0.7 mg/mL のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0058】

いくつかの実施形態において、

- (a) 56.12 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.82 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0059】

いくつかの実施形態において、

- (a) 56.12 mg/mL のスクロース；

- (b) 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
 - (c) 48.88 mg/mL の L-アルギニン；
 - (d) 0.82 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
 - (e) 0.56 mg/mL のポリソルベート 80
- を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0060】

いくつかの実施形態において、

- (a) 56.12 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.62 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0061】

いくつかの実施形態において、

- (a) 56.12 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 0.62 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【0062】

いくつかの実施形態において、開示される実施形態のいずれかに記載の医薬組成物であって、約 6.5～約 7.5 の pH をさらに含む医薬組成物が、本明細書において開示される。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、約 6.8 から約 7.3 の pH を有する。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、約 7.0 の pH を有する。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、約 6.8 の pH を有する。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、NaCl を含まない。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、NaOH を含まない。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ナトリウムイオンを含まない。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、8.8 mg/mL 未満の塩化ナトリウム (NaCl) を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、L-ヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、L-アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0063】

いくつかの実施形態において、開示される実施形態のいずれかに記載の医薬組成物であって、約 0.8 から約 1.2 mg/mL のキメラタンパク質濃度を有する医薬組成物が、本明細書において開示される。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、75 IU/mL から 2000 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、約 525 mOsm から約 725 mOsm/kg のオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、約 600 から約 650 mOsm/kg のオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、約 7 ネフェロメ濁度単位 (Nephelometric Turbidity Unit: NTU) の濁度を有する。

【0064】

それを必要とする対象における血友病 A を治療する方法であって、本明細書において開示される実施形態のいずれかに記載の医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む方法も、本明細書において開示される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、自己投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、静脈内投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 20 IU/kg から約 70 IU/kg の用量において静脈内投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 50 IU/kg の用量において静脈内投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、7～10 日毎に 1 回において静脈内投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、週 1 回において静脈内投与される。

【0065】

(i)

(a) 第 V I I I 因子 (「F V I I I」) タンパク質もしくはその一部と第 1 の免疫グロブリン (「I g」) 定常領域もしくはその一部とを含む第 1 のポリペプチド鎖、およびフォンヴィレブランド因子 (「V W F」) タンパク質と第 2 の I g 定常領域もしくはその一部とを含む第 2 のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質；

(b) スクロース；

(c) ヒスチジン；

(d) アルギニン；

(e) 塩化カルシウム；および

(f) ポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む第 1 の容器；ならびに

(i i) 滅菌水を含む第 2 の容器

を含む医薬キットも、本明細書において開示される。

【0066】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖、および配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド鎖を含み、第 1 のポリペプチド鎖および第 2 のポリペプチド鎖は、第 1 および第 2 のポリペプチド鎖の F c ドメインの間の 2 つのジスルフィド結合によって共有結合的に連結されている。

【0067】

(i)

(a) 第 V I I I 因子 (「F V I I I」) タンパク質もしくはその一部と第 1 の免疫グロブリン (「I g」) 定常領域もしくはその一部とを含む第 1 のポリペプチド鎖、およびフォンヴィレブランド因子 (「V W F」) タンパク質と第 2 の I g 定常領域もしくはその一部を含む第 2 のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質；

(b) 約 30 mg から約 135 mg のスクロース；

(c) 約 2.5 mg から約 7.5 mg のヒスチジン；

(d) 約 140 mg から約 200 mg のアルギニン；

(e) 約 1.5 mg から約 5 mg の塩化カルシウム；および

(f) 約 1 mg から約 5 mg のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む第 1 の容器、ならびに

(i i) 滅菌水を含む第 2 の容器

を含む医薬キットも、本明細書において開示される。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖および配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド鎖を含み、第 1 のポリペプチド鎖および第 2 のポリペプチド鎖は、第 1 および第 2 のポリペプチド鎖の F c ドメインの間の 2 つのジスルフィド結合によって共有結合的に連結されている。

【0068】

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬キットは、

(a) 約 30 mg から約 135 mg のスクロース；

- (b) 約 2.5 mg から約 7.5 mg のヒスチジン；
 - (c) 約 140 mg から約 200 mg のアルギニン；
 - (d) 約 1.5 mg から約 5 mg の塩化カルシウム；および
 - (e) 約 1 mg から約 5 mg のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80
- を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む。

【0069】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、NaCl を含まない凍結乾燥された医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、8.8 mg/mL 未満の塩化ナトリウム (NaCl) を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、NaOH を含まない。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ナトリウムイオンを含まない。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、L-ヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、L-アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される凍結乾燥された医薬組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

10

【0070】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、

- (a) 約 67.3 mg のスクロース；
- (b) 約 5.2 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 約 177.3 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 2.5 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 約 1.7 mg のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む。

20

【0071】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、

- (a) 約 67.3 mg のスクロース；
- (b) 約 5.2 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 約 146.6 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 2.5 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 約 1.7 mg のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む。

30

【0072】

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬キットは、

- (a) 約 160 mg から約 200 mg のスクロース；
- (b) 約 2.5 mg から約 7.5 mg のヒスチジン；
- (c) 約 140 mg から約 200 mg のアルギニン；
- (d) 約 1.5 mg から約 5 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 約 1 mg から約 5 mg のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む。

40

【0073】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、NaCl を含まない凍結乾燥された医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、8.8 mg/mL 未満の塩化ナトリウム (NaCl) を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、NaOH を含まない。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ナトリウムイオンを含まない。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、L-ヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、L-アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される凍結

50

乾燥された医薬組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0074】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、

- (a) 約168.3mgのスクロース；
- (b) 約5.2mgのL-ヒスチジン；
- (c) 約177.3mgのL-アルギニン-HCl；
- (d) 約2.5mgの塩化カルシウム；および
- (e) 約1.7mgのポリソルベート20もしくはポリソルベート80

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む。

【0075】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、

- (a) 約168.3mgのスクロース；
- (b) 約5.2mgのL-ヒスチジン；
- (c) 約146.6mgのL-アルギニン-HCl；
- (d) 約2.5mgの塩化カルシウム；および
- (e) 約1.7mgのポリソルベート20もしくはポリソルベート80

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む。

【0076】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、2%未満の含水率を有する凍結乾燥された医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、1.8%未満の含水率を有する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、1.6%未満の含水率を有する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、凍結乾燥されたケーキ中に存する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥されたケーキは、白色である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥されたケーキは、欧州薬局方カラスケールにおいてY4未満である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、粉末である。

【0077】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、100IUから10000IUのキメラタンパク質を含む第1の容器を含む。いくつかの実施形態において、第1の容器は、250IU、500IU、1000IU、2000IU、3000IU、または4000IUのキメラタンパク質を含む。

【0078】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水を組み合わせるための取扱説明書をさらに含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、凍結乾燥された医薬組成物は、7〜12秒以内に復元される。

【0079】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、当該滅菌水が第1の容器の凍結乾燥された粉末と組み合わせられる場合、本明細書において開示される輸注のための溶液を作製するのに十分な量の滅菌処理された水を含む第2の容器を含む。

【0080】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、結果として得られる溶液のオスモル濃度は、約525から約725mOsm/kgである。いくつかの実施形態において、結果として得られる溶液のオスモル濃度は、約600から約650mOsm/kgである。いくつかの実施形態において、結果として得られる溶液のpHは、約6.5から約7.5である。いくつかの実施形態において、結果として得られる溶液のpHは、約7.0である。いくつかの実施形態において、結果として得られる溶液のpHは、約6.8である。いくつかの実施形態において、結果として得られる溶液の濁度は、約7ネフェロメ濁度単位(NTU)未満である。いくつかの実施形態において、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、約0.8から約1.2mg/

10

20

30

40

50

mLである。いくつかの実施形態において、当該タンパク質の3%未満が凝集する。

【0081】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、第1の容器の凍結乾燥された医薬組成物と組み合わせられる場合、

- (a) 10 mg/mLから40 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.5 mg/mLから2.0 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 40 mg/mLから70 mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 0.5 mg/mLから0.9 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg/mLから0.7 mg/mLのポリソルベート80

を含む溶液を作製するのに十分な量の滅菌処理された水を含む第2の容器を含む。

10

【0082】

本明細書において開示される医薬キットのいくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 10 mg/mLから40 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.5 mg/mLから2.0 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 40 mg/mLから70 mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 0.5 mg/mLから0.9 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg/mLから0.7 mg/mLのポリソルベート80

を含む。

【0083】

本明細書において開示される医薬キットのいくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 22.45 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.74 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 0.62 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/mLのポリソルベート80

を含む。

【0084】

本明細書において開示される医薬キットのいくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 22.45 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.74 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg/mLのL-アルギニン；
- (d) 0.62 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/mLのポリソルベート80

を含む。

【0085】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、第1の容器の凍結乾燥された医薬組成物と組み合わせられる場合、

- (a) 45 mg/mLから60 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.5 mg/mLから2.0 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 40 mg/mLから70 mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 0.5 mg/mLから0.9 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg/mLから0.7 mg/mLのポリソルベート80

を含む溶液を作製するのに十分な量の滅菌処理された水を含む第2の容器を含む。

40

【0086】

本明細書において開示される医薬キットのいくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わせられる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 45 mg/mLから60 mg/mLのスクロース；

50

- (b) 1.5 mg/mL から 2.0 mg/mL の L-ヒスチジン；
 - (c) 40 mg/mL から 70 mg/mL の L-アルギニン-HCl；
 - (d) 0.5 mg/mL から 0.9 mg/mL の塩化カルシウム；および
 - (e) 0.4 mg/mL から 0.7 mg/mL のポリソルベート 80
- を含む。

【0087】

本明細書において開示される医薬キットのいくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 56.12 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.62 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

を含む。

【0088】

本明細書において開示される医薬キットのいくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 56.12 mg/mL のスクロース；
- (b) 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 0.62 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

を含む。

【0089】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、約 2 mL から約 5 mL の滅菌水を含む第 2 の容器を含む。いくつかの実施形態において、医薬キットは、約 3 mL の滅菌水を含む第 2 の容器を含む。いくつかの実施形態において、医薬キットは、約 3.3 mL の滅菌水を含む第 2 の容器を含む。

【0090】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、ゴム栓を含むガラス製バイアル瓶である第 1 の容器を含む。いくつかの実施形態において、医薬キットは、注射器本体である第 2 の容器を含む。いくつかの実施形態において、滅菌水は、注射器本体中に存する。いくつかの実施形態において、注射器本体には、プランジャーが付随する。いくつかの実施形態において、医薬キットは、注射器本体にガラス製バイアル瓶を接続するためにアダプターをさらに含む。いくつかの実施形態において、医薬キットは、静脈内輸注に好適な、注射器本体に接続される針が付随する輸注管をさらに含む。

【0091】

それを必要とする対象における血友病 A を治療する方法であって、本明細書において開示される実施形態のいずれかに従って医薬キットの凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水を組み合わせる工程、ならびに結果として得られる組合せ物（すなわち、溶液）の治療有効量を対象に投与する工程を含む方法も、本明細書において開示される。いくつかの実施形態において、対象は、キットの凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水を組み合わせる。いくつかの実施形態において、組合せ物は、対象によって自己投与される。

【図面の簡単な説明】

【0092】

【図 1】例示的 FVIIII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fc ヘテロ二量体であるエファネソクトコグアルファの概略図である。FVIIII：第 VIIII 因子；VWF：フォンヴィレブランド因子；A1、A2、A3、C1、C2：FVIIII のドメイン；D'D3：VWF のドメイン；Fc：免疫グロブリン定常領域の Fc 領域。

【図 2】1 mg/mL、0.67 mg/mL (4000 IU/mL)、および 0.045

10

20

30

40

50

mg/mL (250 IU/mL) のエファネソクトコグアルファ濃度における様々な濃度の L-ヒスチジン (10 mM、20 mM、50 mM) を含む医薬組成物の pH を示す図である。コントロールは、DS も賦形剤も含まない組成物または賦形剤のみを含む組成物において提供される。略語：DP：医薬品。BDP：バルク医薬品。DS：原薬。IU：国際単位。

【図 3】1 mg/mL、0.67 mg/mL (4000 IU/mL)、および 0.045 mg/mL (250 IU/mL) のエファネソクトコグアルファ濃度における様々な濃度の L-ヒスチジン (10 mM、20 mM、50 mM) を含む医薬組成物において測定された濁度 (NTU) を示す図である。5、25、および 40 °C での組成物の結果が表される。時点は、T0 および 1 週間であった。

10

【図 4】1 mg/mL、0.67 mg/mL (4000 IU/mL)、および 0.045 mg/mL (250 IU/mL) のエファネソクトコグアルファ濃度における様々な濃度の L-ヒスチジン (10 mM、20 mM、50 mM) を含む医薬組成物における凝集レベル (%HMS) を示す図である。5 °C および 25 °C での組成物の結果が表される。時点は、T0 および 1 週間であった。

【図 5】試験した 13 の緩衝剤組成物のそれぞれについて測定したエファネソクトコグアルファタンパク質濃度 (μg/mL) を示す図である。組成物を、2 ~ 8 °C および 30 °C の両方において試験した。測定した時点は、実験の開始時 (T0)、1 カ月 (T1)、および 3 カ月 (T3)、および 6 カ月 (T6) の時点であった。略語：DP：医薬品。DDS：希釈した原薬。DoE：実験の設計。

20

【図 6】試験した 13 の緩衝剤組成物のそれぞれについて測定したエファネソクトコグアルファの比活性 (IU/mg) を示す図である。組成物を、2 ~ 8 °C および 30 °C の両方において試験した。測定した時点は、実験の開始時 (T0)、1 カ月 (T1)、および 3 カ月 (T3) の時点であった。略語：DP：医薬品。DDS：希釈した原薬。DoE：実験の設計。

【図 7】試験した 13 の緩衝剤組成物のそれぞれについて測定したエファネソクトコグアルファの凝集レベル (%HMS) を示す図である。組成物を、2 ~ 8 °C および 30 °C の両方において試験した。測定した時点は、実験の開始時 (T0)、1 カ月 (T1)、および 3 カ月 (T3)、および 6 カ月 (T6) の時点であった。5 % 規格限界がグラフに記されている。略語：DP：医薬品。DDS：希釈した原薬。DoE：実験の設計。

30

【図 8】試験した 13 の緩衝剤組成物のそれぞれについて DSC を使用して測定したガラス転移温度 (Tg) を示す図である。組成物を、2 ~ 8 °C および 30 °C の両方において試験した。測定した時点は、実験の開始時 (T0)、1 カ月 (T1)、3 カ月 (T3)、6 カ月 (T6)、および 12 カ月 (T12) の時点であった。略語：DP：医薬品。DDS：希釈した原薬。DoE：実験の設計。

【図 9】室温 (RT) / 室内光 (RL) 条件での、5 % のスクロース (破線) または 1 % のスクロース (実線) を含むエファネソクトコグアルファ原薬 (DS) 組成物 (1 mg/mL) の時間経過 (時) における凝集レベル (%HMS) を示す図である。

【図 10】2 ~ 8 °C での、5 % のスクロース (破線) または 1 % のスクロース (実線) を含むエファネソクトコグアルファ原薬 (DS) 組成物 (1 mg/mL) の時間経過 (時) における凝集レベル (%HMS) を示す図である。

40

【図 11】室温 (RT) / 室内光 (RL) 条件での、0、1、2、および 5 % w/v 濃度のスクロースを含む 250 IU のエファネソクトコグアルファバルク医薬品 (BDP) 組成物の時間経過 (時) における凝集レベル (%HMS) を示す図である。

【図 12】2 ~ 8 °C での、0、1、2、および 5 % w/v 濃度のスクロースを含む 250 IU のエファネソクトコグアルファバルク医薬品 (BDP) 組成物の時間経過 (時) における凝集レベル (%HMS) を示す図である。

【図 13】5 °C における 250 IU のエファネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品 (Lyophilized BDP) の組成物の凝集レベル (%HMS) を示す図である。0、1、2、および 5 % w/v のスクロースを含む Lyophilized BDP 組成物を試験した。試料を、T0、1

50

ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、および6ヵ月において試験した。

【図14】30℃における250IUのエファネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ly o DP）の組成物の凝集レベル（%HMWS）を示す図である。0、1、2、および5%w/vのスクロースを含むLy o DP組成物を試験した。試料を、T0、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、および6ヵ月において試験した。

【図15】40℃における250IUのエファネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ly o DP）の組成物の凝集レベル（%HMWS）を示す図である。0、1、2、および5%w/vのスクロースを含むLy o DP組成物を試験した。試料を、T0、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、および6ヵ月において試験した。

【図16】5℃における4000IUのエファネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ly o DP）の組成物の凝集レベル（%HMWS）を示す図である。0、1、2、および5%w/vのスクロースを含むLy o DP組成物を試験した。試料を、T0、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、および6ヵ月において試験した。

【図17】30℃における4000IUのエファネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ly o DP）の組成物の凝集レベル（%HMWS）を示す図である。0、1、2、および5%w/vのスクロースを含むLy o DP組成物を試験した。試料を、T0、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、および6ヵ月において試験した。

【図18】40℃における4000IUのエファネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ly o DP）の組成物の凝集レベル（%HMWS）を示す図である。0、1、2、および5%w/vのスクロースを含むLy o DP組成物を試験した。試料を、T0、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、および6ヵ月において試験した。

【図19】2%w/vのスクロース（実線）または5%w/vのスクロース（破線）のどちらかを含むエファネソクトコグアルファDSおよび4000IUバルク医薬品（BDP）液体組成物の時間経過（時）における凝集レベル（%HMWS）を示す図である。試料を室温または5℃に維持し、0、5、7、25、43、および55時間後に試験した。

【図20】5℃での250IUまたは4000IUのエファネソクトコグアルファDPの組成物の、DSCを使用して測定したガラス転移温度（Tg）を示す図である。0、1、2、および5%w/vのスクロースを含む組成物を、両方の強度において試験した。測定した時点は、実験の開始時（T0）、1ヵ月（T1）、3ヵ月（T3）、および6ヵ月（T6）の時点であった。

【図21】30℃での250IUまたは4000IUのエファネソクトコグアルファDPの組成物の、DSCを使用して測定したガラス転移温度（Tg）を示す図である。0、1、2、および5%w/vのスクロースを含む組成物を、両方の強度において試験した。測定した時点は、実験の開始時（T0）、1ヵ月（T1）、3ヵ月（T3）、および6ヵ月（T6）の時点であった。

【図22】40℃での250IUまたは4000IUのエファネソクトコグアルファDPの組成物の、DSCを使用して測定したガラス転移温度（Tg）を示す図である。0、1、2、および5%w/vのスクロースを含む組成物を、両方の強度において試験した。測定した時点は、実験の開始時（T0）、1ヵ月（T1）、3ヵ月（T3）、および6ヵ月（T6）の時点であった。

【図23】250IUまたは4000IUのエファネソクトコグアルファ液体BDPの、DSCを使用したガラス転移温度（Tg）を示す図である。0、1、2、および5%w/vのスクロースを含む組成物を、両方の強度において試験した。

【図24】5℃における250IUまたは4000IUのエファネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ly o DP）の組成物の残留含水率を示す図である。0、1、2、および5%w/vのスクロースを含むLy o DP組成物を試験した。測定した時点は、実験の開始時（T0）、1ヵ月（T1）、3ヵ月（T3）、および6ヵ月（T6）の時点であった。

【図25】30℃における250IUまたは4000IUのエファネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ly o DP）の組成物の残留含水率を示す図である。0、1

10

20

30

40

50

、2、および5%w/vのスクロースを含むLyo DP組成物を試験した。測定した時点は、実験の開始時(T0)、1ヵ月(T1)、3ヵ月(T3)、および6ヵ月(T6)の時点であった。

【図26】40℃における250IUまたは4000IUのエファネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品(Lyo DP)の組成物の残留含水率を示す図である。0、1、2、および5%w/vのスクロースを含むLyo DP組成物を試験した。測定した時点は、実験の開始時(T0)、1ヵ月(T1)、3ヵ月(T3)、および6ヵ月(T6)の時点であった。

【図27】様々なアルギニン濃度の緩衝剤のサイズ排除クロマトグラフィ(SEC)によって分析した場合の、エファネソクトコグアルファ(BIVV001)の高分子量(HMW)凝集物のパーセンテージのグラフ描写の図である(実験1)。データは、解凍の0分、40分、80分、120分、および160分後に収集した。

【図28】様々なアルギニン濃度の緩衝剤のサイズ排除クロマトグラフィ(SEC)によって分析した場合の、エファネソクトコグアルファ(BIVV001)の高分子量(HMW)凝集物のパーセンテージのグラフ描写の図である(実験2)。データは、解凍の0分、40分、80分、120分、および160分後に収集した。

【発明を実施するための形態】

【0093】

本開示は、とりわけ、FVIIタンパク質を含む製剤(水性および凍結乾燥製剤、ならびに関連キットを含む)を対象とする。いくつかの実施形態において、FVIIタンパク質は、キメラFVIIタンパク質、例えば、2つのポリペプチド、すなわち、第1のFc領域に融合した第1のELNNポリペプチド配列挿入体を含むFVIIタンパク質を含む第1のポリペプチド、および第2のELNNポリペプチド配列によって第2のIg定常領域に融合したVWFタンパク質を含む第2のポリペプチドを含むエファネソクトコグアルファであり、第1のELNNポリペプチド配列は、約288のアミノ酸を含み、ならびに第2のELNNポリペプチド配列は、約144のアミノ酸を含み、ならびに第1のIg定常領域および第2のIg定常領域は、ジスルフィド結合によってお互いに共有結合的に連結されている。

【0094】

本開示は、(i)VIII因子(FVIII)ポリペプチドおよび(ii)VWFのD'ドメインとVWFのD3ドメインとを含むフォンヴィレブランド因子(VWF)断片を含むキメラタンパク質のための製剤(水性および凍結乾燥製剤、ならびに関連キットを含む)を提供する。凍結乾燥され得る組成物、ならびに凍結乾燥された製剤と希釈剤とによる復元の際に形成された組成物は、本明細書に含まれる。治療方法および使用も提供される。

【0095】

I. 定義

用語「a」または「an」を伴う名詞は、その名詞が1つまたは複数であることを意味することは留意されたく；例えば、「ヌクレオチド配列」は、1つまたは複数のヌクレオチド配列を表すと理解される。したがって、用語「1つの(「a」(または「an」))」、「1つまたは複数の」、および「少なくとも1つの」は、本明細書において相互互換的に使用することができる。

【0096】

さらに、本明細書において使用される「および/または」は、他方を伴うかまたは伴わない2つの指定された特徴または構成要素のそれぞれの特定の開示として理解される。したがって、用語「および/または」は、本明細書において「Aおよび/またはB」のような語句において使用される場合、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」(のみ)、および「B」(のみ)を包含することが意図される。同様に、用語「および/または」は、「A、B、および/またはC」などの語句において使用される場合、以下の態様：A、B、およびC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；A

10

20

30

40

50

および B ; B および C ; A (のみ) ; B (のみ) ; および C (のみ) 、 のそれぞれを包含することが意図される。

【0097】

態様が、言語「含む (comprising) 」によって本明細書において説明される場合、「からなる (consisting of) 」および／または「から実質的になる (consisting essentially of) 」の用語において説明される別の類似の態様も提供されることは理解されるべきである。

【0098】

特に明記されない限り、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が関連する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。例えば、Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; および the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press は、本開示において使用される用語の多くの一般的な辞書における技能の1つを提供し得る。

【0099】

単位、接頭語、および記号は、それらの国際単位系 (SI) に受け入れられた形態において指示される。数値範囲は、その範囲を定義する数値を含む。特に明記しない限り、アミノ酸配列は、カルボキシ方向にアミノにおいて左から右へと記述される。本明細書において提供される見出しは、本開示の様々な態様の限定ではない。したがって、このすぐ後に定義される用語は、本明細書全体を参照することによって、より完全に定義される。

【0100】

用語「約 (about) 」は、およそ (「 approximately 」 , 「 roughly 」 , 「 around 」 , または 「 in the region of 」) を意味するために本明細書において使用される。用語「約」が、数値範囲と一緒に使用される場合、記載された数値の上限および下限を拡張することによってその範囲を修飾する。一般的に、用語「約」は、言明された値より、例えば、10 パーセント上または下 (より高いまたはより低い) の変動によって、言明された値を上回っておよび下回って数値を修飾することができる。いくつかの実施形態において、当該用語は、示された数値から $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.9\%$ 、 $\pm 0.8\%$ 、 $\pm 0.7\%$ 、 $\pm 0.6\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、 $\pm 0.4\%$ 、 $\pm 0.3\%$ 、 $\pm 0.2\%$ 、 $\pm 0.1\%$ 、 $\pm 0.05\%$ 、または $\pm 0.01\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 10\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 5\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 4\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 3\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 2\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 1\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 0.9\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 0.8\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 0.7\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 0.6\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 0.5\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 0.4\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 0.3\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 0.1\%$ の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 0.05\%$ の変動を示している。

いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から $\pm 0.01\%$ の変動を示している。

【0101】

文脈に応じて、用語「ポリヌクレオチド」または「ヌクレオチド」は、単数の核酸ならびに複数の核酸を包含し得る。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、単離された核酸分子またはコンストラクト、例えば、メッセンジャーRNA (mRNA) またはプラスミドDNA (pDNA) である。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、従来のリン酸ジエステル結合を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、非従来の結合（例えば、アミド結合、例えば、ペプチド核酸 (PNA) において見出されるものなど）を含む。用語「核酸」は、ポリヌクレオチドに存在する、任意の1つまたはそれ以上の核酸セグメント、例えば、DNAまたはRNA断片を意味し得る。

「単離された」核酸またはポリヌクレオチドによって、その天然の環境から取り出された核酸分子、DNA、またはRNAが意図される。例えば、ベクターに含まれる第VIEI因子ポリペプチドをコードする組換えポリヌクレオチドは、本開示の目的のために単離されたと見なされる。単離されたポリヌクレオチドのさらなる例としては、異種宿主細胞中に維持されるか、または溶液中の他のポリヌクレオチドから（部分的または実質的に）精製された、組換えポリヌクレオチドが挙げられる。単離されたRNA分子は、本開示のポリヌクレオチドのインビボまたはインビトロRNA転写物を含む。本発明による単離されたポリヌクレオチドまたは核酸は、そのような合成によって作製された分子をさらに含む。ポリヌクレオチドまたは核酸は、調節エレメント、例えば、プロモーター、エンハンサー、リボソーム結合部位、または転写停止シグナルをさらに含み得る。

【0102】

哺乳動物細胞によって分泌されるある特定のタンパク質には、粗面小胞体を越えて成長タンパク質鎖の輸出が開始された後で成熟タンパク質から切断された分泌シグナルペプチドが付随する。当業者は、シグナルペプチドは、概して、ポリペプチドのN末端に融合され、ならびに、完全または「全長」ポリペプチドから切断されて、分泌されたまたは「成熟した」形態のポリペプチドを産生することを承知している。いくつかの実施形態において、天然のシグナルペプチドまたはその配列の機能的誘導体は、それに作動可能に付随するポリペプチドの分泌を指示する能力を維持する。あるいは、異種哺乳動物のシグナルペプチド、例えば、ヒト組織プラスミノゲンアクチベータ (TPA) またはマウス β -グロクロニダーゼシグナルペプチドもしくはその機能的誘導体を使用することができる。

【0103】

本明細書において使用される場合、用語「ポリペプチド」は、単数形「ポリペプチド (polypeptide)」および複数形「ポリペプチド (polypeptides)」を包含することが意図され、ならびにアミド結合（ペプチド結合としても知られる）によって直鎖状に連結されたモノマー（アミノ酸）で構成された分子を意味する。用語「ポリペプチド」は、2つまたはそれ以上のアミノ酸の任意の鎖（複数可）を意味し、産物の特定の長さを意味しない。したがって、ペプチド、ジペプチド、トリペプチド、オリゴペプチド、「タンパク質」、「アミノ酸鎖」、または、2つまたはそれ以上のアミノ酸の鎖（複数可）を意味するために使用される任意の他の用語は、「ポリペプチド」の定義内に包含され、ならびに、用語「ポリペプチド」は、これらの用語のいずれかの代わりに、または相互互換的に使用することができる。用語「ポリペプチド」は、ポリペプチドの発現後改変、例えば、これらに限定されるわけではないが、グリコシル化、アセチル化、リン酸化、アミド化、既知の保護基／ブロック基による誘導体化、タンパク質分解的切断、または天然には存在しないアミノ酸による改変など、も意味することが意図される。ポリペプチドは、自然の生物学的供給源から得ることができるか、または組換え技術により作製することができ、必ずしも指定された核酸配列から翻訳されるわけではない。それは、化学合成を含む任意の方法において作製することができる。

【0104】

「単離された」ポリペプチドあるいはその断片、変異体、または誘導体は、その自然環

境には存在しないポリペプチドを意味する。特定のレベルの精製は必要ではない。例えば、単離されたポリペプチドは、単に、その天然環境または自然環境から取り出すことができる。宿主細胞において発現される、組換え的に産生されたポリペプチドおよびタンパク質は、それが任意の好適な技術によって分離、分別、または部分的にもしくは実質的に精製された天然のポリペプチドまたは組換えポリペプチドである場合、本開示の目的のために単離されたと見なされる。

【0105】

ポリペプチドの断片もしくはバリエーション、およびそれらの任意の組合せも、本開示に含まれる。用語「断片」または「バリエーション」は、本開示のポリペプチド結合ドメインまたは結合分子を意味する場合、基準ポリペプチドの少なくともいくつかの特性（例えば、FcRn結合ドメインもしくはFcバリエーションに対するFcRn結合親和性、FVIIIIバリエーションに対する凝固活性、またはVWF断片に対するFVIIII結合活性）を保持する任意のポリペプチドを包含する。ポリペプチドの断片は、本明細書の他の箇所で説明された特定の抗体断片に加えて、タンパク分解性断片、ならびに欠失断片を含むが、天然に存在する全長ポリペプチド（または成熟ポリペプチド）は含まない。本開示のポリペプチド結合ドメインまたは結合分子のバリエーションは、上記において説明されるような断片、ならびに、アミノ酸の置換、欠失、または挿入により変更されたアミノ酸配列を有するポリペプチドも含む。バリエーションは、天然に存在し得るかまたは天然に存在し得ない。天然には存在しないバリエーションは、当技術分野において既知の変異誘発技術を使用して作製することができる。バリエーションポリペプチドは、保存的もしくは非保存的なアミノ酸の置換、欠失、または付加を含み得る。

【0106】

用語「VWFタンパク質」は、本明細書に使用される場合、FVIIIIと相互作用し、ならびに例えば、FVIIIIaに対する早発活性化を防ぐこと、時期尚早なタンパク質分解を防ぐこと、クリアランスを防ぐこと、時期尚早なクリアランスを生じ得るリン脂質膜との会合を防ぐこと、裸のFVIIIIには結合することができるがVWF結合FVIIIIには結合することができないFVIIIIクリアランス受容体への結合を防ぐこと、および／または、FVIIII重鎖および軽鎖の相互作用を安定化させることなどの、通常は全長VWFによってFVIIIIに提供される少なくとも1つまたはそれ以上の特性を維持することを意味する。本明細書において言及されるVWF断片は、全長未満のVWFタンパク質であるVWFポリペプチドであり、VWF断片は、FVIIIIと相互作用する能力および／またはFVIIIIに結合する能力を維持する。いくつかの実施形態において、VWFタンパク質は、FVIIIIタンパク質が全長VWF（例えば、対象における内因性VWF）に対して減少した結合を有するかまたは全長VWFに結合しないような、FVIIIIタンパク質に結合する全長VWFの断片（変異され得る）である。

【0107】

「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が同様の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられる置換である。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野において規定されており、例えば、そのようなものとして、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、荷電されていない極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、β-分岐側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）、および芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が挙げられる。したがって、ポリペプチドのアミノ酸が同じ側鎖ファミリーに由来する別のアミノ酸で置き換えられる場合、置換は、保存的であると考えられる。いくつかの実施形態において、アミノ酸配列は、側鎖ファミリーメンバーの順序および／または位置において異なる、構造的に類似する配列で保存的に置換することができる。

【0108】

当技術分野で既知であるように、2つのポリペプチドの間の「配列同一性」は、1つのポリペプチドのアミノ酸配列と第2のポリペプチドの配列とを比較することによって特定される。同様に、2つのポリヌクレオチドの間の「配列同一性」は、1つのポリヌクレオチドのヌクレオチド配列と第2のポリヌクレオチドの配列とを比較することによって特定される。用語「%同一な」、「%同一性」、または同様の用語は、特に、比較される配列の間での最適なアラインメントにおいて同一であるヌクレオチドまたはアミノ酸（適切な場合）の割合を意味することが意図される。前記割合は、純粹に統計的であり、ならびに2つの配列の間の違いは、比較される配列の長さ全体にわたってランダムで分布し得るが、必ずしもそうではない。通常、対応する配列の局所領域を識別するために、セグメントまたは「比較の窓」について、最適なアラインメントの後に、配列を比較することによって2つの配列の比較が行われる。例えば、比較のための最適なアラインメントは、手動で、またはSmith and Waterman, 1981, *Adv. App. Math.* 2, 482の局所的相同性アルゴリズムの補助によって、Neddleman and Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48, 443の局所的相同性アルゴリズムの補助によって、Pearson and Lipman, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 2444の類似検索アルゴリズムの補助によって、または前記アルゴリズム (Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wis. におけるGAP、BESTFIT、FASTA、BLAST P、BLAST N、およびTFASTA) を使用するコンピュータプログラムの補助によって行われ得る。いくつかの実施形態において、2つの配列のパーセント同一性は、全米バイオテクノロジー情報センター (NCBI) のウェブサイト (例えば、atblast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE__TYPE=BlastSearch&BLAST__SPEC=blast2seq&LINK__LOC=align2seq) において入手可能なBLASTNまたはBLASTPアルゴリズムを使用して特定される。いくつかの実施形態において、NCBIウェブサイトのBLASTNアルゴリズムのために使用されるアルゴリズムパラメーターi) 予測閾値を10に設定；(ii) ワードサイズを28に設定；(iii) クエリ範囲における最大マッチを0に設定；(iv) マッチ/ミスマッチスコアを1、-2に設定；(v) ギャップコストを線形に設定；および(vi) 低複雑度領域のフィルターを使用を含む。いくつかの実施形態において、NCBIウェブサイトのBLASTPアルゴリズムのために使用されるアルゴリズムパラメーターi) 予測閾値を10に設定；(ii) ワードサイズを3に設定；(iii) クエリ範囲における最大マッチを0に設定；(iv) マトリックスをBLOSUM62に設定；(v) ギャップコストを存在：11 伸長：1に設定；および(vi) 条件付き構成スコアマトリックス調整 (conditional compositional score matrix adjustment) を含む。本明細書において説明される場合、任意の特定のポリペプチドが、別のポリペプチドに対して少なくとも約50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、または100%同一であるか否かは、当技術分野において既知の方法およびコンピュータプログラム/ソフトウェア、例えば、これに限定されるわけではないが、BESTFITプログラム (Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, WI 53711) などを使用して特定することができる。BESTFITは、2つの配列の間における相同性の最良セグメントを見出すために、Smith and Waterman, *Advances in Applied Mathematics* 2: 482-489 (1981) の局所的相同性アルゴリズムを使用する。特定の配列が、例えば、本開示による基準配列に対して95%同一であるか否かを特定するため

10

20

30

40

50

にBESTFITまたは他の配列アライメントプログラムを使用する場合、当然のことながら、パラメータは、同一性の割合が基準ポリペプチド配列の全長にわたって計算され、ならびに基準配列におけるアミノ酸の総数の最大5%までの同一性のギャップが許容されるように設定される。

【0109】

本明細書において使用される場合、VWF配列またはFVIIIタンパク質配列における「に対応するアミノ酸」または「同等なアミノ酸」は、第1のVWFまたはFVIII配列と第2のVWFまたはFVIII配列との間の同一性または類似性を最大化するアライメントによって識別される。第2のVWFまたはFVIII配列における同等なアミノ酸を識別するために使用される数値は、第1のVWFまたはFVIII配列における対応するアミノ酸を識別するために使用される数値に基づく。

10

【0110】

本明細書において使用される場合、用語「挿入部位」は、半減期を延長する部分または異種部分を挿入することができる位置のすぐ下流であるような、FVIIIポリペプチド、またはその断片、バリエーション、もしくは誘導体における位置を意味する。「挿入部位」は、数値として指定され、その数値は、挿入部位が対応する成熟天然FVIII（配列番号8）でのアミノ酸の数であり、それは、挿入の位置のすぐ近くのC末端である。例えば、語句「配列番号8のアミノ酸1656に対応する挿入位置にELNNポリペプチドを含む」は、異種部分が、配列番号8のアミノ酸1656およびアミノ酸1657に対応する2つのアミノ酸の間に位置されることを示している。

20

【0111】

語句「アミノ酸のすぐ下流」は、本明細書に使用される場合、アミノ酸の末端カルボキシル基のすぐ隣の位置を意味する。例えば、成熟野生型FVIIIタンパク質（配列番号8）に対応するアミノ酸745のすぐ下流の挿入位置は、挿入部位が、成熟野生型FVIIIに対応するアミノ酸745とアミノ酸746との間にあることを意味する。同様に、語句「アミノ酸のすぐ上流」は、アミノ酸の末端アミノ基のすぐ隣の位置を意味する。

【0112】

語句「挿入部位の2つのアミノ酸の間」は、本明細書に使用される場合、ELNNポリペプチドまたは任意の他のポリペプチドが2つの隣接するアミノ酸の間に挿入される位置を意味する。したがって、語句「アミノ酸のすぐ下流に挿入される」および「挿入部位の2つのアミノ酸の間に挿入される」は、「挿入部位に挿入される」と同じ意味で使用される。

30

【0113】

用語「挿入された」、「挿入される」、「に挿入された」、または文法的に関連する用語は、FVIIIへのELNNポリペプチドの挿入に関して本明細書において使用される場合、天然成熟ヒトFVIIIにおける類似位置に対する、キメラタンパク質におけるELNNポリペプチドの位置を意味する。本明細書において使用される場合、当該用語は、天然成熟ヒトFVIIIに対する組換えFVIIIポリペプチドの特性を意味し、キメラタンパク質を作製する任意の方法またはプロセスを、示す、含意する、または推論するものではない。例えば、本明細書において提供されるキメラタンパク質に関して、語句「ELNNポリペプチドがFVIIIポリペプチドの残基745のすぐ下流に挿入される」は、キメラタンパク質が、例えば、天然成熟ヒトFVIIIのアミノ酸745および746に対応するアミノ酸に結合した（天然成熟ヒトFVIIIの746に対応するアミノ酸の存在を必要とせず）、天然成熟ヒトFVIIIにおけるアミノ酸745に対応するアミノ酸のすぐ下流にELNNポリペプチドを含み、ならびに、キメラタンパク質を構築する作製の順序または方法は含意しないことを意味する。

40

【0114】

本明細書において使用される場合、用語「ELNNポリペプチド」および「ELNN」は、同義であり、ならびに、生理的条件下において二次または三次構造を有さないかまたは低い程度しか有さないような、主に低分子親水性アミノ酸で構成される、天然に存在し

50

ない実質的に非反復性の配列によって長さの延長されたポリペプチドを意味する。E L N Nは、キメラポリペプチドを作製するために本開示のV W Fタンパク質またはF V I I I配列に連結される場合に、ある特定の望ましい薬物動態的、理化学的、および薬学的性質を付与し得る。そのような望ましい特性としては、これらに限定されるわけではないが、高められた薬物動態パラメータおよび溶解特性が挙げられる。本明細書において使用される場合、用語「E L N Nポリペプチド」および「E L N N」は、一本鎖抗体または軽鎖もしくは重鎖のF c断片などの抗体または抗体断片を特異的に排除する。E L N Nポリペプチドは、当技術分野において既知であり、ならびにX T E N（登録商標）ポリペプチドとして知られるE L N Nポリペプチドに関連する非限定的な説明およびその実施例は、S c h e l l e n b e r g e r e t a l . , (2 0 0 9) N a t B i o t e c h n o l 2 7 (1 2) : 1 1 8 6 - 9 0 ; B r a n d l e t a l . , (2 0 2 0) J o u r n a l o f C o n t r o l l e d R e l e a s e 3 2 7 : 1 8 6 - 1 9 7 ; およびR a d o n e t a l . , (2 0 2 1) A d v a n c e d F u n c t i o n a l M a t e r i a l s 3 1 , 2 1 0 1 6 3 3 (p a g e s 1 - 3 3) において入手可能であり、なお、各文献の内容全体は、参照により本明細書に組み入れられる。

10

【0115】

「融合」または「キメラ」タンパク質は、天然では自然においては連結されていない、第2アミノ酸配列に連結された第1アミノ酸配列を含む。通常は別々のタンパク質に存在するアミノ酸配列を、融合ポリペプチドにおいて一緒にすることができ、あるいは、通常は同じタンパク質に存在するアミノ酸配列を、例えば、本開示の第V I I I因子ドメインとI g F cドメインとの融合など、融合ポリペプチドにおいて新しい配置において位置することができる。融合タンパク質は、例えば、化学合成によって、または、ペプチド領域が所望の関係においてコードされるようなポリヌクレオチドを作製または翻訳することによって、作製される。キメラタンパク質は、共有結合的非ペプチド結合または非共有結合によって第1のアミノ酸配列に会合している第2のアミノ酸配列をさらに含むことができる。

20

【0116】

配列に関して、用語「連結された」は、本明細書に使用される場合、第1のアミノ酸配列またはヌクレオチド配列がそれぞれ第2のアミノ酸配列またはヌクレオチド配列に共有結合的または非共有結合的に連結されていることを意味する。第1のアミノ酸配列またはヌクレオチド配列は、第2のアミノ酸またはヌクレオチド配列に直接接合することができるかまたは並置することができ、または択一的に、介在配列によって第1の配列を第2の配列に共有結合的に接合させることができる。文脈に応じて、用語「連結された」は、C末端もしくはN末端での第1のアミノ酸配列と第2のアミノ酸配列の融合だけを意味するのではなく、（それぞれ）第2のアミノ酸配列（または第1のアミノ酸配列）における任意の2つのアミノ酸への第1のアミノ酸配列（または第2のアミノ酸配列）全体の挿入も含む。いくつかの実施形態において、第1のアミノ酸配列は、ペプチド結合またはリンカによって第2のアミノ酸配列に連結させることができる。第1のヌクレオチド配列は、リン酸ジエステル結合またはリンカによって第2のヌクレオチド配列に連結させることができる。リンカは、ペプチドまたはポリペプチド（ポリペプチド鎖の場合）、またはヌクレオチドまたはヌクレオチド鎖（ヌクレオチド鎖の場合）、または任意の化学部分（ポリペプチドおよびポリヌクレオチド鎖の両方の場合）であり得る。用語「連結された」は、ハイフン（-）によっても示され得る。

30

40

【0117】

2つのポリペプチドに関して、用語「に会合している」は、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとの間に形成された1つまたはそれ以上の共有結合または非共有結合を意味する。いくつかの実施形態において、用語「に会合している」は、共有結合的非ペプチド結合または非共有結合を意味する。この関連は、コロン、すなわち、（:）によって示すことができる。いくつかの実施形態において、それは、ペプチド結合を除いた共有結合

50

を意味する。例えば、アミノ酸システインは、第2のシステイン残基上のチオール基とジスルフィド結合もしくはブリッジを形成することができるチオール基を含む。ほとんどの天然に存在するIgG分子において、CH1およびCL領域は、ジスルフィド結合によって会合し、ならびに2つの重鎖は、Kabatt付番系を使用した239および242（位置226または229、EU付番系）に対応する位置において2つのジスルフィド結合によって会合している。共有結合の例としては、これらに限定されるわけではないが、ペプチド結合、金属結合、水素結合、ジスルフィド結合、 σ 結合、 π 結合、 δ 結合、グリコシド結合、アグノスティック結合（an agnostic bond）、屈曲結合（bent bond）、双極性結合、 π 背面結合、二重結合、三重結合、四重結合、五重結合、六重結合、共役、超共役、芳香族性、ハプト数、または反結合が挙げられる。非共有結合の非限定的な例としては、イオン結合（例えば、カチオン- π 結合または塩結合）、金属結合、水素結合（例えば、二水素結合、二水素複合体、低障壁水素結合、または対称水素結合）、ファンデルワールス力、ロンドン分散力、機械的結合、ハロゲン結合、金親和性、インターカレーション、スタッキング（stacking）、エントロピカ、または化学的極性が挙げられる。いくつかの実施形態において、第1のアミノ酸鎖と第2のアミノ酸鎖との間の1つまたはそれ以上の共有結合は、2つのジスルフィド結合である。いくつかの実施形態において、第1のアミノ酸鎖と第2のアミノ酸鎖との間の1つまたはそれ以上の共有結合は、第1のアミノ酸鎖上の第1のFc部分と第2のアミノ酸鎖上の第2のFc部分との間の2つのジスルフィド結合であり、2つのジスルフィド結合は、2つのFc部分のヒンジ領域に生じる。

10

20

【0118】

いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、凝血カスケードの際に活性化される酵素によって切断される酵素的切断部位を有し、そのため、そのような部位の切断は、血栓形成部位に生じる。そのような部位の例としては、例えば、トロンビン、XIa因子、またはXa因子によって認識されるものが挙げられる。他の酵素的切断部位は、当技術分野において既知であり、ならびに、本明細書の他の場所において説明される。2つ以上のプロセッシング部位または切断部位を含むコンストラクトにおいて、そのような部位は、同じまたは異なり得ることは理解されるであろう。本明細書において使用される場合、用語「半減期」は、インビボでの特定のポリペプチドの生物学的半減期を意味する。半減期は、対象に投与された量が動物の血液循環および／または他の組織から排除されて半分になるのに必要な時間によって表すことができる。いくつかの実施形態において、所定のポリペプチドのクリアランス曲線が、時間の関数として構築される場合、曲線は、通常、急速な α フェーズと、より長い β フェーズとによる二相性である。 α フェーズは、典型的には、投与されたFcポリペプチドの、血管内空間と血管外空間の間での平衡を表し、ならびに、一部では、ポリペプチドのサイズによって決定される。 β フェーズは、典型的には、血管内空間におけるポリペプチドの異化を表す。いくつかの実施形態において、FVIIおよびFVIIを含むキメラタンパク質は、単相性であり、したがって、 α フェーズを有さず、単一の β フェーズのみを有する。したがって、いくつかの実施形態において、半減期なる用語は、本明細書において使用される場合、 β フェーズにおけるポリペプチドの半減期を意味する。ヒトにおけるヒト抗体の典型的な β フェーズ半減期は、21日間である。いくつかの実施形態において、半減期は、終末フェーズの半減期として表現される。

30

40

【0119】

いくつかの実施形態において、対象は、血友病Aを患う。いくつかの実施形態において、血友病Aは、重症血友病Aである。

【0120】

「投与する（administer）」または「投与すること（administering）」は、本明細書に使用される場合、対象に、本明細書において説明した組成物、例えば、キメラタンパク質を送達することを意味する。組成物、例えば、キメラタンパク質は、当技術分野において既知の方法を使用して対象に投与することができる。特に、組成物は、静脈内、皮下、筋肉内、皮内において、または任意の粘膜表面を介して、例えば

50

、経口、舌下、口腔内、経鼻、直腸内、経膈において、または肺経路を介して、投与することができる。いくつかの実施形態において、投与は、静脈内において行われる。いくつかの実施形態において、投与は、皮下において行われる。いくつかの実施形態において、投与は、自己投与である。いくつかの実施形態において、親が子供にキメラタンパク質を投与する。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、医療関係者、例えば、医師、医療従事者、または看護師などによって対象に投与される。

【0121】

本明細書において使用される場合、用語「用量 (dose)」は、対象への組成物の単回投与を意味する。単回用量 (single dose) は、一度に、例えば、ボラスとして、または、例えば、静脈内輸注などによってある期間にわたって、全てを投与することができる。用語「複数回用量 (multiple doses)」は、2つ以上の用量、例えば、2回以上の投与を意味する。

10

【0122】

2つ以上の組成物の共投与を意味する場合、組成物Aの用量は、組成物Bの用量と同時に投与することができる。あるいは、組成物Aの用量は、組成物Bの用量の前もしくは後に投与することができる。いくつかの実施形態において、組成物Aおよび組成物Bは、単一製剤へと組み合わせられる。

【0123】

本明細書において使用される場合、用語「インターバル」または「投与間隔」は、組成物Aの最初の用量と同じ組成物の後続の用量が対象に投与される、その間に経過する時間量を意味する。投与間隔は、第1の用量と第2の用量との間に経過する時間を意味することができる、または、投与間隔は、複数回用量の間に経過する時間量を意味することができる。

20

【0124】

用語「投与頻度 (dosing frequency)」は、本明細書に使用される場合、特定の投与間隔あたりの投与される用量の回数を意味する。例えば、投与頻度は、週1回、2週間毎に1回などのように記すことができる。したがって、7日間の投与間隔は、7日間に1回、もしくは毎週1回、もしくは週1回の投与間隔、のようにも記すことができる。

【0125】

本明細書において使用される場合、用語「予防的治療」は、血友病Aの治療のための療法の投与を意味し、ここで、そのような治療は、血友病Aの1つまたはそれ以上の症状、例えば、出血症状、例えば、1つもしくはそれ以上の突発性出血症状、および／または関節損傷などを防ぐかまたはその重症度を減じることが意図される。Jimenez-Yuste et al., Blood Transfus. 12 (3): 314-19 (2014) を参照されたい。そのような症状、例えば、出血症状および関節病の進行を防ぐかまたはその重症度を減じるために、血友病A患者は、予防的治療レジメンの一部として、凝固因子の定期的な輸注を受け得る。そのような予防的治療の基礎は、1%以上のレベルにおいて凝固因子、例えば、FVIIを有する血友病患者は、まれに、突発性出血症状を経験し、ならびに、血友病関連の併発症は、重症血友病患者と比較してより少ないという観察である。例えば、Coppola A. et al., Semin. Thromb. Hemost. 38 (1): 79-94 (2012) を参照されたい。これらの血友病患者を治療する医療関係者は、定期的な輸注による約1%での因子レベルの維持は、血友病症状、例えば、出血症状および関節損傷など、のリスクを潜在的に減少させることができると推測した。同文献を参照されたい。後続の研究は、凝固因子による予防的治療を受けている小児科血友病患者におけるこれらの恩恵を確認し、それは、予防的治療を、重症血友病患者にとっての目標にした。同文献を参照されたい。

30

40

【0126】

「予防的」治療は、血友病Aの1つまたはそれ以上の症状、例えば、出血症状、の発症または重症度を制御、管理、予防、または低減するための、本明細書において説明される

50

組成物、例えば、タンパク質（例えば、キメラタンパク質など）の、対象への先制的投与も意味し得る。いくつかの実施形態において、凝固因子、例えば、FVIIによる予防的治療は、重症血友病Aを患う対象を治療するために使用される。いくつかの実施形態において、予防的治療は、血友病Aの1つまたはそれ以上の症状の発症を減じるために、本明細書において開示される組成物をそれを必要とする対象に投与することを意味する。予防的治療は、複数回用量の投与を含むことができる。予防的治療において使用される複数回用量は、典型的には、特定の投与間隔において投与される。いくつかの実施形態において、年間出血率（annualized bleeding rate）を、10未満、9未満、8未満、7未満、6未満、5未満、4未満、3未満、2未満、または1未満に減じることができる。

10

【0127】

用語「出血時補充療法（on-demand treatment）」または「発症時治療（episodic treatment）」は、血友病Aの症状、例えば、出血症状に応じた、または出血を引き起こし得る活性化の前の、キメラ分子の「必要に応じた」投与を意味する。いくつかの態様において、出血時補充療法は、出血が始まった時、例えば、損傷の後、または出血が予想される時、例えば、外科手術前に対象に与えることができる。いくつかの態様において、出血時補充療法は、出血のリスクを増加させるアクティビティ、例えば、コンタクトスポーツなど、の前に与えることができる。いくつかの実施形態において、出血時補充療法は、単回用量として与えられる。いくつかの実施形態において、出血時補充療法は、初回用量として与えられ、その後1回またはそれ以上の追加の用量が与えられる。キメラタンパク質がオンデマンドにおいて投与される場合、1回またはそれ以上の追加の用量を、初回用量から少なくとも約12時間、少なくとも約24時間、少なくとも約36時間、少なくとも約48時間、少なくとも約60時間、少なくとも約72時間、少なくとも約84時間、少なくとも約96時間、少なくとも約108時間、または少なくとも約120時間後に投与することができる。しかしながら、出血時補充療法に付随する投与間隔は、予防的治療のために使用される投与間隔とは同じではないことに留意すべきである。

20

【0128】

いくつかの実施形態において、一般的な止血薬を必要とする対象は、手術を受けているかまたは受けようとしている。本開示のキメラタンパク質は、手術の前または後に投与することができる。本開示のキメラタンパク質は、急性出血症状を制御するために、手術中または手術の後にも投与することができる。キメラタンパク質が手術前に投与される場合、当該投与は、手術の少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、少なくとも約24時間、少なくとも約36時間、少なくとも約48時間、または少なくとも約72時間前であり得る。キメラタンパク質が手術後に投与される場合、当該投与は、手術の少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、少なくとも約24時間、少なくとも約36時間、少なくとも約48時間、または少なくとも約72時間後であり得る。手術としては、これらに限定されるわけではないが、肝移植、肝臓切除、歯科処置、または幹細胞移植を挙げることができる。

30

40

【0129】

「治療する」、「治療」、「治療すること」は、本明細書に使用される場合、例えば、疾患または状態の重症度の低減；疾患経過の持続期間の減少；疾患または状態に関連する1つまたは複数の症状の改善；必ずしも疾患もしくは状態を治癒するわけではない、疾患もしくは状態を有する対象への有益効果の提供；または疾患もしくは状態に関連する1つまたは複数の症状の予防を意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、本開示のキメラタンパク質を投与することによって対象におけるFVIIITラフレベルを少なくとも約1IU/dL、2IU/dL、3IU/dL、4IU/dL、5IU/dL、6IU/dL、7IU/dL、8IU/dL、9IU/dL、10IU/dL、11IU/dL、12IU/dL、13IU/dL、14IU/dL、15IU/dL

50

L、16 IU/dL、17 IU/dL、18 IU/dL、19 IU/dL、または20 IU/dLに維持することを含む。本明細書において使用される場合、血友病A患者の「トラフレベル」は、次の用量が投与される前に因子療法、例えば、FVIIII療法によって達した最も低い濃度の測定値である。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にFVIIIIトラフレベルを少なくとも約1 IU/dLに維持することの意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にFVIIIIトラフレベルを少なくとも約3 IU/dLに維持することの意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にFVIIIIトラフレベルを少なくとも約5 IU/dLに維持することの意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にFVIIIIトラフレベルを約1から約20 IU/dL、約2から約20 IU/dL、約3から約20 IU/dL、約4から約20 IU/dL、約5から約20 IU/dL、約6から約20 IU/dL、約7から約20 IU/dL、約8から約20 IU/dL、約9から約20 IU/dL、または約10から約20 IU/dLに維持することの意味する。

10

20

30

40

50

【0130】

いくつかの実施形態において、疾患または状態の治療または治療することは、対象におけるFVIIII活性を用量の間において、非血友病対象におけるFVIIII活性の少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、または20%に匹敵するレベルに維持することを含む。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にFVIIII活性レベルを少なくとも約1%に維持することの意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にFVIIII活性レベルを少なくとも約2%に維持することの意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にFVIIII活性レベルを少なくとも約3%に維持することの意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にFVIIII活性レベルを少なくとも約4%に維持することの意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にFVIIII活性レベルを少なくとも約5%に維持することの意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にFVIIII活性レベルを少なくとも約6%に維持することの意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にFVIIII活性レベルを少なくとも約7%に維持することの意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にFVIIII活性レベルを少なくとも約8%に維持することの意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にFVIIII活性レベルを少なくとも約9%に維持することの意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にFVIIII活性レベルを少なくとも約10%に維持することの意味する。いくつかの実施形態において、治療のために必要な最小トラフレベルは、1つまたはそれ以上の既知の方法（例えば、当技術分野において周知である、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）アッセイまたは発色アッセイ）によって測定することができ、ならびに、それぞれの人に対して調節する（増加または減少させる）ことができる。トラフレベルを測定するためのアッセイの非限定的な例は、米国特許出願公開第20190375822号において開示されており、なお、当該特許は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0131】

II. キメラタンパク質

ある態様において、本開示は、キメラタンパク質または、第VIIII因子（「FVIIII」）タンパク質もしくはその一部と第1の免疫グロブリン（「Ig」）定常領域もしくはその一部とを含む第1のポリペプチド鎖ならびにフォンヴィレブランド因子（「VWF」）タンパク質と第2のIg定常領域もしくはその一部とを含む第2のポリペプチド鎖を含むタンパク質を含む医薬組成物を対象とする。いくつかの実施形態において、キメラタ

ンパク質は、(i) F V I I I ポリペプチド、F V I I I ポリペプチドの B ドメイン内に挿入された E L N N ポリペプチド、および第 1 の F c 領域を含む F V I I I タンパク質；ならびに (i i) V W F 断片、第 2 の E L N N ポリペプチド配列、a 2 リンカ、および第 2 の F c 領域を含む V W F タンパク質を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示されるキメラタンパク質は、F V I I I - E L N N - F c / D ' D 3 - E L N N - F c ヘテロ二量体である。様々な実施形態において使用され得るキメラタンパク質の非限定的な例は、米国特許第 10, 138, 291 号および米国特許第 11, 192, 936 (B2) 号に記載されており、なお、当該文献のそれぞれの内容全体は、参照により本明細書に組み入れられる。

【0132】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、エファネソクトコグアルファである。「B I V V 001」、「e f a n e s o c t o c o g u m a l f a」、および「r F V I I I F c - V W F - X T E N」としても知られるエファネソクトコグアルファは、C h h a b r a e t a l . B l o o d 135 (17) : 1484-1496 (2020) に記載されており、なお、当該文献の内容全体は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。例示的 F V I I I - E L N N - F c / D ' D 3 - E L N N - F c ヘテロ二量体としての、エファネソクトコグアルファの概略図が、図 1 に示されている。

【0133】

エファネソクトコグアルファは、共有結合および非共有結合的相互作用によって会合している 2 つのポリペプチド鎖のそれぞれの上の複数の部分を含む大きなタンパク質 (300 k D a 以上) である。当該タンパク質は、ある特定の条件下において凝集する傾向を有し、それは、賦形剤、例えば、L - アルギニンなどが選択されて、凝集を減少させるのに十分な量において存在するのでない限り、製剤の安定性を低下させる可能性がある。例えば、凝集は、高いレベル (例えば、約 250 m M) の L - アルギニンを追加することによって減じることができる。

【0134】

エファネソクトコグアルファに関する付加情報は、I n t e r n a t i o n a l N o n p r o p r i e t a r y N a m e s f o r P h a r m a c e u t i c a l S u b s t a n c e s (I N N) W H O D r u g I n f o r m a t i o n , 2019, V o l . 33, N o . 4, p . 828-30 において見出すことができる。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、(i) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド、および (i i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む F V I I I - E L N N - F c / D ' D 3 - E L N N - F c ヘテロ二量体である。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、(i) 第 1 のポリペプチド、および (i i) 1 つまたはそれ以上のジスルフィド結合 (例えば、2 つのジスルフィド結合) を介して共有結合的に連結された第 2 のポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号 4 の核酸配列によってコードされる F V I I I タンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号 6 の核酸配列によってコードされる V W F タンパク質を含む。いくつかの実施形態において、エファネソクトコグアルファは、少なくとも 1600 I U / m g の活性を有する。いくつかの実施形態において、エファネソクトコグアルファは、少なくとも 1700 I U / m g の活性を有する。いくつかの実施形態において、エファネソクトコグアルファは、少なくとも 1800 I U / m g の活性を有する。いくつかの実施形態において、エファネソクトコグアルファは、少なくとも 1900 I U / m g の活性を有する。いくつかの実施形態において、エファネソクトコグアルファは、1600 I U / m g から 2000 I U / m g の活性を有する。

【0135】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む F V I I I タンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、以下の位置：配列番号 1 の残基 153 ~ 179、248 ~ 329、528 ~ 554、630 ~

10

20

30

40

50

711、1220～1246、1287～1291、1409～1557、1562～1714、1761～1821、および／または1867～1925の1つまたはそれ以上において、1つまたはそれ以上のジスルフィドブリッジを含むFVIIIタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、以下の位置：配列番号1の残基153～179、248～329、528～554、630～711、1220～1246、1287～1291、1409～1557、1562～1714、1761～1821、および1867～1925のそれぞれにおいて1つまたはそれ以上のジスルフィドブリッジを含むFVIIIタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号1の残基310、692、および／または1388における1つまたはそれ以上のCys-SH残基を含むFVIIIタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号1の残基310、692、および／または1388のそれぞれにおけるCys-SH残基を含むFVIIIタンパク質を含む。

10

【0136】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号1の残基N41、N239、N1198、N1506、および／またはN1797における1つまたはそれ以上のNグリコシル化部位を含むFVIIIタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号1の残基746～1036における1つまたはそれ以上のOグリコシル化部位を含むFVIIIタンパク質および／または、リンカペプチドにおけるSerおよびThr残基を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号1の残基346、718、719、723、729、1052、および／または1068における1つまたはそれ以上のTyr-硫酸化部位を含むFVIIIタンパク質を含む。

20

【0137】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号2のアミノ酸配列を含むVWFタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、以下の位置：配列番号2の残基4～45、13～41、25～36、29～64、47～58、66～88、83～100、86～95、104～233、126～268、135～230、151～158、283～326、297～321、308～348、328～334、338～363、367～410、386～406、390～402、394～433、414～427、436～464、459～474、462～471、698～758、および／または804～862の1つまたはそれ以上において1つまたはそれ以上のジスルフィドブリッジを含むVWFタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、以下の位置：配列番号2の残基4～45、13～41、25～36、29～64、47～58、66～88、83～100、86～95、104～233、126～268、135～230、151～158、283～326、297～321、308～348、328～334、338～363、367～410、386～406、390～402、394～433、414～427、436～464、459～474、462～471、698～758、および／または804～862のそれぞれにおいて1つまたはそれ以上のジスルフィドブリッジを含むVWFタンパク質を含む。

30

【0138】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号2の残基N94、N384、N734における1つまたはそれ以上のNグリコシル化部位を含むVWFタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号2の残基478～625における1つまたはそれ以上のOグリコシル化部位を含むVWFタンパク質および／またはリンカペプチドにおけるSerおよびThr残基を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号2の残基632、633、637、および／または643における1つまたはそれ以上のTyr-硫酸化部位を含むVWFタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、VWFタンパク質は、VWFのD1、D2、D'、および／またはD3ドメインを含むVWF断片を含む。一実施形態において、VWF断片は、配列番号20のアミノ酸配列を含むVWFのD1D2領域を含む。いくつかの実施形態

40

50

において、VWFタンパク質は、VWFシグナルペプチド配列をさらに含む。一実施形態において、VWFシグナルペプチドは、配列番号19のアミノ酸配列を含む。特定の一実施形態において、VWFタンパク質は、配列番号19のアミノ酸配列を含むVWFシグナルペプチド、配列番号20のアミノ酸配列を含むVWFのD1D2領域、配列番号21のアミノ酸配列を含むVWFのD'ドメイン、配列番号22のアミノ酸配列を含むVWFのD3ドメイン、配列番号14のアミノ酸配列を含むELNNポリペプチド配列(AE144__5A)、配列番号15のアミノ酸配列を含むa2リンカ、および／または配列番号23のアミノ酸配列を含むFc領域を含む。

【0139】

いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、(i) FVIIポリペプチド、第1のELNNポリペプチド配列、および第1のFc領域を含むFVIIタンパク質；ならびに(ii) VWFのD'ドメインおよびVWFのD3ドメイン、第2のELNNポリペプチド配列、FVIIのa2リンカ、ならびに第2のFc領域を含むVWF断片を含み、FVIIタンパク質は、成熟FVIIに対応するアミノ酸746~1648の欠失を有し；第1のELNNポリペプチド配列は、成熟FVIIに対応するアミノ酸745のすぐ下流のFVIIポリペプチド内に挿入され；第1のELNNポリペプチド配列は、AE288(配列番号9)のアミノ酸配列に対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；第1のFc領域は、FVIIポリペプチドのC末端に融合され；第2のELNNポリペプチド配列は、VWF断片のC末端に融合され；第2のELNNポリペプチド配列は、AE144__5A(配列番号14)のアミノ酸配列に対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；a2リンカは、ELNNポリペプチドのC末端に融合され；a2リンカは、配列番号15のアミノ酸配列に対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；第2のFc領域は、a2リンカのC末端に融合され；ならびに第1のFc領域は、ジスルフィド結合(例えば、2つのジスルフィド結合)によって第2のFc領域に共有結合的に連結されている。

【0140】

いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、2つのポリペプチド配列を含み、第1のポリペプチド配列は、配列番号1に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、90%、95%、または100%同一のアミノ酸配列を含み；ならびに第2のポリペプチド配列は、VWFのD'ドメインとVWFのD3ドメインとFc領域とを含むVWF断片を含む。いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、2つのポリペプチド配列を含み、第1のポリペプチド配列は、FVIIポリペプチドとFc領域とを含み；ならびに第2のポリペプチド配列は、配列番号2に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、90%、95%、または100%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、2つのポリペプチド配列を含み、第1のポリペプチド配列は、配列番号1に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、90%、95%、または100%同一のアミノ酸配列を含み；ならびに第2のポリペプチド配列は、配列番号2に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、90%、95%、または100%同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、2つのポリペプチド配列を含み、第1のポリペプチド配列は、配列番号7に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第2のポリペプチド配列は、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態

において、本開示のキメラタンパク質は、2つのポリペプチド配列を含み、第1のポリペプチド配列は、配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第2のポリペプチドは、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含み、第1のポリペプチド配列および第2のポリペプチド配列は、ジスルフィド結合によってお互いに連結されている。いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、2つのポリペプチド配列を含み、第1のポリペプチド配列は、配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第2のポリペプチド配列は、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含み、第1のポリペプチド配列および第2のポリペプチド配列は、2つのジスルフィド結合によってお互いに連結されている。いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、2つのポリペプチド配列を含み、第1のポリペプチド配列は、配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第2のポリペプチドは、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含み、第1のポリペプチド配列は、第1のFc部分を含み、第2のポリペプチド配列は、第2のFc部分を含み、第1のFc部分および第2のFc部分は、ヒンジ領域において2つのジスルフィド結合によってお互いに連結されている。

10

【0141】

いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、配列番号7、配列番号3、または配列番号1に対して少なくとも約80%、90%、95%、または100%同一であるアミノ酸配列を含むFVIEEEタンパク質と、配列番号2または配列番号5に対して少なくとも約80%、90%、95%、または100%同一のアミノ酸配列を含むVWFタンパク質とを含む。

20

【0142】

いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、(i) 配列番号17のアミノ酸配列を含む第1のFVIEEEポリペプチド断片；配列番号9(AE288)のアミノ酸配列を含む第1のELNNポリペプチド配列；配列番号18のアミノ酸配列を含む第2のFVIEEEポリペプチド断片；および配列番号23のアミノ酸配列を含む第1のFc領域を含むFVIEEEタンパク質；ならびに(ii) 配列番号21のアミノ酸配列を含むVWFのD'ドメイン；配列番号22のアミノ酸配列を含むVWFのD3ドメイン；配列番号14(AE144_5A)のアミノ酸配列を含む第2のELNNポリペプチド配列；配列番号15のアミノ酸配列を含むa2リンク；および配列番号23のアミノ酸配列を含む第2のFc領域を含むVWFタンパク質を含み、第1のFc領域は、ジスルフィド結合（例えば、2つのジスルフィド結合）によって第2のFc領域に共有結合的に連結されている。

30

【0143】

いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、FVIEEEポリペプチドを含むFVIEEEタンパク質、第1のELNNポリペプチド配列、第1のFc領域、ならびにVWFのD'ドメイン、VWFのD3ドメイン、第2のELNNポリペプチド配列、FVIEEEのa2リンク、および第2のFc領域を含むVWFタンパク質を含み、FVIEEEポリペプチドは、配列番号17のアミノ酸配列を含み、第1のELNNポリペプチド配列は、AE288（配列番号9）のアミノ酸配列を含み、そして配列番号17のC末端に融合され、FVIEEEポリペプチドは、配列番号18のアミノ酸配列をさらに含み、第1のFc領域は、配列番号23のアミノ酸配列を含み、そして配列番号18のC末端に融合され；VWFのD'ドメインは、配列番号21のアミノ酸配列を含み；VWFのD3ドメインは、配列番号21のアミノ酸配列を含み、第2のELNNポリペプチド配列は、AE144_5A（配列番号14）のアミノ酸を含み、そしてVWFのD3ドメインのC末端に融合され；a2リンクは、配列番号15のアミノ酸配列を含み、そして第2のELNNポリペプチドのC末端に融合され；第2のFc領域は、配列番号23のアミノ酸配列を含み、そしてa2リンクのC末端に融合され；第1のFc領域は、ジスルフィド結合によって第2のFc領域に共有結合的に連結されている。

40

【0144】

いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、配列番号16のアミノ酸

50

配列を含む F V I I I シグナルペプチドを含む F V I I I タンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む V W F シグナルペプチドを含む V W F タンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む V W F の D 1 D 2 ドメインを含む V W F タンパク質を含む。

【0145】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド、ならびに配列番号 5 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド、ならびに配列番号 2 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド、ならびに配列番号 2 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む。

10

【0146】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとの間に 1 つまたはそれ以上のジスルフィドブリッジを含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとの間に 2 つのジスルフィドブリッジを含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチドと配列番号 2 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドとを含み、キメラタンパク質は、配列番号 1 の残基 1 7 2 6 と配列番号 2 の残基 6 6 3 との間におけるジスルフィドブリッジならびに配列番号 1 の残基 1 7 2 9 と配列番号 2 の残基 6 6 6 との間におけるジスルフィドブリッジを含む。

20

【0147】

IV. 医薬組成物

ある態様において、本開示は、タンパク質の安定性を向上させるために製剤化されるキメラタンパク質の医薬組成物を対象とする。いくつかの実施形態において、開示される医薬組成物は、目視検査、タンパク質濃度、pH 安定性、高分子量種 (H M W S) の形成、および／または濁度における変化による分析に基づいた、安定性の増加を実証する。安定性のこれらの特性の分析は、従来技術、例えば、サイズ排除クロマトグラフィ (S E C)、逆相高速液体クロマトグラフィ (R P - H P L C)、ならびに多くの他のものを使用し

30

【0148】

本明細書において開示される医薬組成物は、指定された量のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 0.8 から約 1.2 mg / mL のキメラタンパク質濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 0.8 mg / mL のキメラタンパク質濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 0.9 mg / mL のキメラタンパク質濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1.0 mg / mL のキメラタンパク質濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1.1 mg / mL のキメラタンパク質濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1.2 mg / mL のキメラタンパク質濃度を有する。

40

【0149】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 75 IU / mL から約 2000 IU / mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 75 IU / mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 100 IU / mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 150 IU / mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 200 IU / mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 250 IU / mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 300 IU / mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形

50

態において、医薬組成物は、約 350 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 400 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 450 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 500 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 550 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 600 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 650 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 700 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 750 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 800 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 850 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 900 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 950 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1000 IU/mL のキメラタンパク質を含む。

10

【0150】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1100 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1150 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1200 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1250 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1300 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1350 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1400 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1450 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1500 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1550 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1600 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1650 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1700 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1750 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1800 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1850 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1900 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 1950 IU/mL のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 2000 IU/mL のキメラタンパク質を含む。

20

30

【0151】

本開示のキメラタンパク質を含む医薬組成物は、好適な薬学的に許容される担体も含有する。例えば、それらは、キメラタンパク質の高められた安定性を提供するか、または作用の部位への送達のために設計された調製物中への活性化化合物の処理を促進するような、賦形剤および／または助剤を含有することができる。

40

【0152】

ある態様において、開示される賦形剤と共に、指定された量のキメラタンパク質を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。本明細書において開示される医薬組成物は、様々な濃度の開示されるこれらの賦形剤を含み、ならびにこの濃度は、様々な方式において表すことができる。例えば、所定の賦形剤の濃度は、モル濃度として（例えば、M または mM）、重量／体積パーセントとして（例えば、希釈剤 100 mL あたりのグラム）、またはミリリットルあたりのミリグラムとして、表すことができる。本明細書において提供される医薬組成物は、指定された量の様々な賦形剤を、近似値、例えば、表された濃

50

度から1桁までの有効数字までの範囲の精度のレベル（例えば、約0.1%（w/v））、またはより正確に、例えば、2、3、4、5、または6桁の有効数字（例えば、3桁までの有効数字の精度による約3.88mg/ml）において含有することができる。必要な精度のレベルは、例えば、所定の監督官庁の要件または製造プロセスなどに応じて変わり得る。

【0153】

本明細書において開示される医薬組成物は、安定化剤を含み得る。

【0154】

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、指定された量または濃度のスクロースを含む。

【0155】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、4.5%（w/v）から8%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5%（w/v）から約7.5%（w/v）のスクロースを含む。

【0156】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約4.5%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約4.6%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約4.7%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約4.8%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約4.9%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5.0%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5.1%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5.2%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5.3%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5.4%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5.5%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5.6%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5.7%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5.8%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5.9%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約6.0%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約6.1%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約6.2%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約6.3%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約6.4%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約6.5%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約6.6%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約6.7%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約6.8%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約6.9%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約7.0%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約7.1%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約7.2%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約7.3%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約7.4%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約7.5%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約7.6%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約7.7%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約7.8%（w/v）のスクロースを含む。いくつかの

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

[illegible]

50

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、67.34 mgのスクロースを含む。い

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 67.34 mg のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、スクロースの量は、特定の量の最大 10 % まで変動し得る。いくつかの実施形態において、スクロースの特定の量は、67.34 mg である。いくつかの実施形態において、スクロースの量は、特定の量の最大 5 % まで変動し得る。いくつかの実施形態において、スクロースの特定の量は、67.34 mg である。いくつかの実施形態において、スクロースの量は、特定の量の最大 1 % まで変動し得る。いくつかの実施形態において、スクロースの特定の量は、67.34 mg である。

【0161】

本明細書において開示される医薬組成物は、緩衝剤を含み得る。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、指定された量または濃度のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物に含まれるヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 5 mM から約 15 mM のヒスチジンを含む。

10

【0162】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 5 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 5.5 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 6 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 6.5 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 7 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 7.5 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 8 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 8.5 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 9 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 9.5 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 10 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 10.5 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 11 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 11.5 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 12 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 12.5 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 13 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 13.5 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 14 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 14.5 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 15 mM のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。

20

30

【0163】

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、指定された量または濃度のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、塩酸アルギニン (HCl) を含む。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。

【0164】

40

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも 150 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも 200 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも 250 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 150 mM から約 300 mM のアルギニンを含む。

【0165】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 200 mM から約 300 mM のアルギニンを含む。

【0166】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 150 mM のアルギニンを含む。いく

50

つかの実施形態において、医薬組成物は、約 160 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 170 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 180 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 190 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 200 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 210 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 220 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 230 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 240 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 250 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 260 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 270 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 280 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 290 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 300 mM のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。

10

20

30

40

50

【0167】

本明細書において開示される医薬組成物は、充填剤 (bulking agent) を含み得る。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、指定された量または濃度の塩化カルシウム (CaCl_2) を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 CaCl_2 (無水)、 $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、または $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 2.5 mM から約 10 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0168】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 2.5 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 3 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 3.5 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 4 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 4.5 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 5 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 5.5 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 6 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 6.5 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 7 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 7.5 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 8 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 8.5 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 9 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 9.5 mM の塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0169】

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、塩化カルシウム以外の充填剤を含まない。いくつかの実施形態において、塩化カルシウムは、唯一の充填剤である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、8.8 mg/mL 未満の塩化ナトリウム (NaCl) を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、実質的に塩化ナトリウム不含である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、塩化ナトリウム不含である。

【0170】

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、指定された量または濃度のポリソルベート20 (PS20) またはポリソルベート80 (PS80) を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.008% (w/v) から約0.1% (w/v) のPS80またはPS20を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約0.03%のPS20またはPS80を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.05%のPS20またはPS80を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、PS20を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、PS80を含む。

【0171】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.008% (w/v) のポリソルベート20を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.01% (w/v) のポリソルベート20を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.02% (w/v) のポリソルベート20を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.03% (w/v) のポリソルベート20を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.04% (w/v) のポリソルベート20を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.05% (w/v) のポリソルベート20を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.06% (w/v) のポリソルベート20を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.07% (w/v) のポリソルベート20を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.08% (w/v) のポリソルベート20を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.09% (w/v) のポリソルベート20を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.1% (w/v) のポリソルベート20を含む。

【0172】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.008% (w/v) のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.01% (w/v) のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.02% (w/v) のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.03% (w/v) のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.04% (w/v) のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.05% (w/v) のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.06% (w/v) のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.07% (w/v) のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.08% (w/v) のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.09% (w/v) のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.1% (w/v) のポリソルベート80を含む。

【0173】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥前溶液は、NaClを含まない。いくつかの実施形態において、凍結乾燥前溶液は、NaOHを含まない。いくつかの実施形態において、凍結乾燥前溶液は、ナトリウムイオンを含まない。

【0174】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
(a) 約1% (w/v) から約4% (w/v) のスクロース；
(b) 約5mMから約15mMのヒスチジン；
(c) 約150mMから約300mMのアルギニン；
(d) 約2.5mMから約10mMの塩化カルシウム；および
(e) 約0.008% (w/v) から約0.1% (w/v) のポリソルベート20もしくはポリソルベート80

を含む。

【0175】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

(a) 約1% (w/v) から約4% (w/v) のスクロース；

(b) 約5 mMから約15 mMのヒスチジン；

(c) 約200 mMから約300 mMのアルギニン；

(d) 約2.5 mMから約10 mMの塩化カルシウム；および

(e) 約0.008% (w/v) から約0.1% (w/v) のポリソルベート20もしくはポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、ポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

10

【0176】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

(a) 2% (w/v) から3% (w/v) のスクロース；

(b) 7.5 mMから12.5 mMのヒスチジン；

(c) 225 mMから約300 mMのアルギニン；

(d) 5 mMから6 mMの塩化カルシウム；および

(e) 0.01% (w/v) から約0.075% (w/v) のポリソルベート20もしくはポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、ポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、225 mMから約300 mMのL-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、5 mMから6 mMの塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

20

【0177】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

(a) 2% (w/v) から3% (w/v) のスクロース；

(b) 7.5 mMから12.5 mMのL-ヒスチジン；

(c) 225 mMから約300 mMのL-アルギニン；

(d) 5 mMから6 mMの塩化カルシウム；および

(e) 0.01% (w/v) から約0.075% (w/v) のポリソルベート80

を含む。

30

【0178】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

(a) 2% (w/v) から3% (w/v) のスクロース；

(b) 7.5 mMから12.5 mMのL-ヒスチジン；

(c) 225 mMから約300 mMのL-アルギニン-HCl

(d) 5 mMから6 mMの塩化カルシウム；および

(e) 0.01% (w/v) から約0.075% (w/v) のポリソルベート80

を含む。

40

【0179】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

(a) 2% (w/v) から3% (w/v) のスクロース；

(b) 7.5 mMから12.5 mMのL-ヒスチジン；

(c) 225 mMから約300 mMのL-アルギニン-HCl；

(d) 5 mMから6 mMの塩化カルシウム二水和物；および

50

(e) 0.01% (w/v) から約 0.075% (w/v) のポリソルベート 80 を含む。

【0180】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 2.25% (w/v) のスクロース；
- (b) 約 11.2 mM の L-ヒスチジン；
- (c) 約 280.58 mM の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 5.61 mM の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.056% (w/v) のポリソルベート 80

を含む。

10

【0181】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 2.25% (w/v) のスクロース；
- (b) 約 11.2 mM の L-ヒスチジン；
- (c) 約 280.58 mM の L-アルギニン；
- (d) 約 5.61 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.056% (w/v) のポリソルベート 80

を含む。

【0182】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 2.25% (w/v) のスクロース；
- (b) 11.2 mM の L-ヒスチジン；
- (c) 280.58 mM の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 5.61 mM の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.056% (w/v) のポリソルベート 80

を含む。

20

【0183】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 2.25% (w/v) のスクロース；
- (b) 11.2 mM の L-ヒスチジン；
- (c) 280.58 mM の L-アルギニン；
- (d) 5.61 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 0.056% (w/v) のポリソルベート 80

を含む。

30

【0184】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 2.25% (w/v) のスクロース；
- (b) 約 11.2 mM の L-ヒスチジン；
- (c) 約 280.58 mM の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 5.61 mM の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.056% (w/v) のポリソルベート 80

を含む。

40

【0185】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 2.25% (w/v) のスクロース；
- (b) 約 11.2 mM の L-ヒスチジン；
- (c) 約 280.58 mM の L-アルギニン；
- (d) 約 5.61 mM の塩化カルシウム；および

50

(e) 約 0.056% (w/v) のポリソルベート 80
を含む。

【0186】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 2.25% (w/v) のスクロース；
- (b) 11.2 mM の L-ヒスチジン；
- (c) 280.58 mM の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 5.61 mM の塩化カルシウム二水和物 (5.61 mM の塩化カルシウム)；および

10

(e) 0.056% (w/v) のポリソルベート 80
を含む。

【0187】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 2.25% (w/v) のスクロース；
- (b) 11.2 mM の L-ヒスチジン；
- (c) 280.58 mM の L-アルギニン；
- (d) 5.61 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 0.056% (w/v) のポリソルベート 80

20

を含む。

【0188】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 2% (w/v) から 3% (w/v) のスクロース；
- (b) 11.2 mM の L-ヒスチジン；
- (c) 280.58 mM の L-アルギニン；
- (d) 5.61 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 0.056% (w/v) のポリソルベート 80

30

を含む。

【0189】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 2.25% (w/v) のスクロース；
- (b) 7.5 mM から 12.5 mM の L-ヒスチジン；
- (c) 280.58 mM の L-アルギニン；
- (d) 5.61 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 0.056% (w/v) のポリソルベート 80

40

を含む。

【0190】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 2.25% (w/v) のスクロース；
- (b) 11.2 mM の L-ヒスチジン；
- (c) 225 mM から 約 300 mM の L-アルギニン；
- (d) 5.61 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 0.056% (w/v) のポリソルベート 80

を含む。

【0191】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされ

50

る場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 2.25% (w/v) のスクロース；
- (b) 11.2 mM の L-ヒスチジン；
- (c) 280.58 mM の L-アルギニン；
- (d) 5 mM から 6 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 0.056% (w/v) のポリソルベート 80

を含む。

【0192】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

10

- (a) 2.25% (w/v) のスクロース；
- (b) 11.2 mM の L-ヒスチジン；
- (c) 280.58 mM の L-アルギニン；
- (d) 5.61 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 0.01% (w/v) から約 0.075% (w/v) のポリソルベート 80

を含む。

【0193】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、NaCl を含まない。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、NaOH を含まない。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、ナトリウムイオンを含まない。

20

【0194】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 2% (w/v) のスクロース；
- (b) 約 10 mM のヒスチジン；
- (c) 約 250 mM のアルギニン；
- (d) 約 5 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.05% のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80 を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、ポリソルベート 80 を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

30

【0195】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 2% (w/v) から約 3% (w/v) のスクロース；
- (b) 約 10 mM のヒスチジン；
- (c) 約 250 mM のアルギニン；
- (d) 約 5 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.05% のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80

40

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、ポリソルベート 80 を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【0196】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 2% (w/v) のスクロース；

50

- (b) 約 5 mM から約 15 mM のヒスチジン；
- (c) 約 250 mM のアルギニン；
- (d) 約 5 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.05 % のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【0197】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 2 % (w/v) のスクロース；
- (b) 約 10 mM のヒスチジン；
- (c) 約 200 mM から約 300 mM のアルギニン；
- (d) 約 5 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.05 % のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【0198】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 2 % (w/v) のスクロース；
- (b) 約 10 mM のヒスチジン；
- (c) 約 250 mM のアルギニン；
- (d) 約 2.5 mM から約 10 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.05 % のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【0199】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 2 % (w/v) のスクロース；
- (b) 約 10 mM のヒスチジン；
- (c) 約 250 mM のアルギニン；
- (d) 約 5 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.008 % (w/v) から約 0.1 % (w/v) のポリソルベート 80

を含む。

【0200】

いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【0201】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 20 mg/ml のスクロース；

- (b) 約 1.552 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 52.665 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.735 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.5 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。

【0202】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 20 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.552 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 52.665 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.735 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.5 mg/ml のポリソルベート 80

10

を含む。

【0203】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 20 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.552 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 52.665 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.555 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.5 mg/ml のポリソルベート 80

20

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【0204】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 20 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.552 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 43.550 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 約 0.735 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.5 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

30

【0205】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 20 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.552 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 43.550 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 約 0.735 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.5 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

40

【0206】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 20 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.552 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 43.550 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 約 0.555 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.5 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いく

50

つかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【0207】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 22.45 mg/ml のスクロース；
- (b) 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。

10

【0208】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 22.45 mg/ml のスクロース；
- (b) 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0209】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 22.45 mg/ml のスクロース；
- (b) 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。

20

【0210】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 22.45 mg/ml のスクロース；
- (b) 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 0.62 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

30

【0211】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 5% (w/v) から約 7.5% (w/v) のスクロース；
- (b) 約 5 mM から約 15 mM のヒスチジン；
- (c) 約 150 mM から約 300 mM のアルギニン；
- (d) 約 2.5 mM から約 10 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.008% (w/v) から約 0.1% (w/v) のポリソルベート 20 もしくは

ポリソルベート 80

40

を含む。

【0212】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 5% (w/v) から約 7.5% (w/v) のスクロース；
- (b) 約 5 mM から約 15 mM のヒスチジン；
- (c) 約 200 mM から約 300 mM のアルギニン；
- (d) 約 2.5 mM から約 10 mM の塩化カルシウム；および

50

(e) 約 0.008% (w/v) から約 0.1% (w/v) のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、ポリソルベート 80 を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【0213】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

(a) 5% (w/v) から 6% (w/v) のスクロース；

(b) 7.5 mM から 12.5 mM のヒスチジン；

(c) 225 mM から約 300 mM のアルギニン；

(d) 5 mM から 6 mM の塩化カルシウム；および

(e) 0.01% (w/v) から約 0.075% (w/v) のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、ポリソルベート 80 を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、225 mM から約 300 mM の L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、5 mM から 6 mM の塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【0214】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

(a) 5% (w/v) から 6% (w/v) のスクロース；

(b) 7.5 mM から 12.5 mM の L-ヒスチジン；

(c) 225 mM から約 300 mM の L-アルギニン；

(d) 5 mM から 6 mM の塩化カルシウム；および

(e) 0.01% (w/v) から約 0.075% (w/v) のポリソルベート 80 を含む。

【0215】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

(a) 5% (w/v) から 6% (w/v) のスクロース；

(b) 7.5 mM から 12.5 mM の L-ヒスチジン；

(c) 225 mM から約 300 mM の L-アルギニン-HCl；

(d) 5 mM から 6 mM の塩化カルシウム；および

(e) 0.01% (w/v) から約 0.075% (w/v) のポリソルベート 80 を含む。

【0216】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

(a) 5% (w/v) から 6% (w/v) のスクロース；

(b) 7.5 mM から 12.5 mM の L-ヒスチジン；

(c) 225 mM から約 300 mM の L-アルギニン-HCl；

(d) 5 mM から 6 mM の塩化カルシウム二水和物；および

(e) 0.01% (w/v) から約 0.075% (w/v) のポリソルベート 80 を含む。

【0217】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

(a) 約 5.61% (w/v) のスクロース；

(b) 約 11.2 mM の L-ヒスチジン；

(c) 約 280.58 mM の L-アルギニン-HCl；

(d) 約 5.61 mM の塩化カルシウム二水和物；および
(e) 0.056 % (w/v) のポリソルベート 80
を含む。

【0218】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
(a) 約 5.61 % (w/v) のスクロース；
(b) 約 11.2 mM の L-ヒスチジン；
(c) 約 280.58 mM の L-アルギニン；
(d) 約 5.61 mM の塩化カルシウム；および
(e) 約 0.056 % (w/v) のポリソルベート 80
を含む。

10

【0219】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
(a) 5.61 % (w/v) のスクロース；
(b) 11.2 mM の L-ヒスチジン；
(c) 280.58 mM の L-アルギニン-HCl；
(d) 約 5.61 mM の塩化カルシウム二水和物；および
(e) 0.056 % (w/v) のポリソルベート 80
を含む。

20

【0220】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
(a) 5.61 % (w/v) のスクロース；
(b) 11.2 mM の L-ヒスチジン；
(c) 280.58 mM の L-アルギニン；
(d) 5.61 mM の塩化カルシウム；および
(e) 0.056 % (w/v) のポリソルベート 80
を含む。

【0221】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
(a) 約 5.61 % (w/v) のスクロース；
(b) 約 11.2 mM の L-ヒスチジン；
(c) 約 280.58 mM の L-アルギニン-HCl；
(d) 約 5.61 mM の塩化カルシウム二水和物；および
(e) 0.056 % (w/v) のポリソルベート 80
を含む。

30

【0222】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
(a) 約 5.61 % (w/v) のスクロース；
(b) 約 11.2 mM の L-ヒスチジン；
(c) 約 280.58 mM の L-アルギニン；
(d) 約 5.61 mM の塩化カルシウム；および
(e) 約 0.056 % (w/v) のポリソルベート 80
を含む。

40

【0223】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
(a) 5.61 % (w/v) のスクロース；
(b) 11.2 mM の L-ヒスチジン；

50

- (c) 280.58 mMのL-アルギニン-HCl；
- (d) 約5.61 mMの塩化カルシウム二水和物（5.61 mMの塩化カルシウム）；および
- (e) 0.056%（w/v）のポリソルベート80を含む。

【0224】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 5.61%（w/v）のスクロース；
- (b) 11.2 mMのL-ヒスチジン；
- (c) 280.58 mMのL-アルギニン；
- (d) 5.61 mMの塩化カルシウム；および
- (e) 0.056%（w/v）のポリソルベート80を含む。

10

【0225】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 5%（w/v）から6%（w/v）のスクロース；
- (b) 11.2 mMのL-ヒスチジン；
- (c) 280.58 mMのL-アルギニン；
- (d) 5.61 mMの塩化カルシウム；および
- (e) 0.056%（w/v）のポリソルベート80を含む。

20

【0226】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 5.61%（w/v）のスクロース；
- (b) 7.5 mMから12.5 mMのL-ヒスチジン；
- (c) 280.58 mMのL-アルギニン；
- (d) 5.61 mMの塩化カルシウム；および
- (e) 0.056%（w/v）のポリソルベート80を含む。

30

【0227】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 5.61%（w/v）のスクロース；
- (b) 11.2 mMのL-ヒスチジン；
- (c) 225 mMから約300 mMのL-アルギニン；
- (d) 5.61 mMの塩化カルシウム；および
- (e) 0.056%（w/v）のポリソルベート80を含む。

40

【0228】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 5.61%（w/v）のスクロース；
- (b) 11.2 mMのL-ヒスチジン；
- (c) 280.58 mMのL-アルギニン；
- (d) 5 mMから6 mMの塩化カルシウム；および
- (e) 0.056%（w/v）のポリソルベート80を含む。

50

【0229】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 5.61% (w/v) のスクロース；
- (b) 11.2 mM の L-ヒスチジン；
- (c) 280.58 mM の L-アルギニン；
- (d) 5.61 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 0.01% (w/v) から約 0.075% (w/v) のポリソルベート 80

を含む。

【0230】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、NaCl を含まない。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、NaOH を含まない。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、ナトリウムイオンを含まない。

【0231】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 5% (w/v) のスクロース；
- (b) 約 10 mM のヒスチジン；
- (c) 約 250 mM のアルギニン；
- (d) 約 5 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.05% のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80 を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、ポリソルベート 80 を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【0232】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 5% (w/v) から約 7.5% (w/v) のスクロース；
- (b) 約 10 mM のヒスチジン；
- (c) 約 250 mM のアルギニン；
- (d) 約 5 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.05% のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80 を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、ポリソルベート 80 を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【0233】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約 5% (w/v) のスクロース；
- (b) 約 5 mM から約 15 mM のヒスチジン；
- (c) 約 250 mM のアルギニン；
- (d) 約 5 mM の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.05% のポリソルベート 80 を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【0234】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約5% (w/v) のスクロース；
- (b) 約10 mMのヒスチジン；
- (c) 約200 mMから約300 mMのアルギニン；
- (d) 約5 mMの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.05%のポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

10

【0235】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約5% (w/v) のスクロース；
- (b) 約10 mMのヒスチジン；
- (c) 約250 mMのアルギニン；
- (d) 約2.5 mMから約10 mMの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.05%のポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

20

【0236】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約5% (w/v) のスクロース；
- (b) 約10 mMのヒスチジン；
- (c) 約250 mMのアルギニン；
- (d) 約5 mMの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.008% (w/v) から約0.1% (w/v) のポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、L-ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、L-アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

30

【0237】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約50 mg/mlのスクロース；
- (b) 約1.552 mg/mlのL-ヒスチジン；
- (c) 約52.665 mg/mlのL-アルギニン-HCl；
- (d) 約0.735 mg/mlの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.5 mg/mlのポリソルベート80

を含む。

40

【0238】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 約50 mg/mlのスクロース；
- (b) 約1.552 mg/mlのL-ヒスチジン；
- (c) 約52.665 mg/mlのL-アルギニン-HCl；

50

(d) 約 0.735 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
(e) 約 0.5 mg/ml のポリソルベート 80
を含む。

【0239】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
(a) 約 50 mg/ml のスクロース；
(b) 約 1.552 mg/ml の L-ヒスチジン；
(c) 約 52.665 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
(d) 約 0.555 mg/ml の塩化カルシウム；および
(e) 約 0.5 mg/ml のポリソルベート 80
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

10

【0240】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
(a) 約 50 mg/ml のスクロース；
(b) 約 1.552 mg/ml の L-ヒスチジン；
(c) 約 43.550 mg/ml の L-アルギニン；
(d) 約 0.735 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
(e) 約 0.5 mg/ml のポリソルベート 80
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

20

【0241】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
(a) 約 50 mg/ml のスクロース；
(b) 約 1.552 mg/ml の L-ヒスチジン；
(c) 約 43.550 mg/ml の L-アルギニン；
(d) 約 0.735 mg/ml の塩化カルシウム；および
(e) 約 0.5 mg/ml のポリソルベート 80
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

30

【0242】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
(a) 約 50 mg/ml のスクロース；
(b) 約 1.552 mg/ml の L-ヒスチジン；
(c) 約 43.550 mg/ml の L-アルギニン；
(d) 約 0.555 mg/ml の塩化カルシウム；および
(e) 約 0.5 mg/ml のポリソルベート 80
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

40

【0243】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
(a) 56.12 mg/ml のスクロース；
(b) 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
(c) 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
(d) 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
(e) 0.56 mg/ml のポリソルベート 80
を含む。

50

【0244】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 56.12 mg/ml のスクロース；
- (b) 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0245】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 56.12 mg/ml のスクロース；
- (b) 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。

【0246】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

- (a) 56.12 mg/ml のスクロース；
- (b) 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 48.88 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 0.62 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0247】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 6.5 ~ 約 7.5 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 7.0 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 6.8 の pH を有する。

【0248】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 6.5 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 6.6 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 6.7 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 6.8 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 6.9 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 7.0 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 7.1 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 7.2 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 7.3 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 7.4 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約 7.5 の pH を有する。

【0249】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、6.5 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、6.6 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、6.7 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、6.8 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、6.9 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、7.0 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、7.1 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、7.2 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、7.3 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、7.4 の pH を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、7.5 の pH を有する。

【0250】

いくつかの実施形態において、3.367 mLの量の凍結乾燥前溶液が、容器またはバイアル瓶に加えられる。いくつかの実施形態において、凍結乾燥前溶液が凍結乾燥に供され、その結果として、凍結乾燥された医薬組成物を生じる。

【0251】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 約30 mgから約135 mgのスクロース；
 - (b) 約2.5 mgから約7.5 mgのヒスチジン；
 - (c) 約140 mgから約200 mgのアルギニン；
 - (d) 約1.5 mgから約5 mgの塩化カルシウム；および
 - (e) 約1 mgから約5 mgのポリソルベート20もしくはポリソルベート80
- を含む。

10

【0252】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 約30 mgから約135 mgのスクロース；
- (b) 約2.5 mgから約7.5 mgのL-ヒスチジン；
- (c) 約140 mgから約200 mgのL-アルギニン；
- (d) 約1.5 mgから約5 mgの塩化カルシウム；および
- (e) 約1 mgから約5 mgのポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

20

【0253】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 30 mgから135 mgのスクロース；
- (b) 2.5 mgから7.5 mgのヒスチジン；
- (c) 140 mgから200 mgのアルギニン；
- (d) 1.5 mgから5 mgの塩化カルシウム；および
- (e) 1 mgから5 mgのポリソルベート20もしくはポリソルベート80

を含む。

30

【0254】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 30 mgから135 mgのスクロース；
- (b) 2.5 mgから7.5 mgのヒスチジン；
- (c) 140 mgから200 mgのL-アルギニン-HCl；
- (d) 1.5 mgから5 mgの塩化カルシウム；および
- (e) 1 mgから5 mgのポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0255】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 30 mgから135 mgのスクロース；
- (b) 2.5 mgから7.5 mgのL-ヒスチジン；
- (c) 140 mgから200 mgのL-アルギニン；
- (d) 1.5 mgから5 mgの塩化カルシウム；および
- (e) 1 mgから5 mgのポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

40

【0256】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 約67.34 mgのスクロース；
- (b) 約5.2 mgのL-ヒスチジン；

50

(c) 約 177.3 mg の L-アルギニン-HCl ;
(d) 約 2.5 mg の塩化カルシウム ; および
(e) 約 1.7 mg のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80
を含む。

【0257】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

(a) 約 67.34 mg のスクロース ;
(b) 約 5.2 mg の L-ヒスチジン ;
(c) 約 146.6 mg の L-アルギニン ;
(d) 約 2.5 mg の塩化カルシウム ; および
(e) 約 1.7 mg のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80
を含む。

10

【0258】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

(a) 67.34 mg のスクロース ;
(b) 5.2 mg の L-ヒスチジン ;
(c) 177.3 mg の L-アルギニン-HCl ;
(d) 2.5 mg の塩化カルシウム ; および
(e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

20

【0259】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

(a) 67.34 mg のスクロース ;
(b) 5.2 mg の L-ヒスチジン ;
(c) 146.6 mg の L-アルギニン ;
(d) 2.5 mg の塩化カルシウム ; および
(e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0260】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

(a) 67.34 mg のスクロース ;
(b) 5.23 mg の L-ヒスチジン ;
(c) 177.32 mg の L-アルギニン-HCl ;
(d) 2.47 mg の塩化カルシウム二水和物 ; および
(e) 1.68 mg のポリソルベート 80

を含む。

30

【0261】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

(a) 67.34 mg のスクロース ;
(b) 5.23 mg の L-ヒスチジン ;
(c) 177.32 mg の L-アルギニン-HCl ;
(d) 1.87 mg の塩化カルシウム ; および
(e) 1.68 mg のポリソルベート 80

を含む。

40

【0262】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

(a) 67.34 mg のスクロース ;
(b) 5.23 mg の L-ヒスチジン ;
(c) 146.63 mg の L-アルギニン ;
(d) 2.47 mg の塩化カルシウム二水和物 ; および

50

(e) 1.68 mg のポリソルベート 80
を含む。

【0263】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 67.34 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 146.63 mg の L-アルギニン；
- (d) 1.87 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.68 mg のポリソルベート 80

を含む。

10

【0264】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 30 mg から 135 mg のスクロース；
- (b) 5.2 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 177.3 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 2.5 mg の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0265】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 30 mg から 135 mg のスクロース；
- (b) 5.2 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 177.3 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 1.9 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

20

【0266】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 30 mg から 135 mg のスクロース；
- (b) 5.2 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 146.6 mg の L-アルギニン；
- (d) 2.5 mg の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

30

【0267】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 30 mg から 135 mg のスクロース；
- (b) 5.2 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 146.6 mg の L-アルギニン；
- (d) 1.9 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

40

【0268】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 67.34 mg のスクロース；
- (b) 2.5 mg から 7.5 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 177.3 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 2.5 mg の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

50

【0269】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 67.34 mg のスクロース；
- (b) 2.5 mg から 7.5 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 177.3 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 1.9 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0270】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 67.34 mg のスクロース；
- (b) 2.5 mg から 7.5 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 146.6 mg の L-アルギニン；
- (d) 2.5 mg の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0271】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 67.34 mg のスクロース；
- (b) 2.5 mg から 7.5 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 146.6 mg の L-アルギニン；
- (d) 1.9 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0272】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 67.34 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 140 mg から 200 mg の L-アルギニン；
- (d) 1.5 mg から 5 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、140 mg から 200 mg の L-アルギニン-HCl を含む。

【0273】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 67.34 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 177.32 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 1.5 mg から 5 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0274】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 67.34 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 146.63 mg の L-アルギニン；
- (d) 1.5 mg から 5 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0275】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 67.34 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 177.32 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 2.47 mg の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 1 mg から 5 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0276】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 67.34 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 177.32 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 1.87 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1 mg から 5 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0277】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 67.34 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 146.63 mg の L-アルギニン；
- (d) 2.47 mg の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 1 mg から 5 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0278】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 67.34 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 146.63 mg の L-アルギニン；
- (d) 1.87 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1 mg から 5 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0279】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 約 160 mg から約 200 mg のスクロース；
- (b) 約 2.5 mg から約 7.5 mg のヒスチジン；
- (c) 約 140 mg から約 200 mg のアルギニン；
- (d) 約 1.5 mg から約 5 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 約 1 mg から約 5 mg のポリソルベート 20 もしくはポリソルベート 80

を含む。

【0280】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 約 160 mg から約 200 mg のスクロース；
- (b) 約 2.5 mg から約 7.5 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 約 140 mg から約 200 mg の L-アルギニン；
- (d) 約 1.5 mg から約 5 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 約 1 mg から約 5 mg のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0281】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

10

20

30

40

50

- (a) 160mg から200mg のスクロース；
- (b) 2.5mg から7.5mg のヒスチジン；
- (c) 140mg から200mg のアルギニン；
- (d) 1.5mg から5mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1mg から5mg のポリソルベート20もしくはポリソルベート80を含む。

【0282】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 160mg から200mg のスクロース；
- (b) 2.5mg から7.5mg のヒスチジン；
- (c) 140mg から200mg のL-アルギニン-HCl；
- (d) 1.5mg から5mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1mg から5mg のポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0283】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 160mg から200mg のスクロース；
- (b) 2.5mg から7.5mg のL-ヒスチジン；
- (c) 140mg から200mg のL-アルギニン；
- (d) 1.5mg から5mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1mg から5mg のポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0284】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 約168.3mg のスクロース；
- (b) 約5.2mg のL-ヒスチジン；
- (c) 約177.3mg のL-アルギニン-HCl；
- (d) 約2.5mg の塩化カルシウム；および
- (e) 約1.7mg のポリソルベート20もしくはポリソルベート80

を含む。

【0285】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 約168.3mg のスクロース；
- (b) 約5.2mg のL-ヒスチジン；
- (c) 約146.6mg のL-アルギニン；
- (d) 約2.5mg の塩化カルシウム；および
- (e) 約1.7mg のポリソルベート20もしくはポリソルベート80

を含む。

【0286】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 168.3mg のスクロース；
- (b) 5.2mg のL-ヒスチジン；
- (c) 177.3mg のL-アルギニン-HCl；
- (d) 2.5mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.7mg のポリソルベート80

を含む。

【0287】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 168.3mg のスクロース；

10

20

30

40

50

- (b) 5.2 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 146.6 mg の L-アルギニン；
- (d) 2.5 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0288】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 168.35 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 177.32 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 2.47 mg の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 1.68 mg のポリソルベート 80

10

を含む。

【0289】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 168.35 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 177.32 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 1.87 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.68 mg のポリソルベート 80

20

を含む。

【0290】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 168.35 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 146.63 mg の L-アルギニン；
- (d) 2.47 mg の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 1.68 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0291】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 168.35 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 146.63 mg の L-アルギニン；
- (d) 1.87 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.68 mg のポリソルベート 80

30

を含む。

【0292】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 160 mg から 200 mg のスクロース；
- (b) 5.2 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 177.3 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 2.5 mg の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

40

を含む。

【0293】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 160 mg から 200 mg のスクロース；
- (b) 5.2 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 177.3 mg の L-アルギニン-HCl；

50

- (d) 1.9 mg の塩化カルシウム；および
(e) 1.7 mg のポリソルベート 80
を含む。

【0294】

- いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
(a) 160 mg から 200 mg のスクロース；
(b) 5.2 mg の L-ヒスチジン；
(c) 146.6 mg の L-アルギニン；
(d) 2.5 mg の塩化カルシウム二水和物；および
(e) 1.7 mg のポリソルベート 80
を含む。

10

【0295】

- いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
(a) 160 mg から 200 mg のスクロース；
(b) 5.2 mg の L-ヒスチジン；
(c) 146.6 mg の L-アルギニン；
(d) 1.9 mg の塩化カルシウム；および
(e) 1.7 mg のポリソルベート 80
を含む。

【0296】

- いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
(a) 168.3 mg のスクロース；
(b) 2.5 mg から 7.5 mg の L-ヒスチジン；
(c) 177.3 mg の L-アルギニン-HCl；
(d) 2.5 mg の塩化カルシウム二水和物；および
(e) 1.7 mg のポリソルベート 80
を含む。

20

【0297】

- いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
(a) 168.3 mg のスクロース；
(b) 2.5 mg から 7.5 mg の L-ヒスチジン；
(c) 177.3 mg の L-アルギニン-HCl；
(d) 1.9 mg の塩化カルシウム；および
(e) 1.7 mg のポリソルベート 80
を含む。

30

【0298】

- いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
(a) 168.3 mg のスクロース；
(b) 2.5 mg から 7.5 mg の L-ヒスチジン；
(c) 146.6 mg の L-アルギニン；
(d) 2.5 mg の塩化カルシウム二水和物；および
(e) 1.7 mg のポリソルベート 80
を含む。

40

【0299】

- いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
(a) 168.3 mg のスクロース；
(b) 2.5 mg から 7.5 mg の L-ヒスチジン；
(c) 146.6 mg の L-アルギニン；
(d) 1.9 mg の塩化カルシウム；および
(e) 1.7 mg のポリソルベート 80

50

を含む。

【0300】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 168.35 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 140 mg から 200 mg の L-アルギニン；
- (d) 1.5 mg から 5 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、140 mg から 200 mg の L-アルギニン-HCl を含む。

10

【0301】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 168.35 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 177.32 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 1.5 mg から 5 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0302】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 168.35 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 146.63 mg の L-アルギニン；
- (d) 1.5 mg から 5 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.7 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0303】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 168.35 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 177.32 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 2.47 mg の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 1 mg から 5 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0304】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 168.35 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 177.32 mg の L-アルギニン-HCl；
- (d) 1.87 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1 mg から 5 mg のポリソルベート 80

を含む。

【0305】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 168.35 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L-ヒスチジン；
- (c) 146.63 mg の L-アルギニン；
- (d) 2.47 mg の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 1 mg から 5 mg のポリソルベート 80

を含む。

50

【0306】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

- (a) 168.35mgのスクロース；
- (b) 5.23mgのL-ヒスチジン；
- (c) 146.63mgのL-アルギニン；
- (d) 1.87mgの塩化カルシウム；および
- (e) 1mgから5mgのポリソルベート80

を含む。

【0307】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、2%未満の含水率を有する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、1.8%未満の含水率を有する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、1.6%未満の含水率を有する。

10

【0308】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、凍結乾燥されたケーキ中に存する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥されたケーキは、白色である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥されたケーキは、欧州薬局方カラスケールにおいてY4未満である。Degree of Coloration of Liquids (Method 2.2.2), European Pharmacopoeia, 10th Ed. (2021)を参照されたい。

20

【0309】

いくつかの実施形態において、注射液を作製するために、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、約2mLから約5mLの滅菌水と組み合わされる。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、約3mLの滅菌水と組み合わされる。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、3mLの滅菌水と組み合わされる。いくつかの実施形態において、滅菌水は、USPグレードの滅菌水である。いくつかの実施形態において、滅菌水は、注射用のUSPグレードの滅菌水である。いくつかの実施形態において、滅菌水は、発熱物質不含または非発熱性である。いくつかの実施形態において、滅菌水は、静菌剤または抗菌剤を含まない。いくつかの実施形態において、滅菌水は、静菌剤または抗菌剤を含む。いくつかの実施形態において、滅菌水は、フィルターを使用して滅菌処理される。いくつかの実施形態において、滅菌水は、0.1μmのフィルターを使用して滅菌処理される。いくつかの実施形態において、滅菌水は、蒸留水である。いくつかの実施形態において、滅菌水は、無菌で、非発熱性の蒸留水であり、ゼロmOsmol/Lのオスモル濃度の低張性であり、ならびに、静菌剤または抗菌剤を含まない。

30

【0310】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 10mg/mLから40mg/mLのスクロース；
- (b) 1.5mg/mLから2.0mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 50mg/mLから70mg/mLのL-アルギニン；
- (d) 0.7mg/mLから0.9mg/mLの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.4mg/mLから0.7mg/mLのポリソルベート80

を含む。

40

【0311】

いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 10mg/mLから40mg/mLのスクロース；
- (b) 1.5mg/mLから2.0mg/mLのL-ヒスチジン；

50

(c) 50 mg/mL から 70 mg/mL の L-アルギニン；
(d) 0.5 mg/mL から 0.8 mg/mL の塩化カルシウム；および
(e) 0.4 mg/mL から 0.7 mg/mL のポリソルベート 80
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0312】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/mL のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.82 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

10

を含む。

【0313】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/mL のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.62 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

20

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0314】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/mL のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 約 48.88 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 約 0.82 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

30

を含む。

【0315】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/mL のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 約 48.88 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 約 0.62 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

40

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0316】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 10 mg/mL から 40 mg/mL のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/mL の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/mL の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.82 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg/mL のポリソルベート 80

50

を含む。

【0317】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約10mg/mLから約40mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.74mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約59.11mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 約0.62mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.56mg/mLのポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

10

【0318】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約10mg/mLから約40mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.74mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約44.88mg/mLのL-アルギニン；
- (d) 約0.82mg/mLの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約0.56mg/mLのポリソルベート80

を含む。

【0319】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約10mg/mLから約40mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.74mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約44.88mg/mLのL-アルギニン；
- (d) 約0.62mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.56mg/mLのポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

20

【0320】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約22.45mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.5mg/mLから約2.0mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約59.11mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 約0.82mg/mLの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約0.56mg/mLのポリソルベート80

を含む。

【0321】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約22.45mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.5mg/mLから約2.0mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約59.11mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 約0.62mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.56mg/mLのポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

40

【0322】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

50

- (a) 約 22.45 mg / ml のスクロース；
- (b) 約 1.5 mg / ml から約 2.0 mg / ml の L - ヒスチジン；
- (c) 約 48.88 mg / ml の L - アルギニン；
- (d) 約 0.82 mg / ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg / ml のポリソルベート 80

を含む。

【0323】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg / ml のスクロース；
- (b) 約 1.5 mg / ml から約 2.0 mg / ml の L - ヒスチジン；
- (c) 約 48.88 mg / ml の L - アルギニン；
- (d) 約 0.62 mg / ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg / ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L - アルギニン - HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0324】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg / ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg / ml の L - ヒスチジン；
- (c) 約 50 mg / ml から約 70 mg / ml の L - アルギニン - HCl；
- (d) 約 0.62 mg / ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg / ml のポリソルベート 80

を含む。

【0325】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg / ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg / ml の L - ヒスチジン；
- (c) 約 50 mg / ml から約 70 mg / ml の L - アルギニン - HCl；
- (d) 約 0.62 mg / ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg / ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0326】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg / ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg / ml の L - ヒスチジン；
- (c) 約 40 mg / ml から約 60 mg / ml の L - アルギニン；
- (d) 約 0.82 mg / ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg / ml のポリソルベート 80

を含む。

【0327】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg / ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg / ml の L - ヒスチジン；
- (c) 約 40 mg / ml から約 60 mg / ml の L - アルギニン；
- (d) 約 0.62 mg / ml の塩化カルシウム；および

(e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0328】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.7 mg/mL から約 0.9 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

10

を含む。

【0329】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.5 mg/mL から約 0.9 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

20

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0330】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 48.88 mg/mL の L-アルギニン；
- (d) 約 0.7 mg/mL から約 0.9 mg/mL の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。

30

【0331】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 48.88 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 約 0.5 mg/mL から約 0.7 mg/mL の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

40

【0332】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.4 mg/mL から約 0.7 mg/mL のポリソルベート 80

を含む。

【0333】

50

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.62 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.4 mg/ml から約 0.7 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0334】

10

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 48.88 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 約 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.4 mg/ml から約 0.7 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。

【0335】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 48.88 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 約 0.62 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.4 mg/ml から約 0.7 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0336】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。

【0337】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.62 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。

【0338】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg/ml のスクロース；

50

- (b) 約 1.74 mg / ml の L - ヒスチジン ;
 - (c) 約 48.88 mg / ml の L - アルギニン ;
 - (d) 約 0.82 mg / ml の 塩化カルシウム二水和物 ; および
 - (e) 約 0.56 mg / ml の ポリソルベート 80
- を含む。

【 0 3 3 9 】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 22.45 mg / ml の スクロース ;
- (b) 約 1.74 mg / ml の L - ヒスチジン ;
- (c) 約 48.88 mg / ml の L - アルギニン ;
- (d) 約 0.62 mg / ml の 塩化カルシウム ; および
- (e) 約 0.56 mg / ml の ポリソルベート 80

を含む。

【 0 3 4 0 】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、3 mL の滅菌水中に、

- (a) 約 67.34 mg の スクロース ;
- (b) 約 5.23 mg の L - ヒスチジン ;
- (c) 約 177.32 mg の L - アルギニン - HCl ;
- (d) 約 2.47 mg の 塩化カルシウム ; および
- (e) 約 1.68 mg の ポリソルベート 80

を含む。

【 0 3 4 1 】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、3 mL の滅菌水中に、

- (a) 約 67.34 mg の スクロース ;
- (b) 約 5.23 mg の L - ヒスチジン ;
- (c) 約 146.63 mg の L - アルギニン ;
- (d) 約 2.47 mg の 塩化カルシウム二水和物 ; および
- (e) 約 1.68 mg の ポリソルベート 80

を含む。

【 0 3 4 2 】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、3 mL の滅菌水中に、

- (a) 約 67.34 mg の スクロース ;
- (b) 約 5.23 mg の L - ヒスチジン ;
- (c) 約 146.63 mg の L - アルギニン ;
- (d) 約 1.87 mg の 塩化カルシウム ; および
- (e) 約 1.68 mg の ポリソルベート 80

を含む。

【 0 3 4 3 】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、3 mL の滅菌水中に、

- (a) 67.34 mg の スクロース ;
- (b) 5.23 mg の L - ヒスチジン ;
- (c) 177.32 mg の L - アルギニン - HCl ;
- (d) 2.47 mg の 塩化カルシウム二水和物 ; および
- (e) 1.68 mg の ポリソルベート 80

を含む。

10

20

30

40

50

【0344】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、3 mLの滅菌水中に、

- (a) 67.34 mgのスクロース；
- (b) 5.23 mgのL-ヒスチジン；
- (c) 177.32 mgのL-アルギニン-HCl；
- (d) 1.87 mgの塩化カルシウム；および
- (e) 1.68 mgのポリソルベート80

を含む。

【0345】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、3 mLの滅菌水中に、

- (a) 67.34 mgのスクロース；
- (b) 5.23 mgのL-ヒスチジン；
- (c) 146.63 mgのL-アルギニン；
- (d) 2.47 mgの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 1.68 mgのポリソルベート80

を含む。

【0346】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、3 mLの滅菌水中に、

- (a) 67.34 mgのスクロース；
- (b) 5.23 mgのL-ヒスチジン；
- (c) 146.63 mgのL-アルギニン；
- (d) 1.87 mgの塩化カルシウム；および
- (e) 1.68 mgのポリソルベート80

を含む。

【0347】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 45 mg/mLから60 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.5 mg/mLから2.0 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 50 mg/mLから70 mg/mLのL-アルギニン；
- (d) 0.7 mg/mLから0.9 mg/mLの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 0.4 mg/mLから0.7 mg/mLのポリソルベート80

を含む。

【0348】

いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 45 mg/mLから60 mg/mLのスクロース；
- (b) 1.5 mg/mLから2.0 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 50 mg/mLから70 mg/mLのL-アルギニン；
- (d) 0.5 mg/mLから0.8 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 0.4 mg/mLから0.7 mg/mLのポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0349】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 56.12 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。

【0350】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 56.12 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.62 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

10

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0351】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 56.12 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 48.88 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 約 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

20

を含む。

【0352】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 56.12 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 48.88 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 約 0.62 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

30

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0353】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 45 mg/ml から約 60 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

40

を含む。

【0354】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 45 mg/ml から約 60 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.62 mg/ml の塩化カルシウム；および

50

(e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0355】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 45 mg/ml から約 60 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 44.88 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 約 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。

10

【0356】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 45 mg/ml から約 60 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 44.88 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 約 0.62 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

20

【0357】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 56.12 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.5 mg/ml から約 2.0 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。

30

【0358】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 56.12 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.5 mg/ml から約 2.0 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl；
- (d) 約 0.62 mg/ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0359】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 56.12 mg/ml のスクロース；
- (b) 約 1.5 mg/ml から約 2.0 mg/ml の L-ヒスチジン；
- (c) 約 48.88 mg/ml の L-アルギニン；
- (d) 約 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。

40

【0360】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされ

50

る場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 56.12 mg / ml のスクロース；
- (b) 約 1.5 mg / ml から約 2.0 mg / ml の L - ヒスチジン；
- (c) 約 48.88 mg / ml の L - アルギニン；
- (d) 約 0.62 mg / ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg / ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L - アルギニン - HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0361】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

10

- (a) 約 56.12 mg / ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg / ml の L - ヒスチジン；
- (c) 約 50 mg / ml から約 70 mg / ml の L - アルギニン - HCl；
- (d) 約 0.62 mg / ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg / ml のポリソルベート 80

を含む。

【0362】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

20

- (a) 約 56.12 mg / ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg / ml の L - ヒスチジン；
- (c) 約 50 mg / ml から約 70 mg / ml の L - アルギニン - HCl；
- (d) 約 0.62 mg / ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg / ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0363】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

30

- (a) 約 56.12 mg / ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg / ml の L - ヒスチジン；
- (c) 約 40 mg / ml から約 60 mg / ml の L - アルギニン；
- (d) 約 0.82 mg / ml の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 0.56 mg / ml のポリソルベート 80

を含む。

【0364】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

40

- (a) 約 56.12 mg / ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg / ml の L - ヒスチジン；
- (c) 約 40 mg / ml から約 60 mg / ml の L - アルギニン；
- (d) 約 0.62 mg / ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg / ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L - アルギニン - HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0365】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

50

- (a) 約 56.12 mg / ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg / ml の L - ヒスチジン；

- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl ;
- (d) 約 0.7 mg/ml から約 0.9 mg/ml の塩化カルシウム二水和物 ; および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。

【0366】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 56.12 mg/ml のスクロース ;
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン ;
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl ;
- (d) 約 0.5 mg/ml から約 0.9 mg/ml の塩化カルシウム ; および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

10

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0367】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 56.12 mg/ml のスクロース ;
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン ;
- (c) 約 48.88 mg/ml の L-アルギニン ;
- (d) 約 0.7 mg/ml から約 0.9 mg/ml の塩化カルシウム二水和物 ; および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

20

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。

【0368】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 56.12 mg/ml のスクロース ;
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン ;
- (c) 約 48.88 mg/ml の L-アルギニン ;
- (d) 約 0.5 mg/ml から約 0.7 mg/ml の塩化カルシウム ; および
- (e) 約 0.56 mg/ml のポリソルベート 80

30

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0369】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 56.12 mg/ml のスクロース ;
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン ;
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl ;
- (d) 約 0.82 mg/ml の塩化カルシウム二水和物 ; および
- (e) 約 0.4 mg/ml から約 0.7 mg/ml のポリソルベート 80

40

を含む。

【0370】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約 56.12 mg/ml のスクロース ;
- (b) 約 1.74 mg/ml の L-ヒスチジン ;
- (c) 約 59.11 mg/ml の L-アルギニン-HCl ;
- (d) 約 0.62 mg/ml の塩化カルシウム ; および
- (e) 約 0.4 mg/ml から約 0.7 mg/ml のポリソルベート 80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HCl を含む。いく

50

つかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【0371】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約56.12 mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.74 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約48.88 mg/mLのL-アルギニン；
- (d) 約0.82 mg/mLの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約0.4 mg/mLから約0.7 mg/mLのポリソルベート80

を含む。

10

【0372】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約56.12 mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.74 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約48.88 mg/mLのL-アルギニン；
- (d) 約0.62 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.4 mg/mLから約0.7 mg/mLのポリソルベート80

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、L-アルギニン-HClを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

20

【0373】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約56.12 mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.74 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約59.11 mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 約0.82 mg/mLの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約0.56 mg/mLのポリソルベート80

を含む。

【0374】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約56.12 mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.74 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約59.11 mg/mLのL-アルギニン-HCl；
- (d) 約0.62 mg/mLの塩化カルシウム；および
- (e) 約0.56 mg/mLのポリソルベート80

を含む。

30

【0375】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

- (a) 約56.12 mg/mLのスクロース；
- (b) 約1.74 mg/mLのL-ヒスチジン；
- (c) 約48.88 mg/mLのL-アルギニン；
- (d) 約0.82 mg/mLの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約0.56 mg/mLのポリソルベート80

を含む。

【0376】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

40

50

- (a) 約 56.12 mg / ml のスクロース；
- (b) 約 1.74 mg / ml の L - ヒスチジン；
- (c) 約 48.88 mg / ml の L - アルギニン；
- (d) 約 0.62 mg / ml の塩化カルシウム；および
- (e) 約 0.56 mg / ml のポリソルベート 80

を含む。

【0377】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、3 mL の滅菌水中に、

- (a) 約 168.4 mg のスクロース；
- (b) 約 5.23 mg の L - ヒスチジン；
- (c) 約 177.32 mg の L - アルギニン - HCl；
- (d) 約 2.47 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 約 1.68 mg のポリソルベート 80

10

を含む。

【0378】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、3 mL の滅菌水中に、

- (a) 約 168.4 mg のスクロース；
- (b) 約 5.23 mg の L - ヒスチジン；
- (c) 約 146.63 mg の L - アルギニン；
- (d) 約 2.47 mg の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 約 1.68 mg のポリソルベート 80

20

を含む。

【0379】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、3 mL の滅菌水中に、

- (a) 約 168.4 mg のスクロース；
- (b) 約 5.23 mg の L - ヒスチジン；
- (c) 約 146.63 mg の L - アルギニン；
- (d) 約 1.87 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 約 1.68 mg のポリソルベート 80

30

を含む。

【0380】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、3 mL の滅菌水中に、

- (a) 168.35 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L - ヒスチジン；
- (c) 177.32 mg の L - アルギニン - HCl；
- (d) 2.47 mg の塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 1.68 mg のポリソルベート 80

40

を含む。

【0381】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、3 mL の滅菌水中に、

- (a) 168.35 mg のスクロース；
- (b) 5.23 mg の L - ヒスチジン；
- (c) 177.32 mg の L - アルギニン - HCl；
- (d) 1.87 mg の塩化カルシウム；および
- (e) 1.68 mg のポリソルベート 80

50

を含む。

【0382】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、3 mLの滅菌水中に、

- (a) 168.35 mgのスクロース；
- (b) 5.23 mgのL-ヒスチジン；
- (c) 146.63 mgのL-アルギニン；
- (d) 2.47 mgの塩化カルシウム二水和物；および
- (e) 1.68 mgのポリソルベート80

を含む。

10

【0383】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、3 mLの滅菌水中に、

- (a) 168.35 mgのスクロース；
- (b) 5.23 mgのL-ヒスチジン；
- (c) 146.63 mgのL-アルギニン；
- (d) 1.87 mgの塩化カルシウム；および
- (e) 1.68 mgのポリソルベート80

を含む。

【0384】

20

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、凍結乾燥された医薬組成物は、7～12秒以内に復元される。

【0385】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のオスモル濃度は、約525から約725 mOsm/kgである。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のオスモル濃度は、約600から約650 mOsm/kgである。

【0386】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約525 mOsm/kgのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約550 mOsm/kgのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約575 mOsm/kgのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約600 mOsm/kgのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約625 mOsm/kgのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約650 mOsm/kgのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約675 mOsm/kgのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約700 mOsm/kgのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約725 mOsm/kgのオスモル濃度を有する。

30

【0387】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のpHは、約6.5から約7.5である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約7.0のpHを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約6.8のpHを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、6.8のpHを有する。

40

【0388】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のpHは、約6.5である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のpHは、約6.6である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成

50

いて、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、3%未満のキメラタンパク質が凝集する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、3.5%未満のキメラタンパク質が凝集する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、4%未満のキメラタンパク質が凝集する。

【0394】

V. 医薬キット

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、滅菌水を含む第2の容器を伴って提供される。医薬組成物を含む第1の容器と滅菌水を含む第2の容器とを含む医薬キットが、本明細書において開示される。

【0395】

(i)

(a) 第VII因子(「FVII」)タンパク質と第1の免疫グロブリン(「Ig」)定常領域もしくはその一部とを含む第1のポリペプチド鎖およびフォンヴィレブランド因子(「VWF」)タンパク質と第2のIg定常領域もしくはその一部とを含む第2のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質；

(b) スクロース；

(c) ヒスチジン；

(d) アルギニン；

(e) 塩化カルシウム；および

(f) ポリソルベート(例えば、ポリソルベート20またはポリソルベート80など)を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む第1の容器、ならびに

(ii) 滅菌水を含む第2の容器を含む医薬キットが、本明細書において開示される。

【0396】

(i)

(a) 第VII因子(「FVII」)タンパク質と第1の免疫グロブリン(「Ig」)定常領域もしくはその一部とを含む第1のポリペプチド鎖およびフォンヴィレブランド因子(「VWF」)タンパク質と第2のIg定常領域もしくはその一部とを含む第2のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質；

(b) 約30mgから約135mgのスクロース；

(c) 約2.5mgから約7.5mgのヒスチジン；

(d) 約140mgから約200mgのアルギニン；

(e) 約1.5mgから約5mgの塩化カルシウム；および

(f) 約1mgから約5mgのポリソルベート(例えば、ポリソルベート20またはポリソルベート80など)

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む第1の容器；ならびに

(ii) 滅菌水を含む第2の容器を含む医薬キットも、本明細書において開示される。

【0397】

(i)

(a) 第VII因子(「FVII」)タンパク質と第1の免疫グロブリン(「Ig」)定常領域もしくはその一部とを含む第1のポリペプチド鎖およびフォンヴィレブランド因子(「VWF」)タンパク質と第2のIg定常領域もしくはその一部とを含む第2のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質；

(b) 約160mgから約200mgのスクロース；

(c) 約2.5mgから約7.5mgのヒスチジン；

(d) 約140mgから約200mgのアルギニン；

(e) 約1.5mgから約5mgの塩化カルシウム；および

(f) 約1mgから約5mgのポリソルベート(例えば、ポリソルベート20またはポ

10

20

30

40

50

リソルベート 80 など) を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む第 1 の容器 ; ならびに (i i) 滅菌水を含む第 2 の容器を含む医薬キットも、本明細書において開示される。

【 0 3 9 8 】

いくつかの実施形態において、第 1 の容器は、100 IU から 10000 IU のキメラタンパク質を含む。

【 0 3 9 9 】

いくつかの実施形態において、第 1 の容器は、250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU、3000 IU、または 4000 IU のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第 1 の容器は、250 IU のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第 1 の容器は、500 IU のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第 1 の容器は、1000 IU のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第 1 の容器は、2000 IU のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第 1 の容器は、3000 IU のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第 1 の容器は、4000 IU のキメラタンパク質を含む。

【 0 4 0 0 】

いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 2 mL から約 5 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、2 mL から 5 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 3 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、3 mL の滅菌水を含む。

【 0 4 0 1 】

いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 2 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 2.1 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 2.2 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 2.3 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 2.4 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 2.5 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 2.6 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 2.7 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 2.8 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 2.9 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 3 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 3.1 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 3.2 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 3.3 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 3.4 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 3.5 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 3.6 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 3.7 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 3.8 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 3.9 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 4 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 4.1 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 4.2 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 4.3 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 4.4 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 4.5 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 4.6 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 4.7 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 4.8 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 4.9 mL の滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第 2 の容器は、約 5 mL の滅菌水を含む。

【 0 4 0 2 】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、凍結乾燥された医薬組成物と滅菌水とを組み合わせるための取扱説明書をさらに含む。

【0403】

いくつかの実施形態において、第1の容器は、ゴム栓を含むガラス製バイアル瓶である。

【0404】

いくつかの実施形態において、第2の容器は、注射器本体である。いくつかの実施形態において、注射器本体には、プランジャーが付随する。いくつかの実施形態において、医薬キットは、注射器本体にガラスバイアル瓶を接続するためにアダプターをさらに含む。いくつかの実施形態において、医薬キットは、静脈内輸注に好適な、注射器本体に接続される針が付随する輸注管をさらに含む。いくつかの実施形態において、第2の容器は、プレフィルド注射器である。

10

【0405】

V I . 医薬組成物の方法および使用

医薬組成物の使用、またはそれを必要とする対象における血友病Aを治療するための方法であって、本開示の医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む方法も、本明細書において開示される。いくつかの実施形態において、血友病Aの治療は、それを必要とするヒト対象における出血症状を防ぐことを含む。いくつかの実施形態において、血友病Aの治療は、それを必要とするヒト対象における出血症状を治療することを含む。いくつかの実施形態において、血友病Aの治療は、それを必要とするヒト対象における出血症状の発症または頻度を制御することを含む。いくつかの実施形態において、血友病Aの治療は、それを必要とするヒト対象における出血症状の発症または頻度を減少させることを含む。

20

【0406】

いくつかの実施形態において、組成物は、それを必要とする対象における出血症状または状態を治療するために使用される。出血症状または状態は、出血凝固障害、出血性関節症、筋肉出血 (muscle bleed)、口腔出血 (oral bleed)、出血、筋肉内への出血、口内出血 (oral hemorrhage)、外傷、頭部の外傷 (trauma capitis)、消化管出血、脳内出血、腹腔内出血、胸腔内出血、骨折、中枢神経系出血、咽頭後隙内の出血、腹膜後隙内の出血、腸腰筋鞘内の出血、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される。さらなる他の実施形態において、対象は、手術を受けることが予定される。いくつかの実施形態において、治療は、予防的またはオンデマンドである。

30

【0407】

いくつかの実施形態において、当該使用または方法は、本開示のキットの凍結乾燥された医薬組成物と滅菌水と組み合わせる工程、および結果として得られる組合せ物の有効量を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、対象は、キットの凍結乾燥された医薬組成物と滅菌水とを組み合わせる。いくつかの実施形態において、組合せ物は、対象によって自己投与される。

【0408】

いくつかの実施形態において、複数回用量は、少なくとも2回の用量、少なくとも3回の用量、少なくとも4回の用量、少なくとも5回の用量、少なくとも6回の用量、少なくとも7回の用量、少なくとも8回の用量、少なくとも9回の用量、少なくとも10回の用量、少なくとも11回の用量、少なくとも12回の用量、少なくとも13回の用量、少なくとも14回の用量、少なくとも15回の用量、少なくとも16回の用量、少なくとも17回の用量、少なくとも18回の用量、少なくとも19回の用量、少なくとも20回の用量、またはそれ以上を含む。いくつかの実施形態において、複数回用量は、少なくとも約1ヵ月間、少なくとも約2ヵ月間、少なくとも約3ヵ月間、少なくとも約4ヵ月間、少なくとも約5ヵ月間、少なくとも約6ヵ月間、少なくとも約12ヵ月間、少なくとも約18ヵ月間、少なくとも約2年間、少なくとも約3年間、少なくとも約4年間、少なくとも約5年間、少なくとも約10年間、少なくとも約15年間、少なくとも約20年間、または少なくとも約25年間にわたって投与される。

40

50

【0409】

本明細書において説明されるキメラタンパクは、当技術分野において既知の任意の手段によって投与することができる。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、静脈内注射、静脈内輸注、皮下投与、筋肉内投与、経口投与、鼻腔内投与、および肺内投与からなる群から選択される経路によって投与される。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、静脈内投与される。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、皮下投与される。

【0410】

本開示を詳細に説明したが、例示の目的のみのために本明細書に含まれ、本開示を限定することを意図しない、以下の実施例を参照することによって、より明確に理解されるであろう。本明細書において言及される全ての特許、刊行物、および記事は、参照により明確にそして詳細に本明細書に組み入れられる。

【実施例1】

【0411】

キメラタンパク質の安定性に対する緩衝液選択および標的 pH の評価

この実施例の実験は、好ましい pH ならびに、4.0～8.0 の範囲の広範な pH 内の、酢酸、コハク酸、ヒスチジン、リン酸カリウム、および Tris などの様々な緩衝剤からの緩衝剤種を示した。11種の緩衝剤を、1 mg/mL の標的濃度において、エファネソクトコグアルファと組み合わせて研究した。研究した緩衝剤は、表1に示される。この研究において、追加の賦形剤は、医薬組成物に含まれなかった。エファネソクトコグアルファと特定の緩衝剤とを含む各医薬組成物を、実際のタンパク質濃度、pH、目視検査、高分子量種 (HMWS)、および濁度を測定することによって評価した。研究した試料は、5℃、25℃、および40℃において最長4週間貯蔵した。

【0412】

【表1】

表 1:

研究した緩衝剤	
略語	フルネーム
A4.0	10 mM の酢酸ナトリウム pH 4.0
A5.0	10 mM の酢酸ナトリウム pH 5.0
S5.5	10 mM のコハク酸ナトリウム pH 5.5
H5.5	10 mM のヒスチジン-HCl pH 5.5
H6.0	10 mM のヒスチジン-HCl pH 6.0
H6.5	10 mM のヒスチジン-HCl pH 6.5
H7.0	10 mM のヒスチジン-HCl pH 7.0
H7.5	10 mM のヒスチジン-HCl pH 7.5
KP6.5	10 mM のリン酸カリウム pH 6.5
KP7.0	10 mM のリン酸カリウム pH 7.0
T8.0	10 mM の Tris pH 8.0

【0413】

それぞれの緩衝液中での 1 mg/mL のエファネソクトコグアルファの調製物の初期の外観、測定されたタンパク質濃度、および pH の結果が、表2に示される。H7.0、H7.5、およびT8.0で、測定された pH は、それぞれ、6.88、7.05、および7.84であり、それらは、標的（予想される）pH より低かった。

【0414】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2:

緩衝剤	外観	測定された濃度 (mg/mL)	測定された pH
A4.0	沈殿	測定されず	測定されず
A5.0	濁りあり、白色、視認できる粒子なし	測定されず	測定されず
S5.5	濁りなし、白色、視認できる粒子なし	1.06	5.48
H5.5	濁りなし、白色、視認できる粒子なし	1.06	5.46
H6.0	濁りなし、白色、視認できる粒子なし	1.04	5.99
H6.5	濁りなし、白色、視認できる粒子なし	1.05	6.40
H7.0	濁りなし、白色、視認できる粒子なし	1.04	6.88
H7.5	濁りなし、白色、視認できる粒子なし	1.06	7.05
KP6.5	濁りなし、白色、視認できる粒子なし	1.03	6.49
KP7.0	濁りなし、白色、視認できる粒子なし	1.07	6.94
T8.0	濁りあり、白色、視認できる粒子なし	1.04	7.84

10

【0415】

医薬組成物 A 4. 0 および A 5. 0 は、沈殿および好ましくない外観を示したため、さらなる研究から除外した。残りの医薬組成物を 5℃で貯蔵し、HMWS のパーセンテージ（%HMWS）を、0 日目、7 日目、および 30 日目にサイズ排除クロマトグラフィ（SEC）によって測定した。結果を表 3 に示す。

20

【0416】

【表 3】

表 3: 5℃での SEC による凝集(%HMWS)

試料	0 日目	7 日目	30 日目
S5.5	88.14	86.50	95.15
H5.5	58.21	60.79	87.86
H6.0	68.38	68.50	69.73
H6.5	28.39	27.64	28.64
H7.0	7.01	6.31	4.32
H7.5	6.63	7.07	4.29
KP6.5	24.00	22.15	23.92
KP7.0	18.48	17.34	16.86
T8.0	27.25	49.11	65.52
標準	2.56	2.48	2.85

30

【0417】

pH 6. 88（H 7. 0）および pH 7. 05（H 7. 5）での、ヒスチジン緩衝剤を含む医薬組成物は、最も低い %HMWS を示した。HMWS のわずかな減少が、1 ヶ月目（30 日目）において観察された。pH 6. 5（H 6. 5）でのヒスチジン緩衝剤または pH 6. 5（KP 6. 5）および pH 7（KP 7. 0）でのリン酸カリウム緩衝剤を含む医薬組成物は、匹敵する %HMWS を生じたが、pH 6. 88（H 7. 0）および pH 7. 05（H 7. 5）でのヒスチジン緩衝剤を含む医薬組成物よりの著しく高い %HMWS を示した。

40

【0418】

医薬組成物を 25℃で貯蔵し、%HMWS を、0 日目、0. 25 日目、4 日目、および 7 日目にサイズ排除クロマトグラフィ（SEC）によって測定した。結果を表 4 に示す。

50

pH 6.88 (H7.0) および pH 7.05 (H7.5) での、ヒスチジン緩衝剤を含む医薬組成物は、実験の開始時 (0 日目) に最も低い %HMWS を示した。

【0419】

【表4】

表 4: 25℃での SEC による凝集(%HMWS)

試料	0 日目	0.25 日目	4 日目	7 日目
S5.5	88.14	87.53	94.28	95.30
H5.5	58.21	87.23	93.53	93.63
H6.0	68.38	78.07	91.17	93.00
H6.5	28.39	28.39	39.27	65.32
H7.0	7.01	7.47	14.07	16.72
H7.5	6.63	5.23	39.41	46.55
KP6.5	24.00	22.99	24.77	25.26
KP7.0	18.48	19.43	19.61	20.22
T8.0	27.25	27.45	25.17	46.22
標準	2.56	2.36	2.85	2.27

10

【0420】

医薬組成物を 40℃で貯蔵し、%HMWS を、0 日目、0.25 日目、1 日目、および 7 日目にサイズ排除クロマトグラフィ (SEC) によって測定した。結果を表 5 に示す。

20

【0421】

【表5】

表 5: 40℃での SEC による凝集(%HMWS)

試料	0 日目	0.25 日目	1 日目	7 日目
S5.5	88.14	97.11	97.25	97.21
H5.5	58.21	98.85	97.44	98.35
H6.0	68.38	72.70	82.80	96.48
H6.5	28.39	73.51	85.18	93.39
H7.0	7.01	22.06	42.36	68.71
H7.5	6.63	7.79	14.71	46.99
KP6.5	24.00	23.14	25.82	35.79
KP7.0	18.48	18.69	20.00	28.70
T8.0	27.25	30.33	24.96	58.07
標準	2.56	2.28	2.79	2.79

30

【0422】

pH 6.88 (H7.0) および pH 7.05 (H7.5) での、ヒスチジン緩衝剤を含む医薬組成物は、開始時に最も低い %HMWS を示した。試験した全ての緩衝剤に対し、エファネソクトコグアルファの著しい分解が、40℃において観察された。

40

【0423】

様々な時点での 5℃、25℃、および 40℃における医薬組成物の濃度安定性も評価した。結果を表 6 に示す。1つを除いて全ての試料において、5℃で1ヵ月において濃度 (mg/mL) がわずかに増加し、これは、不安定性または凝集の可能性を示しており；pH 6.5 (KP6.5) でのリン酸カリウムのみが、濃度上昇を示さなかった。試料は、全ての温度において、1週間後に有意な濃度変化を示さなかった。

【0424】

50

【表 6】

表 6: 濃度安定性の結果

pH 緩衝剤研究:濃度(mg/mL)、時間(日数)																
5℃	試料	0	7	30	25℃	試料	0	0.25	4	7	40℃	試料	0	0.25	1	7
	S5.5	1.01	1.01	1.25		S5.5	1.01	1.06	0.95	1.04		S5.5	1.01	1.02	0.97	1.04
	H5.5	1.05	1.04	1.68		H5.5	1.05	0.99	1.04	1.07		H5.5	1.05	1.06	0.96	1.06
	H6.0	1.05	1.05	1.50		H6.0	1.05	1.07	1.04	1.09		H6.0	1.05	1.06	1.01	1.12
	H6.5	1.06	1.06	1.62		H6.5	1.06	0.97	1.07	1.04		H6.5	1.06	1.11	1.08	1.11
	H6.8	1.06	1.04	1.38		H6.8	1.06	0.96	1.01	1.04		H6.8	1.06	1.10	1.07	1.07
	H7.3	1.07	1.06	1.41		H7.3	1.07	1.01	1.05	1.06		H7.3	1.07	1.03	1.05	1.03
	KP6.5	1.06	1.06	1.06		KP6.5	1.06	1.08	0.99	1.00		KP6.5	1.06	1.11	0.92	1.04
	KP7.0	1.07	1.01	1.36		KP7.0	1.07	1.07	1.04	1.04		KP7.0	1.07	1.08	1.08	1.02
	T 8.0	1.10	1.00	1.55		T8.0	1.10	1.05	1.07	1.08		T8.0	1.10	1.11	1.03	1.06

【0425】

様々な時点での 5℃、25℃、および 40℃における医薬組成物の pH 安定性も評価した。5℃で 1 ヶ月、25℃で 1 週間、または 40℃で 1 週間（データは示されず）貯蔵した場合でも、試料の pH 値はあまり変化しなかった。全ての時点において、測定された値は全て、ゼロ時点での値から ±0.5 単位以内であった。

【0426】

様々な時点での 5℃、25℃、および 40℃における医薬組成物の濁度も評価した。それぞれ、25℃および 40℃において、7 日後に、リン酸カリウム 7.0（KP7.0）およびヒスチジン 5.5（H5.5）を含む組成物の吸光度は 2～3 倍増加した。全体的に、5℃で 1 ヶ月、25℃で 1 週間、または 40℃で 1 週間（データは示されず）貯蔵した場合でも、吸光度値はあまり変化しなかった。

【0427】

まとめ

6.8 から 7.3 の pH 範囲内である、ヒスチジンとリン酸カリウムとを含む医薬組成物は、濃度、pH、および濁度における最小限の変化、ならびに低凝集（%HMWS）を示した。エファネソクトコグアルファは、6.8 から 7.3 の pH 範囲を有する医薬組成物中において最も安定しているように思われる。

【0428】

初期凝集は、リン酸カリウム緩衝剤中よりもヒスチジン緩衝剤中においてかなり低かった。最も小さい凝集の増加は、25℃および 40℃のストレス温度で 7 日間以上の、pH 6.5 および pH 7.0 のリン酸緩衝剤において見られた。

【実施例 2】

【0429】

エファネソクトコグアルファの安定性に対するヒスチジンモル濃度およびタンパク質濃度の評価

これらは、7.0 の標的 pH を達成する際の、ヒスチジンのモル濃度およびタンパク質の濃度の効果を特定する。この研究は、1.067、および 0.045 mg/mL のタンパク質濃度のエファネソクトコグアルファの安定性に対する緩衝剤のモル濃度の効果を特定するためにも行った。

【0430】

研究設計：一定濃度の他の賦形剤の存在下での、3 つの異なるモル濃度（10 mM、20 mM、および 50 mM）のうちの 1 つのヒスチジンと、3 つの異なる濃度（1 mg/mL、0.67 mg/mL（4000 IU/mL）、および 0.045 mg/mL（250 IU/mL））のうちの 1 つのエファネソクトコグアルファとを含むそれぞれの医薬組成

物を研究した。ヒスチジンおよびエファネソクトコグアルファに加えて、全ての医薬組成物は、以下の賦形剤：250mMの塩酸アルギニン（ArgHCl）、5mMのCaCl₂、5%のスクロース、および0.05%のポリソルベート80（PS80）を含むように製剤化した。液体安定性は、5℃、25℃、および40℃で1週間において評価した。各医薬組成物の安定性は、目視検査、濁度、タンパク質濃度（Lunatic、Unchained Labs、プレザントン カリフォルニア州）、pH、オスモル濃度、SECによる%HMWS、およびRP-HPLCによるタンパク質濃度によって評価した。

【0431】

全てのタンパク質濃度（1mg/mL、4000IU/mL、または250IU/mL）において、10mM、20mM、および50mMのヒスチジンを含む医薬組成物に対する最大pHは、それぞれ、6.8、6.95、および7.1であった。標的pH7.0は、20mMおよび50mMのヒスチジンにおいて達成された。潜在的に緩衝能力の増加に起因して、ヒスチジンのモル濃度が増加するのに従って、製剤のpHも増加した（図2を参照されたい）。pHに対するタンパク質濃度の著しい影響はなく、時間経過および温度でのpHの著しい変化はなかった（データは示されず）。

【0432】

実験の開始時（T0）、ヒスチジンモル濃度が10mMから50mMに増加するのに従って、より高いオスモル濃度が観察された。目視検査は、T0ならびに5℃、25℃、および40℃で1週間において研究された9つの製剤は、無色透明であることを示した。しかしながら、1週間後、40℃において、タンパク質は著しく凝集し、%HMWSは、40℃での1週間においてほとんど増加しなかった。当該3つの異なる温度での1週間において、濃度およびオスモル濃度に対するモル濃度の影響は無かった（データは示されず）。

【0433】

濁度の結果を表7に示す。濁度（NTU）は、タンパク質濃度との直接的な関係を示した。5℃および25℃において、試料は、T0において透明であり、1週間後、透明なままであった。濁度は、1mg/mLおよび4000IUの試料において40℃で著しく増加したが、1mg/mLの試料は、1週間後も透明であった。濁度試験のさらなる結果は、図3に示される。

【0434】

【表7】

表 7.

試料	NTU			
	T0	1 週間		
	T0	5℃	25℃	40℃
10 mM HIS (1 mg/mL)	0.7	1.0	1.0	2.3
20 mM HIS (1 mg/mL)	0.7	1.3	1.0	3.0
50 mM HIS (1 mg/mL)	0.8	0.9	1.0	2.6
10 mM HIS 4000 IU	0.7	0.7	0.7	1.6
20 mM HIS 4000 IU	0.7	0.6	0.7	1.7
50 mM HIS 4000 IU	0.7	0.7	0.7	1.9
10 mM HIS 250 IU	0.7	0.1	0.1	0.1
20 mM HIS 250 IU	0.7	0.1	0.2	0.2
50 mM HIS 250 IU	0.7	0.1	n/a	0.2

【0435】

5℃および25℃において観察される試料に対する、SECによる%HMWSの分析結果は、図4に示される。凝集は、40℃において全てのモル濃度およびタンパク質濃度で著しく高かった（データは示されず）。SEC試験は、タンパク質濃度が高いほど、T0での%HMWSが高いことを明らかにした。エフアネソクトコグアルファの%HMWSは、試験した全てのヒスチジン濃度（10、20、または50mM）にわたって、5℃、25℃、および40℃において匹敵した。したがって、ヒスチジンのモル濃度における変化は、凝集レベルに対して影響を有するようには思われなかった。1mg/mLのタンパク質を含む試料は、温度に伴う凝集の増加を示した。

【0436】

4000 IU/mL（0.67mg/mL）のタンパク質を含む試料は、25℃で1週間後に凝集の減少を示した。250 IU/mL（0.045mg/mL）を含む試料は、25℃および40℃の両方で1週間後に凝集の減少を示した。概して、25℃において、いくつかのHMWS凝集が見られたが、時間経過において、HMWSはより小さい分子へと分解されるように見られ、短い期間（およそ25分）の後にLMWピークとして提示された。25℃とは対照的に、40℃では、HMWSは、LMW種へ分解されるようには見えなかった。250 IU/mL（0.045mg/mL）の試料は、40℃において安定ではなかった。

【0437】

まとめ

1mg/mL、4000 IU/mL、または250 IU/mLのエフアネソクトコグアルファ；10mMのヒスチジン；250mMのArgHCl；5%のスクロース；5mMのCaCl₂；および0.05%のPS80を含む医薬組成物において、6.8の最大pHに達した。ヒスチジン緩衝剤のモル濃度の増加は、pH、オスモル濃度、タンパク質濃度、濁度、T0での%HMWS、または5℃、25℃、および40℃で1週間の%HMWSの安定性に対して著しい影響を示さなかった。エフアネソクトコグアルファは、研究された全てのタンパク質濃度で、1週間後に40℃のストレス温度において著しい凝集を示した。4000 IU/mLおよび250 IU/mLのタンパク質を含む医薬組成物の場合、凝集ピークの著しい減少が、25℃および40℃での1週間において観察された。1mg/mLおよび4000 IU/mLのエフアネソクトコグアルファを含む医薬組成物では、40℃で1週間において、濁度の著しい増加が見られた。

【実施例3】

【0438】

タンパク質安定性におけるポリソルベート80（PS80）濃度の評価

これらの研究では、エフアネソクトコグアルファ製剤の安定性に対するPS80の濃度の影響を特定した。

【0439】

10mMのヒスチジン、250mMの塩酸アルギニン（ArgHCl）、5mMのCaCl₂、5%のスクロース、およびポリソルベート80（PS80）において、エフアネソクトコグアルファの2つの濃度（0.67mg/mL（4000 IU/mL）および0.045mg/mL（250 IU/mL））を研究した。250 IU/mLの試料におけるPS80の濃度の範囲は、0.002%から0.07%であった。4000 IU/mLの試料におけるPS80の濃度の範囲は、0.03%から0.1%であった。軌道攪拌（250 rpmで0、6、および24時間）あるいは0、1、3、および5サイクルの凍結／解凍（-80℃で24時間以上、室温で解凍）によって、試料にストレスをかけた。分析には、SECによる凝集、荷電エーロゾル検出（CAD）を備える高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によるPS80濃度、マイクロフロー画像法（MFI）および高精度液体粒子カウンタ（HIA）による粒子試験、pH、濁度、ならびにタンパク質濃度が含まれた。それぞれの分析の結果を表8に示す。

【0440】

まとめ

この研究の結果は、0.03%以上の濃度のPS80がエファネソクトコグアルファの250IUおよび4000IUの両方濃度を安定化することを示した。24時間の攪拌または5回の凍結／解凍サイクルの後の試料で、PS80の含有量における変化は全く観察されなかった。PS80範囲の研究全体で、微粒子物における傾向は全く観察されなかった。PS80範囲において、pHまたは濁度における傾向または変化は全く観察されなかった。したがって、0.03%以上の濃度のPS80を含む医薬組成物は、250IUの最小濃度および4000IUの最大濃度において、他の組成物の特性に対して最小限の影響にて、エファネソクトコグアルファの安定性を増加させ得る。

【0441】

【表8】

表8: MFI および HIAC によるサブミクロン粒子

	強度	PS80 濃度 (%)	攪拌研究						凍結/解凍研究					
			T0		T6 時間		T24 時間		F/T 1X		F/T 3X		F/T 5X	
			≥10 μm	≥25 μm	≥10 μm	≥25 μm	≥10 μm	≥25 μm	≥10 μm	≥25 μm	≥10 μm	≥25 μm	≥10 μm	≥25 μm
粒子 #MFI による	250 IU	0.002	44	11	14	5	23	2	14	7	7	2	28	5
		0.005	11	5	11	7	9	5	9	0	11	0	9	2
		0.010	14	2	11	5	28	5	14	0	11	5	28	9
		0.030	39	7	39	7	14	7	2	0	21	0	5	2
		0.050	18	0	9	5	41	11	50	7	57	0	32	9
		0.070	14	7	57	18	25	5	16	5	9	0	0	0
粒子 #HIAC による	4000 IU	0.030	7	2	9	2	257	64	18	5	5	0	21	5
		0.050	7	2	11	0	18	5	41	14	16	5	7	5
		0.070	9	0	7	0	156	48	41	5	32	7	9	0
		0.100	11	2	9	5	119	32	7	0	16	2	11	2
		0.002	60	8	18	0	15	0	100	25	2	0	7	0
		0.005	27	0	27	0	7	2	0	0	0	0	0	0
粒子 #HIAC による	250 IU	0.010	20	0	17	0	27	2	2	0	3	2	0	0
		0.030	28	3	20	0	33	2	2	2	3	0	2	0
		0.050	22	2	10	2	23	2	7	0	0	0	0	0
		0.070	17	2	43	2	10	0	23	7	2	0	2	0
		0.030	25	0	17	0	18	0	0	0	5	2	2	0
		0.050	12	2	25	0	12	2	2	0	2	0	2	0
粒子 #HIAC による	4000 IU	0.070	10	2	2	0	17	3	0	0	2	0	3	0
		0.100	32	0	12	0	13	2	2	0	52	22	2	0

10

20

30

40

50

【実施例 4】

【0442】

タンパク質安定性における賦形剤濃度の評価

この実施例において説明される実験は、様々な濃度の賦形剤を含む希釈緩衝剤によって製剤化された、1000IUのエファネソクトコグアルファ医薬品（DP）を含む医薬組成物の安定性を評価する。最小および最大賦形剤濃度範囲は、製剤のロバスト性を検証するために、現在の製造許容差から逸脱するように意図的に設計した。一連の13の異なる希釈緩衝剤を評価した（表9を参照されたい）。実験モデルの設計（DoE）は、2つのレベル（すなわち、標的値の±5%）における5つのパラメータ（すなわち、5種類の賦形剤）に基づいて行った。これは、標的製剤化賦形剤量によるコントロール中心点（すなわち、緩衝剤#13）を含んだ。

10

【0443】

エファネソクトコグアルファ原薬（DS）を、pH7.01において、約10mMのL-ヒスチジン、250mMの塩酸L-アルギニン、5mMの塩化カルシウム、5%（w/v）のスクロース、および0.05%（w/v）のポリソルベート80（PS80）における1mg/mLの濃度において予備製剤化した。エファネソクトコグアルファDSを、エファネソクトコグアルファの希釈された原薬（DDS）を生成するために、13種の希釈緩衝剤の1つを使用していくつかの強度のうちの1つに希釈した。

【0444】

【表9】

20

表9: 試験した希釈緩衝剤

緩衝剤 番号	L-アルギニンHCl (g/L)	スクロース (g/L)	L-ヒスチジ ン(g/L)	塩化カルシウ ム二水和物 (g/L)	ポリソル ベート-80 (g/L)
1	50.032	52.500	1.630	0.698	0.475
2	55.298	47.500	1.474	0.698	0.525
3	55.298	52.500	1.474	0.698	0.475
4	55.298	47.500	1.630	0.772	0.525
5	50.032	47.500	1.630	0.772	0.475
6	55.298	52.500	1.630	0.772	0.525
7	50.032	52.500	1.474	0.772	0.525
8	50.032	52.500	1.630	0.698	0.525
9	55.298	47.500	1.630	0.698	0.475
10	50.032	47.500	1.474	0.698	0.525
11	55.298	52.500	1.474	0.772	0.475
12	50.032	47.500	1.474	0.772	0.475
13	52.665	50.000	1.552	0.735	0.500

30

【0445】

次いで、意図された1000IUのバイアルあたりの強度においてエファネソクトコグアルファDPを生成するために、エファネソクトコグアルファDDAを凍結乾燥した。結果として得られる、1000IUのエファネソクトコグアルファDPを含む医薬組成物を、様々な安定性条件（2～8℃および30℃）および安定性時点（T0、1か月（T1）、3か月（T3）、6か月（T6）、および12か月（T12））において評価した。比活性、タンパク質濃度、凝集、目視検査、復元時間、pH、残留水分、産物／賦形剤結晶化、およびガラス転移温度について、医薬組成物試料を試験した。

40

【0446】

タンパク質濃度を、蛍光検出を伴うRP-HPLC法を使用して測定した。初期値の75～125%の安定性仕様範囲を、タンパク質濃度の目標とした。

【0447】

50

表 10 および図 11 は、6 ヶ月（T6）までの濃度安定性データを示している。濃度値は、概して、 $167 \mu\text{g}/\text{mL}$ の関連目標値より低かったが、初期 DP 濃度値の 75 ～ 125 % 以内のままであり、したがって、仕様における許容範囲内に納まった。

【0448】

【表 10】

表10: タンパク質濃度の結果 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

緩衝剤 番号	T0 DDS	T0 DP 2-8 ° C	T1 DP 30 ° C	T3 DP 2-8 ° C	T3 DP 30 ° C	T6 DP 2-8 ° C	T6 DP 30 ° C	DP % 減少 T0→T6
1	159.7	156.1	151.6	160.6	148.1	138.5	138.6	11.21
2	165.2	158.2	148.9	154.5	149.5	139.7	142	10.24
3	151.5	158.5	144.7	152.5	151.7	138	139.2	12.18
4	160.4	160.6	144.7	160	154.5	139.6	139.9	12.89
5	155.6	161.8	150.1	159.7	153.2	144	140.3	13.29
6	159.6	156.0	152.8	162	156	140.2	138.9	10.96
7	165.8	163.8	154.7	153.6	NA	138.9	144.5	11.78
8	155.4	161.8	156.3	150.7	154.2	134.9	140.7	13.04
9	157	162.2	160.8	153.1	155.2	134.1	141.8	12.58
10	157.7	169.5	161.9	154	157.6	140.6	141.8	16.34
11	154.1	165.8	160.6	155.4	151.1	135.4	138.2	16.65
12	161.2	170.2	170.4	160.6	159.9	141.8	141.2	17.04
13	145.4	167.9	162.7	152.6	153.1	142.5	137.6	18.05
平均	157.58	162.49	155.40	156.10	156.62	139.09	140.36	N/A
標準 偏差	5.49	4.76	7.63	3.88	11.10	2.96	1.91	N/A

10

20

【0449】

DP および DDS の比活性を、図 11 からの濃度データを使用して計算した。結果を、表 11 および図 13 に示す。比活性度の仕様は、全ての濃度において、DDS では $1600 \text{ IU}/\text{mg}$ より高く、DP では $1280 \text{ IU}/\text{mg}$ より高かった。DP では、試験した各試料の比活性度は、各時点において仕様を超えた。

30

【0450】

エファネソクトコグアルファ DDS の試験により、凍結乾燥前活性値が仕様の許容範囲である 80 ～ 125 % 以内であることが見出された。

【0451】

40

50

【表 1 1】

表11: 比活性度の結果 (IU/mg)

緩衝剤 番号	T0 DDS	DDS 仕様	T0 DP (2-8 ° C)	T1 DP (30 ° C)	T3 DP (2-8 ° C)	T3 DP (30 ° C)	DP 仕様
1	1748.3	1600	2053.7	1528.5	N/A	1497.0	1280.0
2	1679.8	1600	2138.1	1409.6	N/A	1554.5	1280.0
3	2093.7	1600	2251.5	1361.5	N/A	1624.3	1280.0
4	1791.1	1600	2036.6	1563.5	N/A	1622.7	1280.0
5	1822.0	1600	2060.9	1416.6	N/A	1560.1	1280.0
6	1830.8	1600	1946.4	1550.0	N/A	1443.6	1280.0
7	1769.6	1600	2040.5	1473.7	N/A	1352.60	1280.0
8	1718.8	1600	2098.6	1542.0	N/A	1655.0	1280.0
9	1759.2	1600	1600.6	1496.3	N/A	1607.6	1280.0
10	1750.8	1600	1620.5	1423.6	N/A	N/A	1280.0
11	1835.8	1600	1591.8	1504.8	N/A	1653.9	1280.0
12	1719.6	1600	1608.5	1426.6	N/A	1627.9	1280.0
13	N/A	1600	1626.2	1432.4	N/A	1659.0	1280.0

10

【0 4 5 2】

20

SEC-HPLCによってDPおよびDDS凝集試験を実施し、結果を図7に示す。T0において、DP凝集は、1.8～1.9%の範囲であった。T3およびT6において、30℃の試料は、1.1%の低い減少した凝集値を示し、これは、カラム性能またはシステム変動に起因し得る。T0をT6の2～8℃の結果と比較した場合、凝集に著しい変化は観察されなかった。得られた全ての凝集値は、エフアネソクトコグアルファDPの場合、5%未満である。T1の30℃およびT3の2～8℃の試料の凝集分析は、まだ完了していない。

【0 4 5 3】

残留水分値は、安定性における著しい変動を示さず、全ての結果は、1.2%未満のままであり、3%の安定性仕様限界内であった。

30

【0 4 5 4】

目視検査において、エフアネソクトコグアルファDP凍結乾燥ケーキは、白色からオフホワイト色であることが観察された。これらのケーキは、復元において約60秒以内に完全に溶解した。T0およびT1の時点での復元値は、わずかに低かった（25秒以内）。全てのエフアネソクトコグアルファDP試料は、70秒以内に復元され（提案された3.5分の仕様をはるかに下回る）、いかなる予想されない外観観察も注目されなかった。

【0 4 5 5】

試料を、粉末X線回折を使用して試験した。試料は、T1からT6の時点において、ディフラクトグラムのアモルファスハローパターンによって確認されたのと同様のアモルファス量であるように思われた。例えば、結晶化ピークなどの産物または賦形剤の結晶化の証拠は、観察されなかった。

40

【0 4 5 6】

ガラス転移温度（Tg）を、各試料について、デュプリケートにおいて示差走査熱量測定（DSC）によって測定し；平均した結果を図16に示す。Tgに対する最高値および最低値は、それぞれ、71.75℃（T6 30℃ 緩衝剤#10）および61.95℃（緩衝剤#3 T6 2～8℃）であった。Tgの最高値（緩衝剤#10 T6 30℃）は、その時点で試料群において観察された最低含水率（0.9%）と同時に生じた。Tgの最低値（緩衝剤#3 T6 2～8℃）は、この時点で緩衝剤#3で観察された最高相対含水率（1.11%）と同時に生じた。試料は、安定性に関して異なる貯蔵条件においてTg値の増加または減少に対して明確な傾向を示さなかった。エンタルピー値は、0

50

・ $1.9 \sim 0.46 \text{ J/g}^\circ\text{C}$ であることが測定された。

【0457】

図16に示された全ての安定性試料の結果は、 60°C 超のTg値を示した。これは、室温での包括的な6カ月の貯蔵と共に、 $2 \sim 8^\circ\text{C}$ の温度でのエフアネソクトコグアルファの安定な長期貯蔵にとって好ましい。

【実施例5】

【0458】

タンパク質安定性に対するアルギニンHCl濃度の評価

この実施例において説明される実験は、異なる濃度のアルギニンHClを用いて製剤化した医薬組成物におけるエフアネソクトコグアルファの安定性を評価するために使用される。

10

【0459】

唯一の違いがL-アルギニンHClの濃度である2種の医薬組成物を評価した。第1の組成物は、 10 mM のヒスチジン、 $\text{pH } 7.0$ 、 250 mM のL-アルギニン-HCl、 5 mM の CaCl_2 、5%のスクロース、および0.05%のポリソルベート80における 1.0 mg/mL のエフアネソクトコグアルファを含む。第2の組成物は、 10 mM のヒスチジン、 $\text{pH } 7.0$ 、 175 mM のL-アルギニン-HCl、 5 mM の CaCl_2 、5%のスクロース、および0.05%のポリソルベート80における 1.0 mg/mL のエフアネソクトコグアルファを含む。各組成物は、サイズ排除クロマトグラフィ（SEC）分析のための調製において、室温での解凍のおよそ60分、120分、および240分後に希釈される。各試料のデュプリケートSEC注射剤を作製し、各注射剤に対して%HMWSが特定される。

20

【0460】

凍結乾燥されたエフアネソクトコグアルファ医薬品は、注射剤のために 3.0 mL の水において復元される（WFI）。復元された溶液のアリコートが、分析のためにHPLCバイアル瓶に移される。

【0461】

SECアッセイは、ポンプ、温度制御されたオートサンブラ、カラムヒータ、および蛍光検出器を備えるHPLC機器を使用する。試料溶液は、下記の計測器および方法パラメータを使用して分析される：

30

・ 移動相： 0.36 M の塩化ナトリウムを加えたカルシウムおよびマグネシウムを含むダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（DPBS）（ 0.9 mM の塩化カルシウム、 0.5 mM の塩化マグネシウム、 2.7 mM の塩化カリウム、 1.5 mM の一塩基性リン酸カリウム、 496 mM の塩化ナトリウム、 8.1 mM の二塩基性リン酸ナトリウム、 $\text{pH } 7.0 \pm 0.1$ ）

・ カラムヒータ： 26°C

・ 実行時間：40分

・ FL検出器： $\text{Ex} / \text{Em} = 280 / 350 \text{ nm}$ 、PMT Gain = 5

・ 注入質量負荷： $2 \mu\text{g}$

・ オートサンブラ温度： 5°C

40

・ 流量： 0.5 mL/分 、アイソクラチック

【0462】

250 mM のL-アルギニン-HClを含むエフアネソクトコグアルファの医薬組成物は、 175 mM のL-アルギニン-HClを含む組成物より安定であることが見出された。

【実施例6】

【0463】

タンパク質安定性におけるL-アルギニン-HCl濃度のさらなる評価

幅広い範囲にわたるアルギニン濃度の影響も調べた。8つの濃度（50、100、125、150、175、200、250、および 300 mM ）のL-アルギニン-HCl

50

を、10 mMのヒスチジン、5 mMの塩化カルシウム、5 %のスクロース、および0.05 %のポリソルベート80の基本製剤に加えた。研究設計のまとめを、表12において提供する。室温(25℃)における解凍において製剤を製造し、HPLCバイアル瓶に入れ、5℃±3℃においてオートサンプラに貯蔵した。各時点でのHPLC注射剤を、同じバイアル瓶から採取した。各製剤に対する%凝集を得た。各試料に対して、凝集をSEC(%HMWS)によって測定した。

【0464】

SECアッセイは、ポンプ、温度制御されたオートサンプラ、カラムヒータ、および蛍光検出器を備えるHPLC機器を使用する。試料溶液は、下記の計測器および方法パラメータを使用して分析される。

【0465】

移動相：0.36 Mの塩化ナトリウムを加えたカルシウムおよびマグネシウムを含むダルベッコリン酸緩衝生理食塩水(D-PBS)(0.9 mMの塩化カルシウム、0.5 mMの塩化マグネシウム、2.7 mMの塩化カリウム、1.5 mMの一塩基性リン酸カリウム、496 mMの塩化ナトリウム、8.1 mMの二塩基性リン酸ナトリウム、pH 7.0±0.1)

- ・カラムヒータ：26℃
- ・実行時間：40分
- ・FL検出器：Ex / Em = 280 / 350 nm、PMT Gain = 5
- ・注入質量負荷：2 µg
- ・オートサンプラ温度：5℃
- ・流量：0.5 mL / 分、アイソクラチック

【0466】

【表12】

表 12. アルギニン濃度研究の概要

研究	エフアネソクトコグアルファ濃度	アルギニンレベル	研究の条件	研究の時点	品質属性
安定化賦形剤としてのL-アルギニンHClの選択	1 mg/mL	50、100、125、150、175、200、250、および300 mM	-80℃での凍結および周囲室温での解凍	解凍の40分、80分、120分、および160分後	SE-HPLCによる%凝集

【0467】

2つの実験(それぞれデュプリケートにおいて実施)を、表12に概説された条件を使用して実施した。実験1からの結果を、表13および図27に示す。実験1において、高分子量(HMW)凝集物が、より低いアルギニン濃度の製剤より、より高いパーセンテージにおいて見出された。アルギニンのより高い濃度(200 mMから300 mM)は、解凍の160分後までに一貫してHMW凝集物の低いパーセンテージを示した。

【0468】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 13. 高分子量凝集物のパーセンテージ - 実験 1

アルギニン	%HMW AREA				
	0 分	40 分	80 分	120 分	160 分
0 mM	4.24	4.22	4.25	4.24	4.26
50 mM	8.38	8.27	8.16	8.05	7.93
100 mM	7.36	7.13	6.94	6.83	6.60
125 mM	7.35	6.92	6.56	6.12	5.85
150 mM	4.79	4.42	4.32	4.19	4.01
175 mM	5.73	5.13	4.46	4.26	3.97
200 mM	4.10	3.77	3.78	3.54	3.63
250 mM	3.72	3.71	3.70	3.71	3.70
300 mM	3.60	3.60	3.60	3.59	3.61

10

【0 4 6 9】

実験 2 からの結果は、表 1 4 および図 2 8 において見ることができる。実験 2 において、HMW 凝集物は、より低いアルギニン濃度の製剤においてより高いパーセンテージにおいて見出された。実験 1 の観察と一致して、実験 2 も、より高いアルギニン濃度（200 mM から 300 mM）が解凍の 160 分後まで、一貫して HMW 凝集物の低いパーセンテージを示すことを示した。

20

【0 4 7 0】

【表 1 4】

表 14. 高分子量凝集物のパーセンテージ - 実験 2

アルギニン	%HMW AREA				
	0 分	40 分	80 分	120 分	160 分
0 mM	4.24	4.22	4.25	4.24	4.26
50 mM	8.38	8.27	8.16	8.05	7.93
100 mM	7.36	7.13	6.94	6.83	6.60
125 mM	7.35	6.92	6.56	6.12	5.85
150 mM	4.79	4.42	4.32	4.19	4.01
175 mM	5.73	5.13	4.46	4.26	3.97
200 mM	4.10	3.77	3.78	3.54	3.63
250 mM	3.72	3.71	3.70	3.71	3.70
300 mM	3.60	3.60	3.60	3.59	3.61

30

【0 4 7 1】

アルギニン濃度の範囲にわたる試料のオスモル濃度も、2つの別々の実験において研究した（それぞれデュプリケートにおいて実施）。製剤のオスモル濃度（m O s m / k g）は、アルギニンの濃度の増加に伴って増加することが示された。実験 1 において、反復試験の第 1 のセットは、24 時間室温のまま放置した後に、浸透圧計においてアッセイした。反復試験の第 2 のセットは、-80℃で貯蔵した保持に由来する。実験 1 からの結果を表 1 5 に示す。実験 # 2 において、反復試験の試料の単一のセットは、-80℃で貯蔵した保持に由来する。実験 2 からの結果を表 1 6 に示す。

40

【0 4 7 2】

50

【表 1 5】

表 15. アルギニン濃度を増加させた製剤のオスモル濃度 - 実験 1

試料 ID	実験 1	
	反復試験 1 (室温)	反復試験 2 (-80° C)
	mOsm/kg	mOsm/kg
290 レファレンス	295	288
0 mM	218	n/a
50 mM Arg	327	331
100 mM Arg	371	420
125 mM Arg	408	425
150 mM Arg	495	484
175 mM Arg	530	524
200 mM Arg	534	537
250 mM Arg	655	667
300 mM Arg	758	699

10

【0 4 7 3】

20

【表 1 6】

表 16. アルギニン濃度を増加させた製剤のオスモル濃度 - 実験 2

試料 ID	実験 2 (-80° C)
	mOsm/kg
290 レファレンス	288
0 mM	184
50 mM Arg	302
100 mM Arg	356
125 mM Arg	398
150 mM Arg	476
175 mM Arg	513
200 mM Arg	538
250 mM Arg	n/a
300 mM Arg	701

30

【0 4 7 4】

試験した試料に対して、pH は調節せず、アルギニン濃度の範囲にわたる製剤の pH は、後で評価した。結果を表 1 7 に示す。

40

【0 4 7 5】

50

【表 17】

表 17. アルギニン濃度を増加させた製剤の pH

試料	所望のアルギニン濃度	反復試験 1	反復試験 2	反復試験 3
		pH メータ 1 によって測定された pH	pH メータ 2 によって測定された pH	pH メータ 3 によって測定された pH
製剤 1	0	7.00	6.99	6.95
製剤 2	50	6.74	6.74	6.76
製剤 3	100	6.74	6.70	6.75
製剤 4	125	6.74	6.69	6.70
製剤 5	150	6.69	6.65	6.67
製剤 6	175	6.69	6.62	6.67
製剤 7	200	6.67	6.60	6.70
製剤 8	250	6.54	6.54	6.65
製剤 9	300	6.50	6.51	6.62

【0476】

結論：これらの実験において、驚くべきことに、少なくとも 250 mM のアルギニンを有するエフアネソクトコグアルファを含む製剤は、時間 0 (T0) およびその後の試験した時点において最も低い %HMW を示し (図 27 および図 28 を参照されたい)、その一方で、より低いアルギニンのレベルは、T0 における凝集を増加させた。時間 0 の開始時に、0 % アルギニンのコントロールは、約 4 % の HMW 面積の T0、ならびに実質的により高い %HMW で開始された 50 mM、100 mM、125 mM および 150 mM を有し、それは、50 mM ~ 200 mM の低い濃度のアルギニンが、より高い凝集レベルにおいて開始し、その凝集レベルはコントロールの 0 mM アルギニンより高かったことを示した。50 mM、100 mM、125 mM および 150 mM 濃度において、時間経過において %HMW 面積は減少した。

【0477】

したがって、製剤における少なくとも 250 mM のアルギニンの使用は、最小量の凝集を伴って、時間経過においてエフアネソクトコグアルファを安定化するように思われる。

【実施例 7】

【0478】

タンパク質安定性における低スクロースの評価

この実施例において説明される実験は、異なる濃度のスクロースによって製剤化された医薬組成物におけるエフアネソクトコグアルファの安定性を評価する。スクロースに加えて、各組成物は、6.8 の pH において、約 10 mM の L-ヒスチジン、250 mM の L-アルギニン-HCl、5 mM の CaCl₂、および 0.05 % (w/v) のポリソルベート 80 も含有した。

【0479】

エフアネソクトコグアルファ原薬 (DS) は、6.8 の pH において、1 mg/mL のエフアネソクトコグアルファ、10 mM の L-ヒスチジン、250 mM の L-アルギニン-HCl、5 mM の CaCl₂、および 0.05 % (w/v) のポリソルベート 80、ならびにスクロースを含む。エフアネソクトコグアルファ医薬品 (DP) は、国際単位 (IU)、例えば、バイアル瓶あたりの IU (例えば、バイアル瓶が 3.367 mL の医薬品で満たされる場合は 3.367 mL あたりの IU) において、所望する活性まで希釈された DS である。DP は、凍結乾燥され (例えば、バイアル瓶において)、結果として、凍結乾燥された DP をもたらし、それは、次いで、注射の前に復元される。

【0480】

5 % または 1 % のスクロースを含むエファネソクトコグアルファ原薬 (DS) 組成物 (1 mg / mL) の凝集を、室温 (RT) / 室内光 (RL) 条件または 2 ~ 8 °C のどちらかにおいて試験した。図 9 および図 10 に示されるように、5 % スクロースを含む DS 組成物は、時間経過において、1 % のスクロースを含む DS 組成物よりも少ない凝集 (% H M W S) を示した。

【0481】

エファネソクトコグアルファ組成物に対するスクロース濃度の影響をさらに分析するために、0、1、2、および 5 % w / v のスクロースのエファネソクトコグアルファの医薬組成物を、異なる安定性条件に供して、安定性をいくつかの方法を使用して評価した。組成物を、以下の製品ステージにおいて試験した：原薬 (DS、任意の特定の IU 強度に対して凍結乾燥または調節されていない) 凍結保存安定性、DS 凍結 / 解凍 (FT) 安定性、液体 DS 解凍後安定性、希釈 DS および医薬品 (DP) 安定性、DP 凍結乾燥安定性、ならびに復元後 DP。原薬を、凍結温度 (-80 °C または -30 °C) において試験した。医薬品試料を、室温 (RT)、5 °C、30 °C、および 40 °C において試験した。凍結乾燥 DP 試料を、2 つの異なる DP 濃度 (4000 IU および 250 IU) において試験した。

10

【0482】

250 IU のエファネソクトコグアルファバルク医薬品 (BDP) 組成物の凝集を、室温 (RT) / 室内光 (RL) 条件または 2 ~ 8 °C のどちらかにおいて試験した。0、1、2、および 5 % w / v のスクロースを含む BDP 組成物を試験した。RT / RL での結果を図 11 に示し、2 ~ 8 °C での結果を図 12 に示す。0 % のスクロースを含む BDP 組成物は、両方の濃度に対して、最も高い凝集レベルを示した。しかしながら、250 IU の BDP 組成物はいずれも、24 時間の試験期間にわたって % H M W S の著しい増加を示さなかった。全ての組成物および両方の条件において、時間経過において約 7 日後に凝集レベルが増加し始めたことが観察された (データは示されず)。

20

【0483】

250 IU または 4000 IU のエファネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品 (Lyophilized DP) の組成物の凝集を、5 °C、30 °C、および 40 °C において試験した。各試料に対して、凝集を SEC (% H M W S) によって測定した。0、1、2、および 5 % w / v のスクロースを含む Lyophilized DP 組成物を試験した。試料は、T0、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、および 6 ヶ月において試験した。250 IU での Lyophilized DP 組成物の結果を、図 13 (5 °C)、図 14 (30 °C)、および図 15 (40 °C) に示す。4000 IU での Lyophilized DP 組成物の結果を、図 16 (5 °C)、図 17 (30 °C)、および図 18 (40 °C) に示す。概して、全てのスクロース濃度は、5 °C、30 °C、および 40 °C において 6 ヶ月で % H M W には著しい増加を示さなかった。試験した組成物は、著しい凝集傾向を示さなかった。

30

【0484】

2 % または 5 % のスクロースを含むエファネソクトコグアルファ DS および 4000 IU バルク医薬品 (BDP) 液体組成物の凝集を、SEC によって試験した。試料を室温または 5 °C に維持し、0、5、7、25、43、および 55 時間後に試験した。試料は、凍結乾燥の後にも試験した。結果を図 19 に示す。5 % のスクロースを含む組成物では、時間経過においてより少ない凝集が観察された。しかしながら、2 % のスクロースを含む組成物は、試験期間において凝集の著しい増加を示さなかった。

40

【0485】

凝集試験の結果のまとめは、表 18 において提供される。5 % スクロースに対する対応する値として説明されるベースライン値から 1.0 以上の % H M W S の増加は、容認できないと見なされた。0 % スクロースは、容認できないことが見出された。

【0486】

50

【表 18】

表 18: スクローススクリーニングの安定性の結果 (%HMWS)。

スクロース 濃度, %	凍結貯蔵, % (-80° C) (1 mg/mL)		液体 DS 率%/時 (1mg/ mL)	液体 BDP 率%/時 (4000 IU)		累積% /時 (4000 IU)	Lyo DP (Δ 6M) (4000 IU)			Lyo DP (Δ 6M) (250 IU)		
	Δ 6M	Δ 5XFT	RT	5° C	RT	5° C/RT	5° C	30° C	40° C	5° C	30° C	40° C
5	0.3	1.0	0.03	0.01	0.02	0.01	0.3	0.2	0.4	0.0	-0.1	0.0
2	0.3	1.2	0.02	0.02	0.02	0.02	0.5	0.7	0.9	0.0	0.2	0.0
1	0.3	1.3	0.08	0.03	0.04	0.03	0.7	0.9	0.3	0.1	0.0	0.0
0	0.6	2.2	ND	ND	ND	ND	0.2	0.0	-0.2	0.2	0.1	0.1

ND=検出されず

【0487】

表 18 に示されるように、安定性の結果は、凍結／解凍および凍結貯蔵安定性データは、-80℃では1%から5% w/v のスクロースにおいて好ましいことを示した。凍結／解凍および凍結貯蔵安定性は、-30℃では全ての濃度において好ましくなかった（データは示さず）。DP 試料は、1%および2% 製剤で、40℃で6ヵ月間にわたって、少量だが許容可能な凝集の増加を示した。

【0488】

250 IU または 4000 IU のエファネソクトコグアルファ DP の組成物のガラス転移温度 (T_g) を、5℃、30℃、および 40℃において試験した。調節された示差走査熱量測定 (DSC) によって T_g を測定した。0、1、2、および 5% w/v のスクロースを含む DP 組成物を試験した。試料を、T₀、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、および 6ヵ月において試験した。結果を図 20 (5℃)、図 21 (30℃)、および図 22 (40℃) に示す。概して、T_g は、スクロース濃度に相関することが観察され、より高いスクロース濃度は、より低い T_g を示した。全ての組成物に対し、5℃、30℃、および 40℃で6ヵ月において、T_g の著しい変化は観察されなかった。異なる DP 濃度において、T_g の少ない変化も観察されなかった。

【0489】

0、1、2、および 5% w/v のスクロースを含むエファネソクトコグアルファ医薬品 (DP) のガラス転移温度 (T_g) を、示差走査熱量測定 (DSC) によって測定した。DP 試料を、2つの異なる DP 濃度 (4000 IU および 250 IU) において試験した。結果を図 23 に示す。

【0490】

T_g 測定のための DSC プロトコルは、以下を含む：

- (i) 15℃での平衡、
- (ii) 60 秒毎に 1℃において調整する、
- (iii) 5 分間の等温、
- (iv) 130℃への 3℃/分での昇温。

【0491】

250 IU または 4000 IU のエファネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品 (Lyo DP) の組成物の残留含水率を、5℃、30℃、および 40℃において試験した。0、1、2、および 5% w/v のスクロースを含む Lyo DP 組成物を試験した。試料を、T₀、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、および 6ヵ月において試験した。結果を、図 24 (5℃)、図 25 (30℃)、および図 26 (40℃) に示す。全ての組成物に対し、5℃、30℃、および 40℃で6ヵ月において、残留含水率の著しい変化は観察されなかった。全ての残留水分値は、3%の仕様未満に下がった。

【0492】

目視検査において、スクロースの濃度は、2～8℃、30℃、および40℃で6ヵ月において、ケーキ外観に対する影響を有さなかった（データは示さず）。

【0493】

これらの実験の結果に基づいて、1%～2%（w/v）のスクロース濃度は、エファネソクトコグアルファの医薬組成物において許容可能な濃度であるように思われる。

【0494】

特定の実施形態についての先述の説明は、本開示の全般的性質を完全に明らかにしているため、他者は、当業者内の知識を適用することによって、過度の実験を行うことなく、本開示の全般的概念から逸脱することなく、様々な用途のためにそのような特定の実施形態を容易に変更および／または適合させることができる。したがって、そのような適合および変更は、本明細書において提示される教示およびガイダンスに基づく当該開示される実施形態の均等物の意味と範囲の内であることが意図される。本明細書における語句または専門用語は、制限目的ではなく、説明目的のものであり、したがって、本明細書の専門用語および語句は、当該教示およびガイダンスに鑑みて当業者によって解釈されるべきであることを理解されたい。

【0495】

本開示の他の実施形態は、当業者にとって、本明細書において開示される本開示の明細書および実施の考慮から明らかになる。本明細書および実施例は単なる例示とみなされ、本開示の真の範囲および趣旨は下記の特許請求の範囲によって示されることが意図される。

【0496】

本明細書において引用される全ての特許および刊行物は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0497】

配列

【0498】

10

20

30

40

50

【表 19 - 1】

表 19: 例示的キメラタンパク質の配列

A-FVIII(ELNN)-Fc: 配列番号 1						
ATTRYYLGAV	ELSWDYMOSD	LGELPVDARF	PPRVPKSFPF	NTSVVYKKT	FVEFTDHLFN	60
IAKPRPPWMG	LLGPTIQAEV	YDTVVITLKN	MASHPVSLHA	VGVSYWKASE	GAEYDDQTSQ	120
REKEDDKVFP	GGSHTYVWQV	LKENGPMASD	PLCLTYSYLS	HVDLVKDLNS	GLIGALLVCR	180
EGSLAKEKTQ	TLHKFILLFA	VFDEGKSWHS	ETKNSLMQDR	DAASARAWPK	MHTVNGYVNR	240
SLPGLIGCHR	KSVYWHVIGM	GTTPEVHSIF	LEGHTFLVRN	HRQASLEISP	ITFLTAQTLL	300
MDLGQFLFC	HISSHQHDMG	EAYVKVDSCP	EEPQLRMKN	EEAEDYDDDL	TDSEMDVVR	360
DDNSPSTFIQ	IRSVAKKHPK	TWVHYIAAEE	EDWDYAPLVL	APDDRSYKSO	YLNNGPQRIG	420
RKYKKVRFMA	YTDETFKTR	AIQHESGILG	PLLYGEVGD	LLIIFKNQAS	RPYNIYPHGI	480
TDVRPLYSRR	LPGKVYHKLK	FPILPGEIFK	YKWTVTVEDG	PTKSDPRCLT	RYSSSFVNME	540
RDLASGLIGP	LLICYKESVD	QRGNQIMSDK	RNVILFSVFD	ENRSWYLTEN	IQRFLPNPAG	600
VQLEDPEFOA	SNIMHSINGY	VFDLSQLSVC	LHEVAYWYIL	SIGAQTDFLS	VFFSGYTFKH	660
KMVYEDTLTL	FFPSGETVFM	SMENPGLWIL	GCHNSDFRNR	GMTALLKVSS	CDKNTGDYYE	720
DSYEDISAYL	LSKNNAIEPR	SFSQNGTSES	ATPESGPGSE	PATSGSETPG	TSESATPESG	780
PGSEPATSGS	ETPGTSESAT	PESGPGTSTE	PSEGSAPGSP	AGSPTSTEEG	TSESATPESG	840
PGSEPATSGS	ETPGTSESAT	PESGPGSPAG	SPTSTEEGSP	AGSPTSTEEG	TSTEPSEGSA	900
PGTSESATPE	SGPGTSESAT	PESGPGTSES	ATPESGPGSE	PATSGSETPG	SEPATSGSET	960
PGSPAGSPTS	TEEGTSTEPS	EGSAPGTSTE	PSEGSAPGSE	PATSGSETPG	TSESATPESG	1020
PGTSTEPSEG	SAPASSEITR	TTLQSDQEEI	DYDDTISVEM	KKEDFDIYDE	DENQSPRSFQ	1080
KKTRHYFIAA	VERLWDYGMS	SSPHVLRNRA	QSGSVQPFKK	VVFQEFTDGS	FTQPLYRGEL	1140
NEHLGLLGPY	IRAEVEDNIM	VTFRNQASRP	YSFYSSLISY	EEDQRQGAEP	RKNFVKPNET	1200
KTYFWKVQHH	MAPTKDEFDC	KAWAYFSDVD	LEKDVHSGLI	GPLLVCHTNT	LNPAGHRQVT	1260
VQEFALFFTI	FDETKSWEFT	ENMERNCRAP	CNIQMEDPTF	KENYRFHAIN	GYIMDTLPGL	1320
VMAQDQIRIR	YLLSMGSENE	IHSIHFSGHV	FTVRKKEEYK	MALYNLYPGV	FETVEMLPSP	1380
AGIWRVECLI	GEHLHAGMST	LFLVYSNKKCQ	TPLGMASGHI	RDFQITASGQ	YGQWAPKLAR	1440
LHYSGSINAW	STKEPFSWIK	VDLLAPMIH	GIKTQGARQK	FSSLYISQFI	IMYSLDGKKW	1500
QTYRGNSTGT	LMVFFGNVDS	SGIKHNIFNP	PIIARYIRLH	PTHYSIRSTL	RMELMGCDLN	1560
SCSMPLGMES	KAISDAQITA	SSYFTNMFPAT	WSPSKARLHL	QGRSNARWRP	VNNPKEWLQV	1620
DFQFTMKVGT	VTTQGVKSL	TSMYVKEFLI	SSSQDGHQWT	LEFFQNGKVKV	FQGNQDSFTP	1680
VVNSLDPPLL	TRYLRIHPQS	WVHQIALRME	VLGCEAQDLY	DKTHTCPPCP	APELLGGPSV	1740
FLFPKPKPDT	LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQYNSTY	1800
RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT	LPPSRDELTK	1860
NQVSLTCLVK	GFYPSPDIAVE	WESNGQFPENN	YKTTTPVLDS	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	1920
NVFSVCSVMHE	ALHNHYTQKS	LSLSLSPG				

VWF(D'D3)- ELNN-a2 リンカ-Fc: 配列番号 2						
SLSCRPPMVK	LVCPPADNLRA	EGLECTKTCQ	NYDLECMSMG	CVSGCLCPPG	MVRHENRCVA	60
LERCPCFHQG	KEYAPGETVK	IGCNTCVCRD	RKWNCTDHVC	DATCSTIGMA	HYLTFDGLKY	120
LFPGEKQYVL	VQDYCGSNPG	TFRILVGNKG	CSHPSVKCKK	RVTLIVEGGE	IELFDGEVNV	180
KRPMKDETHF	EVVESGRYII	LLLGLKALSV	WDRHLSISV	LKQTYQEKVC	GLCGNFDGIQ	240
NNDLTSSNLQ	VEEDPVDFGN	SWKVSSQCAD	TRKVPLDSSP	ATCHNNIMKQ	TMVDSSCRIL	300
TSDFVQDCNK	LVDPEPYLDV	CIYDTCSCES	IGDCAAFCDT	IAAYAHVCAQ	HGKVVWTRTA	360
TLCPQSCCEER	NLRENGYEAE	WRYNSCAPAC	QVTCQHPEPL	ACPVCQVEGC	HAHCPPGKIL	420
DELLQTCVDP	EDCPVCEVAG	RRFASGKKVT	LNPSDPEHCQ	ICHCDVVNLT	CBACQEPGTS	480
ESATPESGPG	SEPATSGSET	PGTSESATPE	SGPGSEPATS	GSETPGTSES	ATPESGPGTS	540
TEPSEGSAPG	SPAGSPTSTE	EGTSESATPE	SGPGSEPATS	GSETPGTSES	ATPESGPGSP	600
AGSPTSTEEG	SPAGSPTSTE	EGASSDKNTG	DYEDSYEDI	SAYLLSKNNA	IEPRSFSDKT	660
HTCPPCPAPE	LLGGPSVFLF	PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV	VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE	720
VHNAKTKPRE	EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW	LNGKEYKCKV	SNKALPAPIE	KTISKAKGQP	780
REPQVYTLPP	SRDELTKNQV	SLTCLVKGFY	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT	TPPVLDSDGS	840
FFLYSKLTVD	KSRWQQGNVF	SCSVMEALH	NHYTQKSLSL	SPG		883

FVIII タンパク質(312A)のアミノ酸配列- シグナルペプチドを含む: 配列番号 3						
1	MQIELSTCFE	LCLLRFCFSA	TRYYLGAVE	LSWDYMQSD	LGELPVDARF	
51	PRVPKSFPPN	TSVVYKKTLE	VEFTDHLFNI	AKPRPPWMGL	LGPTIQAEVY	
101	DTVVITLKNM	ASHPVSLHAV	GVSYWKASEG	AEYDDQTSQR	EKEDDKVFP	
151	GSHTYVWQVL	KENGPMASDP	LCLTYSYLSH	VDLVKDLNSG	LIGALLVCRE	

10

20

30

40

50

【表 19 - 2】

201	GSLAKEKTQT	LHKFILLFAV	FDEGKSWHSE	TKNSLMQDRD	AASARAWPKM
251	HTVNGYVNRS	LPGLIGCHRK	SVYWHVIGMG	TTPEVHSIFL	EGHTFLVRNH
301	RQASLEISPI	TFLTAQTLLM	DLGQFLLFCH	ISSHQHDGME	AYVKVDSCPE
351	EPQLRMKNNE	EAEDYDDDLT	DSEMDVVRFD	DDNSPSFIQI	RSVAKKHPKT
401	WVHYIAAEEE	DWDYAPLVLA	PDDRSYKSQY	LNNGPQRIGR	KYKKVRFMAY
451	TDETFKTREA	IQHESGILGP	LLYGEVGDITL	LIIFKNQASR	PYNIYPHGIT
501	DVRPLYSRRL	PKGVKHLKDF	PILPGEIFKY	KWTVTVEDGP	TKSDPRCLTR
551	YYSSFVNMER	DLASGLIGPL	LICYKESVDQ	RGNQIMSDKR	NVILFSVFDE
601	NRSWYLITENI	QRFLLPNPAGV	QLEDPEFQAS	NIMHSINGYV	FDSLQLSVCL
651	HEVAYWYILS	IGAQTDFLSV	FFSGYTFKHK	MVYEDTLTLF	PFSGETVFMMS
701	MENPGLWLIG	CHNSDFRNRG	MTALLKVSSC	DKNTGDYIED	SYEDISAYLL
751	SKNNAIEPRS	FSQNGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP
801	GSEPATSGSE	TPGTSESATP	ESGPGTSTEP	SEGSAPGSPA	GSPTSTEEGT
851	SESATPESGP	GSEPATSGSE	TPGTSESATP	ESGPGSPAGS	PTSTEEGSPA
901	GSPTSTEEGT	STEPSEGSAP	GTSESATPES	GPGTSESATP	ESGPGTSESA
951	TPESGPGSEP	ATSGSETPGS	EPATSGSETP	GSPAGSPTST	EEGTSTEPSE
1001	GSAPGTSTEP	SEGSAPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP	GTSTEPSEGS
1051	APASSEITRT	TLQSDQEEID	YDDTISVEMK	KEDFDIYDED	ENQSPRSFQK
1101	KRHYISFIAAV	ERLWDYGMSS	SPHVLNRNAQ	SGSVPPQFKKV	VFQFTDGSF
1151	TQPLYRGELN	EHLGLLGPYI	RAEVEDNIMV	TFRNQASRPY	SFYSSLISYE
1201	EDQRQGAEP	KNFVKPNETK	TYFWKVQHMH	APTKDEFDCK	AWAYFSDVDL
1251	EKDVHSGLIG	PLLVCHTNTL	NPAHGRQVTV	QEFALFFTIF	DETKSWYFTE
1301	NMERNCRAPC	NIQMEDPTFK	ENYRFHAING	YIMDTLPGLV	MAQDQIRIRWY
1351	LLSMGNSNENI	HSIHFSGHVF	TVRKKEEYKM	ALYNLYPGVF	ETVEMLPSKA
1401	GIWRVECLIG	EHLHAGMSTL	FLVYSNKCQT	PLGMASGHIR	DFQITASGOY
1451	QQWAPKLARL	HYSGSINAW	TKEPFSWIKV	DLLAPMIHIG	IKTQGARQKF
1501	SSLYISQFII	MYSLDGKKWQ	TYRGNSTGTL	MVFFGNVDSS	GIKHNIIFNPP
1551	IIARYIRLHP	THYSIRSTLR	MELMGCDLNS	CSMPLGMESK	AISDAQITAS
1601	SYFTNMFTATW	SPSKARLHLQ	GRSNAWRPQV	NNPKEWLQVD	FQKTMKVTGV
1651	TTQGVKSLLT	SMYVKEFLIS	SSQDGHQWTL	FFQNGKVKVF	QGNQDSFTPV
1701	VNSLDPPPLT	RYLRIHPQSW	VHQIALRMEV	LGCEAQDLID	KTHTCPPCPA
1751	PELLGGPSVF	LFPPPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVVDVSHEDP	EVKFNWYVDG
1801	VEVHNAKTKP	REEQYNSTYR	VVSVLTVLHQ	DWLNKGKEYKC	KVSNKALPAP
1851	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	PPSRDELTKN	QVSLTCLVKG	FYPSDIAVEW
1901	ESNGQPENNY	KTTTPVLDSD	GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	VFSCSVMHFA
1951	LHNHYTQKSL	SLSPG*			

10

20

FVIII 312A をコードするヌクレオチド配列: 配列番号 4

1	ATGCCAATAG	AGCTCTCCAC	CTGCTTCTTT	CTGTGCCTTT	TGCGATTCTG
51	CTTTAGTGCC	ACCAGAAGAT	ACTACCTGGG	TGCAGTGGAA	CTGTCATGGG
101	ACTATATGCA	AAGTGATCTC	GGTGAGCTGC	CTGTGGACGC	AAGATTTCCCT
151	CCTAGAGTGC	CAAAATCTTT	TCCATTCAAC	ACCTCAGTCG	TGTACAAAAA
201	GACTCTGTTT	GTAGAATTCA	CGGATCACCT	TTTCAACATC	GCTAAGCCAA
251	GGCCACCCTG	GATGGGTCTG	CTAGGTCCTA	CCATCCAGGC	TGAGGTTTAT
301	GATACAGTGG	TCATTACACT	TAAGAACATG	GCTTCCCATC	CTGTCACTCT
351	TCATGCTGTT	GGTGTATCCT	ACTGGAAGC	TTCTGAGGGA	GCTGAATATG
401	ATGATCAGAC	CAGTCAAAGG	GAGAAAGAAG	ATGATAAAGT	CTTCCCTGGT
451	GGAAGCCATA	CATATGTCTG	GCAGGTCCTG	AAAGAGAATG	GTCCAATGGC
501	CTCTGACCCA	CTGTGCCTTA	CCTACTCATA	TCTTTCTCAT	GTGGACCTGG
551	TAAAAGACTT	GAATTCAGGC	CTCATTGGAG	CCCTACTAGT	ATGTAGAGAA
601	GGGAGTCTGG	CCAAGGAAAA	GACACAGACC	TTGCACAAAT	TTATACTACT
651	TTTTGCTGTA	TTTGATGAAG	GGAAAAGTTG	GCACTCAGAA	ACAAAAGAACT
701	CCTTGATGCA	GGATAGGGAT	GCTGCATCTG	CTCGGGCCTG	GCCTAAAATG
751	CACACAGTCA	ATGGTTATGT	AAACAGGTCT	CTGCCAGGTC	TGATTGGATG
801	CCACAGGAAA	TCAGTCTATT	GGCATGTGAT	TGGAATGGGC	ACCACTCCTG
851	AAGTGCATCT	AATATTCCTC	GAAGGTCACA	CATTTCCTGT	GAGGAACCAT
901	CGCCAGGCGT	CCTTGGAAT	CTCGCCAATA	ACTTTCCTTA	CTGCTCAAAC

30

40

【表 19 - 3】

951	ACTCTTGATG	GACCTTGGAC	AGTTTCTACT	GTTTGTGCAT	ATCTCTTCCC
1001	ACCAACATGA	TGGCATGGAA	GCTTATGTCA	AAGTAGACAG	CTGTCCAGAG
1051	GAACCCCAAC	TACGAATGAA	AAATAATGAA	GAAGCGGAAG	ACTATGATGA
1101	TGATCTTACT	GATTCTGAAA	TGGATGTGGT	CAGGTTTGAT	GATGACAACT
1151	CTCCTTCCTT	TATCCAAATT	CGCTCAGTTG	CCAAGAAGCA	TCCTAAAAC
1201	TGGGTACATT	ACATTGCTGC	TGAAGAGGAG	GACTGGGACT	ATGCTCCCTT
1251	AGTCCTCGCC	CCCGATGACA	GAAGTTATAA	AAGTCAATAT	TTGAACAATG
1301	GCCCTCAGCG	GATTGGTAGG	AAGTACAAAA	AAGTCCGATT	TATGGCATA
1351	ACAGATGAAA	CCTTTAAGAC	TCGTGAAGCT	ATTGAGCATG	AATCAGGAAT
1401	CTTGGGACCT	TTACTTTTATG	GGGAAGTTGG	AGACACACTG	TTGATTATAT
1451	TTAAGAATCA	AGCAAGCAGA	CCATATAACA	TCTACCTCA	CGGAATCACT
1501	GATGTCCGTC	CTTTGTATTTC	AAGGAGATTA	CCAAAAGGTG	TAAAAACATTT
1551	GAAGGATTTT	CCAATTCTGC	CAGGAGAAAT	ATTCAAATAT	AAATGGACAG
1601	TGACTGTAGA	AGATGGGCCA	ACTAAATCAG	ATCCTCGGTG	CCTGACCCGC
1651	TATTACTCTA	GTTTCGTTAA	TATGGAGAGA	GATCTAGCTT	CAGGACTCAT
1701	TGGCCCTCTC	CTCATCTGCT	ACAAAGAATC	TGTAGATCAA	AGAGGAAACC
1751	AGATAATGTC	AGACAAGAGG	AATGTCATCC	TGTTTTCTGT	ATTTGATGAG
1801	AACCGAAGCT	GGTACCTCAC	AGAGAATATA	CAACGCTTTC	TCCCAATCC
1851	AGCTGGAGTG	CAGCTTGAGG	ATCCAGAGTT	CCAAGCCTCC	AACATCATGC
1901	ACAGCATCAA	TGGCTATGTT	TTTGATAGTT	TGCAGTTGTC	AGTTTGTTTG
1951	CATGAGGTGG	CATACTGGTA	CATTCTAAGC	ATTGGAGCAC	AGACTGACTT
2001	CCTTTCTGTC	TTCTTCTCTG	GATATACCTT	CAACACAAA	ATGGTCTATG
2051	AAGAACACACT	CACCTATTTC	CCATTCTCAG	GAGAACTGT	CTTCATGTCG
2101	ATGGAAGAAC	CAGGTCTATG	GATTCTGGGG	TGCCACAAC	CAGACTTTTCG
2151	GAACGAGAGC	ATGACCGCCT	TACTGAAGGT	TTCTAGTTGT	GACAAGAACA
2201	CTGGTGATTA	TTACGAGGAC	AGTTATGAAG	ATATTTCAGC	ATACTTGCTG
2251	AGTAAAAACA	ATGCCATTGA	ACCAAGAAGC	TTCTCTCAA	ACGGTACCTC
2301	AGAGTCTGCT	ACCCCGAGT	CAGGGCCAGG	ATCAGAGCCA	GCCACCTCCG
2351	GGTCTGAGAC	ACCCGGGACT	TCCGAGAGTG	CCACCCCTGA	GTCCGGACCC
2401	GGGTCCGAGC	CCGCCACTTC	CGGCTCCGAA	ACTCCCGGCA	CAAGCGAGAG
2451	CGGTACCCCA	GAGTCAGGAC	CAGGAACATC	TACAGAGCCC	TCTGAAGGCT
2501	CCGCTCCAGG	GTCCCCAGCC	GGCAGTCCCA	CTAGCACCGA	GGAGGGAACC
2551	TCTGAAAGCG	CCACACCCGA	ATCAGGGCCA	GGGTCTGAGC	CTGCTACCAG
2601	CGGCAGCGAG	ACACCAGGCA	CCTCTGAGTC	CGCCACACCA	GAGTCCGGAC
2651	CCGTACCTCC	CGCTGGGAGC	CCCACCTCCA	CTGAGGAGGG	ATCTCCTGCT
2701	GGCTCTCCAA	CATCTACTGA	GGAAGGAACC	TCAACCGAGC	CATCCGAGGG
2751	ATCAGCTCCC	GGCACCCTCAG	AGTCGGCAAC	CCCGGAGTCT	GGACCCGGAA
2801	CTTCCGAAAG	TGCCACACCA	GAGTCCGGTC	CCGGGACTTC	AGAATCAGCA
2851	ACACCCGAGT	CCGGCCCTGG	GTCTGAACCC	GCCACAAGTG	GTAGTGAGAC
2901	ACCAGGATCA	GAACCTGCTA	CCTCAGGGTC	AGAGACACCC	GGATCTCCGG
2951	CAGGCTCACC	AACCTCCACT	GAGGAGGGCA	CCAGCACAGA	ACCAAGCGAG
3001	GGCTCCGCAC	CCGGAACAAG	CACTGAACCC	AGTGAGGGTT	CAGCACCCGG
3051	CTCTGAGCCG	GCCACAAGTG	GCAGTGAGAC	ACCCGGCACT	TCAGAGAGTG
3101	CCACCCCGGA	GAGTGGCCCA	GGCACTAGTA	CCGAGCCCTC	TGAAGGCAGT
3151	GCGCCAGCCT	CGAGCGAAAT	AACTCGTACT	ACTCTTCAGT	CAGATCAAGA
3201	GGAAATTGAC	TATGATGATA	CCATATCAGT	TGAAATGAAG	AAGGAAGATT
3251	TTGACATTTA	TGATGAGGAT	GAAAATCAGA	GCCCCGCAG	CTTTCAAAAG
3301	AAAACACGAC	ACTATTTTAT	TGCTGCAGTG	GAGAGGCTCT	GGGATTATGG
3351	GATGAGTAGC	TCCCCACATG	TTCTAAGAAA	CAGGGCTCAG	AGTGGCAGTG
3401	TCCCTCAGTT	CAAGAAAGTT	GTTTTCAGG	AATTTACTGA	TGGCTCCTTT
3451	ACTCAGCCCT	TATACCGTGG	AGAATAAAT	GAACATTTGG	GACTCCTGGG
3501	GCCATATATA	AGAGCAGAAG	TTGAAGATAA	TATCATGGTA	ACTTTCAGAA
3551	ATCAGGCCTC	TCGTCCCTAT	TCCTTCTATT	CTAGCCTTAT	TTCTTATGAG
3601	GAGATCAGA	GGCAAGGAGC	AGAACCTAGA	AAAAACTTTG	TCAAGCCTAA
3651	TGAAACCAAA	ACTTACTTTT	GGAAAGTGCA	ACATCATATG	GCACCCACTA
3701	AAGATGAGTT	TGACTGCAAA	GCCTGGGCTT	ATTTCTCTGA	TGTTGACCTG
3751	GAAGAAAGATG	TGCACTCAGG	CCTGATTGGA	CCCCTTCTGG	TCTGCCACAC
3801	TAACACACTG	AACCTGCTC	ATGGGAGACA	AGTGACAGTA	CAGGAATTTG
3851	CTCTGTTTTT	CACCATCTTT	GATGAGACCA	AAAGCTGGTA	CTTCACTGAA
3901	AATATGGAAA	GAACTGCAG	GGCTCCCTGC	AATATCCAGA	TGGAAGATCC
3951	CACTTTTTAA	GAGAATTATC	GCTTCCATGC	AATCAATGGC	TACATAATGG

10

20

30

40

50

【表 19 - 4】

4001	ATACACTACC	TGGCTTAGTA	ATGGCTCAGG	ATCAAAGGAT	TCGATGGTAT
4051	CTGCTCAGCA	TGGGCAGCAA	TGAAAACATC	CATTCTATTC	ATTTTCAGTGG
4101	ACATGTGTTT	ACTGTACGAA	AAAAAGAGGA	GTATAAAATG	GCACTGTACA
4151	ATCTCTATCC	AGGTGTTTTT	GAGACAGTGG	AAATGTTACC	ATCCAAAGCT
4201	GGAAATTTGGC	GGGTGGAATG	CCTTATTGGC	GAGCATCTAC	ATGCTGGGAT
4251	GAGCACACTT	TTTCTGGTGT	ACAGCAATAA	GTGTCAGACT	CCCCGGGAA
4301	TGGCTTCTGG	ACACATTAGA	GATTTTCAGA	TTACAGCTTC	AGGACAATAT
4351	GGACAGTGGG	CCCCAAAGCT	GGCCAGACTT	CATTATTCCG	GATCAATCAA
4401	TGGCTGGAGC	ACCAAGGAGC	CCTTTTCTTG	GATCAAGGTG	GATCTGTTGG
4451	CACCAATGAT	TATTCACGGC	ATCAAGACCC	AGGGTGCCCG	TCAGAAAGTTC
4501	TCCAGCCTCT	ACATCTCTCA	GTTTATCATC	ATGTATAGTC	TTGATGGGAA
4551	GAGTGGCAG	ACTTATCGAG	GAAATTCAC	TGGAACCTTA	ATGGCTTCT
4601	TTGGCAATGT	GGATTTCATCT	GGGATAAAAC	ACAATATTTT	TAACCCCTCCA
4651	ATTATTGCTC	GATACATCCG	TTTGACCCCA	ACTCATTATA	GCATTTCGCAG
4701	CAGTCTTCGC	ATGGAGTTGA	TGGGCTGTGA	TTTAAATAGT	TGCAGCATGC
4751	CATTGGGAAT	GGAGAGTAAA	GCAATATCAG	ATGCACAGAT	TACTGCTTCA
4801	TCCTACTTTA	CCAATATGTT	TGCCACCTGG	TCTCCTTCAA	AAGCTCGACT
4851	TCACCTCCAA	GGGAGGAGTA	ATGCCTGGAG	ACCTCAGGTG	AATAATCCAA
4901	AAGAGTGGCT	GCAAGTGGAC	TTCCAGAAGA	CAATGAAAGT	CACAGGAGTA
4951	ACTACTCAGG	GAGTAAAATC	TCTGCTTACC	AGCATGTATG	TGAAGGAGTT
5001	CCTCATCTCC	AGCAGTCAAG	ATGGCCATCA	GTGGACTCTC	TTTTTTTCAGA
5051	ATGGCAAAGT	AAAGGTTTTT	CAGGGAAATC	AAGACTCCTT	CACACCTGTG
5101	GTGAACTCTC	TAGACCCACC	GTTACTGACT	CGCTACCTTC	GAATTCACCC
5151	CCAGAGTTGG	GTGCACCAGA	TTGCCCTGAG	GATGGAGGTT	CTGGGCTGCG
5201	AGGCACAGGA	CCTCTACGAC	AAAACCTACA	CATGCCACCC	GTGCCACGCT
5251	CCAGAACTCC	TGGGCGGACC	GTCAGTCTTC	CTCTTCCCCC	CAAAACCCAA
5301	GGACACCTCT	ATGATCTCCC	GGACCCTGA	GGTCACATGC	GTGGTGGTGG
5351	ACGTGAGCCA	CGAAGACCCCT	GAGGTCAAGT	TCAACTGGTA	TGTGGACGGC
5401	GTGGAAGTGC	ATAATGCCAA	GACAAAGCCG	CGGGAGGAGC	AGTACACAG
5451	CACGTACCGT	GTGGTCAGCG	TCCTCACCGT	CCTGCACCAA	GACTGGCTGA
5501	ATGGCAAGGA	GTACAAGTGC	AAGGTCTCCA	ACAAAGCCCT	CCCAGCCCCC
5551	ATCGAGAAAA	CCATCTCCAA	AGCCAAAGGG	CAGCCCCGAG	AACCACAGGT
5601	GTACACCTTG	CCCCCATCCC	GGGATGAGCT	GACCAAGAAC	CAAGTTAGCC
5651	TGACCTGCCT	GGTCAAAGGC	TTCTATCCCA	GCGACATCGC	CGTGGAGTGG
5701	GAGAGCAATG	GGCAGCCGGA	GAACAACTAC	AAGACCACGC	CTCCCGTGT
5751	GGACTCCGAC	GGCTCCTTCT	TCCTCTACTC	CAAGCTCACC	GTGGACAAGA
5801	GCAGGTGGCA	GCAGGGGAAC	GTCTTCTCAT	GCTCCGTGAT	GCATGAGGCT
5851	CTGCACAACC	ACTACACGCA	GAAGAGCCTC	TCCCTGTCTC	CGGGTTGA

10

20

**VWF059A タンパク質のアミノ酸配列 - シグナルペプチドおよび D1D2 領域を含む:
配列番号 5**

1	MIPARFAGVL	LALALILPGT	LCAEGTRGRS	STARCSLFGS	DFVNTFDGSM
51	YSFAGYCSYL	LAGGCQKRSF	SIIGDFQNGK	RVSLSVYLGE	FFDIHLFVNG
101	TVTQGDQRV	MPYASKGLYL	ETEAGYYKLS	GEAYGFVARI	DGSGNFQVLL
151	SDRYFNKTCG	LCGNFNIFAE	DDFMTQEGTL	TSDPYDFANS	WALSSGEQWC
201	ERASPPSSSC	NISSGEMQKG	LWEQCQLLKS	TSVFARCHPL	VDPEPFVALC
251	EKTLCECAGG	LECACFALLE	YARTCAQEGM	VLYGWDHSA	CSPVCPAGME
301	YRQCVSPCAR	TCQSLHINEM	CQERCVDGCS	CPEGQLLDEG	LCVESTECPC
351	VHSGKRYPPG	TSLSRDCNTC	ICRNSQWICS	NEECPGECLV	TGQSHFKSFD
401	NRYFTFSGIC	QYLLARDCQD	HSFSIVIETV	QCADDRDAVC	TRSVTVRLPG
451	LHNSLVKLKH	GAGVAMDGQD	IQLPLLKGD	RIQHTVTASV	RLSYGEDLQM
501	DWDGRGRLLV	KLSPVYAGKT	CGLCGNYNGN	QGDDFLTPSG	LAEPRVEDFG
551	NAWKLHGDCQ	DLQKQHSDDPC	ALNPRMTRFS	EEACAVLTSP	TFEACHRAVS
601	PLPYLRNCRY	DVCSGSDGRE	CLCGALASYA	AACAGRGVRV	AWREPGRCEL
651	NCPKGQVYLQ	CGTPCNLTCT	SLSYPDEECN	EACLEGCFCP	PGLYMDERGD
701	CVPKAQCPCY	YDGEIFQPED	IFSDHHTMCY	CEDGFMHCTM	SGVPGSLLPD
751	AVLSSPLSHR	SKRSLSCRPP	MVKLVCPADN	LRAEGLECTK	TCQNYDLECM

30

40

50

【表 19 - 5】

801	SMGCVSGCLC	PPGMVRHENR	CVALERCPCF	HQGKEYAPGE	TVKIGCNTCV
851	CRDRKWNCTD	HVCDATCSTI	GMAHYLTFDG	LKYLFPGEQ	YVLVQDYCGS
901	NPGTFRILVG	NKGCSHPSVK	CKKRVTLVE	GGEIELEFDGE	VNVKRPMKDE
951	THFEVVESGR	YIILLGKAL	SVVWDRHLSI	SVVLKQTYQE	KVCGLCGNFD
1001	GIQNNDLTSS	NLQVEEDPVD	FGNSWKVSSQ	CADTRKVPLD	SSPATCHNNI
1051	MKQTMVDSSC	RILTSDFVQD	CNKLVDPPEY	LDVCIYDTCS	CESIGDCAAF
1101	CDTIAAYAHV	CAQHGKVVW	RTATLCPQSC	EERNLRENGY	EAEWRYNCSA
1151	PACQVTCQHP	EPLACPVCV	EGCHAHCPPG	KILDELQTC	VPEDCPVCE
1201	VAGRRFASGK	KVTLNPSDPE	HCQICHCDVV	NLTCEACQEP	GTSESATPES
1251	GPGESEATSG	SETPGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP
1301	GTSTEPSEGS	APGSPAGSPT	STEEGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT
1351	SESATPESGP	GSPAGSPTST	EEGSPAGSPT	STEEGASSDK	NTGDYYEDSY
1401	EDISAYLLSK	NNAIEPRFSF	DKTHTCPPCP	APELLGGPSV	FLFPPKPKDT
1451	LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQYNSTY
1501	RVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT
1551	LPSPRDELTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTPPVLDS
1601	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVFSCSVMHE	ALHNHYTQKS	LSLSPG*

VWF059A タンパク質をコードするヌクレオチド配列: 配列番号 6					
1	ATGATTCCTG	CCAGATTTGC	CGGGGTGCTG	CTTGCTCTGG	CCCTCATTTT
51	GCCAGGGACC	CTTTGTGCAG	AAGGAACTCG	CGGCAGGTCA	TCCACGGCCC
101	GATGCAGCCT	TTTCGGAAGT	GACTTCGTCA	ACACCTTTGA	TGGGAGCATG
151	TACAGCTTTG	CGGGATACTG	CAGTTACCTC	CTGGCAGGGG	GCTGCCAGAA
201	ACGCTCCTTC	TCGATTATTG	GGGACTTCCA	GAATGGCAAG	AGAGTGAGCC
251	TCTCGGTGTA	TCTTGGGGAA	TTTTTTGACA	TCCATTTGTT	TGTCAATGGT
301	ACCGTGACAC	AGGGGGACCA	AAGAGTCTCC	ATGCCCTATG	CCTCCAAAGG
351	GCTGTATCTA	GAAACTGAGG	CTGGGTACTA	CAAGCTGTCC	GGTGAGGCC
401	ATGCTTTTGT	GGCCAGGATC	GATGGCAGCG	GCAACTTTCA	AGTCCTGCTG
451	TCAGACAGAT	ACTTCAACAA	GACCTGCGGG	CTGTGTGGCA	ACTTTAACAT
501	CTTTGCTGAA	GATGACTTTA	TGACCCAAGA	AGGGACCTTG	ACCTCGGACC
551	CTTATGACTT	TGCCAATCTA	TGGGCTCTGA	GCAGTGGAGA	ACAGTGGTGT
601	GAACGGGGCAT	CTCCTCCCAG	CAGCTCATGC	AACATCTCCT	CTGGGGAAAT
651	GCAGAAGGGC	CTGTGGGAGC	AGTGCCAGCT	TCTGAAGAGC	ACCTCGGTGT
701	TTGCCCCGCTG	CCACCTCTCT	GTGGACCCCG	AGCCTTTTGT	GGCCCTGTGT
751	GAGAAGACTT	TGTGTGAGTG	TGCTGGGGGG	CTGGAGTGCG	CCTGCCCTGC
801	CCTCCTGGAG	TACGCCCGGA	CCTGTGCCCA	GGAGGGAATG	GTGCTGTACG
851	GCTGGACCGA	CCACAGCGCG	TGCAGCCAG	TGTGCCCTGC	TGGTATGGAG
901	TATAGGCAGT	GTGTGTCCCC	TTGCGCCAGG	ACCTGCCAGA	GCCTGCACAT
951	CAATGAAATG	TGTCAGGAGC	GATGCGTGGA	TGGCTGCAGC	TGCCCTGAGG
1001	GACAGCTCCT	GGATGAAGGC	CTCTGCGTGG	AGAGCACCGA	GTGTCCCTGC
1051	GTGCATTCCG	GAAAGCGCTA	CCCTCCCAGC	ACCTCCCTCT	CTCGAGACTG
1101	CAACACCTGC	ATTTGCCGAA	ACAGCCAGTG	GATCTGCAGC	AATGAAGAAT
1151	GTCCAGGGGA	GTGCCTTGTC	ACTGGTCAAT	CCCACTTCAA	GAGCTTTGAC
1201	AACAGATACT	TCACCTTCAG	TGGGATCTGC	CAGTACCTGC	TGGCCCGGGA
1251	TTGCCAGGAC	CACTCCTTCT	CCATTGTCAT	TGAGACTGTC	CAGTGTGCTG
1301	ATGACCGCGA	CGCTGTGTGC	ACCCGCTCCG	TCACCGTCCG	GCTGCCTGGC
1351	CTGCACAACA	GCCTTG TGAA	ACTGAAGCAT	GGGGCAGGAG	TTGCCATGGA
1401	TGGCCAGGAC	ATCCAGCTCC	CCCTCCTGAA	AGGTGACCTC	CGCATCCAGC
1451	ATACAGTGAC	GGCCTCCGTG	CGCCTCAGCT	ACGGGGAGGA	CCTGCAGATG
1501	GACTGGGATG	GCCGCGGGAG	GCTGCTGGTG	AAGCTGTCCC	CCGTCTATGC
1551	CGGGAAGACC	TGCGGCCTGT	GTGGGAATTA	CAATGGCAAC	CAGGGCGACG
1601	ACTTCCTTAC	CCCCCTG TGG	CTGGCGGAGC	CCCGGGTGGA	GGACTTCGGG
1651	AACGCCTGGA	AGCTGCACGG	GGACTGCCAG	GACCTGCAGA	AGCAGCACAG
1701	CGATCCCTGC	GCCCTCAACC	CGCGCATGAC	CAGGTTCTCC	GAGGAGGCGT
1751	GCGCGGTCC	GACGTCCCCC	ACATTTCAGG	CCTGCCATCG	TGCCGTCAGC
1801	CCGCTGCCCT	ACCTGCGGAA	CTGCCGCTAC	GACGTGTGCT	CCTGCTCGGA
1851	CGGCCGCGAG	TGCCTGTGCG	GCGCCCTGGC	CAGCTATGCC	GCGGCCTGCG
1901	CGGGGAGAGG	CGTGCGCGTC	GCGTGGCGCG	AGCCAGGCCG	CTGTGAGCTG

10

20

30

40

50

【表 19 - 6】

1951	AACTGCCCGA	AAGGCCAGGT	GTACCTGCAG	TGCGGGACCC	CCTGCAACCT
2001	GACCTGCCGC	TCTCTCTCT	ACCCGGATGA	GGAATGCAAT	GAGGCCTGCC
2051	TGGAGGGCTG	CTTCTGCCCC	CCAGGGCTCT	ACATGGATGA	GAGGGGGGAC
2101	TGCGTGCCCA	AGGCCCAGTG	CCCTGTGTAC	TATGACGGTG	AGATCTTCCA
2151	GCCAGAAGAC	ATCTTCTCAG	ACCATCACAC	CATGTGCTAC	TGTGAGGATG
2201	GCTTCATGCA	CTGTACCATG	AGTGGAGTCC	CCGGAAGCTT	GCTGCCTGAC
2251	GCTGTCTCTA	GCAGTCCCCT	GTCTCATCGC	AGCAAAAGGA	GCCTATCCTG
2301	TCGGCCCCCC	ATGGTCAAGC	TGGTGTGTCC	CGCTGACAAC	CTGCGGGCTG
2351	AAGGGCTCGA	GTGTACCAA	ACGTGCCAGA	ACTATGACCT	GGAGTGCATG
2401	AGCATGGGCT	GTGTCTCTGG	CTGCCTCTGC	CCCCCGGGCA	TGGTCCGGCA
2451	TGAGAACAGA	TGTGTGGCCC	TGGAAGGTG	TCCCTGCTTC	CATCAGGGCA
2501	AGGAGTATGC	CCCTGGAGAA	ACAGTGAAGA	TTGGCTGCAA	CACTTGTGTC
2551	TGTCGGGACC	GGAAGTGGAA	CTGCACAGAC	CATGTGTGTG	ATGCCACGTG
2601	CTCCACGATC	GGCATGGCCC	ACTACCTCAC	CTTCGACGGG	CTCAAATACC
2651	TGTTCCCCGG	GGAGTGCCAG	TACGTTCTGG	TGCAGGATTA	CTGCGGCAGT
2701	AACCCTGGGA	CCTTTCGGAT	CCTAGTGGGG	AATAAGGGAT	GCAGCCACCC
2751	CTCAGTGAAG	TGCAAGAAAC	GGGTCAACAT	CCTGGTGGAG	GGAGGAGAGA
2801	TTGAGCTGTT	TGACGGGGAG	GTGAATGTGA	AGAGGCCCAT	GAAGGATGAG
2851	ACTCACTTTC	AGGTGGTGGA	GTCTGGCCGG	TACATCATTC	TGCTGCTGGG
2901	CAAAGCCCTC	TCCGTGGTCT	GGGACCGCCA	CCTGAGCATC	TCCGTGGTCC
2951	TGAAGCAGAC	ATACCAGGAG	AAAGTGTGTG	GCCTGTGTGG	GAATTTTGAT
3001	GGCATCCAGA	ACAATGACCT	CACCAGCAGC	AACCTCCAAG	TGGAGGAAGA
3051	CCCTGTGGAC	TTTGGGAACT	CCTGGAAAGT	GAGCTCGCAG	TGTGCTGACA
3101	CCAGAAAAGT	GCCTCTGGAC	TCATCCCCTG	CCACCTGCCA	TAACAACATC
3151	ATGAAGCAGA	CGATGGTGGA	TTCTCTCTGT	AGAATCCTTA	CCAGTGACGT
3201	CTTCCAGGAC	TGCAACAAGC	TGGTGGACCC	CGAGCCATAT	CTGGATGTCT
3251	GCATTTACGA	CACCTGCTCC	TGTGAGTCCA	TTGGGGACTG	CGCCGCATTC
3301	TGCGACACCA	TTGCTGCCCT	TGCCCACGTG	TGTGCCCAGC	ATGGCAAGGT
3351	GGTGACCTGG	AGGACGGCCA	CATGTGCCCC	CCAGAGCTGC	GAGGAGAGGA
3401	ATCTCCGGGA	GAACGGGTAT	GAGGCTGAGT	GGCGCTATAA	CAGCTGTGCA
3451	CCTGCTGTGC	AAGTCACGTG	TCAGCACCCCT	GAGCCACTGG	CTGCCCTGT
3501	GCAGTGTGTG	GAGGGCTGCC	ATGCCCCTG	CCCTCCAGGG	AAAATCCTGG
3551	ATGAGCTTTT	GCAGACCTGC	GTTGACCCTG	AAGACTGTCC	AGTGTGTGAG
3601	GTGGCTGGCC	GGCGTTTTC	CTCAGGAAAG	AAAGTCACCT	TGAATCCCAG
3651	GTGCTGTGAG	CACTGCCAGA	TTTGCCACTG	TGATGTTGTC	AACCTCACCT
3701	GTGAAGCCTG	CCAGGAGCCG	GGTACATCAG	AGAGCGCCAC	CCCTGAAAGT
3751	GGTCCCGGGA	GCGAGCCAGC	CACATCTGGG	TCGGAACGCG	CAGGCACATC
3801	CGAGTCTGCA	ACTCCCAGAT	CCGGACCTGG	CTCCGAGCCT	GCCACTAGCG
3851	GCTCCGAGAC	TCCGGGAACT	TCCGAGAGCG	CTACACCAGA	AAGCGGACCC
3901	GGAAACCAGTA	CCGAACCTAG	CGAGGGCTCT	GCTCCGGGCA	GCCCAGCCGG
3951	CTCTCCTACA	TCCACGGAGG	AGGGCACTTC	CGAATCCGCC	ACCCCGGAGT
4001	CAGGGCCAGG	ATCTGAACCC	GCTACCTCAG	GCAGTGAGAC	GCCAGGAACG
4051	AGCGAGTCCG	CTACACCGGA	GAGTGGGCCA	GGGAGCCCTG	CTGGATCTCC
4101	TACGTCCACT	GAGGAAGGGT	CACCAGCGGG	CTCGCCACCC	AGCACTGAAG
4151	AAGGTGCCTC	GTCTGACAAG	AACACTGGTG	ATTATTACGA	GGACAGTTAT
4201	GAAGATATTT	CAGCATACTT	GCTGAGTAAA	AACAATGCCA	TTGAACCAAG
4251	AAGCTTCTCT	GACAAAATC	ACACATGCCC	ACCGTGCCCA	GCTCCAGAAC
4301	TCCTGGGCGG	ACCGTCAGTC	TTCTCTTTC	CCCCAAAACC	CAAGGACACC
4351	CTCATGATCT	CCCGGACCCC	TGAGGTCACA	TGCGTGGTGG	TGGACGTGAG
4401	CCACGAAGAC	CCTGAGGTCA	AGTTCAACTG	GTATGTGGAC	GGCGTGGGAG
4451	TGCATAATGC	CAAGACAAAG	CCGCGGGAGG	AGCAGTACAA	CAGCACGTAC
4501	CGTGTGGTCA	GCGTCCTCAC	CGTCTGCAC	CAAGACTGGC	TGAATGGCAA
4551	GGAGTACAAG	TGCAAGGTCT	CCAACAAAGC	CCTCCAGGCC	CCCATCGAGA
4601	AAACCATCTC	CAAAGCCAAA	GGGCAGCCCC	GAGAACCACA	GGTGTACACC
4651	CTGCCCCCAT	CCCGGGATGA	GCTGACCAAG	AACCAAGTTA	GCCTGACCTG
4701	CTGGTCAAAA	GGCTTCTATC	CCAGCGACAT	CGCCGTGGAG	TGGGAGAGCA
4751	ATGGGCAGCC	GGAGAACAAC	TACAAGACCA	CGCCTCCCGT	GTTGGACTCC
4801	GACGGCTCCT	TCTTCTCTA	CTCCAAGCTC	ACCGTGGACA	AGAGCAGGTG
4851	GCAGCAGGGG	AACGTCTTCT	CATGCTCCGT	GATGCATGAG	GCTCTGCACA
4901	ACCACTACAC	GCAGAAGAGC	CTCTCCCTGT	CTCCGGGTTG	A

10

20

30

40

50

【表 19 - 7】

FVIII(ELNN)-Fc: 配列番号 7						
TRRYYLGAVE	LSWDYMQSDL	GELPVDARFP	PRVPKSFFPN	TSVVYKKTLF	VEFTDHLFNI	60
AKPRPPWMGL	LGPTIQAEVY	DTVVITLKNM	ASHPVSLHAV	GVSYWKASEG	AEYDDQTSQR	120
EKEDDKVFP	GSHTYVWQVL	KENGPMASDP	LCLTYSYLSH	VDLVKDLNSG	LIGALLVCRE	180
GSLAKEKTQT	LHKFILLFAV	FDEGKSWHSE	TKNSLMQDRD	AASARAWPKM	HTVNGYVNRS	240
LPGLIGCHRK	SVYWHVIGMG	TTPEVHSIFL	EGHTFLVRNH	RQASLEISPI	TFLTAQTLLM	300
DLGQFLLFCH	ISSHQHDGME	AYVKVDSCPE	EPQLRMKNNE	EAEDYDDDLT	DSEMDVVRFD	360
DDNSPSFIQI	RSVAKKHPKT	WVHYIAAEEE	DWDYAPLVLA	PDDRSYKSQY	LNNGPQRIGR	420
KYKKVRFMAY	TDETFKTREA	IQHESGILGP	LLYGEVGDIT	LIIFKNQASR	PYNIYPHGIT	480
DVRPLYSRRL	PKGKHLKDF	PILPGEIFKY	KWTVTVEDGP	TKSDPRCLTR	YYSSFVNMER	540
DLASGLIGPL	LICYKESVDQ	RGNQIMSDKR	NVILFSVFDE	NRSWYLTENI	QRFLPNPAGV	600
QLEDPEFQAS	NIMHSINGYV	FDSLQLSVCL	HEVAYWYILS	IGAQTDFLSV	FFSGYTFKHK	660
MVYEDTLTLF	PFSGETVFM	MENPGLWILG	CHNSDFRNRG	MTALLKVSSC	DKNTGDYYED	720
SYEDISAYLL	SKNNAIEPRS	FSQNGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP	780
GSEPATSGSE	TPGTSESATP	ESGPGTSTEP	SEGSAPGSPA	GSPTSTEEGT	SESATPESGP	840
GSEPATSGSE	TPGTSESATP	ESGPGSPAGS	PTSTEEGSPA	GSPTSTEEGT	STEPSEGSAP	900
GTSESATPES	GPGTSESATP	ESGPGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGS	EPATSGSETP	960
GSPAGSPSTST	EEGTSTEPSE	GSAPGTSTEP	SEGSAPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP	1020
GTSTEPSEGS	APASSEITRT	TLQSDQEEID	YDDTISVEMK	KEDFDIYDED	ENQSPRSFQK	1080
KTRHYFIAAV	ERLWDYGMSS	SPHVLRNRAQ	SGSVPPQFKKV	VFQEFTDGSF	TQPLYRGELN	1140
EHLGLLGPYI	RAEVEDNIMV	TFRNQASRPY	SEYSSLISYE	EDQRQGAEP	KNFVKPNETK	1200
TYFWKVQHMM	APTKDEFDCK	AWAYFSDVDL	EKDVHSGLIG	PLLVCHTNTL	NPAHGRQVTV	1260
QEFALFFTIF	DETKSWYFTE	NMERNCRAPC	NIQMEDPTFK	ENYRFHAING	YIMDTLPGLV	1320
MAQDQIRIRWY	LLSMGSNENI	HSIHFSGHVF	TVRKKEEYKM	ALYNLYPGVF	ETVEMLPSCA	1380
GIWRVECLIG	EHLHAGMSTL	FLVYSNKCQT	PLGMASGHIR	DFQITASGQY	GQWAPKLARL	1440
HYSGSINAWS	TKEPFSWIKV	DLLAPMIHIG	IKTQGARQKF	SSLYISQFII	MYSLDGKKWQ	1500
TYRGNSTGTL	MVFFGNVDSS	GIKHNIFFNP	IIARYIRLHP	THYSIRSTLR	MELMGCDLNS	1560
CSMPLGMESK	AISDAQITAS	SYFTNMFATW	SPSKARLHLQ	GRSNAWRPQV	NNPKEWLQVD	1620
FQKTMKVTVG	TTQGVKSLLT	SMYVKEFLIS	SSQDGHQWTL	FFQNGKVQVF	QGNQDSFTPV	1680
VNSLDPPLLT	RYLRIHPQSW	VHQIALRMEV	LGCEAQDLYD	KTHTCPPCPA	PELLGGPSVF	1740
LFPPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVVDVSHEDP	EVKFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQYNSTYR	1800
VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKALPAP	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	PPSRDELTKN	1860
QVSLTCLVKG	FYPSDIAVEW	ESNGQPENNY	KTPPVLDSDS	GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	1920
VFSCSVMHEA	LHNHYTQKSL	SLSPG				1945

10

20

30

40

50

【0499】

【表 20 - 1】

表 20. 追加のキメラタンパク質の配列

説明/ 配列番号	配列					
全長 FVIII	ATRRYYLGAV	ELSWDYMQSD	LGELPVDARF	PPRVPKSFPP	NTSVVYKCTL	FVEFTDHLFN 60
配列番号 8	IAKPRPFWMG	LLGPTIQAEV	YDTVVITLKN	MASHPVSLHA	VGVSYWKAASE	GAEYDDQTSQ 120
	REKEDDKVFP	GGSHTYVWQV	LKENGPMASD	PLCLTYSYLS	HVDLVKDLNS	GLIGALLVCR 180
	EGSLAKEKTQ	TLHKFILLFA	VFDEGKSWHS	ETKNSLMQDR	DAASARAWPK	MHTVNGYVNR 240
	SLPGLIGCHR	KSVYWHVIGM	GTTPEVHSIF	LEGHTFLVRN	HRQASLEISP	ITFLTAQTLL 300
	MDLGQFLFC	HISSHQHDGM	EAYVKVDSCP	EEPQLRMKN	EEAEDYDDDL	TDSEMDVVRV 360
	DDDNPSFQI	IRSVAKKHPK	TWVHYIAAEE	EDWDYAPLVL	APDDRSYKSQ	YLNNGPQRIG 420
	RKYKKVRFMA	YTDETFKTRE	AIQHESGILG	PLLYGEVGD	LLIIFKNQAS	RPYNIYPHGI 480
	TDVRPLYSR	LPGVKHLKD	FPILPGEIFK	YKWTVTVEDG	PTKSDPRCLT	RYSSSFVNME 540
	RDLASGLIG	LLICYKESVD	QRGNQIMSDK	RNVILFSVFD	ENRSWYLTEN	IQRFLPNPAG 600
	VQLEDEPFQA	SNIMHSINGY	VFDSLQLSVC	LHEVAYWYIL	SIGAQTDFLS	VFFSGYTFKH 660
	KMVEYEDTLT	FPFSGETVFM	SMENPGLWIL	GCHNSDFRNR	GMTALLKVSS	CDKNTGDYEE 720
	DSYEDISAYL	LSKNNAIEPR	SFSQNSRHPS	TRQKQFNATT	IPENDIEKTD	PWFAHRTFMP 780
	KIQNVSSDL	LMLLRQSPTP	HGLSLSDLQE	AKYETFSDDP	SPGAIDSNNS	LSEMTFHRPQ 840
	LHHSQDMVFT	PESGLQLRLN	EKLGTAAATE	LKKLDFKVSS	TSNNLISTIP	SDNLAAGTDN 900
	TSSLGPFSMP	VHYDSQLDIT	LFGKKSSPLT	ESGGPLSLSE	ENNDKLLLES	GLMNSQESSW 960
	GKNVSTESG	RLFKGKRAHG	PALLTKDNAL	FKVISILLKT	NKTSNNSATN	RKTHIDGPSL 1020
	LENSPSVWQ	NILESDETEK	KVTPLIHDRM	LMDKNATALR	LNHMSNKTTS	SKNMEMVQQK 1080
	KEGPPIPPDA	NPDMSFFKML	FLPESARWQ	RTHGKNLSNS	GQGPSPKQLV	SLGPEKSVEG 1140
	QNFLESEKNK	VVGKGEFTKD	VGLKEMVFP	SRNLFLTNLD	NLHENNTNHN	EKKIQEIEK 1200
	KETLIQENVV	LPQIHTVTGT	KNFMKNLFL	STRQNVESY	DGAYAPVLQD	FRSLNDSTNR 1260
	TKKHTAHFSK	KGEENLEGL	GNQTKQIVEK	YACTTRISPN	TSQQNFVTQR	SKRALKQFRL 1320
	PLEETELEKR	IIVDDTSTQW	SKNMKHLTPS	TLTQIDYNEK	EKGAITQSPL	SDCLTRSHSI 1380
	PQANRSLPLI	AKVSSFFSIR	PIYLTRVLFO	DNSSHLPAAS	YRKKDSGVQE	SSHFLQGAKK 1440
	NNLSLAILTL	EMTGDQREV	SLGTSATNSV	TYKKVENTVL	PKPDLPKTSG	KVELLPKVHI 1500
	YQKDLFPET	SNGSPGHLDL	VEGSLQGT	GAIKWNEANR	PGKVPFLRVA	TESSAKTPSK 1560
	LLDPLAWDNH	YGTQIPKEEW	KSQEKSEPT	AFKKKDTILS	LNACESNHAI	AAINEGQNK 1620
	EIEVTWAKQG	RTERLCSQNP	PVLKRHQREI	TRTTLQSDQE	EIDYDDTISV	EMKKEDFDIY 1680
	DEDENQSPRS	FQKTRHYFI	AAVERLWDYG	MSSSPHVLNR	RAQSGSVQPF	KKVVFQEFTD 1740
	GSFTQPLYRG	ELNEHLGLL	PYIRAEVEDN	IMVTFRNQAS	RPYSFYSSLI	SYEEDQRQGA 1800
	EPRKNFVKPN	ETKTYFWKVQ	HHMAPTKDEF	DKAWAYFSD	VDLEKDVHSG	LIGPLLVCHT 1860
	NTLNPAHGRQ	VTVQEFALFF	TIFDETSWY	FTEMMERNCR	APCNIQMEDP	TFKENYRFHA 1920
	INGYIMDTLP	GLVMAQDQRI	RWYLLSMGSN	ENIHSIHFSG	HVFTVRKKEE	YKMALYNLYP 1980
	GVFETVEMLP	SKAGIWRVEC	LIGEHLHAGM	STLFLVYSNK	CQTPLGMAAG	HIRDFQITAS 2040
	GQYQWAPKL	ARLHYSGSIN	AWSTKEPFSW	IKVDLLAPMI	IHGKTKQGAR	QKFSSLYISQ 2100
	FIIMYSLDGK	KWQTYRGNST	GTLMVFFGNV	DSSGIKHNI	NPPIIARYIR	LHPHYSIRS 2160
	TLRMEIMGCD	LNCSMPLGM	ESKAISDAQI	TASSYFTNMF	ATWSPSKARL	HLQGRSNAWR 2220
	PQVNNPKEWL	QVDFQKTMKV	TGVTTQGVKS	LLTSMYVKEF	LISSSQDGHQ	WTLFFQNGKV 2280
	KVFQGNQDSF	TPVVNSLDPP	LLTRYLRHP	QSWVHQIALR	MEVLGCEAQD	LY 2332
AE288	GTSESATPES	GPGSEPATSG	SETPGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP 60
配列番号 9	GTSTEPSEGS	APGSPAGSPT	STEEGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP 120
	GSFAGSPTST	EEGSPAGSPT	STEEGTSTEP	SEGSAPGTSE	SATPESGP	SESATPESGP 180
	GTSESATPES	GPGSEPATSG	SETPGSEPAT	SGSETPGSPA	GSPTSTEEGT	STEPSEGSAP 240
	GTSTEPSEGS	APGSEPATSG	SETPGTSESA	TPESGPGTST	EPSEGSAP	288
pSYN VWF059	TSTEEGASIS DKNTGDYIED SYEDISAYLL SKNNAIEPRF FSKTH					
配列番号 10						
pSYN VWF059A	TSTEEGASSD KNTGDYIEDS YEDISAYLLS KNAIEPRSF SDKTH					
配列番号 11						

10

20

30

40

50

【表 20 - 2】

pSYN FVIII 312 配列番号 12	ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKCTL FVEFTDHLFN 60
	IAKPRPPWMG LLGPTIOAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAIEDDQTSQ 120
	REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR 180
	EGSLAKEKTO TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR 240
キメラタンパク質 の a2 リンカ 配列番号 15	SLPLIGICHR KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTL 300
	MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EEAEDYDDDL TDSMDVVR 360
	DDNSPSFIO IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG 420
	RKYKKVRFMA YDTEFKTRE AIQHESGILG PLLYGEVGD TLLIIFKNQAS RPYNIYPHGI 480
FVIII のシグナルペプチド 配列番号 16	TDVRLYSRR LPKGVKHLKD FPLLPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME 540
	RDLASGLIGP LLICIKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600
	VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTFDLS VFFSGYTFKH 660
	KMVYEDTLTL FPFSGETVEM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR GMTALLKVSS CDKNTGDY 720
キメラタンパク質 の FVIII 断	DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG TSESATPESG 780
	PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGTSTE PSEGSAPGSP AGSPTSTEEG TSESATPESG 840
	PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSPAG SPTSTEEGSP AGSPTSTEEG TSTEPSEGS 900
	PGTSESATPE SGPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG SEPATSGSET 960
キメラタンパク質 の a2 リンカ 配列番号 15	PGSPAGSPTS TEGTSTEPS EGSAPGTSTE PSEGSAPGSE PATSGSETPG TSESATPESG 1020
	PCTSTEPSEG SAPASSETR TTLQSDQEEI DYDDTISVEM KKEDFDIYDE DENQSPRSFQ 1080
	KKTRHYFIAA VERLWDYGMS SSPHVLNRRA QSGSVPPQFKK VVFQETDGS FTQFLYRGEL 1140
	NEHLGLLGPY IRAEVEDNIM VTFRNQASRP YSFYSSLISY EEDQRQGAEP RKNFVKPNET 1200
キメラタンパク質 の a2 リンカ 配列番号 15	KTYFWKQHH MAPTKDEFDC KAWAYFSDVD LEKDVHSGLI GPLLVCHTNT LNPAGHRQVT 1260
	VQEFALFETI FDETKSWYFT ENMERNCRAP CNIQMEDPTF KENYRFHAIN GYIMDTLPGL 1320
	VMAQDQIRW YLLSMGSNEN IHSIHFSGHV FTVRKKEEYK MALYNLYPGV FETVEMLP 1380
	AGIWRVECLI GEHLHAGMST LFLVYSNKCQ TPLMGASGHI RDFQITASQI YGQWAPKLAR 1440
キメラタンパク質 の a2 リンカ 配列番号 15	LHYSGSINAW STKEPFSWIK VDLAPMIH GIKTQGARQK FSSLYISQFI IMYSLDGKKW 1500
	QTYRGNSTGT LNVFFGNVDS SGIKHNIFNP PIARYIRLH PTHYSIRSL RMELMGCDLN 1560
	SCSMPLGMES KAISDAQITA SSYFTNMFAT WSPSKARLHL QGRSNAWRPQ VNNPKEWLQV 1620
	DFQKTMKVTG VTTQGVKSLT TSMYVKEFLI SSSQDGHQWT LFFQNGKVKV FQGNQDSFT 1680
キメラタンパク質 の a2 リンカ 配列番号 15	VVNSLDPFLL TRYLRHPQS WWHQIALRME VLGCQAQDLY DKHTTCCPPC APELLGGPSV 1740
	FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 1800
	RVVSVTLVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK 1860
	NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG 1920
キメラタンパク質 の a2 リンカ 配列番号 15	NVFSOSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
キメラタンパク質 の a2 リンカ 配列番号 15	ELNN_AE 288_2 GSPAGSPTST EEGTSESATP ESGPGSEPAT SGSETPGTSE SATPESGPPT STEPSEGSAP 60
	GTSTEPSEGS APGTSTEPSE GSAPGTSTEP SEGSAPTST EPSEGSAPPT STEPSEGSAP 120
	GSPAGSPTST EEGTSTEPSE GSAPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPT SESATPESGP 180
	GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGTSTEP SEGSAPTSE SATPESGPGS PAGSPTSTEE 240
キメラタンパク質 の a2 リンカ 配列番号 15	GSPAGSPTST EEGSPAGSPT STEEGTSESA TPESGPGTST EPSEGSAP 288
キメラタンパク質 の a2 リンカ 配列番号 15	ELNN AE144_5A TSESATPESG PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG 60
	TSTEPSEGS PGSPAGSPTS TEEGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG 120
	SPAGSPTSTE EGSPAGSPTS TEEG
キメラタンパク質 の a2 リンカ 配列番号 15	キメラタンパク質 の a2 リンカ DKNTGDYED SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FS 32
キメラタンパク質 の a2 リンカ 配列番号 15	MQIELSTCFFLCLLRFCFS
キメラタンパク質 の a2 リンカ 配列番号 15	ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKCTL FVEFTDHLFN 60
	IAKPRPPWMG LLGPTIOAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAIEDDQTSQ 120
	REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR 180
	EGSLAKEKTO TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR 240

10

20

30

40

50

【表 20 - 3】

片 1	SLPGLIGCHR KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300
配列番号 17	MDLGQFLFC HISSHQHDM EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EEAEDYDDL TDSEMDVVR 360
	DDNSPSFIQ IRSAKKHK TWVHYIAAE EDWDYAPLVL APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG 420
	RKYYKVRFMA YDDETFKTR AIQHESGILG PLLYGEVGD LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI 480
	TDVRPLYSRP LPKGVKHLKD FPLPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME 540
	RDLASGLIGP LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTE IQRFLNPNAG 600
	VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS VFFSGYTFKH 660
	KMVYEDTITL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR GMTALLKVSS CDKNTGDYYE 720
	DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQSN
カメラタンパク質の FVIII 断片 2	EITRTTQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYEDENQSP RSFQKKTRHY FIAAVERLWD 60
配列番号 18	YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY RGELNEHLGL LGPYIRAEVE 120
	DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRO GAEPKKNFVK PNETKTYFWK VQHHMPTKD 180
	EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH SGLIGPLLVG HTNLTNPAGH RQVTVQEFAL FFTIFDETKS 240
	WYFTENMERN CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG 300
	SNENHSHHF SGHVFVTRKK EBYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV ECLIGHLHA 360
	GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYQWAP KLARLHYSGS INAWSTKEPF 420
	SWIKVDLLAP MIIHGKIQG ARQFSSLYI SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG 480
	NVDSSGIIKH IFFNPPIARY IRLHPHTYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA 540
	QTTASSYFTN MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTQGV 600
	KSLTSMYVK EFLISSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD PPLLTRYLRI 660
	HPQSVVHQIA LRMEVLGCEA QDLY
VWF シグナルペプチド	MIPARFAGVL LALALILPGT LC
配列番号 19	
カメラタンパク質の VWF D1D2 ドメイン	AEGTRGRSST ARCSLFSGSDF VNTFDGSMYS FAGYCSYLLA GGCQKRSESI IGDFQNGKRV 60
配列番号 20	SLSVYLGEFF DIHLFVNGTV TQGDQVSMF YASKGLYLET EAGYKLSGE AYGFVARIDG 120
	SGNFQVLLSD RYFNKTCGLC GNFNIFAEDD FMTQEGTITS DPYDFANSWA LSSGEQWCE 180
	ASPPSSSNCI SSGEMQKGLW EQCQLKSTS VFARCHPLVD PEPFVALCEK TLCECAGGLE 240
	CACPALLEYA RTCAQEGMVL YGWTDSHACS PVPAGMEYR QCVSPCARTC QSLHINEMCQ 300
	ERCVDGCSGP EGQLLDEGLC VESTECPCVH SGKRYPPGTS LSRDNCNTIC RNSQWICSNE 360
	ECPGCELVGT QSHFKSFDNR YFTFSGICQY LLARDCCQDHS FSIVETVQC ADDRDAVCTR 420
	SVTVRLPLGLH NSLVKLKHGA GVAMDGQDIQ LPLLKGDLRI QHTVTASVRL SYGEDLQMDW 480
	DGRGRLLVKL SPVYAGKTCG LCGNYNGNQG DDFLTPSGLA EPRVEDFGNA WKLHGDCQDL 540
	QKQSDPCAL NPRMTRFSEE ACAVLTSPTF EACHRAYSPL FYLRNCRYDV CSCSDGRECL 600
	CGALASYAAA CAGRGVRAV REPGRCELNC PKGQVYLQCG TPCNLTCRSL SYPDEECNEA 660
	CLEGGCFPPG LYMDERGDV PKAQCPYYD GEIFQPEDIF SDHHTMCYCE DGFHMCTMSG 720
	VPGSLLPDAV LSSPLSHRSK R
カメラタンパク質の VWF D' ドメイン	SLSCRPPMVK LVCPADNLRA EGLECTKTQ NYDLECMSMG CVSGCLCPFG MVRHENRCVA 60
配列番号 21	LERCPCHQG KEYAPGETVK IGCNTCVCRD RKNCTDHVC DAT 103
カメラタンパク質の VWF D3 ドメイン	CSTIGMAHYL TFDGLKYLFP GECQYVLVQD YCGSNPGTFR ILVGNKGCSE PSVKCKKRV 60
配列番号 22	ILVEGGEIEL FDGEVNVKRP MKDETHFEV ESGRIILLL GKALSVVWDR HLSISVVLKQ 120
	TYQEKVCLG GNFQGIQND LTSSNLQVEE DPVDFGNSWK VSSQCADTRK VPLDSSPATC 180
	HNNIMKQTMV DSSCRILTSV VFQDCNKLVD PEPYLDVCIY DTCSCESIGD CAAFCOTIAA 240
	YAHVCAHQK VVTWRTATLC PQSCERNLR ENGVEAWRY NSCAPACQVT CQHPEPLACP 300
	VQCVGCHAH CPGKILDEL LQTCVDPEDC PVCEVAGRRF ASGKVTNLP SDPEHCQICH 360
	CDVVNLTC EA CQEP 374
Fc 領域	DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD 60
配列番号 23	GVEVHNATK PREEQYNSTY RVVSVLTIVL QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK 120
	GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLD 180
	DGSFFLYSKL TVDKSRWQGG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG

【表 20 - 4】

ELNN AE288_3	GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 60
配列番号 24	GSTSTEPSEGS APGSPAGSPT STEEGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 120
	GSFAGSPTST EEGSPAGSPT STEEGTSTEP SEGSAAGTSE SATPESGPGT SESATPESGP 180
	GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGSEFAT SGSETPGSPA GSPTSTEEGT STEPSEGSAP 240
	GSTSTEPSEGS APGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGTST EPSEGSAPAS S 291

10

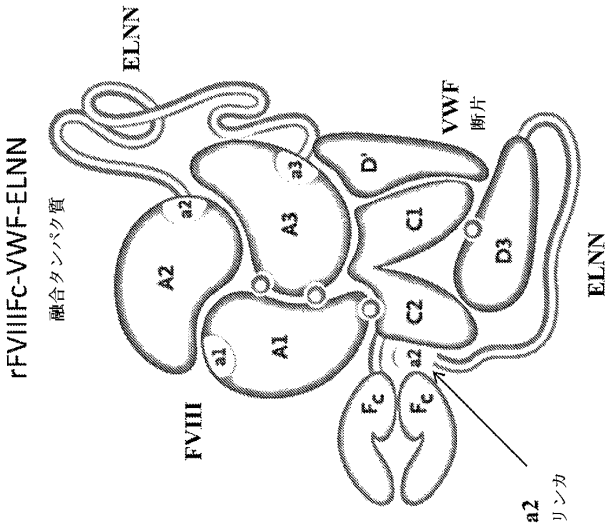
20

30

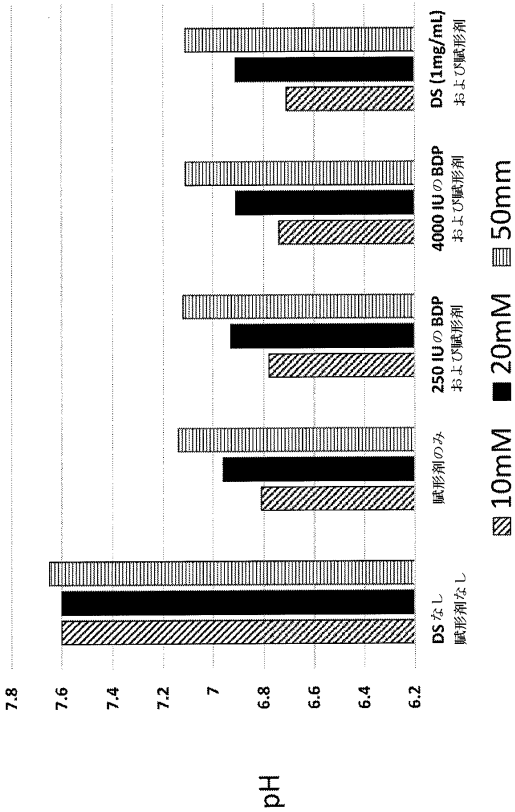
40

50

【図面】
【図 1】



【図 2】



10

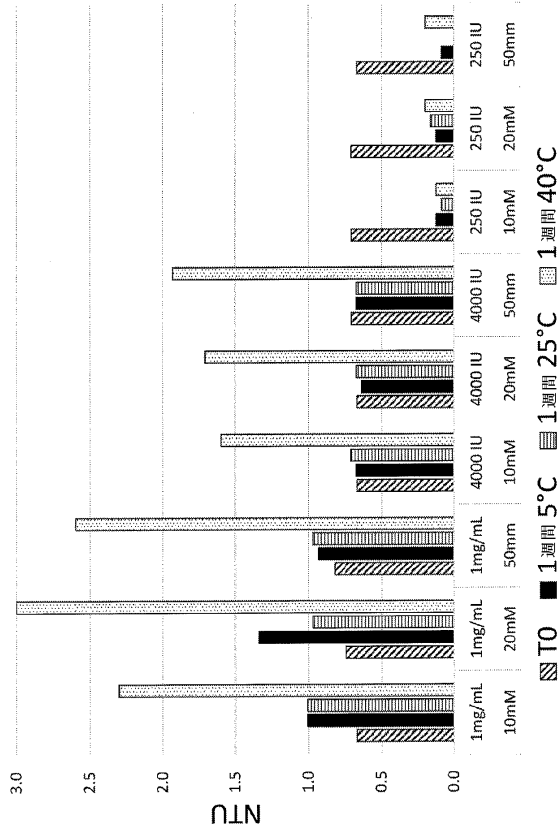
20

30

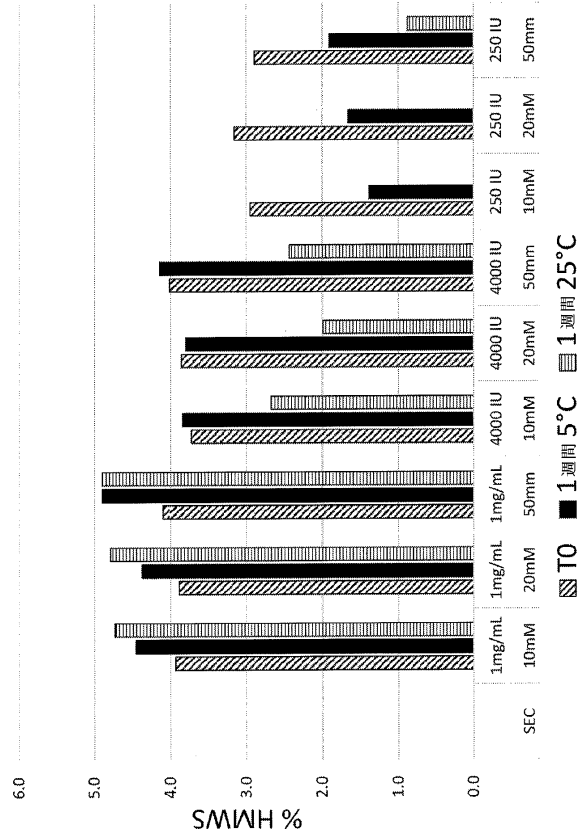
40

50

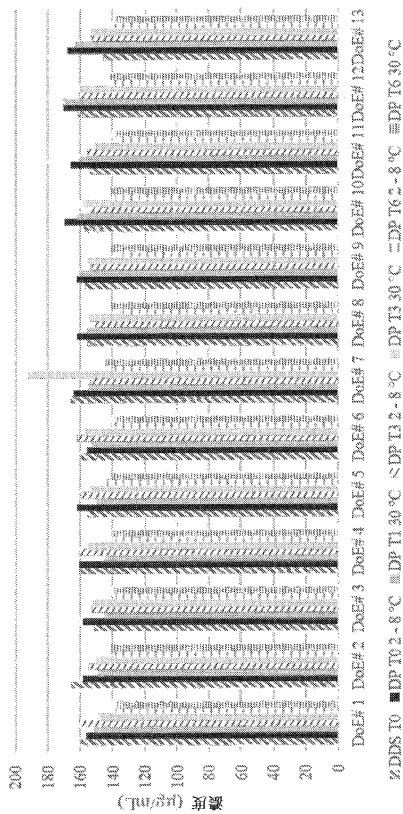
【図 3】



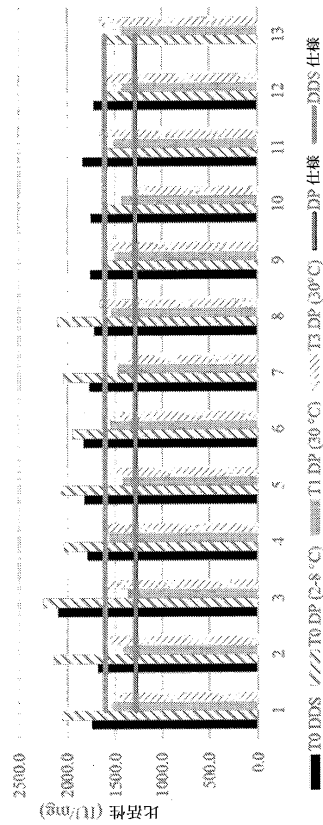
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

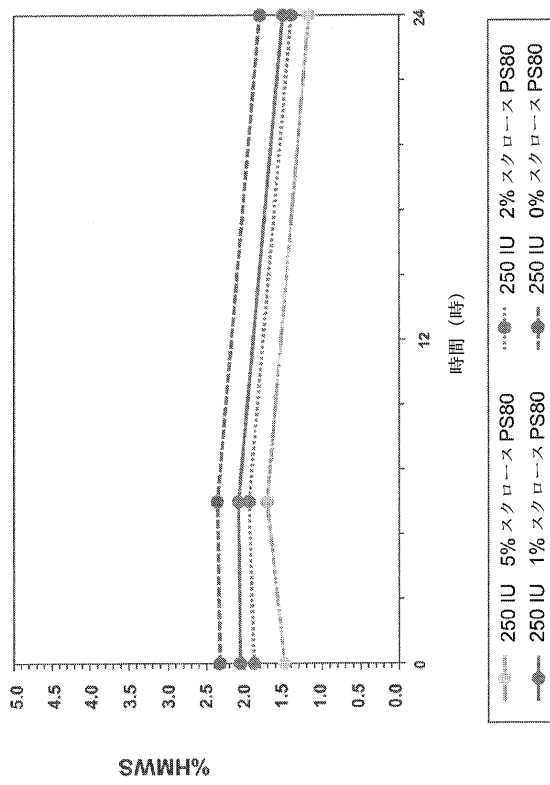
20

30

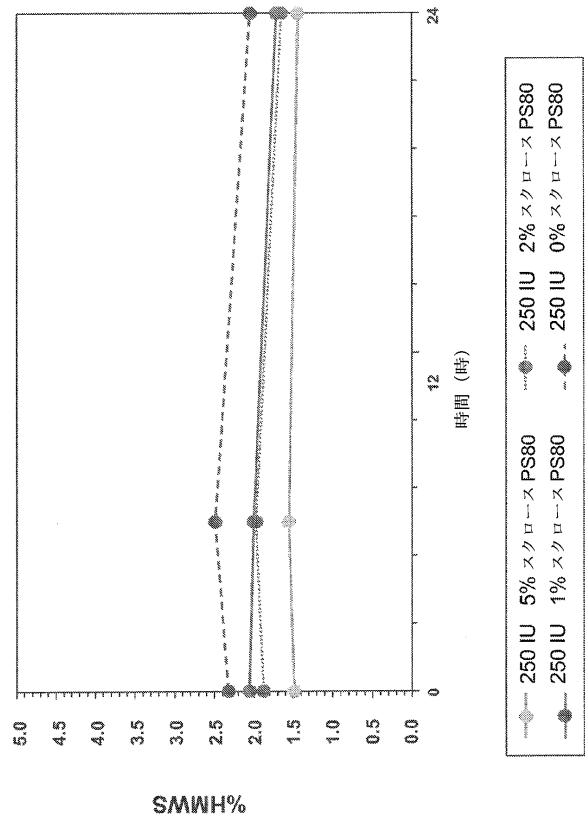
40

50

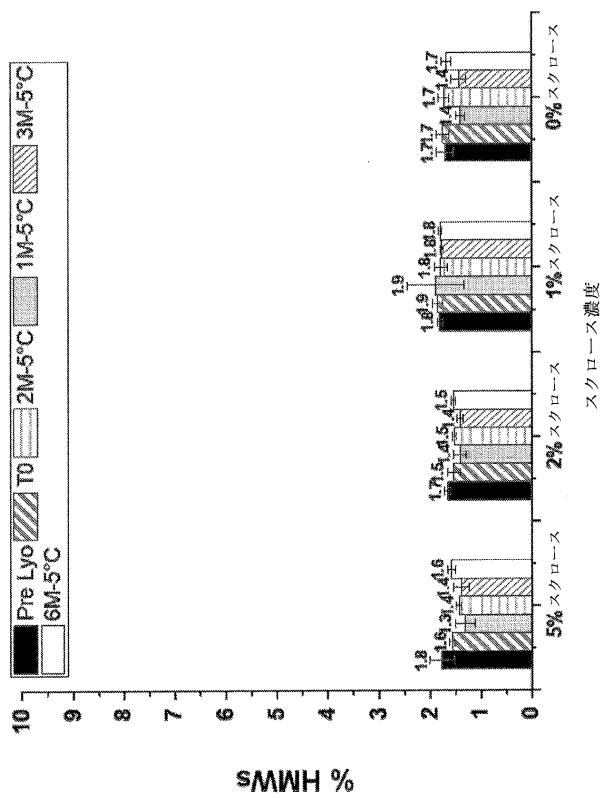
【図 1 1】



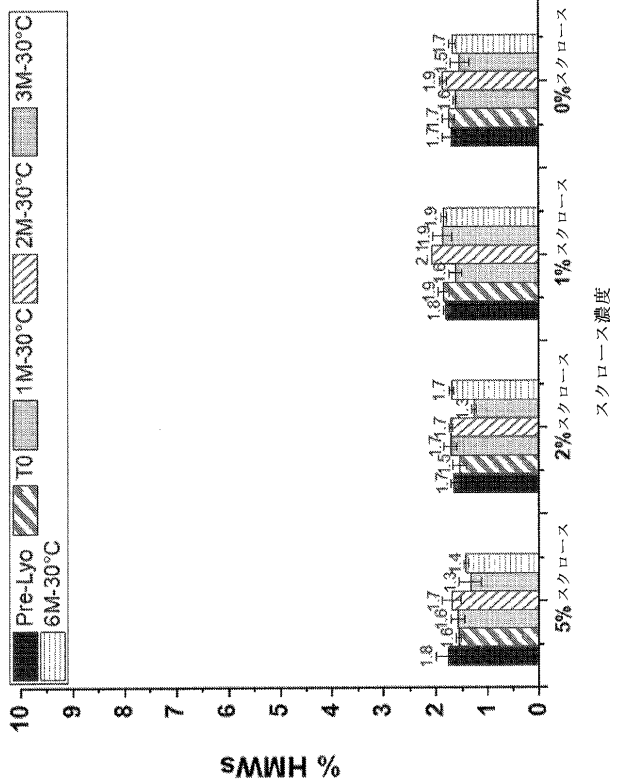
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



10

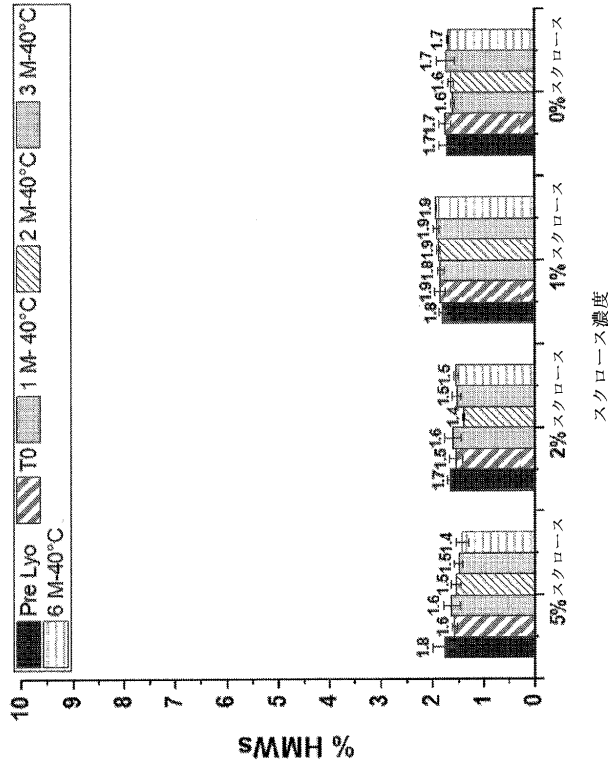
20

30

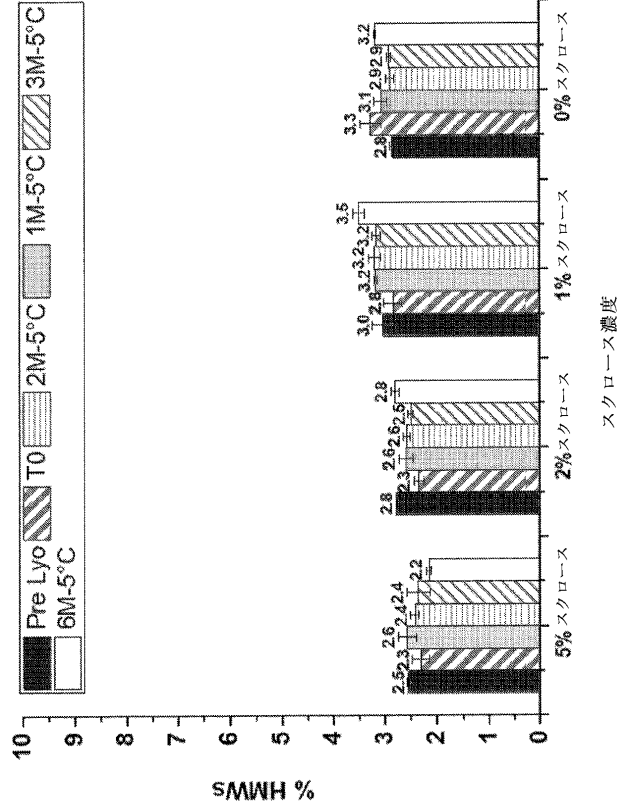
40

50

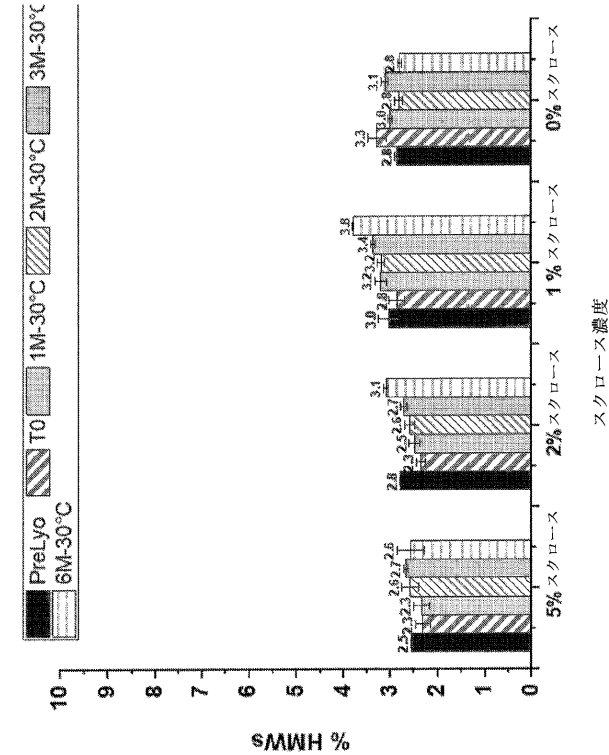
【図 15】



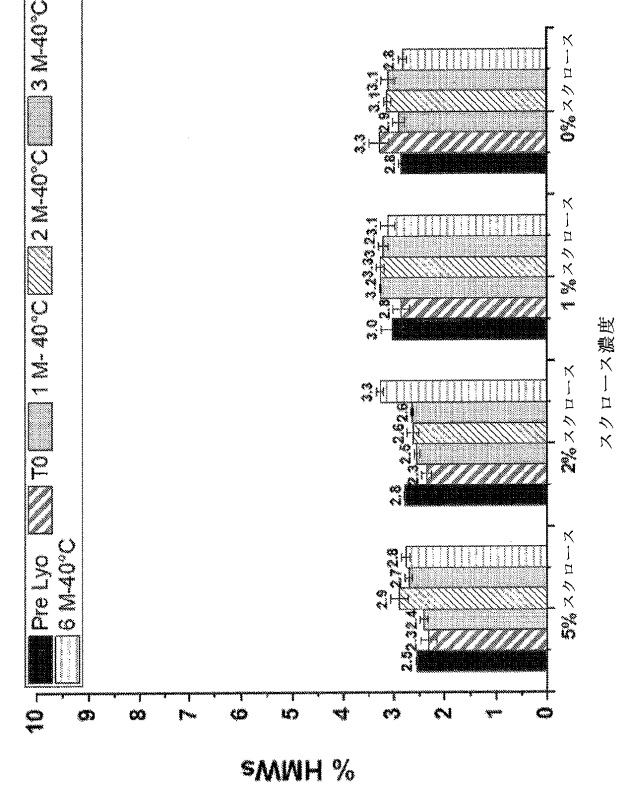
【図 16】



【図 17】



【図 18】



10

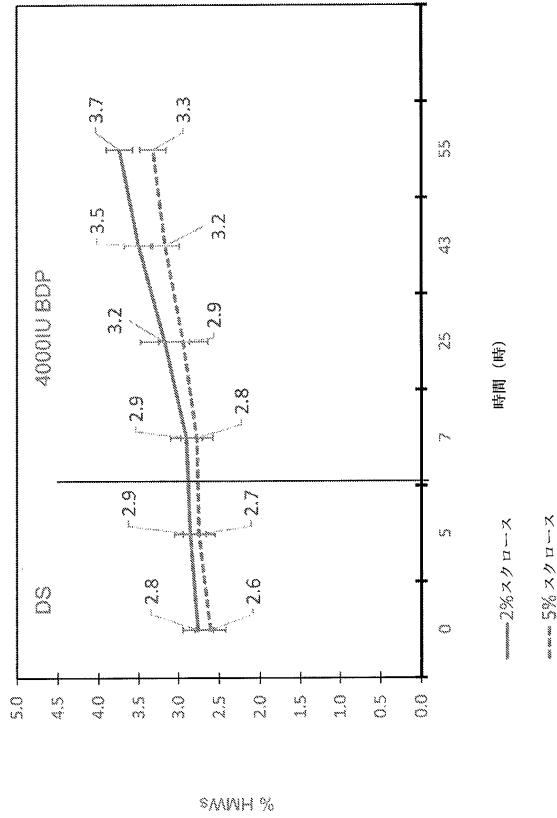
20

30

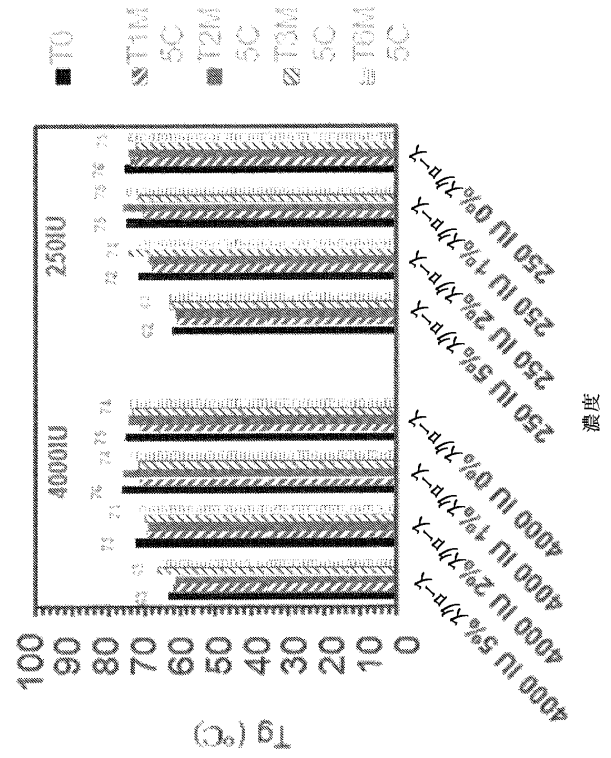
40

50

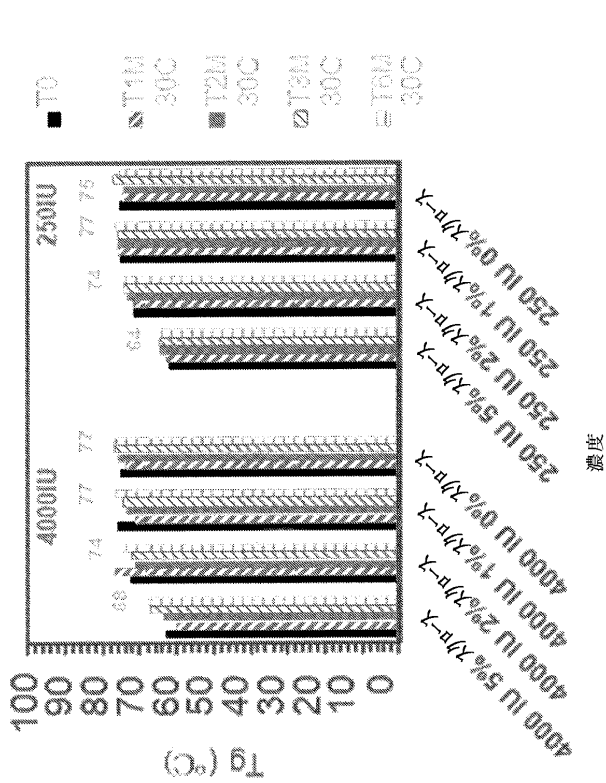
【図 19】



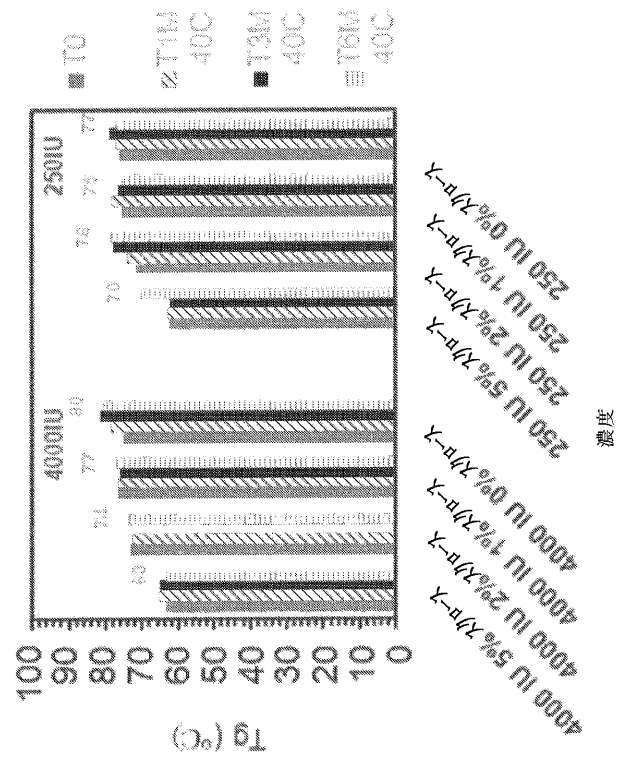
【図 20】



【図 21】



【図 22】



10

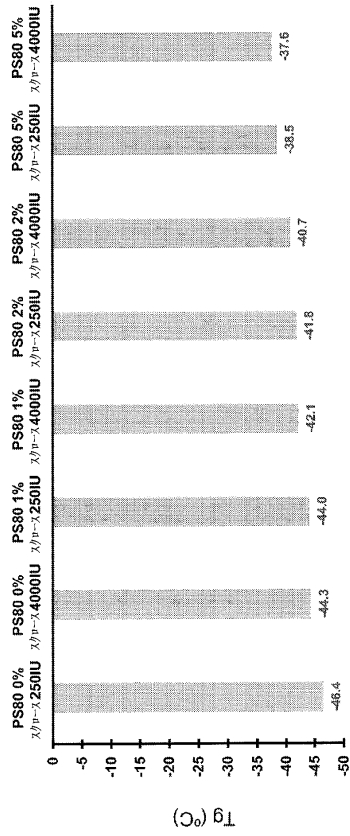
20

30

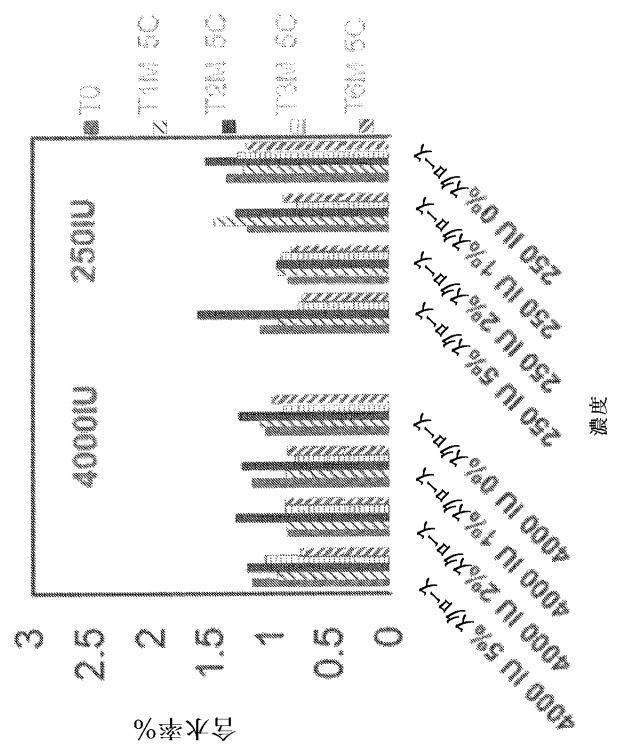
40

50

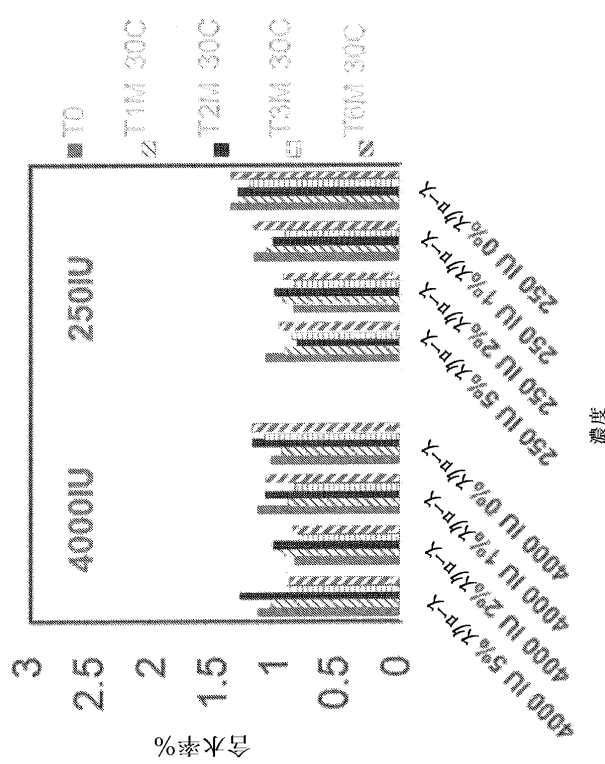
【図 2 3】



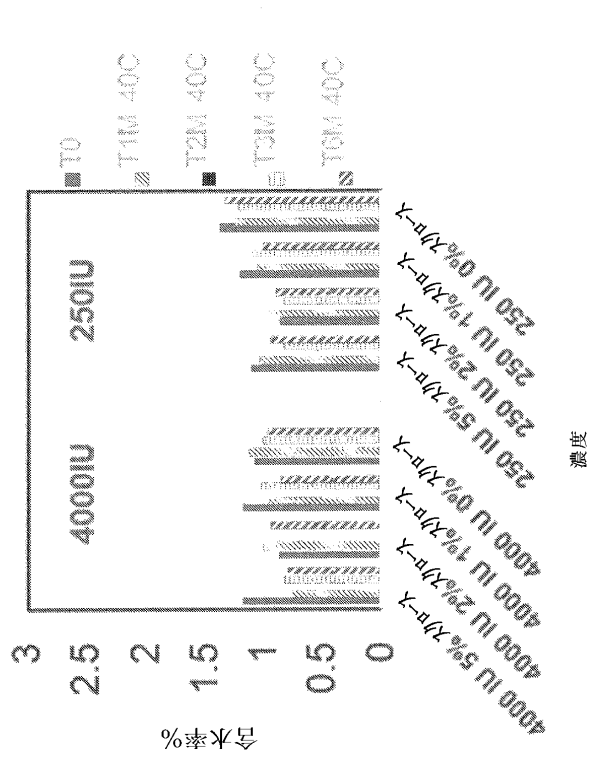
【図 2 4】



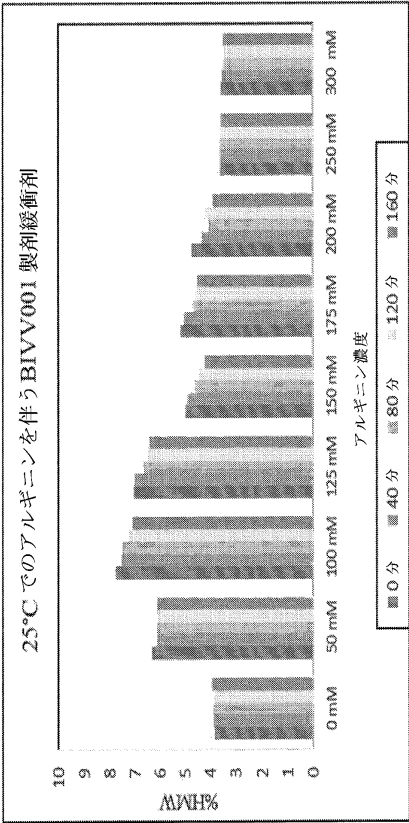
【図 2 5】



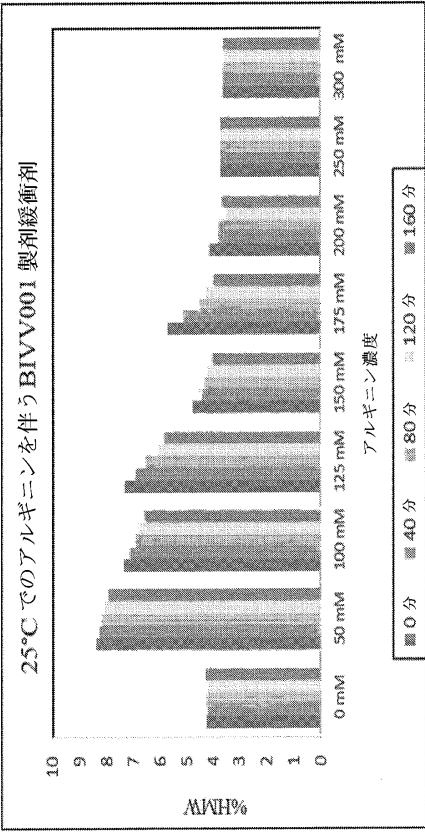
【図 2 6】



【図 2 7】



【図 2 8】



【配列表】

2024522855000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/034747

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/00 A61K38/37 C07K14/755 A61K9/19 A61K47/02 A61K47/18 A61K47/26 A61P7/04	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2019/222682 A1 (BIOERATIV THERAPEUTICS INC [US]) 21 November 2019 (2019-11-21) cited in the application paragraph [0222] paragraph [0304] - paragraph [0317] -----	1-195
Y	US 5 733 873 A (OESTERBERG THOMAS [SE] ET AL) 31 March 1998 (1998-03-31) column 4, line 16 - line 40 ----- -/--	1-195
☒ 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 "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 5 October 2022		Date of mailing of the international search report 13/10/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Palma, Vera

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/034747

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	THOMAS ÖSTERBERG ET AL: "Development of a freeze-dried albumin-free formulation of recombinant factor VIII SQ", PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 14, no. 7, 1997, pages 892-898, XP055330200, New York ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1012199816852 page 894, last paragraph - page 898 -----	1-195
Y	WO 2020/257462 A1 (BIOVERATIV THERAPEUTICS INC [US]) 24 December 2020 (2020-12-24) paragraph [0192] -----	1-195
Y	WO 2021/032646 A1 (OCTAPharma AG [CH]) 25 February 2021 (2021-02-25) page 9 - page 15 page 21, line 25 - line 34 -----	1-195
Y	WO 2010/054238 A1 (BAXTER INT [US]; UNIV CONNECTICUT [US] ET AL.) 14 May 2010 (2010-05-14) paragraph [0076] - paragraph [0089] -----	1-195
A	COSTANTINO ET AL: "Excipients for use in Lyophilized Pharmaceutical Peptide, Protein, and other Bioproducts", 2005, LYOPHILIZATION OF BIOPHARMACEUTICALS,, PAGE(S) 139 - 228, XP008159820, ISBN: 978-0-9711767-6-8 the whole document -----	1-195

International application No.
PCT/US2022/034747

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 13ter.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 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.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:

20

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/034747

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019222682 A1	21-11-2019	AU 2019270184 A1	26-11-2020
		BR 112020022164 A2	02-02-2021
		CA 3099049 A1	21-11-2019
		CN 112512555 A	16-03-2021
		CO 2020014566 A2	10-12-2020
		EP 3793588 A1	24-03-2021
		JP 2021523878 A	09-09-2021
		KR 20210020030 A	23-02-2021
		MA 52630 A	26-05-2021
		SG 11202010767S A	27-11-2020
		TW 202015723 A	01-05-2020
		US 2019375822 A1	12-12-2019
		WO 2019222682 A1	21-11-2019
US 5733873 A	31-03-1998	AT 198277 T	15-01-2001
		AT 316981 T	15-02-2006
		AU 677797 B2	08-05-1997
		CA 2124690 A1	14-04-1994
		CZ 290342 B6	17-07-2002
		DE 69329795 T2	05-07-2001
		DE 69333974 T2	03-08-2006
		DK 0627924 T3	30-04-2001
		EP 0627924 A1	14-12-1994
		EP 1016673 A1	05-07-2000
		EP 1652534 A2	03-05-2006
		ES 2154650 T3	16-04-2001
		FI 942573 A	01-06-1994
		GR 3035472 T3	31-05-2001
		HU 211670 A9	28-12-1995
		HU 220194 B	28-11-2001
		JP 3905921 B2	18-04-2007
		JP H07501560 A	16-02-1995
		KR 100303872 B1	22-11-2001
		NZ 256921 A	28-05-1996
		PT 627924 E	31-05-2001
		SK 65994 A3	08-03-1995
		US 5733873 A	31-03-1998
		US 5919766 A	06-07-1999
		WO 9407510 A1	14-04-1994
WO 2020257462 A1	24-12-2020	AU 2020298233 A1	20-01-2022
		BR 112021025426 A2	21-06-2022
		CA 3144630 A1	24-12-2020
		CN 114007637 A	01-02-2022
		CO 2021016718 A2	17-01-2022
		EP 3986444 A1	27-04-2022
		IL 289086 A	01-02-2022
		JP 2022537200 A	24-08-2022
		KR 20220024628 A	03-03-2022
		TW 202115127 A	16-04-2021
		US 2022233650 A1	28-07-2022
		WO 2020257462 A1	24-12-2020
WO 2021032646 A1	25-02-2021	EP 4013389 A1	22-06-2022
		US 2022305089 A1	29-09-2022
		WO 2021032646 A1	25-02-2021
WO 2010054238 A1	14-05-2010	AU 2009313325 A1	23-06-2011

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/034747

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		BR PI0921429 A2	05-01-2016
		CA 2742328 A1	14-05-2010
		EP 2385825 A1	16-11-2011
		ES 2706296 T3	28-03-2019
		JP 5779780 B2	16-09-2015
		JP 2012508183 A	05-04-2012
		JP 2015098483 A	28-05-2015
		KR 20110086583 A	28-07-2011
		MX 339060 B	09-05-2016
		NZ 593190 A	25-01-2013
		TR 201900207 T4	21-02-2019
		US 2010168018 A1	01-07-2010
		US 2017087218 A1	30-03-2017
		US 2020078447 A1	12-03-2020
		WO 2010054238 A1	14-05-2010

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	38/36 (2006.01)	A 6 1 K	38/36		
A 6 1 K	38/37 (2006.01)	A 6 1 K	38/37		
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	W	
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00		Z N A
C 0 7 K	16/00 (2006.01)	C 0 7 K	16/00		
C 0 7 K	14/755 (2006.01)	C 0 7 K	14/755		
C 0 7 K	14/745 (2006.01)	C 0 7 K	14/745		
(32)優先日 令和3年6月24日(2021.6.24)					
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)					
(31)優先権主張番号 63/231,909					
(32)優先日 令和3年8月11日(2021.8.11)					
(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,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,IQ,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 トリート 4 5 0 . サノフィ . パテント・デパートメント					
(72)発明者 ランドル・モールドイン アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 4 1 . ケンブリッジ . ウォーター・ストリート 4 5 0 . サノフィ . パテント・デパートメント					
(72)発明者 ルブナ・ムザーラック・タジ アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 4 1 . ケンブリッジ . ウォーター・ストリート 4 5 0 . サノフィ . パテント・デパートメント					
(72)発明者 ティモシー・アール・マッコイ アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 4 1 . ケンブリッジ . ウォーター・ストリート 4 5 0 . サノフィ . パテント・デパートメント					
F ターム (参考) 4C076 AA29 AA94 BB13 CC41 DD09 DD23 DD51 DD60 DD67 EE23 EE59 FF63 4C084 AA02 AA03 BA01 BA08 BA22 BA23 BA44 DC10 DC15 MA44 NA03 ZA531 ZA532 4C085 AA35 BB42 DD62 GG02 4H045 AA10 AA11 AA30 BA41 CA40 DA65 DA66 DA75 EA24					