

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5456658号
(P5456658)

(45) 発行日 平成26年4月2日(2014.4.2)

(24) 登録日 平成26年1月17日(2014.1.17)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 39/395	(2006.01)	A 61 K 39/395	F
A 61 K 9/08	(2006.01)	A 61 K 39/395	N
A 61 K 47/18	(2006.01)	A 61 K 9/08	
A 61 K 47/26	(2006.01)	A 61 K 47/18	
A 61 K 47/34	(2006.01)	A 61 K 47/26	

請求項の数 10 (全 136 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-501161 (P2010-501161)
(86) (22) 出願日	平成20年3月25日 (2008.3.25)
(65) 公表番号	特表2010-523493 (P2010-523493A)
(43) 公表日	平成22年7月15日 (2010.7.15)
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/058132
(87) 國際公開番号	W02008/121615
(87) 國際公開日	平成20年10月9日 (2008.10.9)
審査請求日	平成23年3月15日 (2011.3.15)
(31) 優先権主張番号	60/909, 232
(32) 優先日	平成19年3月30日 (2007.3.30)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	60/909, 117
(32) 優先日	平成19年3月30日 (2007.3.30)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	504333972 メディミューン、エルエルシー アメリカ合衆国 20878 メリーラン ド州、ゲイサーズバーグ、ワン メディミ ューン ウェイ
(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(74) 代理人	100122389 弁理士 新井 栄一
(74) 代理人	100111741 弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗体製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトインターフェロン に特異的に結合する抗体又はそのフラグメントを含む、安定な水性製剤であって、前記抗体又はそのフラグメントの濃度が、90mg/ml ~ 250mg/ml であり、前記製剤が20mM ~ 30mMのヒスチジン、4% ~ 15% のトレハロース、及び0.001% ~ 2% のポリソルベート80を含む、前記製剤。

【請求項 2】

前記抗体又はそのフラグメントが、配列番号2の重鎖可変配列を含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項 3】

前記抗体又はそのフラグメントが、配列番号7の軽鎖可変配列を含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項 4】

前記抗体又はそのフラグメントが、配列番号2の重鎖可変配列及び配列番号7の軽鎖可変配列を含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項 5】

前記抗体が、配列番号1の重鎖配列及び配列番号6の軽鎖配列を含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項 6】

炎症性疾患又は障害、自己免疫疾患又は障害、増殖性疾患、感染症、インターフェロン

10

20

ポリペプチドの異常な発現及び/又は活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン受容体又は一つ若しくは複数のそのサブユニットの異常な発現及び/又は活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、或いはそれらの1種又は複数の症状を予防、管理、処置又は改善するための製剤であって、請求項1に記載の抗体製剤の予防又は治療有効量を含む上記製剤。

【請求項7】

疾患又は障害が、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、乾癬、自己免疫性甲状腺炎、関節リウマチ、糸球体腎炎、特発性炎症性筋疾患(IIM)、皮膚筋炎(DM)、多発性筋炎(PM)、移植拒絶反応又は移植片対宿主病、及び封入体筋炎(IBM)から選択される、請求項6に記載の製剤。

10

【請求項8】

請求項1に記載される抗体を含む組成物を調製する方法であって、
(a) 該抗体を10mg/ml～50mg/mlの間に濃縮するステップと、
(b) 前記濃縮抗体に対し、ヒスチジンを含む溶液でダイアフィルトレーションを行うステップと
を含む方法。

【請求項9】

(c) ヒスチジンを含む溶液でダイアフィルトレーションを行った前記抗体を、50mg/ml～250mg/mlの間に濃縮するステップと、
(d) 前記濃縮抗体溶液を、少なくとも1種の賦形剤を含む少なくとも1種の溶液と混合するステップと
を更に含む、請求項8に記載の方法。

20

【請求項10】

配列番号1の重鎖配列及び配列番号6の軽鎖配列を含む、ヒトインターフェロンに特異的に結合する抗体を安定化する方法であって、該抗体をpH5.5～6.5で20mM～30mMのヒスチジン-HCl、4%～15%のトレハロース及び0.001%～2%のポリソルベート80と組み合わせることを含む、上記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

1. 導入

本発明は、ヒトインターフェロンポリペプチドに特異的に結合する抗体又はそのフラグメントの高濃度液体製剤であって、長期の保存中でさえ、安定性、低濃度から検知不能濃度の抗体断片化、低濃度から検知不能濃度の凝集、及び抗体の生物活性の喪失がごく僅かから全くないことを示す製剤に関する。本発明は、ヒトインターフェロンポリペプチドに特異的に結合する抗体又はそのフラグメントの高濃度液体製剤を利用して、インターフェロン媒介疾患又は障害(例えば、それだけに限らないが、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、乾癬、自己免疫性甲状腺炎、関節リウマチ、及び糸球体腎炎、移植拒絶反応、移植片対宿主病)に伴う症状を予防、処置、管理又は改善する方法にも関する。

40

【背景技術】

【0002】

2. 背景

I型インターフェロン(IFN)(IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、IFN- δ)は、抗ウィルス、抗腫瘍及び免疫調節の各作用を有する構造関連サイトカインのファミリーである(Hardy et al. (2001) Blood 97:473; Cutrone and Langer (2001) J. Biol. Chem. 276:17140)。ヒトIFN- α の遺伝子座は、二つのサブファミリーを含む。第一のサブファミリーは、少なくとも14個の非対立遺伝子、及び少なくとも75%の相同性を有する4個の偽遺伝子からなる。II又はオメガ()である第二のサブファミリーは、5個の偽遺伝子、及びIFN- α 遺伝子と70%の相同性を示す1個の機能遺伝子を含有する。IFN- α のサブタイプは、異なる比

50

活性を有するが、同じ生物学的スペクトルを備え (Streuli et al. (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2848) 、同じ細胞受容体を有する (Agnet M. et al. (1983) "Interferon 5" I. Gresser編 p.1-22, Academic Press, London)。

【0003】

数グループの結果から、IFN- α は樹状細胞 (DC) の成熟化又は活性化を増強し得ることが示唆されている (Santini, et al. (2000) J. Exp. Med. 191:1777; Luft et al. (1998) J. Immunol. 161:1947; Luft et al. (2002) Int. Immunol. 14:367; Radvanyi et al. (1999) Scand. J. Immunol. 50:499; Paquette et al. (1998) J. Leukoc. Biol. 64:358)。更に、I型インターフェロンの発現量増加が、多数の自己免疫疾患において記載されてきた (Foulis et al. (1987) Lancet 2:1423; Hooks et al. (1982) Arthritis Rheum. 25:396; Hertzog et al. (1988) Clin. Immunol. Immunopathol. 48:192; Hopkins and Meager (1988) Clin. Exp. Immunol. 73:88; Arvin and Miller (1984) Arthritis Rheum. 27:582)。これに関して最も研究されている例は、IFN- α 濃度の上昇と全て関連している、インスリン依存性糖尿病 (IDDM) (上記のFoulis (1987))、全身性エリテマトーデス (SLE) (上記のHooks (1982); Blanco et al. (2001) Science 294:1540; Ytterberg and Schnitzer (1982) Arthritis Rheum. 25:401; Batteux et al. (1999) Eur. Cytokine Netw. 10:509)、及び自己免疫性甲状腺炎 (Prummel and Laurberg (2003) Thyroid 13:547; Mazziotti et al. (2002) J. Endocrinol. Invest. 25:624; You et al. (1999) Clin. Med. J. 112:61; Koh et al. (1997) Thyroid 7:891) と、IFN- α がより重要な役割を演じ得る関節リウマチ (RA) (上記のHertzog (1988), Hopkins and Meager (1988), Arvin and Miller (1984)) である。

【0004】

その上、インターフェロンの投与は、乾癬、自己免疫性甲状腺炎及び多発性硬化症の患者において基礎疾患を悪化させ、自己免疫疾患の前歴がない患者においてSLE様症候群を誘発すると報告されている。インターフェロンは、正常マウスにおいて糸球体腎炎を誘発し、NZB/Wマウスの自発性自己免疫疾患の発症を促進することも示されている。更に、IFN- α 療法は、一部の症例では、発熱及び神經障害を含む望ましくない副作用を起こすことも示されている。したがって、IFN- α 活性の阻害が患者に有益となり得る病的状態があり、IFN- α 活性の阻害に有効な治療剤 (例えば、抗インターフェロン抗体製剤) に対する必要性が存在する。

【0005】

現在では、多くの抗体が凍結乾燥製剤として提供されている。抗体の凍結乾燥製剤には、長い凍結乾燥工程及びその結果としての高い製造コストを含め、幾つもの制約がある。それに加え、凍結乾燥製剤は、患者に投与する前に、医療従事者により無菌的に正確に用時溶解しなければならない。用時溶解ステップ自体には、ある決まった特定の手順が必要であり、例えば、(1) 滅菌希釀液を、凍結乾燥抗体を含んだバイアルへ緩やかに無菌的に添加し、発泡を避けるために、そのバイアルを非常に穏やかに30秒間回転させねばならず、(2) 用時溶解抗体は、溶液が清澄化するまで、最少20分間室温で放置することが必要になることもあり、(3) 用時溶解製剤は、用時溶解から6時間以内に投与しなければならない。このような用時溶解手順は面倒であり、用時溶解後の時間制限は、患者に製剤を投与する際に大きな不便を起こし、用時溶解が適切でない場合、又は用時溶解用量が6時間以内に使用されないので、廃棄しなければならない場合、相当な無駄を生む恐れがある。

【0006】

したがって、投与前に製剤を用時溶解する必要がないように、用時溶解後の凍結乾燥製剤と同等又はそれより高い濃度における、抗体、特に抗ヒトインターフェロン抗体の液体製剤に対する必要性が存在する。これによって、医療従事者が、遙かに素早く、容易に患者に抗体を投与することが可能になる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

10

20

30

40

50

従来の液体抗体製剤は、保存寿命が短く、保存中に化学的及び物理的不安定性のために抗体の生物活性を失う恐れがある。化学的不安定性は、脱アミド化、ラセミ化、加水分解、酸化、脱離又はジスルフィド交換で起こることがあり、物理的不安定性は、抗体の変性、凝集、沈澱又は吸着で起こることがある。とりわけ、凝集、脱アミド化及び酸化は、抗体劣化の最も普遍的な原因であることが知られている (Wang et al., 1988, J. of Parenteral Science & Technology 42(Suppl):S4-S26; Cleland et al., 1993, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 10(4):307-377)。したがって、抗体の安定な液体製剤、特に、安定な液体の抗ヒトインターフェロン 抗体に対する必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

10

【0008】

3. 概要

本発明は、ヒトインターフェロン に特異的に結合する抗体又はそのフラグメントを含む、無菌の安定な水性製剤に関する。

【0009】

本発明は、抗ヒトインターフェロン 抗体又はそのフラグメントを安定化する方法を提供する。

【0010】

本発明は、更に、ヒトインターフェロン に特異的に結合する抗体又はそのフラグメントを含む、無菌の安定な水性製剤を作製する方法に関する。

20

【0011】

本発明は、炎症性疾患又は障害、自己免疫疾患又は障害、増殖性疾患、感染症、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/又は活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体又は一つ若しくは複数のそのサブユニットの異常な発現及び/又は活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、或いはそれらの1種又は複数の症状を予防、管理、処置又は改善する方法であって、それを必要とする被験体に、抗ヒトインターフェロン 抗体製剤の予防又は治療有効量を投与することを含む方法も包含する。

【0012】

30

3.1. 定義

対象とする抗原（例えば、インターフェロン ポリペプチド）に特異的に結合する抗体及び/又は抗体フラグメントの全ての製剤は、本明細書において、「本発明の製剤」、「本発明の液体製剤」、「本発明の安定な高濃度液体製剤」、「本発明の抗体液体製剤」又は「本発明の抗体製剤」と総称する。

【0013】

用語「インターフェロン」及び「IFN」は、互換的に使用され、インターフェロン 遺伝子座の機能遺伝子がコードし、IFN 1 (GenBank アクセッション番号NP_076918、又はGenBank アクセッション番号NM_024013がコードするタンパク質)と75%以上の配列同一性を有するIFN タンパク質を指すことを意図している。IFN サブタイプの例には、IFN 1、2a、2b、4、5、6、7、8、10、13、14、16、17及び 21が挙げられる。用語「インターフェロン」は、各種のIFN サブタイプの組換え形態、並びに白血球IFN、リンパ芽球様細胞IFNなどのIFN タンパク質を含む天然調製物を包含することを意図している。用語IFN は、例えばIFN 単独を包含することを意図していないが、IFN 、IFN の両方を含む組成物は、用語IFN により包含される。

40

【0014】

本明細書で使用する場合の用語「IFN 受容体」は、リガンドのIFN に対する受容体である分子のIFN 受容体ファミリーのメンバーを指すことを意図している。IFN 受容体の例は、IFN 受容体1 (GenBank アクセッション番号NM_000629及びNP_000620) 並びにIFN 受容体2 (GenBank アクセッション番号NM_207585及びNP_997468) である。

【0015】

50

本明細書で使用する場合、用語「被験体」は、ヒト又は非ヒトの任意の動物を含む。用語「非ヒト動物」には、全ての脊椎動物、例えば、それだけに限らないが、非ヒト靈長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類、爬虫類などの哺乳類及び非哺乳類が含まれる。

【0016】

本明細書で使用する場合の用語「抗体」は、抗体全体及び任意の抗原結合フラグメント（即ち、「抗原結合部分」）、又はそれらの一本鎖を包含する。「抗体」とは、ジスルフィド結合で相互に接続された、少なくとも2本の重（H）鎖及び2本の軽（L）鎖を含む糖タンパク質、又はその抗原結合部分を指す。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書では V_H と略称）及び重鎖定常領域からなる。重鎖定常領域は、三つのドメイン C_{H1} 、 C_{H2} 及び C_{H3} からなる。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書では V_L と略称）及び軽鎖定常領域からなる。軽鎖定常領域は、一つのドメイン C_L からなる。 V_H 及び V_L 領域は、相補性決定領域（CDR）と称する超可変性の領域と、その間に散在するフレームワーク領域（FR）と称する、より保存性の高い領域とに更に細分される。各 V_H 及び V_L は、アミノ末端からカルボキシ末端へ以下の順:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4に配置された3個のCDR及び4個のFRで構成される。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫系の各種細胞（例えば、それだけに限らないが、エフェクター細胞）及び古典的補体系の第一成分（C1q）を含む、宿主の組織又は因子に対する免疫グロブリンの結合を媒介し得る。抗体は、それだけに限らないが、ヒト、サル、ブタ、ウマ、ウサギ、イヌ、ネコ、マウスを含む任意の哺乳類に由来し得る。用語「抗体」とは、モノクローナル抗体、多重特異性抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ化抗体、キメラ抗体、一本鎖Fv（scFv）、一本鎖抗体、單一ドメイン抗体、Fabフラグメント、F(ab')フラグメント、ジスルフィド連結Fvs（sdFv）、並びに抗イディオタイプ（抗Id）抗体（例えば、それだけに限らないが、本発明の抗体に対する抗Id抗体を含む）、細胞内抗体、及び前記抗体いずれかのエピトープ結合フラグメントを指す。免疫グロブリン分子は、任意のタイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及びIgY）、クラス（例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁及びIgA₂）又はサブクラスでもよい。

【0017】

本明細書で使用する場合の抗体の用語「抗原結合部分」（又は単に「抗体部分」）とは、抗原（例えば、IFN）に特異的に結合する能力を保持している、抗体の一つ又は複数のフラグメントを指す。抗体の抗原結合機能は、全長抗体のフラグメントにより発揮することができる事が示されている。抗体の用語「抗原結合部」内に包含される結合フラグメントの例には、それだけに限らないが、(i) Fabフラグメントで、 V_L 、 V_H 、 C_L 及び C_{H1} ドメインからなる一価フラグメント、(ii) F(ab')2フラグメントで、ヒンジ領域においてジスルフィド架橋で連結された2個のFabフラグメントを含む二価フラグメント、(iii) V_H 及び C_{H1} ドメインからなるFdフラグメント、(iv) 抗体の单一アームの V_L 及び V_H ドメインからなるFvフラグメント、(v) V_H ドメインからなるdAbフラグメント（Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546）、並びに(vi) 单離された相補性決定領域（CDR）が含まれる。更に、Fvフラグメントの2つのドメイン V_L 及び V_H は、別々の遺伝子によりコードされているが、両者は、組換え法を用いて、 V_L 及び V_H 領域が対をなして一価分子を形成するタンパク質一本鎖として作製されることを可能にする合成リンクマーにより、繋ぎ合わせることができる（一本鎖Fv（scFv）としても知られており、例えば、Bird et al. (1988) Science 242:423-426及びHuston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883を参照されたい）。このような一本鎖抗体も、抗体の用語「抗原結合部」内に包含することを意図している。こうした抗体フラグメントは、当業者に公知の従来技法を用いて得られ、該フラグメントは、完全な抗体同様に有用性についてスクリーニングされる。

【0018】

本明細書で使用する場合の用語「モノクローナル抗体」又は「モノクローナル抗体組成物」とは、单一の分子組成の抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体組成物は、单一の結合特異性及び特定のエピトープに対する親和性を示す。

10

20

30

40

50

【0019】

用語「ヒト抗体」は、本明細書で使用する場合、フレームワーク、CDRの両領域がヒト生殖細胞系の免疫グロブリン配列に由来する、可変領域を有する抗体を含むことを意図している。更に、該抗体が定常領域を含有する場合、定常領域もヒト生殖細胞系の免疫グロブリン配列に由来する。本発明のヒト抗体は、ヒト生殖細胞系の免疫グロブリン配列がコードしないアミノ酸残基を含み得る（例えば、それだけに限らないが、インビトロでのランダム若しくは部位特異的変異誘発、又はインビボでの体細胞変異で導入される変異）。しかし、用語「ヒト抗体」は、本明細書で使用する場合、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖細胞系に由来するCDR配列が、ヒトフレームワーク配列にグラフトされている抗体を含むことは意図していない。

10

【0020】

用語「ヒトモノクローナル抗体」とは、フレームワーク、CDRの両領域がヒト生殖細胞系の免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する、単一の結合特異性を示す抗体を指す。一実施形態では、ヒトモノクローナル抗体は、非ヒトトランスジェニック動物、例えば、それだけに限らないが、トランスジェニックマウスから得られ、ヒト重鎖導入遺伝子及び軽鎖導入遺伝子を含んだゲノムを有するB細胞を含み、その細胞が不死化細胞と融合しているハイブリドーマにより産生される。

【0021】

用語「組換えヒト抗体」は、本明細書で使用する場合、組換え手段により調製、発現、創製又は単離される全てのヒト抗体であって、(a)ヒト免疫グロブリン遺伝子について遺伝子導入若しくは染色体組換え(transchromosomal)されている動物（例えば、それだけに限らないがマウス）、又はそれから調製したハイブリドーマから単離された抗体（以下で更に説明される）、(b)ヒト抗体を発現するように形質転換された宿主細胞、例えば、それだけに限らないが、トランスフェクトーマ(transfectoma)から単離された抗体、(c)ヒト抗体組換えコンビナトリアルライブラリーから単離された抗体、及び(d)ヒト免疫グロブリン遺伝子配列の他のDNA配列へのスプライシングを伴う他の任意の手段により、調製、発現、創製又は単離された抗体、などを含む。このような組換えヒト抗体は、フレームワーク及びCDR領域がヒト生殖細胞系の免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する。しかし、ある種の実施形態では、このような組換えヒト抗体は、インビトロの変異誘発（又は、ヒトIg配列についてトランスジェニックな動物を使用した場合、インビボの体細胞変異誘発）に供することができ、したがって組換え抗体のV_H及びV_L領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖細胞系のV_H及びV_L配列に由来し、関係しているが、インビボでのヒト抗体生殖細胞系レパートリー内には自然に存在しないこともある配列である。

20

【0022】

用語「イソタイプ」とは、抗体の重鎖又は軽鎖定常領域の分類を指す。抗体の定常ドメインは、抗原への結合には関与しないが、多様なエフェクター機能を示す。重鎖定常領域のアミノ酸配列に応じて、所与のヒト抗体又は免疫グロブリンは、五つの主要な免疫グロブリンクラス:IgA、IgD、IgE、IgG及びIgMの一つに割り付けることができる。これらのクラスの幾つかは、更にサブクラス（イソタイプ）、例えば、IgG1（1）、IgG2（2）、IgG3（3）及びIgG4（4）、並びにIgA1及びIgA2に分割し得る。異なる免疫グロブリンクラスに対応する重鎖定常領域は、各々、γ、δ、ε及びμと呼ばれる。異なる免疫グロブリンクラスの構造及び三次元立体配置は、周知である。ヒト軽鎖定常領域は、二つの主要なクラス及びに分類し得る。

30

【0023】

「エピトープ」は、当技術分野で良く理解されている用語であり、抗体への特異的結合を示す任意の化学的部分を意味する。「抗原」は、エピトープを含有し、したがって抗体にやはり特異的に結合する部分又は分子である。

40

【0024】

本明細書に記載の処置（複数可）に使用するエピトープに対する抗体の「親和性」は、当技術分野で良く理解されている用語であり、抗体のエピトープに対する結合の程度又は

50

強度を意味する。親和性は、それだけに限らないが、平衡解離定数（KD又はKd）、見掛け平衡解離定数（KD'又はKd'）、及びIC50（競合アッセイで50%阻害を起こすのに必要な量）を含む、当技術分野で公知の幾つかの方法で測定及び/又は表現し得る。本発明のために、親和性は、エピトープに結合する抗体の所与の集団に対する平均親和性であると理解される。1mL当たりのIgGのmg又はmg/mLによって本明細書で報告されるKD'の値は、血漿も使用できるが、血清1mL当たりのIgのmgを示す。抗体親和性は、本明細書に記載の処置法の投与基準、又は本明細書に記載の処置法に対する選択基準として使用する場合、抗体親和性は、処置の前及び/又は間に測定することができ、得られたその値は、ヒト患者が処置に適当な候補者であるか否かを評価する際に、臨床医により使用することができる。

10

【0025】

本明細書で使用する場合、用語「アビディティ」は、抗体が抗原に結合する総合的結合強度（即ち、両方の抗体アーム）の尺度である。抗体アビディティは、当技術分野で公知の任意の手段、それだけに限らないが、Gray et al., J. Virol. Meth., 44:11-24. (1993)に記載の間接的蛍光抗体の修飾などを用いて、抗原過剰における抗原-抗体結合の解離を測定することにより、決定することができる。

【0026】

本明細書で使用する場合、「特異的結合」とは、所定の抗原に対する抗体の結合を指す。通常、抗体は、 $10^{-8}M$ 以下の解離定数（ K_D ）で結合するが、所定の抗原に対して、所定の抗原又は関連性密接な抗原以外の非特異抗原（例えば、それだけに限らないが、BSA、カゼイン）に対する結合の K_D に比べ、1/2以下である K_D で結合する。語句「抗原を認識する抗体」及び「抗原に特異的な抗体」は、本明細書では用語「抗原に特異的に結合する抗体」と互換的に使用される。

20

【0027】

用語「免疫応答」とは、例えば、リンパ球、抗原提示細胞、食細胞、顆粒球、及び前記細胞又は肝臓が産生する可溶性高分子（抗体、サイトカイン及び補体を含む）の作用であって、侵入病原体、病原体に感染した細胞若しくは組織、癌細胞、又は自己免疫若しくは病的炎症の場合は、ヒトの正常な細胞若しくは組織を、選択的に損傷し、破壊し、又はヒトの身体から消滅させる作用を指す。

【0028】

30

本明細書で使用する場合、IFN サブタイプの「生物活性を阻害する」抗体は、例えば、米国特許出願公開2007/0014724A1に記載されるような、Daudi細胞増殖アッセイなどの機能的アッセイを用いて、その抗体の非存在下での活性レベルと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、又は少なくとも約80%、当該サブタイプの活性を阻害する抗体を指すことを意図している。或いは、IFN サブタイプの「生物活性を阻害する」抗体は、200nM未満、100nM未満、50nM未満、及び10nM未満のEC₅₀で、当該サブタイプの活性を阻害する抗体を指すことができる。

【0029】

本明細書で使用する場合の用語「抗体半減期」とは、投与後における抗体分子の平均存在時間の尺度である、抗体の薬物動態的性質を意味する。抗体半減期は、患者の体内から、或いはその特定の区画から、例えば、血清若しくは血漿中で測定した場合、即ち、循環半減期、又は他の組織で測定した場合に、既知量の免疫グロブリンの50%が消失するのに要する時間として表現することができる。半減期は、免疫グロブリン毎に、又は免疫グロブリンのクラス毎に変化し得る。一般に、抗体半減期の増加は、投与した抗体に対する循環における平均滞留時間（MRT）の増加を起こす。

40

【0030】

本明細書で使用する場合の用語「賦形剤」とは、薬物のための希釈剤、媒体、保存剤、結合剤又は安定剤として一般に使用され、タンパク質安定性の増加、タンパク質溶解性の増加、及び粘度の減少などの有益な物理的性質を製剤に付与する不活性物質を指す。賦形

50

剤の例には、それだけに限らないが、タンパク質（例えば、それだけに限らないが血清アルブミン）、アミノ酸（例えば、それだけに限らないが、アスパラギン酸、グルタミン酸、リシン、アルギニン、グリシン）、界面活性剤（例えば、それだけに限らないが、SDS、Tween 20、Tween 80、ポリソルベート及び非イオン界面活性剤）、糖類（例えば、それだけに限らないが、グルコース、スクロース、マルトース及びトレハロース）、ポリオール（例えば、それだけに限らないが、マンニトール及びソルビトール）、脂肪酸、並びにリン脂質（例えば、それだけに限らないが、アルキルスルホネート及びカプリレート）が挙げられる。賦形剤に関する追加の情報については、その全体が本明細書に組み込まれる Remington's Pharmaceutical Sciences (by Joseph P. Remington, 18th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA) を参照されたい。

10

【0031】

本明細書で使用する場合の語句「医薬として許容可能な」とは、動物、より特定すればヒトにおいて使用するために、連邦若しくは州政府の規制機関により認可されている、又は米国薬局方、欧州薬局方、若しくは一般に認知されている他の薬局方に掲載されていることを意味する。

【0032】

対象とする抗原（例えば、インターフェロン ポリペプチド）に特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントを含む）を含んだ液体製剤に関して、本明細書で使用する場合の用語「安定性」及び「安定な」とは、製造、調製、輸送及び保存の所与の条件下における凝集、分解又は断片化に対する製剤中の抗体（その抗体フラグメントを含む）の耐性を指す。本発明の「安定な」製剤は、製造、調製、輸送及び保存の所与の条件下で生物活性を保持する。前記抗体（その抗体フラグメントを含む）の安定性は、HPSEC、静的光散乱 (SLS)、フーリエ変換赤外分光 (FTIR)、円二色性 (CD)、尿素折畳み解除法、トリプトファンの固有蛍光、示差走査熱量測定、及び/又はANS結合法で測定した場合、基準製剤と比較した凝集、分解又は断片化の程度により評価することができる。例えば、基準製剤は、8%トレハロース及び0.02%ポリソルベート80を含有するヒスチジン、pH6.0～6.5中の抗体（その抗体フラグメントを含む）（例えば、それだけに限らないが、13H5、13H7又は7H9）10mg/mlからなる、-70℃で凍結した基準標準製剤で、HPSECにより单一のモノマーピーク（面積比 97%）を常に示すものでもよい。抗体（その抗体フラグメントを含む）を含んだ製剤の総合的安定性は、例えば、ELISA及び放射免疫アッセイを含めた各種の免疫アッセイにより、単離した抗原分子を用いて評価することができる。

20

【0033】

本明細書で使用する場合の語句「低濃度から検知不能濃度の凝集」とは、高速サイズ排除クロマトグラフィー (HPSEC) 法又は静的光散乱 (SLS) 法で測定した場合、タンパク質重量で約5%以下、約4%以下、約3%以下、約2%以下、約1%以下及び約0.5%以下の凝集量を含有する試料を指す。

30

【0034】

本明細書で使用する場合の用語「低濃度から検知不能濃度の断片化」とは、例えば、HPSECで測定した場合の單一ピーク中、又は還元キャピラリーゲル電気泳動 (rCGE) による2本のピーク（例えば、重鎖及び軽鎖）（又は、サブユニットが存在する場合は多数ピークとして）中に、全タンパク質の約80%以上、約85%以上、約90%以上、約95%以上、約98%以上、又は約99%以上を含有し、非分解抗体又はその非分解フラグメントを表し、各々に全タンパク質の約5%超、約4%超、約3%超、約2%超、約1%超、又は約0.5%超を有する個々のピークを他に含有していない試料を指す。本明細書で使用する場合の用語「還元キャピラリーゲル電気泳動」とは、抗体中のジスルフィド結合の還元に十分な還元条件下におけるキャピラリーゲル電気泳動を指す。

40

【0035】

本明細書で使用する場合、用語「障害」及び「疾患」は、健康で罹患していない被験体とは異なる被験体における状態を指すために、互換的に使用される。特に、用語「自己免疫疾患」は、被験体自身の細胞、組織及び/又は器官に対する免疫反応が起こす細胞、組

50

織及び/又は器官の傷害を特徴とする、被験体における状態を指すために、用語「自己免疫障害」と互換的に使用される。用語「炎症性疾患」は、炎症、例えば、それだけに限らないが慢性炎症を特徴とする被験体における状態を指すために、用語「炎症性障害」と互換的に使用される。自己免疫障害は、炎症を伴うことも、伴わないこともある。その上、炎症は、自己免疫障害で起こることも、起こらないこともある。ある種の状態は、複数の障害の特徴を有することがある。例えば、ある種の状態は、自己免疫障害、炎症性障害の両方と特徴付けられることもある。

【0036】

用語「治療」("therapies"及び"therapy")とは、疾患又は障害の予防、処置及び/又は管理に使用できる任意の手順(複数可)、方法(複数可)及び/又は作用剤(複数可)を指すことができる。10

【0037】

用語「処置する(こと)」("treat"、"treating"又は"treatment of") (又は、文法上等価な用語)とは、被験体の状態の重篤度が、低減され、又は少なくとも部分的に改良若しくは改善され、並びに/或いは、少なくとも一つの臨床症状の何らかの軽減、緩和又は減少が実現され、並びに/或いは、症状の進行の阻害若しくは遅延、及び/又は疾患若しくは病気の発症の予防若しくは遅延が起こることを意味する。したがって、用語「処置する(こと)」("treat"、"treating"又は"treatment of") (又は、文法上等価な用語)とは、予防、治療双方の処置計画を指す。

【0038】

本明細書で使用する場合、用語「管理する(こと)」("manage"、"managing"又は"management")とは、疾患の治癒をもたらさない治療(例えば、予防剤又は治療剤)から、被験体が引き出す有益な効果を指す。ある種の実施形態では、被験体は、疾患の進行又は悪化を防止するように疾患を「管理」するために、1種又は複数の治療(例えば、1種又は複数の予防剤又は治療剤)を施される。20

【0039】

本明細書で使用する場合、用語「予防する(こと)」("prevent"、"preventing"又は"prevention")とは、治療(例えば、予防剤若しくは治療剤)の施し又は併用治療(例えば、予防剤若しくは治療剤の組合せ)の施しでもたらされる、被験体における疾患若しくは障害の発現若しくは発症の抑制、又は疾患若しくは障害の1種若しくは複数の症状の再発、発症若しくは発現の防止を指す。30

【0040】

本明細書で使用する場合、用語「予防剤」("prophylactic agent"及び"prophylactic agents")とは、疾患又は障害の発症、再発若しくは発現の防止に使用できる任意の作用剤(複数可)を指す。ある種の実施形態では、用語「予防剤」とは、インターフェロンポリペプチドに特異的に結合する抗体を指す。他のある種の実施形態では、用語「予防剤」とは、インターフェロン ポリペプチドに特異的に結合する抗体以外の作用剤を指す。ある種の実施形態では、予防剤は、疾患又は障害の発症、発現、進行及び/又は重篤度の防止又は妨げに有用であることが知られている、又はそのために使用されてきた、若しくは現在使用中である作用剤である。40

【0041】

本明細書で使用する場合、用語「免疫調節剤」、及び、それだけに限らないが、免疫調節剤、免疫調節因子又は免疫調節薬を含むその異形語は、宿主の免疫系を調節する作用剤を指す。特定の実施形態では、免疫調節剤は、被験体の免疫応答の一様相を変化させる作用剤である。ある種の実施形態では、免疫調節剤は、被験体の免疫系を阻害又は低下させる作用剤である(即ち、免疫抑制剤)。他のある種の実施形態では、免疫調節剤は、被験体の免疫系を活性化又は増強する作用剤である(即ち、免疫刺激剤)。本発明によれば、本発明の併用療法に使用される免疫調節剤は、本発明の抗体を含まない。免疫調節剤には、それだけに限らないが、小分子、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、核酸(例えば、それだけに限らないが、DNA及びRNA又クレオチドであり、その中には、それだけに限ら50

ないが、アンチセンスヌクレオチド配列、三重ヘリックス、RNAi、及び生物活性を有するタンパク質、ポリペプチド又はペプチドをコードするヌクレオチド配列が含まれる)、抗体、合成又は天然無機分子、模倣剤、及び合成又は天然有機分子が挙げられる。

【0042】

本明細書で使用する場合、特定の結果を実現するために「十分な量」("sufficient amount"又は"amount sufficient to")とは、治療効果(即ち、治療有効量の投与による)の場合もある所望の効果を生じるために有効である、本発明の抗体又は組成物の量を指す。

【0043】

本明細書で使用する場合の「治療有効」量は、被験体に何らかの改善又は有益性をもたらす量である。別の言い方をすれば、「治療有効」量は、少なくとも一つの臨床症状の何らかの軽減、緩和及び/又は減少をもたらす量である。本発明の方法で処置できる障害に伴う臨床症状は、当業者に周知である。更に、当業者であれば、治療効果が、被験体に何らかの有益性をもたらす限り、完全である必要も治癒的である必要もないことは理解されよう。

【0044】

本発明の抗IFN 抗体の「治療有効用量」は、少なくとも1種の疾患症状の重篤度減少、疾患無症期の頻度及び期間の増加、又は罹患による機能障害若しくは身体障害の防止をもたらす。例えば、全身性エリテマトーデス(SLE)の場合、治療有効用量は、SLEに伴う、例えば疼痛又は疲労などの少なくとも1種の身体症状の更なる悪化を防止する。治療有効用量は、疾患の初兆又は予兆が存在する際に望み得るようなSLE発症の防止又は遅延も起こす。同様に、それにはSLEに伴う慢性的進行の遅延も含まれる。SLEの診断に利用される臨床検査には、化学検査(IFN 濃度の測定を含む)、血液検査、血清検査及び放射線検査が含まれる。したがって、特定の処置が、SLEを処置するための治療有効用量であるか否かを判定するために、前記項目のいずれかをモニターする任意の臨床的又は生化学的アッセイを使用し得る。当業者であれば、被験体のサイズ、被験体の症状の重篤度、及び選択した特定の組成物又は投与経路などの要因に基づいて、そのような量を決定することができよう。

【0045】

本明細書で使用する場合、用語「非応答性の」及び「不応性の」は、疾患又は障害に対して現在利用可能な治療(例えば、予防剤又は治療剤)で処置される患者について述べている。このような患者は、恐らく、重症で持続的活動性の疾患に罹り、その障害に伴う症状を改善するために、追加の治療を必要とする。

【0046】

濃度、量、細胞数、パーセント及び他の数値は、本明細書では範囲形式で提示し得る。このような範囲形式は、単に便宜及び簡潔性のために使用しており、範囲の限界として明示した数値を含むだけでなく、その範囲内に包含される全ての個々の数値又は部分範囲も、各々の数値及び部分範囲が明示されているかのように含むと、柔軟に解釈すべきであることも理解されたい。

【0047】

本発明の代表的な実施形態を例示するために、本明細書に図面を提示する。

【0048】

4. 図面の簡単な説明

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図1】25mMヒスチジン、8%トレハロース、0.02%ポリソルベート20、pH6.0中で100g/Lの13H5を作製するために使用される、製剤製造方法を示すフローチャートである。

【図2】40における13H5製剤(100mg/ml、製剤E)の安定性を示す図である。該製剤は、異なる製造方法を用いて同一細胞系から生成した抗体を含有する。様々な時点にSECで決定した製剤の凝集体含有率(%)が、プロットされている。

10

20

30

40

50

【図3】5 における13H5製剤(100mg/ml、製剤E)の安定性を示す図である。該製剤は、異なる製造方法を用いて同一細胞系から生成した抗体を含有する。様々な時点にSECで決定した製剤の凝集体含有率(%)が、プロットされている。

【図4】40 における13H5製剤(100mg/ml)の安定性を示す図である。グラフは、様々な時点にSECで決定した製剤の凝集体含有率(%)を表示している。

【図5】40 における13H5製剤の安定性の濃度依存性を示す図である。グラフは、様々な時点にSECで決定した製剤の凝集体含有率(%)を表示している。

【図6】40 における13H5製剤(100mg/ml)の安定性のpH依存性を示す図である。グラフは、様々な時点にSECで決定した製剤の凝集体含有率(%)を表示している。

【図7】13H5(製剤A、100mg/ml)の安定性が、抗体X(MabX)に非常に類似しており、抗体Y(MabY)より高いことを示す図である。様々な時点にSECで決定した製剤の凝集体含有率(%)が、グラフ中に表示されている。
10

【図8】5 における13H5製剤の安定性を示す図である。様々な時点にSECで決定した製剤の凝集体含有率(%)が、グラフ中に表示されている。

【図9】5 における13H5、抗体Y(MabY)及び抗体X(MabX)各製剤の安定性を示す図である。様々な時間間隔でSECで決定した製剤の凝集体含有率(%)が、グラフ中に表示されている。

【図10】40 の製剤における13H5の安定性を示す図である。経時的な抗体分解が、RF-HPLCによる分解生成物の全濃度(断片率(%))を測定することによって確認されている。抗体Y(MabY)について得られた結果が、参考のために図中に含まれている。
20

【図11】5 の製剤E及びBにおける13H5(100mg/ml)の安定性を示す図である。経時的な抗体分解が、RF-HPLCによる分解生成物の全濃度(断片率(%))を測定することによって確認されている。抗体Y(MabY)について得られた結果が、参考のために図中に含まれている。

【図12】pH6.0、40 における13H5(100mg/ml)製剤の安定性を示す図である。経時的な抗体分解が、各種抗体製剤のMono Qイオン交換クロマトグラフィーカラムによる溶出プロファイルを決定することにより、モニターされている。完全抗体のピーク以前に溶出したタンパク質の比率(%)が、グラフ中に表示されている。

【図13】5 における13H5(100mg/ml)製剤の安定性を示す図である。経時的な抗体分解が、各種抗体製剤のMono Qイオン交換クロマトグラフィーカラムによる溶出プロファイルを決定することにより、モニターされている。完全抗体のピーク以前に溶出したタンパク質の比率(%)が、プロットされている。抗体Z(MabZ)について得られた結果が、参考のために図中に含まれている。
30

【図14】13H5(100mg/ml)製剤の安定性を示す図である。各種製剤の視覚的外観が、裸眼により判定されている。各製剤は、5 で、9ヶ月間保存された。

【図15】40 における13H5製剤、各々125mg/ml、150mg/ml、175mg/ml及び200mg/mlの安定性を示す図である。様々な時点にSECで決定した製剤の凝集体含有率(%)が、グラフ中に表示されている。

【図16】5 における13H5製剤、各々125mg/ml、150mg/ml、175mg/ml及び200mg/mlの安定性を示す図である。様々な時点にSECで決定した製剤の凝集体含有率(%)が、グラフ中に表示されている。
40

【図17】40 における13H5製剤、各々125mg/ml、150mg/ml、175mg/ml及び200mg/mlの安定性を示す図である。経時的な抗体分解が、各種抗体製剤のMono Qイオン交換クロマトグラフィーカラムによる溶出プロファイルを決定することにより、モニターされている。完全抗体のピーク以前に溶出したタンパク質の比率(%)が、グラフ中に表示されている。

【図18】5 における13H5製剤、各々125mg/ml、150mg/ml、175mg/ml及び200mg/mlの安定性を示す図である。経時的な抗体分解が、各種抗体製剤のMono Qイオン交換クロマトグラフィーカラムによる溶出プロファイルを決定することにより、モニターされている。完全抗体のピーク以前に溶出したタンパク質の比率(%)が、グラフ中に表示されている。

【発明を実施するための形態】
50

【 0 0 5 0 】

本発明は、ヒトイインターフェロン ポリペプチドに特異的に結合する抗体又はそのフラグメントの安定な高濃度液体製剤に関する。ある種の実施形態では、抗インターフェロン抗体又はそのフラグメントの安定な高濃度液体製剤は、ヒト被験体への非経口投与に適している。特定の実施形態では、本発明の安定な高濃度液体製剤は、ヒト被験体への皮下投与に適している。

【 0 0 5 1 】**5.1. 抗体製剤**

特定の実施形態では、本発明は、インターフェロン ポリペプチドに特異的に結合する抗体の安定な液体製剤であって、低濃度から検知不能濃度の抗体の凝集及び/又は断片化を示し、製造、調製、輸送及び長期保存の間に、生物活性の喪失がごく僅かから全くない製剤を包含する。本発明は、インターフェロン ポリペプチドに特異的に結合し、インビボ半減期が増加した抗体の安定な液体製剤であって、低濃度から検知不能濃度の抗体の凝集及び/又は断片化を示し、抗体の生物活性の喪失がごく僅かから全くないことを示す製剤も包含する。

10

【 0 0 5 2 】

一実施形態では、本発明の液体製剤は水性製剤である。特定の実施形態では、本発明の液体製剤は、水性担体が蒸留水である水性製剤である。

【 0 0 5 3 】

一実施形態では、本発明の製剤は無菌である。

20

【 0 0 5 4 】

一実施形態では、本発明の製剤は均一である。

【 0 0 5 5 】

一実施形態では、本発明の製剤は等張である。

【 0 0 5 6 】

本発明は、13H5、13H7及び7H9抗ヒトイインターフェロン 抗体の安定な高濃度液体製剤を提供する（米国特許出願公開2007/0014724A1参照）。

【 0 0 5 7 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗体又はそのフラグメントを含み、前記抗体又はそのフラグメントが、配列番号2のアミノ酸配列を有するVHドメイン及び配列番号7のアミノ酸配列を有するVLドメインを含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗体を含み、前記抗体が、配列番号1のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号6のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、13H7抗体又はそのフラグメントを含み、前記抗体又はそのフラグメントが、配列番号11のアミノ酸配列を有するVHドメイン及び配列番号15のアミノ酸配列を有するVLドメインを含む。更なる実施形態では、本発明の製剤は、7H9抗体又はそのフラグメントを含み、前記抗体又はそのフラグメントが、配列番号19のアミノ酸配列を有するVHドメイン及び配列番号23のアミノ酸配列を有するVLドメインを含む。

30

【 0 0 5 8 】

本発明は、対象とする単一抗体（その抗体フラグメントを含む）、例えば、インターフェロン ポリペプチドに特異的に結合する抗体を含んだ、安定な液体製剤を包含する。本発明は、対象とする2種以上の抗体（それらの抗体フラグメントを含む）、例えば、インターフェロン ポリペプチド（複数可）に特異的に結合する抗体を含んだ、安定な液体製剤も包含する。特定の実施形態では、本発明の安定な液体製剤は、インターフェロン ポリペプチドに特異的に結合する13H5、13H7若しくは7H9又はそのフラグメントを含む。別の実施形態では、本発明の安定な液体製剤は、インターフェロン ポリペプチドに特異的に結合する2種以上の抗体（それらの抗体フラグメントを含む）を含んでおり、該抗体（それらの抗体フラグメントを含む）の1種は、13H5、13H7若しくは7H9又はその抗原結合フラグメントである。

40

【 0 0 5 9 】

50

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを、少なくとも約1mg/ml、少なくとも約5mg/ml、少なくとも約10mg/ml、少なくとも約20mg/ml、少なくとも約30mg/ml、少なくとも約40mg/ml、少なくとも約50mg/ml、少なくとも約60mg/ml、少なくとも約70mg/ml、少なくとも約80mg/ml、少なくとも約90mg/ml、少なくとも約100mg/ml、少なくとも約110mg/ml、少なくとも約120mg/ml、少なくとも約130mg/ml、少なくとも約140mg/ml、少なくとも約150mg/ml、少なくとも約160mg/ml、少なくとも約170mg/ml、少なくとも約180mg/ml、少なくとも約190mg/ml、少なくとも約200mg/ml、少なくとも約250mg/ml、又は少なくとも約300mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを少なくとも約100mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを少なくとも約125mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを少なくとも約150mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを少なくとも約175mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを約1mg/ml～約25mg/mlの間、約1mg/ml～約200mg/mlの間、約25mg/ml～約200mg/mlの間、約50mg/ml～約200mg/mlの間、約75mg/ml～約200mg/mlの間、約100mg/ml～約200mg/mlの間、約125mg/ml～約200mg/mlの間、約150mg/ml～約200mg/mlの間、約25mg/ml～約150mg/mlの間、約50mg/ml～約150mg/mlの間、約75mg/ml～約150mg/mlの間、約100mg/ml～約150mg/mlの間、約125mg/ml～約150mg/mlの間、約25mg/ml～約125mg/mlの間、約50mg/ml～約125mg/mlの間、約75mg/ml～約125mg/mlの間、約100mg/ml～約125mg/mlの間、約25mg/ml～約100mg/mlの間、約50mg/ml～約100mg/mlの間、約75mg/ml～約100mg/mlの間、又は約25mg/ml～約50mg/mlの間で含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを約90mg/ml～約110mg/mlの間で含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを約100mg/ml～約210mg/mlの間で含む。更なる実施形態では、本明細書に記載の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを、約20mg/ml、約30mg/ml、約40mg/ml、約50mg/ml、約60mg/ml、約70mg/ml、約80mg/ml、約90mg/ml、約100mg/ml、約110mg/ml、約120mg/ml、約130mg/ml、約140mg/ml、約150mg/ml、約160mg/ml、約170mg/ml、約180mg/ml、約190mg/ml、約200mg/ml、約250mg/ml、又は約300mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを約100mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを約125mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを約150mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを約175mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを約200mg/ml含む。

【 0 0 6 0 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを、少なくとも1mg/ml、少なくとも5mg/ml、少なくとも10mg/ml、少なくとも20mg/ml、少なくとも30mg/ml、少なくとも40mg/ml、少なくとも50mg/ml、少なくとも60mg/ml、少なくとも70mg/ml、少なくとも80mg/ml、少なくとも90mg/ml、少なくとも100mg/ml、少なくとも110mg/ml、少なくとも120mg/ml、少なくとも130mg/ml、少なくとも140mg/ml、少なくとも150mg/ml、少なくとも160mg/ml、少なくとも170mg/ml、少なくとも180mg/ml、少なくとも190mg/ml、少なくとも200mg/ml、少なくとも250mg/ml、又は少なくとも300mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを、少なくとも約100mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを、少なくとも約125mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを、少なくとも約150mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを、少なくとも約175mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを、少なくとも約200mg/ml含む。

を少なくとも約175mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを少なくとも約200mg/ml含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを1mg/ml～25mg/mlの間、1mg/ml～200mg/mlの間、25mg/ml～200mg/mlの間、50mg/ml～200mg/mlの間、75mg/ml～200mg/mlの間、100mg/ml～200mg/mlの間、125mg/ml～200mg/mlの間、150mg/ml～200mg/mlの間、25mg/ml～150mg/mlの間、50mg/ml～150mg/mlの間、75mg/ml～150mg/mlの間、100mg/ml～150mg/mlの間、125mg/ml～150mg/mlの間、25mg/ml～125mg/mlの間、50mg/ml～125mg/mlの間、75mg/ml～125mg/mlの間、100mg/ml～125mg/mlの間、25mg/ml～100mg/mlの間、50mg/ml～100mg/mlの間、75mg/ml～100mg/mlの間、25mg/ml～75mg/mlの間、50mg/ml～75mg/mlの間、又は25mg/ml～50mg/mlの間で含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを90mg/ml～110mg/mlの間で含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを100mg/ml～210mg/mlの間で含む。更なる実施形態では、本明細書に記載の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを、20mg/ml、30mg/ml、40mg/ml、50mg/ml、60mg/ml、70mg/ml、80mg/ml、90mg/ml、100mg/ml、110mg/ml、120mg/ml、130mg/ml、140mg/ml、150mg/ml、160mg/ml、170mg/ml、180mg/ml、190mg/ml、200mg/ml、250mg/ml、又は300mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを100mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを125mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを150mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを175mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントを200mg/ml含む。
。

【 0 0 6 1 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を、少なくとも約20mg/ml、少なくとも約30mg/ml、少なくとも約40mg/ml、少なくとも約50mg/ml、少なくとも約60mg/ml、少なくとも約70mg/ml、少なくとも約80mg/ml、少なくとも約90mg/ml、少なくとも約100mg/ml、少なくとも約110mg/ml、少なくとも約120mg/ml、少なくとも約130mg/ml、少なくとも約140mg/ml、少なくとも約150mg/ml、少なくとも約160mg/ml、少なくとも約170mg/ml、少なくとも約180mg/ml、少なくとも約190mg/ml、少なくとも約200mg/ml、少なくとも約250mg/ml、又は少なくとも約300mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を少なくとも約100mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を少なくとも約125mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を少なくとも約150mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を少なくとも約175mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を少なくとも約200mg/ml含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を、約25mg/ml～約200mg/mlの間、約50mg/ml～約200mg/mlの間、約75mg/ml～約200mg/mlの間、約100mg/ml～約200mg/mlの間、約125mg/ml～約200mg/mlの間、約150mg/ml～約200mg/mlの間、約25mg/ml～約150mg/mlの間、約50mg/ml～約150mg/mlの間、約75mg/ml～約150mg/mlの間、約100mg/ml～約150mg/mlの間、約125mg/ml～約150mg/mlの間、約50mg/ml～約125mg/mlの間、約25mg/ml～約100mg/mlの間、約50mg/ml～約100mg/mlの間、約75mg/ml～約100mg/mlの間、約25mg/ml～約75mg/mlの間、約50mg/ml～約75mg/mlの間、又は約25mg/ml～約50mg/mlの間で含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を約90mg/ml～約110mg/mlの間で含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を約100mg/ml～約210mg/mlの間で含む。更なる実施形態では、本明細書に記載の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を、約20mg/ml、約30mg/ml、約40mg/ml、約50mg/ml、約60mg/ml、約70mg/ml、約80mg/ml、約90mg/ml、約100mg/ml、約110mg/ml、約120mg/ml、約130mg/ml、約140mg/ml、約150mg/ml、約160mg/ml
。

ml、約170mg/ml、約180mg/ml、約190mg/ml、約200mg/ml、約250mg/ml、又は約300mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を約100mg/ml含む。

【 0 0 6 2 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を、少なくとも20mg/ml、少なくとも30mg/ml、少なくとも40mg/ml、少なくとも50mg/ml、少なくとも60mg/ml、少なくとも70mg/ml、少なくとも80mg/ml、少なくとも90mg/ml、少なくとも100mg/ml、少なくとも110mg/ml、少なくとも120mg/ml、少なくとも130mg/ml、少なくとも140mg/ml、少なくとも150mg/ml、少なくとも160mg/ml、少なくとも170mg/ml、少なくとも180mg/ml、少なくとも190mg/ml、少なくとも200mg/ml、少なくとも250mg/ml、又は少なくとも300mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を少なくとも100mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を少なくとも125mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を少なくとも150mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を少なくとも175mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を少なくとも200mg/ml含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を、25mg/ml～200mg/mlの間、50mg/ml～200mg/mlの間、75mg/ml～200mg/mlの間、100mg/ml～200mg/mlの間、125mg/ml～200mg/mlの間、150mg/ml～200mg/mlの間、25mg/ml～150mg/mlの間、50mg/ml～150mg/mlの間、75mg/ml～150mg/mlの間、100mg/ml～150mg/mlの間、125mg/ml～150mg/mlの間、25mg/ml～125mg/mlの間、50mg/ml～125mg/mlの間、75mg/ml～125mg/mlの間、100mg/ml～125mg/mlの間、25mg/ml～100mg/mlの間、50mg/ml～100mg/mlの間、75mg/ml～100mg/mlの間、25mg/ml～75mg/mlの間、50mg/ml～75mg/mlの間、又は25mg/ml～50mg/mlの間で含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を90mg/ml～110mg/mlの間で含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を100mg/ml～210mg/mlの間で含む。更なる実施形態では、本明細書に記載の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を、20mg/ml、30mg/ml、40mg/ml、50mg/ml、60mg/ml、70mg/ml、80mg/ml、90mg/ml、100mg/ml、110mg/ml、120mg/ml、130mg/ml、140mg/ml、150mg/ml、160mg/ml、170mg/ml、180mg/ml、190mg/ml、200mg/ml、250mg/ml、又は300mg/ml含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を100mg/ml含む。

【 0 0 6 3 】

場合により、本発明の製剤は、一般的な賦形剤及び/又は添加剤として、緩衝剤、糖類、塩及び界面活性剤などを更に含み得る。追加又は代替として、本発明の製剤は、一般的な賦形剤及び/又は添加剤として、それだけに限らないが、可溶化剤、希釈剤、結合剤、安定剤、塩、親油性溶媒、アミノ酸、キレート剤、保存剤などを更に含み得る。

【 0 0 6 4 】

ある種の実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジン、クエン酸塩、リン酸塩、グリシン及び酢酸塩からなる群より選択される。他の実施形態では、糖賦形剤は、トレハロース、スクロース、マンニトール、マルトース及びラフィノースからなる群より選択される。更に他の実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート80、及びPluronic F68からなる群より選択される。更に他の実施形態では、塩は、NaCl、KCl、MgCl₂及びCaCl₂からなる群より選択される。

【 0 0 6 5 】

場合により、本発明の製剤は、他の一般的な補助成分として、それだけに限らないが、適切な賦形剤、ポリオール、可溶化剤、希釈剤、結合剤、安定剤、親油性溶媒、キレート剤、保存剤などを更に含み得る。

【 0 0 6 6 】

本発明の製剤は、pH制御を改良するために、緩衝剤又はpH調節剤を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、約3.0～約9.0の間、約4.0～約8.0の間、約5.0～約8.0の間、約5.0～約7.0の間、約5.0～約6.5の間、約5.5～約8.0の間、約5.5～約7.0の間、又は約5.5～約

6.5の間のpHを有する。更なる実施形態では、本発明の製剤は、約3.0、約3.5、約4.0、約4.5、約5.0、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6.0、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7.0、約7.5、約8.0、約8.5、又は約9.0のpHを有する。特定の実施形態では、本発明の製剤は約6.0のpHを有する。

【0067】

本発明の製剤は、pH制御を改良するために、緩衝剤又はpH調節剤を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、3.0～9.0の間、4.0～8.0の間、5.0～8.0の間、5.0～7.0の間、5.0～6.5の間、5.5～8.0の間、5.5～7.0の間、又は5.5～6.5の間のpHを有する。更なる実施形態では、本発明の製剤は、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.5、8.0、8.5、又は9.0のpHを有する。特定の実施形態では、本発明の製剤は6.0のpHを有する。10

【0068】

製剤のpHは、一般に、製剤に使用する特定の抗体（その抗体フラグメントを含む）の等電点（例えば、それだけに限らないが、13H5、13H7又は7H9の等電点）と等しくする必要はなく、約4.0～約8.0の範囲、又は約5.5～約6.5の範囲とし得る。

【0069】

製剤のpHは、一般に、製剤に使用する特定の抗体（その抗体フラグメントを含む）の等電点（例えば、それだけに限らないが、13H5、13H7又は7H9の等電点）と等しくする必要はなく、4.0～8.0の範囲、又は5.5～6.5の範囲とし得る。20

【0070】

通常、緩衝剤は、有機又は無機の酸又は塩基から調製される塩である。代表的な緩衝剤には、それだけに限らないが、クエン酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、コハク酸、酢酸若しくはフタル酸の塩などの有機酸塩、Trisのトロメタミン塩酸塩、又はリン酸緩衝剤が挙げられる。それに加え、アミノ酸成分も緩衝能において機能することができる。本発明の製剤において緩衝剤として利用し得る代表的なアミノ酸成分には、それだけに限らないが、グリシン及びヒスチジンが挙げられる。ある種の実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジン、クエン酸塩、リン酸塩、グリシン及び酢酸塩からなる群より選択される。特定の実施形態では、緩衝剤はヒスチジンである。別の特定の実施形態では、緩衝剤はクエン酸塩である。緩衝剤の純度は、少なくとも98%、又は少なくとも99%、又は少なくとも99.5%にすべきである。本明細書で使用する場合、ヒスチジンに関する用語「純度」とは、当技術分野で理解されている、例えば、The Merck Index, 13th ed., O'Neill et al. (Merck & Co., 2001) に記載されているようなヒスチジンの化学純度を指す。30

【0071】

緩衝剤は、所望のイオン強度及び必要な緩衝能に応じて、約1mM～約200mMの間、又はその中の任意の範囲若しくは値にある濃度で通常使用し得る。非経口製剤に用いられる従来の緩衝剤の通常濃度は、Pharmaceutical Dosage Form: Parenteral Medications, Volume 1, 2nd Edition, Chapter 5, p. 194, De Luca and Boylan, "Formulation of Small Volume Parenterals", Table 5: Commonly used additives in Parenteral Productsに見出すことができる。一実施形態では、緩衝剤は、約1mM、又は約5mM、又は約10mM、又は約15mM、又は約20mM、又は約25mM、又は約30mM、又は約35mM、又は約40mM、又は約45mM、又は約50mM、又は約60mM、又は約70mM、又は約80mM、又は約90mM、又は約100mMの濃度である。一実施形態では、緩衝剤は、1mM、又は5mM、又は10mM、又は15mM、又は20mM、又は25mM、又は30mM、又は35mM、又は40mM、又は45mM、又は50mM、又は60mM、又は70mM、又は80mM、又は90mM、又は100mMの濃度である。特定の実施形態では、緩衝剤は、約10mM～約50mMの間の濃度である。別の特定の実施形態では、緩衝剤は、10mM～50mMの間の濃度である。40

【0072】

緩衝剤は、所望のイオン強度及び必要な緩衝能に応じて、1mM～200mMの間、又はその中の任意の範囲若しくは値にある濃度で通常使用し得る。非経口製剤に用いられる従来の緩衝剤の通常濃度は、Pharmaceutical Dosage Form: Parenteral Medications, Volume 1,50

2nd Edition, Chapter 5, p. 194, De Luca and Boylan, "Formulation of Small Volume Parenterals", Table 5: Commonly used additives in Parenteral Productsに見出すことができる。一実施形態では、緩衝剤は、1mM、又は5mM、又は10mM、又は15mM、又は20mM、又は25mM、又は30mM、又は35mM、又は40mM、又は45mM、又は50mM、又は60mM、又は70mM、又は80mM、又は90mM、又は100mMの濃度である。一実施形態では、緩衝剤は、1mM、又は5mM、又は10mM、又は15mM、又は20mM、又は25mM、又は30mM、又は35mM、又は40mM、又は45mM、又は50mM、又は60mM、又は70mM、又は80mM、又は90mM、又は100mMの濃度である。特定の実施形態では、緩衝剤は、10mM～50mMの間の濃度である。別の特定の実施形態では、緩衝剤は、10mM～50mMの間の濃度である。

【0073】

10

ある種の実施形態では、本発明の製剤は緩衝剤を含む。一実施形態では、前記緩衝剤は、ヒスチジン、クエン酸塩、リン酸塩、グリシン及び酢酸塩からなる群より選択される。特定の実施形態では、本発明の製剤は緩衝剤としてヒスチジンを含む。更なる実施形態では、本発明の製剤はクエン酸塩緩衝剤を含む。

【0074】

一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも約1mM、少なくとも約5mM、少なくとも約10mM、少なくとも約20mM、少なくとも約30mM、少なくとも約40mM、少なくとも約50mM、少なくとも約75mM、少なくとも約100mM、少なくとも約150mM、又は少なくとも約200mMのヒスチジンを含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、約1mM～約200mMの間、約1mM～約150mMの間、約1mM～約100mMの間、約1mM～約75mMの間、約10mM～約200mMの間、約10mM～約150mMの間、約10mM～約100mMの間、約10mM～約75mMの間、約10mM～約50mMの間、約10mM～約40mMの間、約10mM～約30mMの間、約20mM～約75mMの間、約20mM～約50mMの間、約20mM～約40mMの間、又は約20mM～約30mMの間のヒスチジンを含む。本発明の更なる実施形態では、約1mM、約5mM、約10mM、約20mM、約25mM、約30mM、約35mM、約40mM、約45mM、約50mM、約60mM、約70mM、約80mM、約90mM、約100mM、約150mM、又は約200mMのヒスチジンを含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は約25mMのヒスチジンを含む。

20

【0075】

30

一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも1mM、少なくとも5mM、少なくとも10mM、少なくとも20mM、少なくとも30mM、少なくとも40mM、少なくとも50mM、少なくとも75mM、少なくとも100mM、少なくとも150mM、又は少なくとも200mMのヒスチジンを含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、1mM～200mMの間、1mM～150mMの間、1mM～100mMの間、1mM～75mMの間、10mM～200mMの間、10mM～150mMの間、10mM～100mMの間、10mM～75mMの間、10mM～50mMの間、10mM～40mMの間、10mM～30mMの間、20mM～75mMの間、20mM～50mMの間、20mM～40mMの間、又は20mM～30mMの間のヒスチジンを含む。本発明の更なる実施形態では、1mM、5mM、10mM、20mM、25mM、30mM、35mM、40mM、45mM、50mM、60mM、70mM、80mM、90mM、100mM、150mM、又は200mMのヒスチジンを含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、25mMのヒスチジンを含む。

【0076】

40

一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも約1mM、少なくとも約5mM、少なくとも約10mM、少なくとも約20mM、少なくとも約30mM、少なくとも約40mM、少なくとも約50mM、少なくとも約75mM、少なくとも約100mM、少なくとも約150mM、又は少なくとも約200mMのクエン酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、約1mM～約200mMの間、約1mM～約150mMの間、約1mM～約100mMの間、約1mM～約75mMの間、約10mM～約200mMの間、約10mM～約150mMの間、約10mM～約100mMの間、約10mM～約75mMの間、約10mM～約50mMの間、約10mM～約40mMの間、約10mM～約30mMの間、約20mM～約75mMの間、約20mM～約50mMの間、約20mM～約40mMの間、又は約20mM～約30mMの間のクエン酸塩緩衝剤を含む。本発明の更なる実施形態では、約1mM、約5mM、約10mM、約20mM、約25mM、約30mM、約35mM、約40mM、約45mM、約50mM、約60mM、約70mM、約80mM、約90mM、約100mM、約150mM、又は約200mMのクエン酸塩緩衝剤を含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は約20mMのクエン酸塩緩衝剤を含む。

50

【0077】

一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも1mM、少なくとも5mM、少なくとも10mM、少なくとも20mM、少なくとも30mM、少なくとも40mM、少なくとも50mM、少なくとも75mM、少なくとも100mM、少なくとも150mM、又は少なくとも200mMのクエン酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、1mM～200mMの間、1mM～150mMの間、1mM～100mMの間、1mM～75mMの間、10mM～200mMの間、10mM～150mMの間、10mM～100mMの間、10mM～75mMの間、10mM～50mMの間、10mM～40mMの間、10mM～30mMの間、20mM～75mMの間、20mM～50mMの間、20mM～40mMの間、又は20mM～30mMの間のクエン酸塩緩衝剤を含む。本発明の更なる実施形態では、1mM、5mM、10mM、20mM、25mM、30mM、35mM、40mM、45mM、50mM、60mM、70mM、80mM、90mM、100mM、150mM、又は200mMのクエン酸塩緩衝剤を含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、20mMのクエン酸塩緩衝剤を含む。10

【0078】

ある種の実施形態では、本発明の製剤は炭水化物の賦形剤を含む。炭水化物賦形剤は、例えば、増粘剤、安定剤、增量剤、可溶化剤及び/又は類似の作用剤として作用することができます。炭水化物賦形剤は、一般に、重量又は容量で約1%から約99%の間で存在する。一実施形態では、炭水化物賦形剤は、約0.1%から約20%の間で存在する。別の実施形態では、炭水化物賦形剤は、約0.1%から約15%の間で存在する。特定の実施形態では、炭水化物賦形剤は、約0.1%から約5%の間、又は約1%から約20%の間、又は約5%から約15%の間、又は約8%から約10%の間、又は約10%～約15%の間、又は約15%～約20%の間で存在する。別の特定の実施形態では、炭水化物賦形剤は、0.1%から20%の間、又は5%から15%の間、又は8%から10%の間、又は10%～15%の間、又は15%～20%の間で存在する。更に別の特定の実施形態では、炭水化物賦形剤は、約0.1%から約5%の間で存在する。更に別の特定の実施形態では、炭水化物賦形剤は、約5%から約10%の間で存在する。更に別の特定の実施形態では、炭水化物賦形剤は、約15%から約20%の間で存在する。更に別の特定の実施形態では、炭水化物賦形剤は、1%で、又は1.5%で、又は2%で、又は2.5%で、又は3%で、又は4%で、又は5%で、又は10%で、又は15%で、又は20%で存在する。20

【0079】

ある種の実施形態では、本発明の製剤は炭水化物の賦形剤を含む。炭水化物賦形剤は、例えば、増粘剤、安定剤、增量剤、可溶化剤及び/又は類似の作用剤として作用することができます。炭水化物賦形剤は、一般に、重量又は容量で1%から99%の間で存在する。一実施形態では、炭水化物賦形剤は、0.1%から20%の間で存在する。別の実施形態では、炭水化物賦形剤は、0.1%から15%の間で存在する。特定の実施形態では、炭水化物賦形剤は、0.1%から5%の間、又は1%から20%の間、又は5%から15%の間、又は8%から10%の間、又は10%～15%の間、又は15%～20%の間で存在する。別の特定の実施形態では、炭水化物賦形剤は、0.1%から20%の間、又は5%から15%の間、又は8%から10%の間、又は10%～15%の間、又は15%～20%の間で存在する。更に別の特定の実施形態では、炭水化物賦形剤は、0.1%から5%の間で存在する。更に別の特定の実施形態では、炭水化物賦形剤は、5%から10%の間で存在する。更に別の特定の実施形態では、炭水化物賦形剤は、15%から20%の間で存在する。更に別の特定の実施形態では、炭水化物賦形剤は、1%で、又は1.5%で、又は2%で、又は2.5%で、又は3%で、又は4%で、又は5%で、又は10%で、又は15%で、又は20%で存在する。30

【0080】

本発明の製剤における使用に適した炭水化物賦形剤には、例えば、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、D-マンノース、ソルボースなどの单糖類、ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオースなどの二糖類、ラフィノース、メレジトース、マルトデキストリン、デキストラン、澱粉などの多糖類、及びマンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトールソルビトール(グルシトール)などのアルジトールが挙げられる。一実施形態では、本発明に使用する炭水化物賦形剤は、スクロース、トレハロース、ラクトース、マンニトール及びラフィノースからなる群より選ぶ。40

択される。特定の実施形態では、炭水化物賦形剤はトレハロースである。別の特定の実施形態では、炭水化物賦形剤はマンニトールである。更に別の特定の実施形態では、炭水化物賦形剤はスクロースである。更に別の特定の実施形態では、炭水化物賦形剤はラフィノースである。炭水化物賦形剤の純度は、少なくとも98%、又は少なくとも99%、又は少なくとも99.5%にすべきである。

【0081】

一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約4%、少なくとも約8%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、又は少なくとも約40%のトレハロースを含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、約1%～約40%の間、約1%～約30%の間、約1%～約20%の間、約2%～約40%の間、約2%～約30%の間、約2%～約20%の間、約4%～約40%の間、約4%～約30%の間、又は約4%～約20%の間のトレハロースを含む。更なる実施形態では、本発明の製剤は、約1%、約2%、約4%、約8%、約20%、約30%、又は約40%のトレハロースを含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は約8%のトレハロースを含む。10

【0082】

一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、又は少なくとも約40%のスクロースを含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、約1%～約40%の間、約1%～約30%の間、約1%～約20%の間、約2%～約40%の間、約2%～約30%の間、約2%～約20%の間、約4%～約40%の間、約4%～約30%の間、又は約4%～約20%の間のトレハロースを含む。更なる実施形態では、本発明の製剤は、約1%、約2%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約20%、約30%、又は約40%のスクロースを含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、約5%のスクロースを含む。20

【0083】

一実施形態では、本発明の製剤は、ポリオールを含む。更なる実施形態では、本発明の製剤は、マンニトールを含む。一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも約0.1%、少なくとも約0.25%、少なくとも約0.5%、少なくとも約1%、少なくとも約1.5%、少なくとも約3%、少なくとも約6%、少なくとも約10%、又は少なくとも約20%のマンニトールを含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、約0.1%～約20%の間、約0.1%～約10%の間、約0.1%～約6%の間、約0.1%～約3%の間、約0.25%～約20%の間、約0.25%～約10%の間、約0.25%～約6%の間、約0.25%～約3%の間、約0.5%～約20%の間、約0.5%～約10%の間、約0.5%～約6%の間、約0.5%～約3%の間、約1%～約20%の間、約1%～約10%の間、約1%～約6%の間、又は約1%～約3%の間のマンニトールを含む。更なる実施形態では、本発明の製剤は、約0.1%、約0.25%、約0.5%、約1%、約1.5%、約3%、約6%、約10%、又は約20%のマンニトールを含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、約1.5%のマンニトールを含む。30

【0084】

一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも4%、少なくとも8%、少なくとも20%、少なくとも30%、又は約40%のトレハロースを含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、1%～40%の間、1%～30%の間、1%～20%の間、2%～40%の間、2%～30%の間、2%～20%の間、4%～40%の間、4%～30%の間、又は4%～20%の間のトレハロースを含む。更なる実施形態では、本発明の製剤は、1%、2%、4%、8%、20%、30%、又は40%のトレハロースを含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、8%のトレハロースを含む。40

【0085】

一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、又は約40%のスクロースを含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、1%～40%の間、1%～30%の間、1%～20%の間、2%～40%の間、50

%の間、2%～20%の間、4%～40%の間、4%～30%の間、又は4%～20%の間のトレハロースを含む。更なる実施形態では、本発明の製剤は、1%、2%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、又は40%のスクロースを含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、5%のスクロースを含む。

【0086】

一実施形態では、本発明の製剤は、ポリオールを含む。更なる実施形態では、本発明の製剤は、マンニトールを含む。一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも0.1%、少なくとも0.25%、少なくとも0.5%、少なくとも1%、少なくとも1.5%、少なくとも3%、少なくとも6%、少なくとも10%、又は約20%のマンニトールを含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、0.1%～20%の間、0.1%～10%の間、0.1%～6%の間、0.1%～3%の間、0.25%～20%の間、0.25%～10%の間、0.25%～6%の間、0.25%～3%の間、0.5%～20%の間、0.5%～10%の間、0.5%～6%の間、0.5%～3%の間、1%～20%の間、1%～10%の間、1%～6%の間、又は1%～3%の間のマンニトールを含む。更なる実施形態では、本発明の製剤は、0.1%、0.25%、0.5%、約1%、1.5%、3%、6%、10%、又は20%のマンニトールを含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、1.5%のマンニトールを含む。
10

【0087】

一実施形態では、本発明の製剤は賦形剤を含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、糖、塩、界面活性剤、アミノ酸、ポリオール、キレート剤、乳化剤及び保存剤からなる群より選択される、少なくとも1種の賦形剤を含む。一実施形態では、本発明の製剤は塩を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、NaCl、KCl、CaCl₂及びMgCl₂からなる群より選択される塩を含む。特定の実施形態では、本発明の製剤はNaClを含む。
20

【0088】

一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも約10mM、少なくとも約25mM、少なくとも約50mM、少なくとも約75mM、少なくとも約100mM、少なくとも約125mM、少なくとも約150mM、少なくとも約175mM、少なくとも約200mM、又は少なくとも約300mMの塩化ナトリウムを含む。更なる実施形態では、本明細書に記載の製剤は、約10mM～約300mMの間、約10mM～約200mMの間、約10mM～約175mMの間、約10mM～約150mMの間、約25mM～約300mMの間、約25mM～約200mMの間、約25mM～約175mMの間、約25mM～約150mMの間、約50mM～約300mMの間、約50mM～約200mMの間、約50mM～約175mMの間、約50mM～約150mMの間、約75mM～約300mMの間、約75mM～約200mMの間、約75mM～約175mMの間、約75mM～約150mMの間、約100mM～約300mMの間、約100mM～約200mMの間、約100mM～約175mMの間、又は約100mM～約150mMの間の塩化ナトリウムを含む。更なる実施形態では、本発明の製剤は、約10mM、約25mM、約50mM、約75mM、約100mM、約125mM、約150mM、約175mM、又は約300mMの塩化ナトリウムを含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、125mMの塩化ナトリウムを含む。
30

【0089】

一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも10mM、少なくとも25mM、少なくとも50mM、少なくとも75mM、少なくとも100mM、少なくとも125mM、少なくとも150mM、少なくとも175mM、少なくとも200mM、又は少なくとも300mMの塩化ナトリウムを含む。更なる実施形態では、本明細書に記載の製剤は、10mM～300mMの間、10mM～200mMの間、10mM～175mMの間、10mM～150mMの間、25mM～300mMの間、25mM～200mMの間、25mM～175mMの間、25mM～150mMの間、50mM～300mMの間、50mM～200mMの間、50mM～175mMの間、50mM～150mMの間、75mM～300mMの間、75mM～200mMの間、75mM～175mMの間、75mM～150mMの間、100mM～300mMの間、100mM～200mMの間、100mM～175mMの間、又は100mM～150mMの間の塩化ナトリウムを含む。更なる実施形態では、本発明の製剤は、10mM、25mM、50mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、又は300mMの塩化ナトリウムを含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は125mMの塩化ナトリウムを含む。
40

【0090】

本発明の製剤は、更に界面活性剤を含み得る。本明細書で使用する場合の用語「界面活性剤」とは、両親媒性構造を有する有機物質を指す。即ち、それらは、相反する溶解性傾
50

向の基、典型的には油溶性炭化水素鎖及び水溶性イオン基で構成される。界面活性剤は、界面活性部の電荷に応じて陰イオン性、陽イオン性及び非イオン性の界面活性剤に分類することができる。界面活性剤は、様々な医薬組成物及び生物学的物質の製剤のために、湿潤剤、乳化剤、可溶化剤及び分散剤としてしばしば使用される。ポリソルベート（例えば、ポリソルベート20又は80）、ポロキサマー（例えば、ポロキサマー188）、Triton、オクチルグリコシドナトリウム；ラウリル、ミリスチル、リノレイル又はステアリルスルホベタイン；ラウリル、ミリスチル、リノレイル又はステアリルサルコシン；リノレイル、ミリスチル又はセチルベタイン、ラウロアミドプロピル、コカミドプロピル、リノレアミドプロピル、ミリストミドプロピル、パルミドプロピル又はイソステアラミドプロピルベタイン（例えば、ラウロアミドプロピル）；ミリストミドプロピル、パルミドプロピル又はイソステアラミドプロピルジメチルアミン；メチルココイルタウリンナトリウム又はメチルオレイルタウリンニナトリウム、並びにMONAQUA.TM.シリーズ（Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.）、ポリエチルグリコール、ポリプロピルグリコールと、エチレン及びプロピレングリコールのコポリマー（例えば、Pluronics、PF68など）のような医薬として許容可能な界面活性剤は、凝集を低減するために、本発明の製剤に場合により添加することができる。界面活性剤は、製剤の投与にポンプ又はプラスチック容器を使用する場合、特に有用である。医薬として許容可能な界面活性剤の存在は、タンパク質の凝集性向を緩和する。特定の実施形態では、本発明の製剤は、ポリソルベートを約0.001%～約1%、又は約0.001%～約0.1%、又は約0.01%～約0.1%の範囲の濃度で含む。他の特定の実施形態では、本発明の製剤は、ポリソルベートを0.001%、又は0.002%、又は0.003%、又は0.004%、又は0.005%、又は0.006%、又は0.007%、又は0.008%、又は0.009%、又は0.01%、又は0.015%、又は0.02%の濃度で含む。別の特定の実施形態では、該ポリソルベートはポリソルベート-80である。特定の実施形態では、本発明の製剤は、ポリソルベートを約0.001%～約1%、又は約0.001%～約0.1%、又は約0.01%～約0.1%の範囲の濃度で含む。他の特定の実施形態では、本発明の製剤は、ポリソルベートを0.001%、又は0.002%、又は0.003%、又は0.004%、又は0.005%、又は0.006%、又は0.007%、又は0.008%、又は0.009%、又は0.01%、又は0.015%、又は0.02%の濃度で含む。別の特定の実施形態では、該ポリソルベートはポリソルベート-80である。

【0091】

一実施形態では、本発明の製剤は界面活性剤を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60又はポリソルベート80を含む。特定の実施形態では、本発明の製剤はポリソルベート80を含む。

【0092】

一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも約0.001%、少なくとも約0.002%、少なくとも約0.005%、少なくとも約0.01%、少なくとも約0.02%、少なくとも約0.05%、少なくとも約0.1%、少なくとも約0.2%、又は少なくとも約0.5%のポリソルベート80を含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、約0.001%～約0.5%の間、約0.001%～約0.2%の間、約0.001%～約0.1%の間、約0.001%～約0.05%の間、約0.002%～約0.5%の間、約0.002%～約0.2%の間、約0.002%～約0.1%の間、約0.002%～約0.05%の間、約0.005%～約0.5%の間、約0.005%～約0.2%の間、約0.005%～約0.1%の間、約0.005%～約0.05%の間、又は約0.01%～約0.05%の間のポリソルベート80を含む。更なる実施形態では、本発明の製剤は、約0.001%、約0.002%、約0.005%、約0.01%、約0.02%、約0.05%、約0.1%、約0.2%、及び約0.5%のポリソルベート80を含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、約0.02%のポリソルベート80を含む。

【0093】

一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも0.001%、少なくとも0.002%、少なくとも0.005%、少なくとも0.01%、少なくとも0.02%、少なくとも0.05%、少なくとも0.1%、少なくとも0.2%、又は少なくとも0.5%のポリソルベート80を含む。別の実施形態では、本発明の製剤は、0.001%～0.5%の間、0.001%～0.2%の間、0.001%～0.1%の間、0.

0.001% ~ 0.05% の間、0.002% ~ 0.5% の間、0.002% ~ 0.2% の間、0.002% ~ 0.1% の間、0.002% ~ 0.05% の間、0.005% ~ 0.5% の間、0.005% ~ 0.2% の間、0.005% ~ 0.1% の間、0.005% ~ 0.05% の間、0.01% ~ 0.5% の間、0.01% ~ 0.2% の間、0.01% ~ 0.1% の間、又は0.01% ~ 0.05% の間のポリソルベート80を含む。更なる実施形態では、本発明の製剤は、0.001%、0.002%、0.005%、0.01%、0.02%、0.05%、0.1%、0.2%、及び0.5%のポリソルベート80を含む。特定の実施形態では、本発明の製剤は、0.02%のポリソルベート80を含む。

【 0 0 9 4 】

場合により、本発明の製剤は、それだけに限らないが、希釈剤、結合剤、安定剤、親油性溶媒、保存剤、アジュvantなどを含めた、他の一般的な賦形剤及び/又は添加剤を更に含み得る。医薬として許容可能な賦形剤及び/又は添加剤は、本発明の製剤に使用し得る。医薬として許容可能なキレート剤（例えば、それだけに限らないが、EDTA、DTPA又はEGTA）などの汎用的な賦形剤/添加剤は、凝集を低減するために、本発明の製剤に場合により添加することができる。こうした添加剤は、製剤の投与にポンプ又はプラスチック容器を使用する場合、特に有用である。

【 0 0 9 5 】

フェノール、m-クレゾール、p-クレゾール、o-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、亜硝酸フェニル水銀、フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド、クロロブタノール、塩化マグネシウム（例えば、それだけに限らないが、六水和物）、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム及びチメロサール、又はそれらの混合物などの保存剤は、約0.001%から約5%の間、又はその中の任意の範囲若しくは値などの適切な任意の濃度で、本発明の製剤に場合により添加することができる。本発明の製剤に使用される保存剤の濃度は、微生物作用を生むのに十分な濃度である。このような濃度は、選択される保存剤に依存し、当業者により容易に決定される。

【 0 0 9 6 】

本発明の製剤に利用し得る、想定される他の賦形剤/添加剤には、例えば、香味剤、抗微生物剤、甘味剤、抗酸化剤、帯電防止剤、リン脂質又は脂肪酸などの脂質、コレステロールなどのステロイド、血清アルブミン（ヒト血清アルブミン（HSA）、組換えヒトアルブミン（rHA））などのタンパク質賦形剤、ゼラチン、カゼイン、ナトリウムなどの塩形成対イオンなどが挙げられる。本発明の製剤における使用に適したこうした付加的な既知の医薬用賦形剤及び/又は添加剤は、例えば、"Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, (2005)及び"Physician's Desk Reference", 60th ed., Medical Economics, Montvale, N.J. (2005)に列挙されているように、当技術分野で公知である。Fc変異体タンパク質の投与方式、溶解性及び/又は安定性に適しており、当技術分野で周知であり又は本明細書に記載されているような、医薬として許容可能な担体は、常套的に選択することができる。

【 0 0 9 7 】

本発明の製剤をヒトの血液と等張にし得る、即ち、本発明の製剤が、ヒトの血液と本質的に同じ浸透圧を有することは、当業者には理解されよう。このような等張製剤は、一般に、約250mOSm ~ 約350mOSmの浸透圧を有することになる。等張性は、例えば、蒸気圧式又は氷冷式浸透圧計を用いて測定することができる。製剤の張度は、等張化剤の使用により調節される。「等張化剤」とは、製剤に添加して製剤を等張にすることができる、医薬として許容可能な不活性物質である。本発明に適した等張化剤には、それだけに限らないが、糖類、塩及びアミノ酸が挙げられる。

【 0 0 9 8 】

ある種の実施形態では、本発明の製剤は、約100mOSm ~ 約1200mOSm、又は約200mOSm ~ 約1000mOSm、又は約200mOSm ~ 約800mOSm、又は約200mOSm ~ 約600mOSm、又は約250mOSm ~ 約500mOSm、又は約250mOSm ~ 約400mOSm、又は約250mOSm ~ 約350mOSmの浸透圧を有する。

【 0 0 9 9 】

10

20

30

40

50

ある種の実施形態では、本発明の製剤は、100mOSm～1200mOSm、又は200mOSm～1000mOSm、又は200mOSm～800mOSm、又は200mOSm～600mOSm、又は250mOSm～500mOSm、又は250mOSm～400mOSm、又は250mOSm～350mOSmの浸透圧を有する。

【0100】

本発明の製剤の各種成分のいずれか1種又はいずれかの組合せの濃度は、最終製剤の所望の張度を実現するために調節される。例えば、抗体に対する炭水化物賦形剤の比は、当技術分野で公知の方法に従って調節し得る（例えば、米国特許第6,685,940号）。ある種の実施形態では、抗体に対する炭水化物賦形剤のモル比は、抗体約1モルに対して炭水化物賦形剤を約100モル～約1000モル、又は抗体約1モルに対して炭水化物賦形剤を約200モル～約6000モル、又は抗体約1モルに対して炭水化物賦形剤を約100モル～約510モル、又は抗体約1モルに対して炭水化物賦形剤を約100モル～約600モルでもよい。10

【0101】

本発明の製剤の各種成分のいずれか1種又はいずれかの組合せの濃度は、最終製剤の所望の張度を実現するために調節される。例えば、抗体に対する炭水化物賦形剤の比は、当技術分野で公知の方法に従って調節し得る（例えば、米国特許第6,685,940号）。ある種の実施形態では、抗体に対する炭水化物賦形剤のモル比は、抗体1モルに対して炭水化物賦形剤を100モル～1000モル、又は抗体1モルに対して炭水化物賦形剤を200モル～6000モル、又は抗体1モルに対して炭水化物賦形剤を100モル～510モル、又は抗体1モルに対して炭水化物賦形剤を100モル～600モルでもよい。20

【0102】

最終製剤の所望の等張性は、該製剤の塩濃度を調節することによっても実現し得る。医薬として許容可能であり、等張化剤として本発明に適した塩には、それだけに限らないが、塩化ナトリウム、コハク酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム及び塩化カルシウムが挙げられる。特定の実施形態では、本発明の製剤は、NaCl、MgCl₂及び/又はCaCl₂を含む。一実施形態では、NaClの濃度は、約75mM～約150mMの間にある。別の実施形態では、MgCl₂の濃度は、約1mM～約100mMの間にある。医薬として許容可能であり、等張化剤として本発明に適したアミノ酸には、それだけに限らないが、プロリン、アラニン、L-アルギニン、アスパラギン、L-アスパラギン酸、グリシン、セリン、リシン及びヒスチジンが挙げられる。30

【0103】

一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン、塩化ナトリウム、トレハロース及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、塩化ナトリウム、トレハロース、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン、トレハロース、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン、塩化ナトリウム、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン、塩化ナトリウム、及びトレハロースを含む。一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン及び塩化ナトリウムを含む。一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン及びトレハロースを含む。一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、塩化ナトリウム及びトレハロースを含む。一実施形態では、本発明の製剤は、塩化ナトリウム及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、トレハロース、及びポリソルベート80を含む。40

【0104】

一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン、塩化ナトリウム、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、約5mM～約100mMの間のヒスチジン、約10mM～約300mMの間の塩化ナトリウム、約0.005%～約0.1%の間のポリソルベート80を含み、約5.0～約7.0の間のpHを有する。別の実施形態では、本発明の製剤は、約10mM～約50mMの間のヒスチジン、約50mM～約200mMの間の塩化ナトリウム、約0.01%～約0.05%の間のポリソルベート80を含み、約5.0～約7.0の間のpHを有する。更なる実施形態では、本発明の製剤は、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、約5.0～約7.0の間のpHを有する。特定の実施形態では、本発明の製剤は、約50

25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、pH約5.5を有する。特定の実施形態では、本発明の製剤は、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、pH約6.0を有する。特定の実施形態では、本発明の製剤は、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、pH約6.5を有する。

【0105】

一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン、塩化ナトリウム、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、5mM～100mMの間のヒスチジン、10mM～300mMの間の塩化ナトリウム、0.005%～0.1%の間のポリソルベート80を含み、5.0～7.0の間のpHを有する。別の実施形態では、本発明の製剤は、10mM～50mMの間のヒスチジン、50mM～200mMの間の塩化ナトリウム、0.01%～0.05%の間のポリソルベート80を含み、5.0～7.0の間のpHを有する。更なる実施形態では、本発明の製剤は、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、及び0.02%のポリソルベート80を含み、pH5.5を有する。特定の実施形態では、本発明の製剤は、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、及び0.02%のポリソルベート80を含み、pH6.0を有する。特定の実施形態では、本発明の製剤は、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、及び0.02%のポリソルベート80を含み、pH6.5を有する。

【0106】

一実施形態では、本発明の製剤は、約20mg/ml～約150mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約5.5を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約50mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約5.5を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約100mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約5.5を有する。

【0107】

一実施形態では、本発明の製剤は、20mg/ml～150mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH5.5を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、50mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH5.5を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、100mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH5.5を有する。

【0108】

一実施形態では、本発明の製剤は、約20mg/ml～約150mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約50mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約100mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。

【0109】

一実施形態では、本発明の製剤は、20mg/ml～150mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、50mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、100mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.0を有する。

【 0 1 1 0 】

一実施形態では、本発明の製剤は、約20mg/ml～約150mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.5を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約50mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、pH約6.5を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約100mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.5を有する。

【 0 1 1 1 】

一実施形態では、本発明の製剤は、20mg/ml～150mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.5を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、50mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.5を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、100mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.5を有する。

10

【 0 1 1 2 】

一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン、塩化ナトリウム、トレハロース及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、約5mM～約100mMの間のヒスチジン、約10mM～約300mMの間の塩化ナトリウム、約0.3%～約10%の間のトレハロース、及び約0.005%～約0.1%の間のポリソルベート80を含み、約5.0～約7.0の間のpHを有する。別の実施形態では、本発明の製剤は、約10mM～約50mMの間のヒスチジン、約50mM～約200mMの間の塩化ナトリウム、約0.5%～約5%の間のトレハロース、及び約0.01%～約0.05%の間のポリソルベート80を含み、約5.5～約6.5の間のpHを有する。更なる実施形態では、本発明の製剤は、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、約1.5%のトレハロース及び約0.02%のポリソルベート80を含み、pH約6.0を有する。

20

【 0 1 1 3 】

一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン、塩化ナトリウム、トレハロース及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、5mM～100mMの間のヒスチジン、10mM～300mMの間の塩化ナトリウム、0.3%～10%の間のトレハロース、及び0.005%～0.1%の間のポリソルベート80を含み、5.0～7.0の間のpHを有する。別の実施形態では、本発明の製剤は、10mM～50mMの間のヒスチジン、50mM～200mMの間の塩化ナトリウム、0.5%～5%の間のトレハロース、及び0.01%～0.05%の間のポリソルベート80を含み、5.5～6.5の間のpHを有する。更なる実施形態では、本発明の製剤は、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、1.5%のトレハロース及び0.02%のポリソルベート80を含み、pH6.0を有する。

30

【 0 1 1 4 】

一実施形態では、本発明の製剤は、約20mg/ml～約150mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、約1.5%のトレハロース及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。別の実施形態では、本発明の製剤は、約50mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、約1.5%のトレハロース及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。更なる実施形態では、本発明の製剤は、約100mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約125mMの塩化ナトリウム、約1.5%のトレハロース及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。

40

【 0 1 1 5 】

一実施形態では、本発明の製剤は、20mg/ml～150mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、1.5%のトレハロース及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.0を有する。別の実施形態では、本発明の製剤は、50mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、1.5%

50

のトレハロース及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.0を有する。更なる実施形態では、本発明の製剤は、100mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、125mMの塩化ナトリウム、1.5%のトレハロース及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.0を有する。

【 0 1 1 6 】

一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン、トレハロース及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、約5mM～約100mMの間のヒスチジン、約1%～約3%の間のトレハロース、及び約0.005%～約0.1%の間のポリソルベート80を含み、約5.0～約7.0の間のpHを有する。別の実施形態では、本発明の製剤は、約10mM～約50mMの間のヒスチジン、約4%～約20%の間のトレハロース、及び約0.01%～約0.05%の間のポリソルベート80を含み、約5.5～約6.5の間のpHを有する。更なる実施形態では、本発明の製剤は、約25mMのヒスチジン、約8%のトレハロース及び約0.02%のポリソルベート80を含み、pH約6.0を有する。
10

【 0 1 1 7 】

一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン、トレハロース及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、5mM～100mMの間のヒスチジン、1%～30%の間のトレハロース、及び0.005%～0.1%の間のポリソルベート80を含み、5.0～7.0の間のpHを有する。別の実施形態では、本発明の製剤は、10mM～50mMの間のヒスチジン、4%～20%の間のトレハロース、及び0.01%～0.05%の間のポリソルベート80を含み、5.5～6.5の間のpHを有する。更なる実施形態では、本発明の製剤は、25mMのヒスチジン、8%のトレハロース及び0.02%のポリソルベート80を含み、pH6.0を有する。
20

【 0 1 1 8 】

一実施形態では、本発明の製剤は、約20mg/ml～約150mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約8%のトレハロース及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約50mg/ml～約120mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約8%のトレハロース及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。

【 0 1 1 9 】

一実施形態では、本発明の製剤は、20mg/ml～150mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、8%のトレハロース及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、50mg/ml～120mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、8%のトレハロース及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.0を有する。
30

【 0 1 2 0 】

一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも約10mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約8%のトレハロース及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも約20mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約8%のトレハロース及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも約30mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約8%のトレハロース及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも約40mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約8%のトレハロース及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも約50mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約8%のトレハロース及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも約60mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約8%のトレハロース及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、少なくとも約70mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約8%のトレハロース及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、
40

実施形態では、本発明の製剤は、クエン酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを含む。一実施形態では、本発明の製剤は、クエン酸ナトリウム及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、マンニトール及び塩化ナトリウムを含む。一実施形態では、本発明の製剤は、マンニトール及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、塩化ナトリウム及びポリソルベート80を含む。

【0125】

一実施形態では、本発明の製剤は、クエン酸ナトリウム、マンニトール、塩化ナトリウム、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、マンニトール、塩化ナトリウム、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、クエン酸ナトリウム、マンニトール、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、クエン酸ナトリウム、マンニトール、及び塩化ナトリウムを含む。一実施形態では、本発明の製剤は、クエン酸ナトリウム及びマンニトールを含む。一実施形態では、本発明の製剤は、クエン酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを含む。一実施形態では、本発明の製剤は、クエン酸ナトリウム及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、マンニトール及び塩化ナトリウムを含む。一実施形態では、本発明の製剤は、マンニトール及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、塩化ナトリウム及びポリソルベート80を含む。

10

【0126】

一実施形態では、本発明の製剤は、クエン酸ナトリウム、マンニトール、塩化ナトリウム、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、約5mM～約100mMの間のクエン酸ナトリウム、約0.2%～約6%の間のマンニトール、約10mM～約300mMの間の塩化ナトリウム、及び約0.005%～約0.1%の間のポリソルベート80を含み、約5.0～約7.0の間のpHを有する。別の実施形態では、本発明の製剤は、約10mM～約50mMの間のクエン酸ナトリウム、約0.7%～約3%の間のマンニトール、及び約0.01%～約0.05%の間のポリソルベート80を含み、約5.5～約6.5の間のpHを有する。更なる実施形態では、本発明の製剤は、約20mMのクエン酸ナトリウム、約1.5%のマンニトール及び約0.02%のポリソルベート80を含み、pH約6.0を有する。

20

【0127】

一実施形態では、本発明の製剤は、クエン酸ナトリウム、マンニトール、塩化ナトリウム、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、5mM～100mMの間のクエン酸ナトリウム、0.2%～6%の間のマンニトール、10mM～300mMの間の塩化ナトリウム、及び0.005%～0.1%の間のポリソルベート80を含み、5.0～7.0の間のpHを有する。別の実施形態では、本発明の製剤は、10mM～50mMの間のクエン酸ナトリウム、0.7%～3%の間のマンニトール、及び0.01%～0.05%の間のポリソルベート80を含み、5.5～6.5の間のpHを有する。更なる実施形態では、本発明の製剤は、20mMのクエン酸ナトリウム、1.5%のマンニトール及び0.02%のポリソルベート80を含み、pH6.0を有する。

30

【0128】

一実施形態では、本発明の製剤は、約20mg/ml～約150mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、約20mMのクエン酸ナトリウム、約1.5%のマンニトール及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約50mg/ml～約120mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、約20mMのクエン酸ナトリウム、約1.5%のマンニトール及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約20mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約20mMのクエン酸ナトリウム、約1.5%のマンニトール及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約30mg/mlの13H5抗インターフェロン

40

抗体、約20mMのクエン酸ナトリウム、約1.5%のマンニトール及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約40mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約20mMのクエン酸ナトリウム、約1.5%のマンニトール及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の

50

一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン、スクロース、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、スクロース及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン及びスクロースを含む。

【0131】

一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン、スクロース、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、スクロース及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン及びスクロースを含む。

【0132】

一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン、スクロース、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、約5mM～約100mMの間のヒスチジン、約2%～約10%の間のスクロース、及び約0.005%～約0.1%の間のポリソルベート80を含み、約5.0～約7.0の間のpHを有する。別の実施形態では、本発明の製剤は、約10mM～約50mMの間のヒスチジン、約3%～約8%の間のスクロース、及び約0.01%～約0.05%の間のポリソルベート80を含み、約5.0～約7.0の間のpHを有する。別の実施形態では、本発明の製剤は、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、pH約6.0を有する。

【0133】

一実施形態では、本発明の製剤は、ヒスチジン、スクロース、及びポリソルベート80を含む。一実施形態では、本発明の製剤は、5mM～100mMの間のヒスチジン、2%～10%の間のスクロース、及び0.005%～0.1%の間のポリソルベート80を含み、5.0～7.0の間のpHを有する。別の実施形態では、本発明の製剤は、10mM～50mMの間のヒスチジン、3%～8%の間のスクロース、及び0.01%～0.05%の間のポリソルベート80を含み、5.0～7.0の間のpHを有する。別の実施形態では、本発明の製剤は、25mMのヒスチジン、5%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80を含み、pH6.0を有する。

【0134】

一実施形態では、本発明の製剤は、約60mg/ml～約300mg/mlの間の13H5抗インターフェロン抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約100mg/mlの13H5抗インターフェロン抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約125mg/mlの13H5抗インターフェロン抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約150mg/mlの13H5抗インターフェロン抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約175mg/mlの13H5抗インターフェロン抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約200mg/mlの13H5抗インターフェロン抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、pH約6.0を有する。

【0135】

一実施形態では、本発明の製剤は、60mg/ml～300mg/mlの間の13H5抗インターフェロン抗体、25mMのヒスチジン、5%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80を含み、pH6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、100mg/mlの13H5抗インターフェロン抗体、25mMのヒスチジン、5%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80を含み、pH6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、125mg/mlの13H5抗インターフェロン抗体、25mMのヒスチジン、5%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80を含み、pH6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、150mg/mlの13H5抗インターフェロン抗体、25mMのヒスチジン、5%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80を含み、pH6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、175mg/mlの13H5抗インターフェロン抗体、

10

20

30

40

50

25mMのヒスチジン、5%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80を含み、pH6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、200mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、5%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80を含み、pH6.0を有する。

【 0 1 3 6 】

一実施形態では、本発明の製剤は、約60mg/ml～約300mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約100mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約125mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約150mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約175mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、約200mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80からなり、pH約6.0を有する。

【 0 1 3 7 】

一実施形態では、本発明の製剤は、60mg/ml～300mg/mlの間の13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、5%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、100mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、5%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、125mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、5%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、150mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、5%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、175mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、5%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.0を有する。一実施形態では、本発明の製剤は、200mg/mlの13H5抗インターフェロン 抗体、25mMのヒスチジン、5%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80からなり、pH6.0を有する。

【 0 1 3 8 】

一実施形態では、本発明の製剤は、エンドトキシン及び/又は関連発熱物質を実質的に含有しない、発熱原非含有製剤である。エンドトキシンは、微生物内部に局在し、微生物が破壊され、又は死滅した際にだけ放出される毒素を包含する。発熱物質は、細菌及び他の微生物の外膜からの発熱性で耐熱性の物質（糖タンパク質）も包含する。こうした物質は共に、ヒトに投与された場合、発熱、低血圧及びショックを起こす可能性がある。潜在的な有害作用のために、少量のエンドトキシンでさえ、静脈内投与される医薬溶液から除去する必要がある。米国食品医薬品局（"FDA"）は、静脈内薬物投与に対して1時間の単一期間に体重1kg、1用量当たり5エンドトキシン単位（EU）の上限を設定した（The United States Pharmacopeial Convention, Pharmacopeial Forum 26 (1):223 (2000)）。治療タンパク質が、抗体の場合に当てはまり得るように、体重1kg当たり数百又は数千mgの量で投与される場合、有害で危険なエンドトキシンは、微量であっても除去しなければならない。ある種の特定な実施形態では、組成物中のエンドトキシン及び発熱原の量は、10EU/mg未満、又は5EU/mg未満、又は1EU/mg未満、又は0.1EU/mg未満、又は0.01EU/mg未満、又は0.001EU/mg未満である。

【 0 1 3 9 】

インビオ投与に使用する際、本発明の製剤は無菌にすべきである。本発明の製剤は、無

10

20

30

40

50

菌濾過、放射線などを含む多様な滅菌法により滅菌し得る。一実施形態では、該抗体製剤は、滅菌済み 0.22μ フィルターで濾過滅菌される。注射用無菌組成物は、"Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, (2005)に記載のように、慣用の製薬実務に従って製剤化することができる。本明細書に開示するような抗体を含む製剤は、凍結乾燥形態又は溶液で普通、保存されよう。抗体を含む無菌組成物は、無菌取出し口を有する容器、例えば、製剤の取出しを可能にする、皮下注射針で突き刺せる栓などのアダプターを有する、静脈注射溶液用のバッグ又はバイアルの中へ入れることが想定される。一実施形態では、本発明の組成物は充填済みシリンジとして提供される。

【0140】

10

5.2. 製剤の安定性

一実施形態では、本発明の製剤は、凝集、断片化及び/又は脱アミド化を受け易い抗体又はそのフラグメントを含む。

【0141】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を安定化させる。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントの凝集を防止する。別の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントの断片化を防止する。更なる実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントの脱アミド化を防止する。

【0142】

20

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を安定化させる。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントの凝集を低減する。別の実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントの断片化を低減する。更なる実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体又はそのフラグメントの脱アミド化を低減する。

【0143】

一実施形態では、本発明の製剤は、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに安定である。一実施形態では、本発明の製剤は、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに安定である。

30

【0144】

一実施形態では、本発明の製剤は、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに安定である。一実施形態では、本発明の製剤は、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに安定である。

40

【0145】

一実施形態では、本発明の製剤は、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに安定である。一実施形態では、本発明の製剤は、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに安定である。

【0146】

一実施形態では、本発明の製剤は、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに安定である。一実施形態では、本発明の製剤は、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに安定である。

50

【 0 1 4 7 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。

【 0 1 4 8 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。

10

【 0 1 4 9 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。

【 0 1 5 0 】

20

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。

【 0 1 5 1 】

30

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。

【 0 1 5 2 】

40

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月

50

月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。

【0153】

10

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。

【0154】

20

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。

【0155】

30

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。

【0156】

40

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。

【0157】

50

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比

較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。

【0158】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する 10
。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。

【0159】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する 20
。

【0160】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する 30
。

【0161】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する 40
。

【0162】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約50
。

11年、又は約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロンポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する。

【0163】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、前記抗体が、約40で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロンポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、前記抗体が、約40で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロンポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。10

【0164】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロンポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロンポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。20

【0165】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、前記抗体が、約40で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロンポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、前記抗体が、約40で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロンポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。30

【0166】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、前記抗体が、約5で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロンポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、前記抗体が、約5で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロンポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。40

【0167】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、前記抗体が、約40で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロンポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、前記抗体が、約40で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロンポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。50

【0168】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。

【0169】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、又は約6ヶ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。

【0170】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、又は約12ヶ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。

【0171】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、又は少なくとも約6ヶ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。

【0172】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。

【0173】

10

20

30

40

50

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。

【0174】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。
一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。

10

【0175】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。
一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。

20

【0176】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。
一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。

30

【0177】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。
一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。

40

【0178】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、又は約11カ月、又は約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持

50

する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも50%を保持する。

【 0 1 7 9 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。10

【 0 1 8 0 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。20

【 0 1 8 1 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。30

【 0 1 8 2 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも60%を保持する。40

【 0 1 8 3 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロ50

ン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。

【0184】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。
10

【0185】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、又は約6ヶ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。
20

【0186】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、又は約12ヶ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも70%を保持する。
30

【0187】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する。
40

【0188】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する。
50

一フェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する。

【0189】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する。

【0190】

10

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する。

【0191】

20

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。

【0192】

30

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。

【0193】

40

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。

【0194】

50

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月

月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する。

【0195】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、又は少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。

10

【0196】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、又は少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。

20

【0197】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。

30

【0198】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する。

40

【0199】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、少なくとも約1カ月、

50

少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、又は少なくとも約6ヶ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。

【0200】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。10

【0201】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約40 で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、又は約6ヶ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。20

【0202】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、又は約12ヶ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、前記抗体が、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも99%を保持する。30

【0203】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、又は少なくとも約6ヶ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。40

【0204】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、又は少なくとも約11ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の150

%未満が凝集体を形成する。

【0205】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。

【0206】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。

10

【0207】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。

20

【0208】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。

30

【0209】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。

40

【0210】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。

【0211】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少な

50

くとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。

【0212】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3 %未満が凝集体を形成する。

【0213】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、又は約6ヶ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。

【0214】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、又は約12ヶ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。

【0215】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、又は少なくとも約6ヶ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。

【0216】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、又は少なくとも約11ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4 %未満が凝集体を形成する。

10

20

30

40

50

【 0 2 1 7 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。

【 0 2 1 8 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。

10

【 0 2 1 9 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。

20

【 0 2 2 0 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。

30

【 0 2 2 1 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。

40

【 0 2 2 2 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。

【 0 2 2 3 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存し

50

たときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。

【0224】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。

10

【0225】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン

20

抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。

【0226】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。

30

【0227】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。

【0228】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。

40

【0229】

50

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。

【0230】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。

10

【0231】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。

20

【0232】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。

30

【0233】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。

40

【0234】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の1%未満が凝集体を形成する。

【0235】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保

50

存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。

【0236】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。10

【0237】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。20

【0238】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の2%未満が凝集体を形成する。30

【0239】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。

【0240】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。4050

【 0 2 4 1 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、又は約12ヶ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。

【 0 2 4 2 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、又は約12ヶ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の3%未満が凝集体を形成する。

10

【 0 2 4 3 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、又は少なくとも約6ヶ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。

20

【 0 2 4 4 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。

30

【 0 2 4 5 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、又は約6ヶ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。

40

【 0 2 4 6 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、又は約12ヶ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の4%未満が凝集体を形成する。

【 0 2 4 7 】

50

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。

【 0 2 4 8 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。

【 0 2 4 9 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。

【 0 2 5 0 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の5%未満が凝集体を形成する。

【 0 2 5 1 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。

【 0 2 5 2 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少

10

20

30

40

50

なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。

【0253】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。

【0254】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の7%未満が凝集体を形成する。

10

【0255】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。

20

【0256】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。

30

【0257】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。

40

【0258】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、HPSECで決定した場合、前記抗体の10%未満が凝集体を形成する。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、HPSECで決定した場合、前

50

記抗体の1%未満が凝集体を形成する。

【0259】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。

【0260】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。

10

【0261】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。

20

【0262】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。

30

【0263】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。

40

【0264】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、

50

少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。

【0265】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。

【0266】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。

10

【0267】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。

20

【0268】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。

30

【0269】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。

40

【0270】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。

50

【 0 2 7 1 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。

【 0 2 7 2 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。

【 0 2 7 3 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。

【 0 2 7 4 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。

【 0 2 7 5 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。

【 0 2 7 6 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。

10

20

30

40

50

約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。

【0277】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。

【0278】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。

【0279】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。

【0280】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。

【0281】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。

【0282】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。

【0283】

10

20

30

40

50

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。

【 0 2 8 4 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。

【 0 2 8 5 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。

【 0 2 8 6 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。

【 0 2 8 7 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。

【 0 2 8 8 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記

10

20

30

40

50

抗体の1%未満が断片化される。

【0289】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。

【0290】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の1%未満が断片化される。

【0291】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。

【0292】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。

【0293】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。

【0294】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の2%未満が断片化される。

10

20

30

40

50

【 0 2 9 5 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。

【 0 2 9 6 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、10 少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。

【 0 2 9 7 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。

【 0 2 9 8 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の3%未満が断片化される。

【 0 2 9 9 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。

【 0 3 0 0 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも

10

20

30

40

50

約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。

【0301】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。

10

【0302】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の4%未満が断片化される。

【0303】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。

20

【0304】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。

30

【0305】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。

40

【0306】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8

50

年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の5%未満が断片化される。

【0307】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、又は少なくとも約6ヶ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。

10

【0308】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。

20

【0309】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、又は約6ヶ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。

【0310】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、又は約12ヶ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の7%未満が断片化される。

30

【0311】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、又は少なくとも約6ヶ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。

40

【0312】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。一実施形態

50

では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。

【0313】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。
10

【0314】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、RP-HPLCで決定した場合、前記抗体の10%未満が断片化される。
20

【0315】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。

【0316】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。
30

【0317】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。
40

【0318】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を
50

含み、約5で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。

【0319】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、約40で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、約40で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。10

【0320】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、約5で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、約5で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。20

【0321】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、約40で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、約40で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、又は約6ヶ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。

【0322】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、約5で、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、又は約12ヶ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、約5で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。30

【0323】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、約40で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、約40で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、又は少なくとも約6ヶ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。40

【0324】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン抗体を含み、約5で、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。一実施形態では50

、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。

【 0 3 2 5 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。10

【 0 3 2 6 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。

【 0 3 2 7 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。20

【 0 3 2 8 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。30

【 0 3 2 9 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。40

【 0 3 3 0 】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、50

約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。

【0331】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。10

【0332】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。20

【0333】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。

【0334】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。30

【0335】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。40

【0336】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少50

くとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。

【0337】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。 10

【0338】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。

【0339】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される。 20

【0340】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される。 30

【0341】

一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される。 40

【0342】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗 50

体の60%未満が脱アミド化される。

【0343】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。

【0344】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。

10

【0345】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。

20

【0346】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の5%未満が脱アミド化される。

30

【0347】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。

40

【0348】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1

50

年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。

【 0 3 4 9 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される

10

【 0 3 5 0 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の10%未満が脱アミド化される。

【 0 3 5 1 】

20

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。

【 0 3 5 2 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。

30

【 0 3 5 3 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される

40

【 0 3 5 4 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェ

50

ロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の20%未満が脱アミド化される。

【 0 3 5 5 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。10

【 0 3 5 6 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。20

【 0 3 5 7 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。。

【 0 3 5 8 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の30%未満が脱アミド化される。30

【 0 3 5 9 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。40

【 0 3 6 0 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存50

したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。

【 0 3 6 1 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。
10

【 0 3 6 2 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の40%未満が脱アミド化される。
20

【 0 3 6 3 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。
30

【 0 3 6 4 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。
40

【 0 3 6 5 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。
。

【 0 3 6 6 】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月
50

、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の50%未満が脱アミド化される。

【0367】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される。10

【0368】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される。20

【0369】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される30。

【0370】

一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される。一実施形態では、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン 抗体を含み、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、IECで決定した場合、前記抗体の60%未満が脱アミド化される。

【0371】

一実施形態では、本発明の製剤は、約40 で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間保存したときに、目視検査で決定した場合、透明で無色である。一実施形態では、本発明の製剤は、約40 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、又は少なくとも約6カ月間保存したときに、目視検査で決定した場合、透明で無色である。40

【0372】

一実施形態では、本発明の製剤は、約5 で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約7カ月、少なくとも約8カ月、少なくとも約9カ月、少なくとも約10カ月、少なくとも約11カ月、又は少なくとも約12カ月間保存したときに、目視検査で決定した場合、50

透明で無色である。一実施形態では、本発明の製剤は、約5 で、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、少なくとも約6年、少なくとも約7年、少なくとも約8年、少なくとも約9年、少なくとも約10年、少なくとも約11年、又は少なくとも約12年間保存したときに、目視検査で決定した場合、透明で無色である。

【0373】

一実施形態では、本発明の製剤は、約40 で、約1週間、約2週間、約3週間、又は約4週間保存したときに、目視検査で決定した場合、透明で無色である。一実施形態では、本発明の製剤は、約40 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、又は約6カ月間保存したときに、目視検査で決定した場合、透明で無色である。

10

【0374】

一実施形態では、本発明の製剤は、約5 で、約1カ月、約2カ月、約3カ月、約4カ月、約5カ月、約6カ月、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、又は約12カ月間保存したときに、目視検査で決定した場合、透明で無色である。一実施形態では、本発明の製剤は、約5 で、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年、約11年、又は約12年間保存したときに、目視検査で決定した場合、透明で無色である。

【0375】

特定の実施形態において、本発明の製剤は、貯蔵時、例えば、室温若しくは4 で長期間（例えば、限定するわけではないが1週間、1ヶ月、6ヶ月、1年、2年、3年若しくは5年）又は38 ~ 42 などの高温で一定の期間（限定するわけではないが1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、又は6ヶ月など）、改善された凝集プロファイルを維持する。特定の実施形態において、本製剤は、限定するわけではないが以下の相対湿度：10%まで、又は20%まで、又は30%まで、又は40%まで、又は50%まで、又は60%まで、又は70%まで、又は80%まで、又は90%まで、又は100%までを含む多様な湿度条件で光に曝露して貯蔵するか又は暗所で保存したとき、改善された凝集プロファイルを維持する。当分野では、用語「環境」条件とは一般的に、光曝露の下、10% ~ 60%の相対湿度で約20 の温度を称するものと理解されたい。同様に、約10%未満の相対湿度で約2 ~ 約8 の温度は「4」又は「5」と総称され、約60%の相対湿度で約23 ~ 約27 の温度は「25」と総称され、そして約75%の相対湿度で約38 ~ 約42 の温度は「40」と総称される。

20

【0376】

特定の実施形態において、4 で少なくとも1ヶ月の貯蔵後、本発明の製剤は、粒子マルチサイザーで判定して以下の粒子プロファイルを含む（又は凝集画分からなる）：直径2 ~ 4 μm：約3.4 E +5粒子/ml未満、直径4 ~ 10 μm：約4.0 E +4粒子/ml未満、直径10 ~ 20 μm：約4.2 E +3粒子/ml未満、直径20 ~ 30 μm：約5.0 E +2粒子/ml未満、直径30 ~ 40 μm：約7.5 E +1粒子/ml未満、及び直径40 ~ 60 μm：約9.4粒子/ml未満。特定の実施形態において、本発明の製剤は40 μmより大きいか又は30 μmより大きい検出可能な粒子を含有しない。

30

【0377】

タンパク質製剤（例えば、本発明の抗体製剤）中に存在する凝集の程度、並びに/又は凝集のタイプ及び/若しくはサイズを判定するためには、限定するわけではないが、以下を含む多数の有用な方法が当分野で知られている：サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）、高速サイズ排除クロマトグラフィー（HPSEC）、静的光散乱（SLS）、フーリエ変換赤外分光法（FTIR）、円偏光二色法（CD）、尿素誘導タンパク質アンフォールディング法、トリプトファン固有蛍光、示差走査熱量法、及び1-アニリノ-8-ナフタレンスルホン酸（ANS）タンパク質結合法。例えば、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）を実施して、適切な樹脂を充填したカラムに分子を通すことによって、そのサイズに基づいて分子を分離することができる。より大きい分子（例えば凝集体）はより小さい分子（例えば単量体）の前に溶出することとなる。分子は一般的に280 nmでのUV吸収によって検出し、さらに特性決定するために回収することができる。SEC分析（HP-SEC）のために高圧液体クロマト

40

50

グラフィーカラムを利用することが多い。特定のSEC方法は、下記の「実施例」の節で詳細を記載する。あるいは、分析用超遠心分離法（AUC）を利用することができます。AUCは、液体サンプル中のマクロ分子の沈降係数を測定する直交法（Svedberg, S、に報告されている）である。SECと同様に、AUCは単量体の群から抗体断片/凝集を分離及び検出することができ、またさらに分子量に関する情報を提供することができる。製剤中のタンパク質凝集は、コールター（coulter）カウンターを使用する粒子計数分析又は濁度計を使用する濁度測定によっても、特性決定することができる。濁度は溶液中の粒子が光を散乱させる量の尺度であり、これによって、タンパク質凝集の全般的な指標として使用することができる。その上、非還元ポリアクリルアミドゲル電気泳動（PAGE）又はキャピラリーゲル電気泳動（CGE）を使用して、本発明の製剤中の抗体又はそのフラグメントの凝集及び/又は断片化状態を明らかにすることができる。

10

【0378】

一実施形態において、本発明の製剤は非経口投与用である。一実施形態において、本発明の製剤は注射製剤である。一実施形態において、本発明の製剤は、静脈内、皮下又は筋肉内投与用である。特定の実施形態において、本発明の製剤は、13H5抗インターフェロン抗体を含み、皮下注射用の製剤である。

【0379】

一実施形態において、本発明の製剤は、静脈内投与用であり、抗インターフェロン抗体又はそのフラグメントを約20mg/ml～約40mg/ml含む。特定の実施形態において、本発明の製剤は、静脈内投与用であり、13H5抗インターフェロン抗体を約20mg/ml～約40mg/ml含む。

20

【0380】

一実施形態において、本発明の製剤は、皮下投与用であり、抗インターフェロン抗体又はそのフラグメントを約70mg/ml～約250mg/ml含む。特定の実施形態において、本発明の製剤は、皮下投与用であり、13H5抗インターフェロン抗体を約70mg/ml～約250mg/ml含む。

【0381】

一実施形態において、本発明の製剤はエアロゾル投与用である。

【0382】

本発明はまた、適切な容器中に抗インターフェロン抗体製剤を含む、ヒトへの非経口投与に適した医薬単位剤形を提供する。一実施形態において、本発明の医薬単位投与量は13H5抗インターフェロン抗体を含む。一実施形態において、本発明の医薬単位投与量は、静脈内、皮下又は筋肉内送達される抗インターフェロン抗体製剤を含む。別の実施形態において、本発明の医薬単位投与量は、エアロゾル送達される抗インターフェロン抗体製剤を含む。特定の実施形態において、本発明の医薬単位投与量は、皮下送達される13H5抗インターフェロン抗体製剤を含む。別の実施形態において、本発明の医薬単位投与量は、エアロゾル送達される抗インターフェロン抗体製剤を含む。さらなる実施形態において、本発明の医薬単位投与量は、静脈内投与される抗インターフェロン抗体製剤を含む。一実施形態において、好適な容器は充填済シリンジである。

30

【0383】

40

一実施形態において、本発明の製剤は密封容器中に提供される。

【0384】

本発明はさらに本発明の抗インターフェロン抗体製剤を含むキットを提供する。

【0385】

本発明はまた、炎症性疾患又は障害、自己免疫疾患又は障害、増殖性疾患、感染、インターフェロンポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、あるいは一種以上のそれらの症状を予防、管理、治療又は改善する方法を提供する。

【0386】

50

一実施形態において、本発明の方法は、それを必要とする被験体に、予防又は治療有効量の抗インターフェロン 抗体製剤を投与することを含む。特定の実施形態において、本発明の方法は、それを必要とする被験体に、予防又は治療有効量の13H5抗インターフェロン 抗体製剤を投与することを含む。

【0387】

一実施形態において、本発明の方法は、多発性硬化症、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、乾癬、自己免疫性甲状腺炎、関節リウマチ、糸球体腎炎、全身性エリテマトーデス、特発性炎症性腸疾患（IIM）、皮膚筋炎（DM）、多発性筋炎（PM）、及び封入体筋炎（IBM）からなる群より選択される疾患又は障害の予防、治療、管理又は改善のための方法である。特定の実施形態において、本発明の方法は、全身性エリテマトーデスの予防、治療、管理又は改善のための方法である。別の実施形態において、本発明の方法は、移植拒絶反応又は移植片対宿主病の予防、治療、管理又は改善のための方法である。さらなる実施形態において、本発明の方法は、特発性炎症性腸疾患（IIM）、皮膚筋炎（DM）、多発性筋炎（PM）、及び封入体筋炎（IBM）の予防、治療、管理又は改善のための方法である。

【0388】

一実施形態において、疾患又は障害の予防、治療、管理又は改善のための本発明の方法は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント以外の予防剤又は治療剤の予防又は治療有効量を前記被験体に投与することをさらに含む。

【0389】

一実施形態において、疾患又は障害の予防、治療、管理又は改善のための本発明の方法は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント以外の予防剤又は治療剤の予防又は治療有効量を前記被験体に投与することをさらに含み、該予防剤又は治療剤は、抗炎症剤、免疫調節剤、血管新生阻害剤又は抗癌剤である。

【0390】

5.3. 本発明の製剤において有用な抗体

本発明は、IFN に結合し、複数のIFN サブタイプの生物活性を阻害するモノクローナル抗体を含む製剤を提供する。特定の実施形態において、本発明の抗体は、IFN により誘導される細胞マーカーの表面発現を阻害し、IFN により誘導されるIP-10発現を阻害し、かつ/又は全身性エリテマトーデス（SLE）を患う患者由来の血漿により媒介される樹状細胞の発生を阻害する能力を有する。これらの抗体は、例えばインターフェロン の産生又は発現が病的症状と関連している状況において、治療目的（予防目的を含む）で用いることができる。このような抗体はまた、種々の疾患の診断のため、又はそのような疾患の進化の研究のために用いることができる。

【0391】

本発明に有用な抗体には、それだけには限らないが、モノクローナル抗体、合成抗体、多重特異的抗体（二重特異的抗体を含む）、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、一本鎖Fv（scFv）（二重特異的scFvを含む）、一本鎖抗体、Fabフラグメント、F(ab')フラグメント、ジスルフィド結合Fv（sdFv）、及び上記のいずれかのエピトープ結合フラグメントが含まれる。特に、本発明の抗体には、免疫グロブリン分子、及び免疫グロブリン分子の免疫学的活性を有する部分、すなわち、抗原と特異的に結合する抗原結合部位を含む分子が含まれる。本発明の免疫グロブリン分子は、任意のタイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及びIgY）、クラス（例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁及びIgA₂）又は免疫グロブリン分子のサブクラスのものであってよい。

【0392】

本発明に有用な抗体は、鳥類及び哺乳動物（例えば限定されるものではないが、ヒト、マウス、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマ、又はニワトリ）を含む任意の動物源から得たものであってよい。特定の実施形態において、抗体は、ヒト又はヒト化モノクローナル抗体である。

【0393】

10

20

30

40

50

本発明に有用な抗体は、単一特異性、二重特異性、三重特異性であってよく、又はより多重特異性のものであってよい。多重特異的抗体は、ポリペプチドの異なるエピトープと特異的に結合し、又は両ポリペプチド及び異種エピトープ、例えば異種ポリペプチド又は固相支持体材料と特異的に結合しうる。例えば、国際公開第93/17715号、同第92/08802号、同第91/00360号、及び同第92/05793号；Tuttら、1991, J. Immunol. 147:60-69；米国特許第4,474,893号、同第4,714,681号、同第4,925,648号、同第5,573,920号、及び同第5,601,819号；及びKostelnyら、1992, J. Immunol. 148:1547-1553を参照されたい。

【0394】

本発明に有用な抗体は一本鎖抗体でありうる。一本鎖抗体の設計及び構築は、Marascoら、1993, Proc Natl Acad Sci 90:7889-7893に記載されている。その全体を参考により本明細書に組み込む。10

【0395】

具体的な実施形態では、本発明は、インターフェロン ポリペプチド（例えば、ヒトイントーフェロン ポリペプチド）と特異的に結合する抗体の製剤を提供する。特定の実施形態において、本発明は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する以下の抗体の製剤を提供する：13H5又はその抗原結合フラグメント、13H7又はその抗原結合フラグメント、7H9又はその抗原結合フラグメント（米国特許出願公開2007/0014724A1を参照のこと）。

【0396】

本発明は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体の製剤であって、前記抗体が、13H5（配列番号2）、13H7（配列番号11）、又は7H9（配列番号19）のVHドメインのアミノ酸配列を有するVHドメインを含む抗体の製剤を提供する。特定の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号2のアミノ酸配列を有するVHドメインを含む。20

【0397】

本発明は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体の製剤であって、前記抗体が、配列番号3～5、12～14、及び20～22を含む群より選択されるVH CDRを含む抗体の製剤を提供する。特に、本発明は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体であって、配列番号3～5、12～14、及び20～22を含む群より選択されるVH CDRを1、2、3、4、5個、又はそれ以上含む抗体を提供する。一実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号3、配列番号12又は配列番号20のアミノ酸配列を有するVH CDR1を含む。別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号4、配列番号13又は配列番号21のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含む。別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号3、配列番号14又は配列番号22のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号3、12又は20のアミノ酸配列を有するVH CDR1；配列番号4、13又は21のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含み、さらに配列番号5、14又は22のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含んでもよい。別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号3のアミノ酸配列を有するVH CDR1；配列番号4のアミノ酸配列を有するVH CDR2；及び配列番号5のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号12のアミノ酸配列を有するVH CDR1；配列番号13のアミノ酸配列を有するVH CDR2；及び配列番号14のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を有するVH CDR1；配列番号21のアミノ酸配列を有するVH CDR2；及び配列番号22のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。30

【0398】

本発明は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体の製剤であって、前記抗体が、13H5（配列番号7）、13H7（配列番号15）、又は7H9（配列番号23）のVLドメ40

50

インのアミノ酸配列を有するVLドメインを含む抗体の製剤を提供する。特定の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号7のアミノ酸配列を有するVLドメインを含む。

【0399】

本発明は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体の製剤であって、前記抗体が、配列番号8～10、16～18、及び24～26を含む群より選択されるVL CDRを含む抗体の製剤を提供する。特に、本発明は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体であって、配列番号8～10、16～18、及び24～26を含む群より選択されるVL CDRを1、2、3、4、5個、又はそれ以上含む抗体を提供する。一実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号8、配列番号16又は配列番号24のアミノ酸配列を有するVL CDR1を含む。別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号9、配列番号17又は配列番号25のアミノ酸配列を有するVL CDR2を含む。別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号10、配列番号18又は配列番号26のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号8、16又は24のアミノ酸配列を有するVL CDR1；配列番号9、17又は25のアミノ酸配列を有するVL CDR2を含み、さらに配列番号10、18又は26のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含んでもよい。別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号8のアミノ酸配列を有するVL CDR1；配列番号9のアミノ酸配列を有するVL CDR2；及び配列番号10のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号16のアミノ酸配列を有するVL CDR1；配列番号17のアミノ酸配列を有するVL CDR2；及び配列番号18のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号24のアミノ酸配列を有するVL CDR1；配列番号25のアミノ酸配列を有するVL CDR2；及び配列番号26のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。

10

20

【0400】

本発明は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体の製剤であって、前記抗体が、配列番号3～5、12～14、及び20～22を含む群より選択されるVH CDRと、配列番号8～10、16～18、及び24～26を含む群より選択されるVL CDRとを含む抗体の製剤を提供する。一実施形態において、本発明は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体であって、配列番号3～5、12～14、及び20～22を含む群より選択されるVH CDRを1、2、3、4、5個、又はそれ以上含み、さらに配列番号8～10、16～18、及び24～26を含む群より選択されるVL CDRを1、2、3、4、5個、又はそれ以上含んでもよい抗体を提供する。

30

【0401】

本発明は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体の製剤であって、前記抗体が、配列番号2、11又は19のアミノ酸配列を有するVHドメインと、配列番号7、15又は23のアミノ酸配列を有するVLドメインとを含む抗体製剤を提供する。特定の実施形態において、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号2のアミノ酸配列を有するVHドメインと、配列番号7のアミノ酸配列を有するVLドメインとを含む。特定の実施形態において、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号11のアミノ酸配列を有するVHドメインと、配列番号15のアミノ酸配列を有するVHドメインとを含む。特定の実施形態において、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、配列番号19のアミノ酸配列を有するVHドメインと、配列番号23のアミノ酸配列を有するVHドメインとを含む。

40

【0402】

本発明は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体の製剤であって、前記抗体が、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する、本明細書に記載したVHドメイン、VH CDR、VLドメイン、又はVL CDRの誘導体を含む抗体の製剤を提供する。当

50

業者に公知の標準的技術、例えば、アミノ酸置換をもたらす部位特異的変異誘発及びPCR媒介変異誘発を含む技術を使用して、本発明の抗体をコードするヌクレオチド配列に変異（例えば、欠失、付加、及び/又は置換）を導入することができる。一実施形態において、誘導体は、元の分子と比べて、25個未満のアミノ酸置換、20個未満のアミノ酸置換、15個未満のアミノ酸置換、10個未満のアミノ酸置換、5個未満のアミノ酸置換、4個未満のアミノ酸置換、3個未満のアミノ酸置換、又は2個未満のアミノ酸置換を含む。一実施形態では、保存的アミノ酸置換を有する誘導体は、一個以上の予想される非必須アミノ酸残基（すなわち、抗体がインターフェロン ポリペプチドと特異的に結合するのに不可欠ではないアミノ酸残基）で作製される。「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、類似の電荷を持つ側鎖を有するアミノ酸残基で置換されているような置換である。類似の電荷を持つ側鎖を有するアミノ酸残基ファミリーは、当技術分野で定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば限定されるものではないが、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば限定されるものではないが、アスパラギン酸、グルタミン酸）、無電荷極性側鎖（例えば限定されるものではないが、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（例えば限定されるものではないが、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリն、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、分枝側鎖（例えば限定されるものではないが、トレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖（例えば限定されるものではないが、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が含まれる。あるいは、飽和変異誘発などによって、コード配列の全て又は一部に沿って変異を無作為に導入することができ、そして活性を保持する変異体を同定するために、得られた変異体を生物活性に関してスクリーニングすることができる。変異誘発に続いて、コードされた抗体を発現させ、その抗体の活性を測定することができる。

【0403】

具体的な実施形態では、本発明は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体の製剤であって、前記抗体が、その可変軽鎖（VL）ドメイン及び/又は可変重鎖（VH）ドメインに一個以上のアミノ酸残基の置換を有する13H5、13H7又は7H9のアミノ酸配列を含む抗体の製剤を提供する。本発明はまた、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体であって、一個以上のVL CDR及び/又は一個以上のVH CDR中に、一個以上のアミノ酸残基の置換を有する13H5、13H7又は7H9のアミノ酸配列を含む抗体を提供する。本発明はまた、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体であって、一個以上のVHフレームワーク及び/又は一個以上のVLフレームワーク中に、一個以上のアミノ酸残基の置換を有する13H5、13H7若しくは7H9のアミノ酸配列、又はそのVH及び/若しくはVLドメインを含む抗体も提供する。13H5、13H7又は7H9のVHドメイン、VH CDR、VLドメイン、VL CDR、及び/又はフレームワーク中に置換を導入することによって生じた抗体は、例えば、インターフェロン ポリペプチドに結合する能力、又はインターフェロン が媒介する細胞増殖を阻害し若しくは低減する能力、又は自己免疫疾患、炎症性疾患若しくは増殖性疾患、又はそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する能力について、インピトロ及び/又はインピボで試験することができる。

【0404】

特定の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、13H5、13H7若しくは7H9、又はその抗原結合フラグメントのアミノ酸配列と、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一であるアミノ酸配列を含む。別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、13H5、13H7又は7H9のVHドメインと少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一であるVHドメインのアミノ酸配列を含む。別の実施形態では、イン

10

20

30

40

50

インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、13H5、13H7又は7H9のVLドメインと、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一であるVLドメインのアミノ酸配列を含む。

【0405】

別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、13H5、13H7又は7H9のVL CDRのいずれかと少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一である一個以上のVL CDRのアミノ酸配列を含む。別の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体は、13H5、13H7又は7H9のVH CDRのいずれか一個と少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一である一個以上のVH CDRのアミノ酸配列を含む。10

【0406】

本発明は、インターフェロン ポリペプチドとの結合について本明細書に記載した抗体と競合する抗体の製剤を包含する。特に、本発明は、インターフェロン ポリペプチドとの結合について、13H5、13H7若しくは7H9、又はその抗原結合フラグメントと競合する抗体を包含する。20

【0407】

本発明は、インターフェロン ポリペプチドとの結合について、13H5、13H7又は7H9のVHドメインと競合するVLドメインを含む（あるいは、それからなる）ポリペプチド又はタンパク質の製剤を包含する。本発明はまた、インターフェロン ポリペプチドとの結合について、13H5、13H7又は7H9のVLドメインと競合するVLドメインを含む（あるいは、それからなる）ポリペプチド又はタンパク質の製剤を包含する。

【0408】

インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体には、改変された誘導体、すなわち、共有結合がインターフェロン ポリペプチドとの結合を排除しないように、任意のタイプの分子とその抗体との共有結合により改変された誘導体が含まれる。例えば、限定するわけではないが、抗体誘導体には、例えば限定されるものではないが、糖鎖結合、アセチル化、PEG化、リン酸化、アミド化、公知の保護基/ブロック基による誘導体化、タンパク質分解切断、細胞リガンド又は他のタンパク質との連結などによって改変された抗体が含まれる。それだけには限らないが、特異的化学的切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成などを含む公知の技術によって、多くの化学的修飾のいずれかの修飾を実施してよい。加えて、誘導体は、従来のものではない一個以上のアミノ酸を含みうる。

【0409】

本発明は、環境の中で見出せるインターフェロン ポリペプチド、すなわち、インターフェロン 受容体又はそのサブユニットと結合していないインターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体の製剤を包含する。本発明はまた、溶解性インターフェロン 受容体サブユニットに結合しているインターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体を包含する。本発明は、さらに、細胞膜結合インターフェロン 受容体又はそのサブユニットと結合しているインターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体を包含する。40

【0410】

インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する本発明の抗体製剤は、单一特異性、二重特異性、三重特異性又はそれ以上の多重特異性であってよい。多重特異的抗体は、インターフェロン ポリペプチドの異なるエピトープに特異的であってよく、あるいはイ50

ンターフェロン ポリペプチド、及び異種ポリペプチド又は固相支持体材料などの異種エピトープに特異的であってよい。例えば、国際公開第93/17715号、同第92/08802号、同第91/00360号、及び同第92/05793号；Tuttら, J. Immunol. 147:60-69(1991)；米国特許第4,474,893号、同第4,714,681号、同第4,925,648号、同第5,573,920号、及び同第5,601,819号；及びKostelnyら, J. Immunol. 148:1547-1553 (1992)を参照されたい。

【0411】

5.3.1. 半減期が延長された抗体

本発明は、インビボ半減期が延長した対象の抗原（例えば、インターフェロン ポリペプチド）と特異的に結合する抗体及び抗体フラグメントの製剤を提供する。特に、本発明は、哺乳動物（例えば限定されるものではないが、ヒト）で半減期が3日超、7日超、10日超、15日超、25日超間、30日超、35日超、40日超、45日超、2ヵ月超、3ヵ月超、4ヵ月超、又は5ヵ月超の対象抗原（例えば、インターフェロン ポリペプチド）と特異的に結合する抗体及び抗体フラグメントの製剤を提供する。10

【0412】

インビボで抗体（例えば限定されるものではないが、モノクローナル抗体及び一本鎖抗体）又は抗体フラグメント（例えば限定されるものではないが、Fabフラグメント）の血清循環を延長するために、例えば、多機能性リンカーの有無に関わらず、高分子量ポリエチレンギリコール（PEG）などの不活性ポリマー分子を抗体（その抗体フラグメントを含む）に結合することができ、PEGと抗体のN若しくはC末端との部位特異的コンジュゲーションによって、又はリジン残基に存在するイプシロン - アミノ基により結合することができる。生物活性の損失を最少にする直鎖又は分枝ポリマー誘導体化を利用する。PEG分子と抗体との適切なコンジュゲーションを確実にするために、コンジュゲーションの程度は、SDS-PAGE及び質量分析により綿密にモニターすることができる。未反応PEGは、サイズ排除又はイオン交換クロマトグラフィーにより、抗体 - PEGコンジュゲートから分離することができる。PEGにより誘導体化した抗体（その抗体フラグメントを含む）は、当業者に公知の方法、例えば、本明細書に記載したイムノアッセイによってを使用して、結合活性及びインビボ効力に関して試験することができる。20

【0413】

インビボ半減期が延長した抗体はまた、IgG定常ドメイン又はそのFcRn結合フラグメント（例えば、Fc又はヒンジFcドメインフラグメント）中に、一個以上のアミノ酸修飾（すなわち、置換、挿入、又は欠失）を導入して生成することができる。例えば、国際公開第98/23289号；国際公開第97/34631号、及び米国特許第6,277,375号を参照されたい。その各々について、その全体を参照により本明細書に組み込む。

【0414】

さらに、抗体（その抗体フラグメントを含む）をインビボでより安定にし、又はインビボ半減期をより長くするために、抗体（その抗体フラグメントを含む）をアルブミンにコンジュゲートさせることができる。その技術は、当技術分野で公知であり、例えば、国際公開第93/15199号、同第93/15200号、及び同第01/77137号；及び欧州特許第413,622号を参照されたい。それらの全てを参照により本明細書に組み込む。

【0415】

5.3.2. 抗体コンジュゲート

本発明は、融合タンパク質を生成するために、異種タンパク質若しくはポリペプチド（又は、少なくとも10、少なくとも20、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも90又は少なくとも100アミノ酸のポリペプチドのフラグメント）に、組換えによって融合し、又は化学的にコンジュゲートさせた（共有結合性及び非共有結合性コンジュゲートを含む）対象抗原（例えば、インターフェロン ポリペプチド）と特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントを含む）の製剤を提供する。特に、本発明は、本明細書に記載した抗体の抗原結合フラグメント（例えば限定されるものではないが、Fabフラグメント、Fdフラグメント、Fvフラグメント、F(ab)₂フラグメント、VHドメイン、VH CDR、VLドメイン、又はVL CDR）及び異種タンパク質4050

、ポリペプチド、又はペプチドを含む融合タンパク質製剤を提供する。タンパク質、ポリペプチド、又はペプチドを抗体（その抗体フラグメントを含む）に融合し、又はコンジュゲートする方法は、当技術分野で公知である。例えば、米国特許第5,336,603号、同第5,622,929号、同第5,359,046号、同第5,349,053号、同第5,447,851号、及び同第5,112,946号；欧州特許第307,434号及び同第367,166号；国際公開第96/04388号及び同第91/06570号；Ashkenaziら，1991，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 10535-10539；Zhengら，1995，J. Immunol. 154:5590-5600；及びVilら，1992，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337-11341を参照されたい。（前記参照文献のその全体を参照により本明細書に組み込む）。

【0416】

さらなる融合タンパク質は、遺伝子シャフリング、モチーフシャフリング、エクソンシャフリング、及び/又はコドンシャフリング（集合的に「DNAシャフリング」と称する）技術を通じて作製しうる。DNAシャフリングは、本発明の抗体又はそのフラグメントの活性を改変（例えば限定されるものではないが、抗体又はそのフラグメントの親和性をより高く、解離速度をより低く）するために使用しうる。概説的に、米国特許第5,605,793号、同第5,811,238号、同第5,830,721号、同第5,834,252号、及び同第5,837,458号；Pattenら，1997，Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33；Harayama，1998，Trends Biotechnol. 16(2):76-82；Hanssonら，1999，J. Mol. Biol. 287:265-76；及びLorenzo and Blasco，1998，Biotechniques 24(2):308-313を参照されたい（これらの特許及び刊行物の各々のその全体をこれにより参照により組み込む）。抗体（その抗体フラグメントを含む）、又はコードされた抗体若しくはそのフラグメントは、組換え前に、エラーブローンPCR、ランダムスクレオチド挿入、又は他の方法により、ランダム変異誘発に付すことによって変化させうる。その抗体（その抗体フラグメントを含む）をコードするポリヌクレオチドは、一個以上の異種分子の一種以上の成分、モチーフ、断片、部分、ドメイン、フラグメントなどにより組み換えうる。

【0417】

さらに、抗体（その抗体フラグメントを含む）は、精製を促進するために、ペプチドなどのマーカー配列に融合することができる。マーカーアミノ酸配列は、pQEベクター（キアゲン社、9259 Eton Avenue, Chatsworth, CA, 91311）に提供されているタグなど、ヘキサ-ヒスチジンペプチドであってよく、とりわけ、その多くは市販されている。Gentzら，1989，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824が記載しているように、例えば、ヘキサ-ヒスチジンによって、融合タンパク質の精製は簡便になる。精製に有用な他のペプチドタグには、それだけには限らないが、インフルエンザ赤血球凝集素タンパク質由来のエピトープに対応する赤血球凝集素（「HA」）タグ（Wilsonら，1984，Cell 37:767）、及びその「flag」タグが含まれる。

【0418】

他の実施形態では、本発明の抗体又はそのフラグメントは、診断剤又は検出可能な薬剤にコンジュゲートされている。そのような抗体は、特定の治療効力の定量など、臨床試験手順の一部として、疾患又は障害（例えば限定されるものではないが、自己免疫疾患）の発症、発生、進行及び/又は重症性のモニター又は予後を判定することに使用することができる。そのような診断及び検出は、抗体と、それだけには限らないが以下のものを含む検出可能物質とをカップリングすることによって達成できる：様々な酵素、例えば限定されるものではないが、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、-ガラクトシダーゼ、又はアセチルコリンエステラーゼ；補欠分子族、例えば限定されるものではないが、 streptotαβιgin/βιοチn及びαβιgin/βιοチn；蛍光材、例えば限定されるものではないが、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリド又はフィコエリトリン；発光材、例えば限定されるものではないが、ルミノール；生物発光材、例えば限定されるものではないが、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、及びエクオリン；放射性物質、例えば限定されるものではないが、ヨウ素(¹³¹I, ¹²⁵I, ¹²³I、及び¹²¹I)、炭素(¹⁴C)、硫黄(³⁵S)、トリチウム(³H)、インジウム(¹¹⁵In, ¹¹³In, ¹¹²In)。

10

20

30

40

50

n、及び¹¹¹In)、テクネチウム(⁹⁹Tc)、タリウム(²⁰¹Ti)、ガリウム(⁶⁸Ga、⁶⁷Ga)、パラジウム(¹⁰³Pd)、モリブデン(⁹⁹Mo)、キセノン(¹³³Xe)、フッ素(¹⁸F)、¹
⁵³Sm、¹⁷⁷Lu、¹⁵⁹Gd、¹⁴⁹Pm、¹⁴⁰La、¹⁷⁵Yb、¹⁶⁶Ho、⁹⁰Y、⁴⁷Sc、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁴²Pr、¹
⁰⁵Rh、⁹⁷Ru、⁶⁸Ge、⁵⁷Co、⁶⁵Zn、⁸⁵Sr、³²P、¹⁵³Gd、¹⁶⁹Yb、⁵¹Cr、⁵⁴Mn、⁷⁵Se、¹¹³Sn、
及び¹¹⁷Sn、並びに様々なポジトロン放出断層撮影法を使用するポジトロン放出金属、及び非放射性(noradioactive)常磁性金属イオン。

【0419】

あるいは、抗体は、米国特許第4,676,980号でSegalが記載したように、第2の抗体にコンジュゲートさせて、抗体ヘテロコンジュゲートを形成することができる。その全体を参考により本明細書に組み込む。

10

【0420】

被験体において、特定の疾患あるいは障害、例えば、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状に対する所望の予防又は治療効果を実現するために、対象抗原(例えば、インターフェロン ポリペプチド)又はそのフラグメントにコンジュゲートする治療部分又は薬物を選択すべきである。臨床医又は他の医療従事者は、対象抗体、例えば、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体又はそのフラグメントをコンジュゲートさせるものを決める際には、疾患の性質、疾患の重症性、及び被験体の状態を考慮すべきである。

20

【0421】

抗体は、イムノアッセイ又は標的抗原の精製に特に有用である固相支持体にも結合しうる。そのような固相支持体には、それだけには限らないが、ガラス、セルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、又はポリプロピレンが含まれる。

【0422】

5.4. 抗体製剤を調製する方法

本発明は、対象抗原(例えば、インターフェロン ポリペプチド)と特異的に結合する抗体又は誘導体、類似体、又はそのフラグメントの液体製剤を調製する方法を提供する。本発明の液体製剤を調製する方法は、条件培地(培地の單一ロット又はプールしたロット)から抗体(その抗体フラグメントを含む)を精製するステップ、及び精製抗体(その抗体フラグメントを含む)の画分を終濃度約15mg/ml以上、約20mg/ml、約30mg/ml、約40mg/ml、約50mg/ml、約60mg/ml、約70mg/ml、約80mg/ml、約90mg/ml、約100mg/ml、約150mg/ml、約175mg/ml、約200mg/ml、約250mg/ml、又は約300mg/mlに濃縮するステップを含みうる。抗体(その抗体フラグメントを含む)、例えば、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体を含む条件培地は、CUNO濾過に供し、濾過した抗体をHS50カチオン交換クロマトグラフィーに付す。次いで、HS50カチオン交換クロマトグラフィーから得た画分をMEP Hypercelクロマトグラフィーに付す。MEP Hypercelクロマトグラフィーから得た画分をナノ濾過に付す。次いで、ナノ濾過後に得られた精製された抗体又はその抗体フラグメントをダイアフィルトレーション及び限外濾過にかけて緩衝液を交換し、同じメンブレンを使用して製剤緩衝液に濃縮する。抗体製剤の調製についての詳細な説明は、実施例を参照されたい。

30

【0423】

本発明の液体製剤は、液体製剤のアリコートを含む一回使用用バイアルを調製することによって単位剤形として調製することができる。例えば、一バイアル当たりの単位用量は、約10mg/ml～約300mg/mlの範囲の様々な濃度のインターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体(その抗体フラグメントを含む)を1ml、2ml、3ml、4ml、5ml、6ml、7ml、8ml、9ml、10ml、15ml、又は20ml含みうる。必要に応じて、これらの調製物は、各バイアルに無菌希釈剤を加えることによって、所望の濃度に調節することができる。特定の

40

50

実施形態では、pH6.0の25mMヒスチジン緩衝液、8%トレハロース及び0.02%ポリソルベート80を含む無菌液体として、本発明の液体製剤を单一用量バイアルに製剤化する。各1.0mLの溶液には、抗体（その抗体フラグメントを含む）100mgが含まれる。一実施形態では、本発明の抗体（その抗体フラグメントを含む）は、3ccのUSP1型ホウケイ酸製琥珀色バイアル（West Pharmaceutical Services - Part No. 6800-0675）に100mg/mLで供給される。目標充填容量は1.2mLである。

【0424】

本発明の液体製剤は、1回の使用のための液体製剤のアリコートを含有する充填済シリングジを調製することによって単位剤形として調製することができる。例えば、充填済シリングジ当たりの単位投与量は、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントを含む）を様々な濃度（約10 mg/mL～約300 mg/mLの濃度で、0.1mL、0.2 mL、0.3 mL、0.4 mL、0.5 mL、0.6 mL、0.7 mL、0.8 mL、0.9 mL、1 mL、2 mL、3 mL、4 mL、5 mL、6 mL、7 mL、8 mL、9 mL、10 mL、15 mL、又は20 mL含有しうる。特定の実施形態において、本発明の液体製剤は、pH 6.0の25mMヒスチジン緩衝液、8%トレハロース及び0.02%ポリソルベート80を含む無菌液体として、単回用量の充填済シリングジに製剤化する。溶液の各1.0 mLは100 mg の抗体（その抗体フラグメントを含む）を含有する。

【0425】

本発明の液体製剤は、滅菌濾過、照射などを含む様々な滅菌法によって滅菌しうる。特定の実施形態では、ダイアフィルトレーションを行った（diluted）抗体製剤は、予備滅菌した0.2 μmフィルターによりフィルター滅菌されている。本発明の滅菌液体製剤は、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理するために被験体に投与してよい。

【0426】

本発明は、液体非凍結乾燥製剤を対象とするが、所望の場合には本発明の製剤を凍結乾燥しうる同等物も目的とすることに留意されたい。従って、本発明は、本発明の製剤の凍結乾燥形態を包含する。

【0427】

5.5. 抗体の調製方法

抗原と特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントを含む）は、抗体を合成するための当技術分野で公知の任意の方法によって、特に化学合成、又は組換え発現技術によって製造することができる（米国特許公開2007/0014724A1参照）。

【0428】

ある抗原に特異的なポリクローナル抗体は、当技術分野で公知の様々な手順によって製造することができる。例えば、ヒト抗原に特異的なポリクローナル抗体を含む血清の生成を誘発するために、ヒト抗原を、それだけには限らないが、ウサギ、マウス、ラットなどを含む様々な宿主動物に投与することができる。宿主の種に応じて免疫応答を増大させるために、様々なアジュバントを使用してよく、アジュバントには、それだけには限らないが、フロイント（完全及び不完全）、水酸化アルミニウムなどの鉱物ゲル；表面活性物質、例えば、リゾレシチン、ブルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油性乳濁液、キーホールリンペットヘモシアニン、ジニトロフェノール、及び潜在的に有用なヒトアジュバント、例えば、BCG（カルメット・ゲラン杆菌）及びコリネバクテリウム・パルバム（corynebacterium parvum）が含まれる。そのようなアジュバントも当技術分野で公知である。

【0429】

モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ、組換え、及びファージディスプレイ技術の使用を含む当技術分野で公知の多彩な技術、又はそれらの組合せを使用し調製することがで

きる。例えば、モノクローナル抗体は、当技術分野で公知であり、例えば、Harlowら, Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第2版, 1988) ; Hammerlingら, Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)、及びHarlowら, Using Antibodies: A laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1999) (前記参照文献のそれら全体を参照により組み込む)に教示されているものを含むハイブリドーマ技術を使用し產生することができる。本明細書で使用する「モノクローナル抗体」という用語は、ハイブリドーマ技術により產生された抗体に限定されない。「モノクローナル抗体」という用語は、任意の真核生物クローン、原核生物クローン、又はファージクローンを含む單一クローンに由来する抗体をさし、それを產生する方法は限定しない。

10

【0430】

ハイブリドーマ技術を使用する、特異的抗体を產生しスクリーニングする方法は、慣用的なものであり、当技術分野で公知である。手短に言えば、マウスは、非マウス抗原により免疫化することができ、免疫応答が検出された後に、例えばそのマウス血清中にその抗原に特異的な抗体が検出されたならば、マウス脾臓を採取し脾細胞を単離する。次いで、公知の技術によって、その脾細胞と、任意の好適な骨髄腫細胞、例えば、ATCCから入手できる細胞系SP20由来細胞とを融合する。限界希釈法によって、ハイブリドーマを選択し、クローン化する。さらに、動物を免疫化するのに、RIMMS (反復性免疫化複数部位 : repetitive immunization multiple sites) 技術を使用することができる (Kilpatrickら, 1997, Hybridoma 16:381-9、その全体を参照により本明細書に組み込む)。次いで、本発明のポリペプチドと結合することができる抗体を分泌する細胞について、当技術分野で公知の方法によってハイブリドーマクローンをアッセイする。陽性ハイブリドーマクローンによりマウスを免疫化することによって、一般的に高レベルの抗体を含む腹水を得ることができる。

20

【0431】

本発明は、モノクローナル抗体及び抗体の生成方法を提供するが、その抗体は、本発明の抗体を分泌するハイブリドーマ細胞を培養するステップであって、該ハイブリドーマが、非マウス抗原により免疫化したマウスから単離した脾細胞と骨髄腫細胞とを融合するステップによって生じるステップ、次いでその抗原に結合できる抗体を分泌するハイブリドーマクローンを求めて、融合から生じたハイブリドーマをスクリーニングするステップを含む方法によって產生される。

30

【0432】

特異的な特定のエピトープを認識する抗体フラグメントは、当業者に公知の任意の技術によって產生しうる。例えば、本発明のFab及びF(ab')2フラグメントは、酵素、例えば、パパイン (Fabフラグメントを產生する) 又はペプシン (F(ab')2フラグメントを產生する) を使用し、免疫グロブリン分子のタンパク質分解切断によって產生しうる。F(ab')2フラグメントは、可変領域、軽鎖定常領域、及び重鎖CH1ドメインを含む。さらに、本発明の抗体は、当技術分野で公知の様々なファージディスプレイ方法を使用して製造することもできる。

【0433】

ファージディスプレイ法では、それらをコードするポリヌクレオチド配列を担持するファージ粒子の表面に機能性抗体ドメインが提示される。特に、VH及びVLドメインをコードするDNA配列は、動物cDNAライブラリー (例えば、ヒト又はマウス患部組織cDNAライブラリー) から増幅する。PCRによりVH及びVLドメインをコードするDNAとscFvリンクーとを組換え結合し、ファージミドベクター中にクローン化する。そのベクターを大腸菌中にエレクトロポレーションし、その大腸菌にヘルパーファージを感染させる。こうした方法で使用するファージは、典型的には、Fd及びM13を含む纖維状ファージであり、通常、VH及びVLドメインは、組換えによってファージ遺伝子III又は遺伝子VIIIに融合される。特定の抗原と結合する抗原結合ドメインを発現するファージは、抗原によって選択し同定することができ、例えば、標識抗原、又は固体表面若しくはビーズに結合若しくは捕獲させた抗原

40

50

を使用し、選択し同定することができる。本発明の抗体を製造するために使用できるファージディスプレイ法の例には、以下に開示された方法などが含まれる：Brinkmanら，1995，J. Immunol. Methods 182:41-50；Amesら，1995，J. Immunol. Methods 184:177-186；Kettleboroughら，1994，Eur. J. Immunol. 24:952-958；Persicら，1997，Gene 187:9-18；Burtonら，1994，Advances in Immunology 57:191-280；国際出願PCT/GB91/01134；国際公開第90/02809号、同第91/10737号、同第92/01047号、同第92/18619号、同第93/11236号、同第95/15982号、同第95/20401号、及び同第97/13844号；及び米国特許第5,698,426号、同第5,223,409号、同第5,403,484号、同第5,580,717号、同第5,427,908号、同第5,753号、同第5,821,047号、同第5,571,698号、同第5,427,908号、同第5,516,637号、同第5,780,225号、同第5,658,727号、同第5,733,743号、同第5,969,108号、同第6,33,187号、同第5,824,520号、及び同第5,702,892号。その各々について、その全体を参照により本明細書に組み込む。10

【0434】

上記参照文献に記載されているように、ファージの選択後、ファージから抗体コード領域を単離し使用して、ヒト抗体を含む抗体全体、又は他の任意の所望する抗原結合フラグメントを生成し、そして例えば以下に記述するような哺乳動物細胞、昆虫細胞、植物細胞、酵母、及び細菌を含む任意の所望の宿主で発現させることができる。PCT国際公開第92/22324号；Mullinaxら，1992，BioTechniques 12(6):864-869；Sawaiら，1995，AJRI 34:26-34；及びBetterら，1988，Science 240:1041-1043（前記参照文献のそれら全体を参照により組み込む）に開示されているような方法など、当技術分野で公知の方法を利用し、Fab、Fab'及びF(ab')2フラグメントを組換え產生する技術を使用することもできる。20

【0435】

抗体全体を產生させるため、VH又はVLヌクレオチド配列、制限部位、及び制限部位を保護するためのフランкиング配列を含むPCRプライマーを使用して、scFvクローニング中のVH又はVL配列を増幅することができる。当業者に公知のクローニング技術を使用し、PCR増幅したVHドメインを、VH定常領域、例えばヒト 4定常領域を発現するベクターにクローン化することができ、PCR増幅したVLドメインは、VL定常領域、例えば、ヒト 又は 定常領域を発現するベクターにクローン化することができる。VH又はVLドメインを発現するベクターは、EF-1 プロモーター、分泌シグナル、可変ドメインのクローニング部位、定常ドメイン、及びネオマイシンなどの選択マーカーを含みうる。VH及びVLドメインはまた、必要な定常領域を発現する一個のベクター中にクローン化してもよい。次いで、当業者に公知の技術を使用し、重鎖転換ベクター及び軽鎖転換ベクターを細胞系に共トランスフェクトして、例えば限定されるものではないが、IgGなどの全長抗体を発現する細胞系で安定的又は一時的に產生させる。30

【0436】

ヒトでの抗体のインピボ使用、及びインピトロ検出アッセイを含むいくつかの用途には、ヒト化抗体又はキメラ抗体を使用するのが適当である。完全ヒト抗体及びヒト化抗体は、特に、ヒト被験体の治療的処置に望ましい。ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する抗体ライブラリーを使用する上記のファージディスプレイ方法を含む、当技術分野で公知の様々な方法によって作製することができる。また、米国特許第4,444,887号、及び同第4,716,111号；及び国際公開第98/46645号、国際公開第98/50433号、同第98/24893号、同第98/16654号、国際公開第96/34096号、国際公開第96/33735号、及び国際公開第91/10741号も参照されたい。その各々について、その全体を参照により本明細書に組み込む。40

【0437】

ヒト抗体は、機能性内在性免疫グロブリンは発現できないが、ヒト免疫グロブリン遺伝子は発現できるトランスジェニックマウスを使用し產生することもできる。例えば、ヒト重鎖と軽鎖免疫グロブリン遺伝子複合体は、無作為に、又は相同組換えによってマウス胚性幹細胞中に導入しうる。あるいは、ヒト可変領域、定常領域、及び多様な領域は、ヒト重鎖と軽鎖遺伝子に加えてマウス胚性幹細胞に導入しうる。マウス重鎖と軽鎖免疫グロブ50

リン遺伝子は、別々に、又は相同組換えによるヒト免疫グロブリン座位の導入と同時に非機能的なものにしうる。特に、JH領域のホモ接合型欠失によって、内在性抗体の產生が妨害される。改変された胚性幹細胞を増殖し、胚盤胞に微量注入してキメラマウスを生成する。次いで、そのキメラマウスを繁殖して、ヒト抗体を発現するホモ接合型子孫を生成する。通常の方法で、選択した抗原、例えば、本発明のポリペプチドの全て又は一部を用いてトランスジェニックマウスを免疫化する。抗原を標的とするモノクローナル抗体は、従来のハイブリドーマ技術を使用して免疫化したトランスジェニックマウスから得ることができる。トランスジェニックマウスにより保持されているヒト免疫グロブリン導入遺伝子はB細胞分化中に再構成し、続いてクラススイッチング及び体細胞変異を受ける。このようにして、そのような技術を使用し、治療上有用なIgG、IgA、IgM及びIgE抗体を產生することができる。ヒト抗体を生成するこの技術の概要については、(Lonberg and Huszar (1995, Int. Rev. Immunol. 13:65-93) を参照されたい。ヒト抗体及びヒトモノクローナル抗体を生成するこの技術、及びそのような抗体を生成するプロトコルの詳細な考察については、例えば、国際公開第98/24893号、国際公開第96/34096号、及び国際公開第96/33735号；及び米国特許第5,413,923号、同第5,625,126号、同第5,633,425号、同第5,569,825号、同第5,661,016号、同第5,545,806号、同第5,814,318号、及び同第5,939,598号を参照されたい。これらの特許のその全体を参照によりを本明細書に組み込む。さらに、アブジエニックス社(カリフォルニア州フリーモント)及びジエンファーム(カリフォルニア州サンジョゼ)などの企業は、上記の技術に類似する技術を使用し、選択した抗原を対象とするヒト抗体を提供することに取り組むことができる。

10

20

【0438】

キメラ抗体は、抗体の異なる部分が、異なる免疫グロブリン分子に由来する分子である。キメラ抗体を生成する方法は、当技術分野で公知である。例えば、Morrison, 1985, Science 229:1202; Oiら, 1986, BioTechniques 4:214; Gilliesら, 1989, J. Immunol. Methods 125:191-202；及び米国特許第5,807,715号、同第4,816,567号、同第4,816,397号、及び同第6,331,415号を参照されたい。これらのその全体を参照により本明細書に組み込む。

【0439】

ヒト化抗体とは、所定の抗原に結合することができ、かつ実質的にヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有するフレームワーク領域、及び実質的に非ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有するCDRを含む、抗体若しくはその変異体又はそのフラグメントである。ヒト化抗体は、少なくとも一個の、典型的には2個の可変ドメイン(Fab、Fab'、F(ab')₂、Fabc、Fv)の全てを実質的に含み、その際、CDR領域の全て又は実質的に全ては、非ヒト免疫グロブリンのものに対応し(すなわちドナー抗体)、そしてフレームワーク領域の全て又は実質的に全ては、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。一実施形態では、ヒト化抗体は、さらに免疫グロブリンの定常領域(Fc)の少なくとも一部、典型的にはヒト免疫グロブリンのそれを含む。通常は、抗体は、軽鎖及び少なくとも重鎖可変ドメインを含む。抗体はまた、重鎖のCH1、ヒンジ、CH2、CH3、及びCH4領域を含みうる。ヒト化抗体は、IgM、IgG、IgD、IgA及びIgEを含む免疫グロブリンの任意のクラス、並びにIgG₁、IgG₂、IgG₃及びIgG₄を含む任意のイソタイプから選択することができる。通常、定常ドメインは、ヒト化抗体が細胞傷害活性を示し、クラスが典型的にはIgG₁であるのが望ましい補体結合定常ドメインである。そのような細胞傷害活性を望まない場合、定常ドメインは、IgG₂クラスのものであってよい。ヒト化抗体は、一個を超えるクラス又はイソタイプからの配列を含んでよく、所望のエフェクター機能を最適化するために特定の定常ドメインを選択することは、当技術分野の通常の技術範囲内である。ヒト化抗体のフレームワーク及びCDR領域は、正確に親配列に対応していないなくてもよく、例えば、ドナーCDR又はコンセンサスフレームワークは、少なくとも一個の残基の置換、挿入、又は欠失によって変異誘発があり、その結果、その部位のCDR又はフレームワーク残基は、コンセンサス又は移入抗体に対応しない。しかし、そのような変異は広範なものではない。通常、ヒト化抗体残基の少なくとも75%は、親フレームワーク及びCDR配列のものに対応し

30

40

50

、90%、及び95%超対応することの方が多い。ヒト化抗体は、それだけには限らないが、以下の技術を含む当技術分野で公知の多彩な技術：CDRグラフト化（欧州特許第239,400号；国際公開第91/09967号；及び米国特許第5,225,539号、同第5,530,101号、及び同第5,585,089号）、ベニアーリング（veneering）又はリサーフェイシング（resurfacing）[欧州特許第592,106号及び同第519,596号；Padlan, 1991, Molecular Immunology 28(4/5):489-498 ; Studnickaら, 1994, Protein Engineering 7(6):805-814 ; 及びRoguskaら, 1994, PNAS 91:969-973]、鎖シャフリング（米国特許第5,565,332号）、及び例えば以下の特許に開示された技術：米国特許第6,407,213号、同第5,766,886号、国際公開第9317105号、Tanら, J. Immunol. 169:1119-25 (2002)、Caldasら, Protein Eng. 13(5):353-60 (2000)、Moreaら, Methods 20(3):267-79 (2000)、Bacaら, J. Biol. Chem. 272(16):10678-84 (1997)、Roguskaら, Protein Eng. 9(10):895-904 (1996)、Coutoら, Cancer Res. 55 (23 Supp):5973s-5977s (1995)、Coutoら, Cancer Res. 55(8):1717-22 (1995)、Sandhu JS, Gene 150(2):409-10 (1994)、及びPedersenら, J. Mol. Biol. 235(3):959-73 (1994)を使用し產生することができる。フレームワーク領域中のフレームワーク残基をCDRドナー抗体由来の対応する残基で置換して、抗原結合を変化させ、好ましくは改善することが多い。これらのフレームワーク置換は、当技術分野で公知の方法、例えば限定されるものではないが、CDRとフレームワーク残基の相互作用をモデリングして、抗原結合に重要なフレームワーク残基を同定し、配列比較して、特定の位置の異常なフレームワーク残基を同定することによって同定する（例えば、Queenら、米国特許第5,585,089号；及びRiechmannら, 1988, Nature 332:323を参照されたい。これらについて、その全体を参照により本明細書に組み込む）。 10
20

【0440】

単一ドメイン抗体、例えば、軽鎖を欠く抗体は、当技術分野で公知の方法によって生成することができる。Riechmannら, 1999, J. Immuno. 231:25-38 ; Nuttallら, 2000, Curr. Pharm. Biotechnol. 1(3):253-263 ; Muylderman, 2001, J. Biotechnol. 74(4):277-302 ; 米国特許第6,005,079号；及び国際公開第94/04678号、同第94/25591号、及び同第01/44301号参照されたい。その各々について、その全体を参照により本明細書に組み込む。

【0441】

さらに、当業者に公知の技術を使用し、抗原（インターフェロン ポリペプチドなど）と特異的に結合する抗体を使用して、次いで抗原を「模倣する」抗イディオタイプ抗体を生成する（例えば、Greenspan & Bona, 1989, FASEB J. 7(5):437-444；及びNissinoff, 1991, J. Immunol. 147(8):2429-2438を参照されたい）。 30

【0442】

5.5.1. 抗体の組換え発現

本発明の製剤中に含まれる抗体（例えば、本発明の抗体若しくはそのフラグメント又は本発明の一本鎖抗体の重鎖又は軽鎖）の組換え発現には、その抗体をコードするポリヌクレオチドを含む発現ベクターを構築する必要がある。一度、抗体分子、抗体又はそのフラグメントの重鎖又は軽鎖をコードするポリヌクレオチドが得られたなら、抗体分子産生用ベクターは、当技術分野で公知の技術を使用し、組換えDNA技術によって作製することができる。従って、抗体をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを発現することにより、タンパク質を調製する方法を本明細書に記載する。当業者に公知の方法を使用して、抗体コード配列、並びに好適な転写及び翻訳制御シグナルを含む発現ベクターを構築することができる。こうした方法には、例えば、インビトロ組換えDNA技術、合成技術、及びインビオ遺伝子組換えが含まれる。従って、本発明は、プロモーターに機能的に連結して、本発明の抗体分子、抗体の重鎖若しくは軽鎖、抗体（その抗体フラグメントを含む）の重鎖若しくは軽鎖可変ドメイン、又は重鎖若しくは軽鎖CDRをコードするヌクレオチド配列を含む複製可能ベクターを提供する。そのようなベクターは、抗体分子の定常領域をコードするヌクレオチド配列を含むことが可能であり（例えば、国際公開第86/05807号；同第89/01036号；及び米国特許第5,122,464号を参照）、重鎖全体、軽鎖全体、又は重鎖と軽鎖全体を発現させるためのベクター中に、抗体の可変ドメインをクローン化 40
50

しる。

【0443】

発現ベクターは、従来技術によって宿主細胞に移入し、次いでそのトランスフェクト細胞を従来技術によって培養して本発明の抗体を產生する。従って、本発明は、異種プロモーターに機能的に連結させた、本発明の抗体若しくはそのフラグメント、又はその重鎖若しくは軽鎖、又はそのフラグメント、あるいは本発明の一本鎖抗体をコードするポリヌクレオチドを含む宿主細胞を含む。特定の実施形態では、二重鎖抗体を発現するためには、以下に詳述するように、免疫グロブリン分子全体を発現させるための宿主細胞で、重鎖と軽鎖をコードするベクターを同時に発現させうる。

【0444】

様々な宿主発現ベクター系を使用して、本発明の抗体分子を発現しうる（例えば、米国特許第5,807,715号を参照）。そのような宿主・発現系は、それによって対象のコード配列を產生し、統いて精製しうるビヒクルを表すが、同様に、好適なヌクレオチドコード配列で形質転換し、又はこれをトランスフェクトした場合、本発明の抗体分子を *in situ* で発現しうる細胞も表す。これらには、それだけには限らないが以下のものが含まれる：微生物、例えば、抗体コード配列を含む組換えバクテリオファージDNA、プラスミドDNA、又はコスミドDNA発現ベクターで形質転換した細菌（例えば限定されるものではないが、大腸菌及び枯草菌）；抗体コード配列を含む組換え酵母発現ベクターで形質転換した酵母（例えば限定されるものではないが、サッカロミセスピキア）；抗体コード配列を含む組換えウイルス発現ベクター（例えば限定されるものではないが、バキュロウイルス）に感染させた昆虫細胞系；抗体コード配列を含む組換えウイルス発現ベクター（例えば限定されるものではないが、カリフラワーモザイクウイルス、CaMV；タバコモザイクウイルス、TMV）に感染させた又はその配列を含む組換えプラスミド発現ベクター（例えば限定されるものではないが、Tiプラスミド）で形質転換した植物細胞系；あるいは哺乳動物細胞ゲノム由来プロモーター（例えば限定されるものではないが、メタロチオネインプロモーター）又は哺乳動物ウイルス由来プロモーター（例えば限定されるものではないが、アデノウイルス後期プロモーター；ワクシニアウイルス7.5Kプロモーター）を含む組換え発現構築体を保持する哺乳動物細胞系（例えば限定されるものではないが、COS、CHO、BHK、293、NSO、及び3T3細胞）。大腸菌などの細菌細胞、及び真核細胞、特に、組換え抗体分子全体を発現させるための真核細胞が、組換え抗体分子の発現に使用される。例えば、ヒトサイトメガロウイルス由來の主要中間体初期遺伝子プロモーターエレメントなどのベクターと併せて、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）などの哺乳動物細胞は、抗体の効果的な発現系である（Foeckingら, 1986, Gene 45:101；及びCockettら, 1990, Bio/Technology 8:2）。特定の実施形態では、本発明の抗体、誘導体、類似体、又はそのフラグメントをコードするヌクレオチド配列の発現は、構成的プロモーター、誘導性プロモーター、又は組織特異的プロモーターによって調節される。

【0445】

細菌系では、抗体分子を発現させることを意図した使用に応じて、いくつかの発現ベクターを有利に選択しうる。例えば、そのような抗体を大量に製造する場合、抗体分子医薬組成物の生成には、精製が容易な融合タンパク質生成物を高レベルに発現するベクターが望ましいであろう。そのようなベクターには、それだけには限らないが、大腸菌発現ベクターpUR278 (Rutherら, 1983, EMBO 12:1791)、その際、融合タンパク質が產生されるように、抗体コード配列は、lac Zコード領域によって別個にベクターにインフレームでライゲートしうる；pINベクター (Inouye & Inouye, 1985, Nucleic Acids Res. 13:3101-3109；Van Heeke & Schuster, 1989, J. Biol. Chem. 24:5503-5509) などが含まれる。pGEXベクターを使用して、グルタチオン5-トランスフェラーゼ (GST) との融合タンパク質として外来ポリペプチドを発現することも可能である。一般に、そのような融合タンパク質は、溶解性であり、マトリックス・グルタチオン・アガロースビーズに吸着し結合させるステップ、統いて遊離グルタチオンの存在下で溶出させるステップによって、溶解した細胞から容易に精製することができる。pGEXベクターは、GST部分からそのクローン化標

10

20

30

40

50

的遺伝子産物を遊離できるように、トロンビン又はXa因子プロテアーゼ切断部位を含むように設計されている。

【0446】

昆虫系では、外来遺伝子を発現するベクターとして、オートグラファ・カリフォルニカ (*Autographa californica*) 核多核体病ウイルス (AcNPV) が使用される。このウイルスは、ヨトウガ (*Spodoptera frugiperda*) 細胞中で増殖する。抗体コード配列は、ウイルスの非必須領域（例えば、多角体遺伝子）中に別個にクローン化し、AcNPVプロモーター（例えば、多角体プロモーター）の制御下に配置しうる。

【0447】

哺乳動物宿主細胞では、いくつかのウイルスに基づく発現系を使用しうる。アデノウイルスを発現ベクターとして使用する事例では、対象の抗体コード配列は、アデノウイルス転写/翻訳制御複合体、例えば、後期プロモーター及び3つからなるリーダー配列にライゲートしうる。次いで、インビトロ又はインビボ組換えにより、このキメラ遺伝子をアデノウイルスゲノム中に挿入しうる。ウイルスゲノム（例えば、領域E1又はE3）の非必須領域中への挿入によって、生存可能であり、感染宿主中で抗体分子を発現することが可能な組換えウイルスがもたらされる（例えば、Logan & Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:355-359を参照されたい）。特定の開始シグナルはまた、挿入した抗体コード配列の効率的翻訳にも必要であろう。これらのシグナルには、ATG開始コドン及び隣接配列が含まれる。さらに、挿入物全体の翻訳を確実にするために、開始コドンは所望のコード配列の読み枠と一致するものでなければならない。これらの外見性翻訳制御シグナル及び開始コドンは、天然及び合成を含む様々な起源のものであってよい。発現効率は、好適な転写エンハンサー要素、転写ターミネーターなどを含めることによって高めることができる。（例えば、Bittnerら, 1987, Methods in Enzymol. 153:51-544を参照）。

10

20

【0448】

さらに、挿入した配列の発現を調節し、又は所望する特定の方式で遺伝子産物を修飾し、プロセシングする宿主細胞株を選択しうる。タンパク質産物のそのような修飾（限定されるものではないが、糖鎖形成など）及びプロセシング（限定されるものではないが、切断など）は、そのタンパク質の機能にとって重要であろう。異なる宿主細胞は、タンパク質及び遺伝子産物の翻訳後のプロセシング及び修飾について、特徴的かつ特定の機序を有する。発現した外来タンパク質の正確な修飾及びプロセシングを確実に行うために、好適な細胞系又は宿主系を選択することができる。この目的のために、遺伝子産物の適切な一次転写産物のプロセシング、糖鎖形成、及びリン酸化を行うための細胞機構を有する真核生物宿主細胞を使用しうる。そのような哺乳動物宿主細胞には、それだけには限らないが、CHO、VERY、BHK、HeLa、COS、MDCK、293、3T3、W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT20及びT47D、NS0（いかなる免疫グロブリン鎖も内在的に產生しないマウス骨髄腫細胞系）、CRL 7030、及びHsS78Bst細胞が含まれる。

30

【0449】

組換えタンパク質を長期間高収量で產生するためには、安定した発現を用いることができる。例えば、抗体分子を安定して発現する細胞系を設計しうる。ウイルスの複製起点を含む発現ベクターを使用するのではなく、好適な発現制御エレメント（例えば、プロモーター、エンハンサー、配列、転写ターミネーター、ポリアデニル化部位など）、及び選択マーカーによって制御されたDNAにより、宿主細胞を形質転換することができる。外来DNAの導入に続き、設計した細胞を富栄養培地で1~2日間増殖させることができ、次いで選択培地に取り替える。組換えプラスミド中の選択マーカーは、選択に対して耐性を付与し、そして細胞が安定してその染色体中にプラスミドを組み込み、増殖して増殖巣を形成できるようにし、次いでその増殖巣が細胞系中でクローン化し増殖することができる。この方法は、抗体分子を発現する細胞系の設計に有利に使用しうる。そのように設計した細胞系は、抗体分子と直接的又は間接的に相互作用する組成物のスクリーニング及び評価に特に有用かもしれない。

40

【0450】

50

それだけには限らないが、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (Wiglerら, 1977, Cell 11:223) 遺伝子、ヒボキサンチングアミニホスホリボシル転移酵素 (Szybalska & Szybalski, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:202) 遺伝子、及びアデニンホスホリボシル転移酵素 (Lowyら, 1980, Cell 22:8-17) 遺伝子を含むいくつかの選択系を使用してよく、それらは、それぞれ、tk-、hprt-、又はaprt細胞で使用することができる。さらに、以下の遺伝子の選択基準として、代謝拮抗物質耐性を使用することができる：メトトレキセートに対する耐性を付与するdhfr (Wiglerら, 1980, Natl. Acad. Sci. USA 77: 357 ; O'Hareら, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1527) ; マイコフェノール酸に対する耐性を付与するgpt (Mulligan & Berg, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 2072) ; アミノグリコシドG-418に対する耐性を付与するneo (Wu and Wu, 1991, Biotherapy 3:87-95 ; Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596 ; Mulligan, 1993, Science 260:926-932 ; 及びMorgan and Anderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62: 191-217 ; May, 1993, TIB TECH 11(5):155-2 15) ; 及びハイグロマイシンに対する耐性を付与するhygro (Santerreら, 1984, Gene 30:147) 。組換えDNA技術の技術分野で一般に公知方法を常法に従って適用して、所望する組換えクローンを選択するが、そのような方法は、例えば、Ausubelら(編), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993) ; Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990) ; 及びChapters 12 and 13, Dracopoliら(編), Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994) ; Colberre-Garapinら, 1981, J. Mol. Biol. 150:1に記載されている。これらについて、その全体を参照により本明細書に組み込む。10
20

【0451】

抗体分子の発現レベルは、ベクターを増幅することによって増大できる [概説については、Bebbington及びHentschel、「DNAクローニングにおいて、哺乳動物細胞中でクローン化遺伝子を発現させるための、遺伝子増幅に基づくベクターの使用 (The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning)」第3巻を参照されたい。 (Academic Press, New York, 1987)]。抗体を発現するベクター系でマーカーを増幅すると、宿主細胞の培養中に存在する阻害薬レベルの上昇によってマーカー遺伝子の複製数が増加する。増幅領域は、抗体遺伝子に関連するので、抗体の產生も増大する (Crouseら, 1983, Mol. Cell. Biol. 3:257)。30

【0452】

宿主細胞は、本発明の2個の発現ベクターを用いて共トランスクレクトすることが可能で、第1ベクターは重鎖由来のポリペプチドをコードし、第2ベクターは軽鎖由来ポリペプチドをコードする。その2個のベクターは、重鎖と軽鎖ポリペプチドの同等の発現が可能になる同一選択マーカーを含みうる。あるいは、重鎖と軽鎖ポリペプチドをコードし、発現することができる単一のベクターを使用しうる。そのような状況では、過剰な有害遊離重鎖を回避するために、軽鎖を重鎖の前に配置すべきである (Proudfoot, 1986, Nature 322:52 ; 及びKohler, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:2 197)。重鎖と軽鎖のコード配列はcDNA又はゲノムDNAを含みうる。40

【0453】

本発明の抗体分子が組換え発現によって產生された後、その抗体分子は、免疫グロブリン分子を精製するための当技術分野で公知の任意の方法、例えば、クロマトグラフィー (例えば、イオン交換、親和性、特にプロテインAの後の特異的抗原に対する親和性、及びサイジングカラムクロマトグラフィー)、遠心分離、示差的溶解 (differential solubility)、又はタンパク質精製の他の任意の標準的技術によって精製しうる。さらに、本発明の抗体又はそのフラグメントは、本明細書に記載し、又は精製を促進するために当技術分野で公知の異種ポリペプチド配列に融合しうる。

【0454】

5.6. 抗体製剤の安定性及び凝集のモニター方法

50

タンパク質の物理的及び化学的構造、並びにそれらの生物活性に基づき、抗体製剤を含むタンパク質製剤の安定性を評価するのに様々な方法を利用することができる。例えば、タンパク質の変性を研究するためには、電荷移動吸収、熱分析、蛍光分光法、円二色性(CD)、NMR、還元キャピラリーゲル電気泳動(rCGE)及び高速サイズ排除クロマトグラフィー(HPSEC)、タンジェンシャルフロー濾過(TFF)、静的光散乱法(SLS)、フーリエ変換赤外分光法(FTIR)、尿素誘発タンパク質アンフォールディング技術、固有トリプトファン蛍光、示差走査熱量測定法、及び1-アニリノ-8-ナフタレンスルホン酸(ANS)タンパク質結合技術などの方法を利用できる。例えば、Wangら、1988、J. of Parenteral Science & Technology 42(Suppl):S4-S26を参照されたい。

【0455】

10

rCGE及びHPSECは、タンパク質凝集体の形成、タンパク質分解、及びタンパク質断片化を評価する最も一般的かつ最も簡単方法である。従って、本発明の液体製剤の安定性は、これらの方法によって評価しうる。

【0456】

例えば、本発明の液体製剤の安定性は、HPSECにより評価することができ、その際、ピーク領域率(%)は、未分解抗体又は未分解抗体フラグメントを表す。特に、約250 μgの抗体(その抗体フラグメントを含む)(前記抗体又は抗体フラグメントを10mg/mlで含む液体製剤約25 μl)を、TSK SW x1ガードカラム(6.0MM CX4.0CM)を取り付けたTosoH Bio sep TSK G3000SW_{XL}カラム(7.8MM × 30cm)に注入する。抗体(その抗体フラグメントを含む)は、0.1M硫酸ナトリウム及び0.05%アジ化ナトリウムを含む0.1Mリン酸二ナトリウムを用いて、流量0.8~1.0ml/分により均一濃度で溶出させる。溶出タンパク質は、UV吸光度280nmを使用し検出する。アッセイでは対照として参考標準を試験し、約12~14分間に観察された、含めた容量ピークを除く他の全てのピークと比較して、生成単量体ピークの領域率としてその結果を報告する。単量体ピークよりも早く溶出するピークを凝集率として記録する。

20

【0457】

30

本発明の液体製剤は、上記の方法のいずれかによって測定した低濃度から検知不能濃度の凝集(すなわち、タンパク質の重量につき、凝集体が5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、1%以下、及び0.5%以下)、また低濃度から検知不能濃度の断片化(すなわち、インタクトな抗体(その抗体フラグメントを含む)を表すピーク中、全ピーク領域の80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、98%以上、又は99%以上、又は99.5%以上)を示す。SDS-PAGEを用いて抗体の断片化を測定する場合には、染色し、又は放射性同位元素で標識した各バンドの密度又は放射能を測定することができ、そして未分解抗体(その抗体フラグメントを含む)を表すバンド密度率又は放射能率を得ることができる。

【0458】

40

本発明の液体製剤の安定性は、製剤中の抗体の生物活性を測定する任意のアッセイによって評価することもできる。抗体の生物活性には、それだけには限らないが、抗原結合活性、リガンド-受容体相互作用の阻止など(前記参照)が含まれる。抗体(その抗体フラグメントを含む)の抗原結合活性は、それだけには限らないが、ELISA、ラジオイムノアッセイ、ウエスタンプロットなどを含む当業者に公知の任意の方法によって測定することができる。同様に、Harlowら、Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第2版, 1988)を参照されたい(参照によりその全体を本明細書に組み込む)。例えば、ELISAに基づくアッセイは、抗体(その抗体フラグメントを含む)が、参考標準抗体に対して、インターフェロンポリペプチドと特異的に結合する能力を比較するために使用しうる。

【0459】

本発明の液体抗体製剤の純度は、例えば限定されるものではないがHPSECなど、当業者に公知の任意の方法により測定しうる。液体抗体製剤の滅菌度は、例えば以下のような当業者に周知の任意の方法によって評価しうる:名目上の空孔率が0.45 μmの滅菌フィルターで液体抗体製剤を濾過することによって、無菌大豆カゼイン消化培地及び液体チオグリ

50

コール酸 (thioglycollate) 培地に、試験液体抗体製剤を接種する。SterisureTM又はSteritestTM方法を使用する場合、各フィルター器具に、滅菌大豆カゼイン消化培地又は液体チオグリコール酸培地約100mlを無菌的に満たす。従来の方法を使用する場合には、フィルターを滅菌大豆カゼイン消化培地又は流体チオグリコール酸培地100mlに無菌的に移送する。好適な温度で培地をインキュベートし、細菌又は真菌の増殖の形跡について14日間にわたって3回観察する。

【0460】

5.7. 抗体製剤の予防及び治療上の有用性

本発明は、疾患又は障害を予防し、治療し、かつ/又は管理するために、ヒト被験体に、本発明の液体抗体製剤（又は「抗体製剤」又は「液体製剤」）を投与することを含む抗体に基づく治療法も目的とし、その疾患又は障害は、例えば、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、移植拒絶反応及び移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状である。10

【0461】

本発明の抗体組成物は、自己免疫疾患、例えば全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性硬化症（MS）、炎症性腸疾患（IBD；クローン病、潰瘍性大腸炎及びセリック病）、インスリン依存性糖尿病（IDDM）、乾癬、自己免疫性甲状腺炎、関節リウマチ（RA）及び糸球体腎炎の治療に用いることができる。さらに、本発明の抗体組成物は、移植拒絶反応の防止又は予防のために、あるいは移植片対宿主病（GVHD）の治療において用いることができる。20

【0462】

本発明の液体製剤は、治療剤として、身体に局所的又は全身的に使用しうる。特に、本発明の液体製剤は、疾患又は障害の予防、治療、及び/又は管理に使用することが可能であり、例えば、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状に使用しうる。本発明の製剤は、インターフェロン 受容体発現細胞の活性を調節するために使用できる。特定の実施形態では、それだけには限らないが、免疫機能含む身体の様々な活性を調節するために、本発明の製剤を使用する。本発明の製剤はまた、一種以上の他の治療法（例えば、一種以上の他の予防剤又は治療剤）、例えば、疾患又は障害、例えば、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療、及び/又は管理に有用な治療法と組み合せて使用しうる。一種以上の他の治療法（例えば、予防剤若しくは治療剤）を使用する場合、それらの治療法は、任意の適した形態で、かつ任意の好適な経路によって、別々に投与することができる。治療剤又は予防剤には、それだけには限らないが、小分子、合成薬物、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、核酸（例えば、それだけには限らないが、アンチセンスヌクレオチド配列、三重ヘリックス、RNAi、及び生物学的に活性なタンパク質、ポリペプチド、又はペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むDNA及びRNAヌクレオチド）、抗体、合成又は天然無機分子、模倣剤、並びに合成又は天然有機分子が含まれる。30

【0463】

インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病に伴う一種以上の症状の予防40

10

20

30

40

50

、治療、及び/又は管理に有用であることが知られ、又は使用されてきた、又は現在使用されている任意の治療法（例えば、予防剤若しくは治療剤）は、本明細書に記載した本発明に従って、本発明の液体抗体製剤と組み合わせて使用することができる。治療法、特に予防剤又は治療剤に関する情報については、例えば、Gilmanら、Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第10版, McGraw-Hill, New York, 2001 ; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M.D.ら(編), 第17版, Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999 ; 及びCecil Textbook of Medicine, 第20版, Bennett and Plum (編), W.B. Saunders, Philadelphia, 1996を参照されたいが、それらの予防剤又は治療剤は、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、炎症性疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理するために使用されてきた、又は現在使用されている。予防剤及び治療剤の例には、それだけには限らないが、以下のものが含まれる：免疫調節剤、抗炎症剤（例えば限定されるものではないが、アドレノコルチコイド、コルチコステロイド（例えば限定されるものではないが、ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、フルチカゾン、トリアムシノロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、ブレドニゾン、ヒドロコルチゾン）、グルココルチコイド、ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬（例えば限定されるものではないが、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、及びCOX-2阻害薬）、及びロイコトレイン（leukotreine）アンタゴニスト（例えば限定されるものではないが、モンテルカスト、メチルキサンチン、ザフィルルカスト、及びジロイトン）、2-アゴニスト（例えば限定されるものではないが、アルブテロール、ビテロール（biterol）、フェノテロール、イソエタリ（isoetharie）、メタプロテレノール、ピルブテロール、サルブタモール、テルブタリンフォルモテロール、サルメテロール、及びサルブタモールテルブタリン）、抗コリン作用剤（例えば限定されるものではないが、臭化イプラトロピウム及び臭化オキシトロピウム）、スルファサラジン、ペニシラミン、ダプソン、抗ヒスタミン、抗マラリア剤（例えば限定されるものではないが、ヒドロキシクロロキン）、抗ウイルス剤、及び抗生素質（例えば限定されるものではないが、ダクチノマイシン（旧名アクチノマイシン）、ブレオマイシン、エリトマイシン（erythromycin）、ペニシリン、ミトラマイシン、及びアントラマイシン（AMC））。 10 20 30

【0464】

ヒトに、本発明の液体製剤と、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療、及び/又は管理に有用な、一種以上の他の治療法（例えば、一種以上の他の予防剤又は治療剤）を同時に投与してもよい。「同時に」という用語は、予防剤又は治療剤/治療法を厳密に同時に投与することには限定されず、むしろ順次に、かつある時間間隔内に哺乳動物に、本発明の液体製剤及び他の薬剤/治療法を投与することを意味し、その結果、液体製剤中に含まれる、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントを含む）が、他の薬剤/治療法と一緒にになって作用して、他の方法でそれらを投与する場合よりも利益を高めることができる。 40

【0465】

様々な実施形態では、本発明の液体製剤と、一種以上の他の治療法（例えば、一種以上の他の予防剤又は治療剤）、好ましくは、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療及び/又は管理に有用な治療 50

法は、1時間未満空けて、約1時間空けて、約1時間～約2時間空けて、約2時間～約3時間空けて、約3時間～約4時間空けて、約4時間～約5時間空けて、約5時間～約6時間空けて、約6時間～約7時間空けて、約7時間～約8時間空けて、約8時間～約9時間空けて、約9時間～約10時間空けて、約10時間～約11時間空けて、約11時間～約12時間空けて、24時間以下空けて、又は48時間以下空けて投与する。特定の実施形態では、本発明の液体製剤と、一種以上の他の治療法（例えば、一種以上の他の予防剤又は治療剤）、好ましくは、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療及び/又は管理に有用な治療法とは、同じ来院時に投与する。他の実施形態では、本発明の液体製剤と、一種以上の他の治療法（例えば、一種以上の他の予防剤又は治療剤）、好ましくは、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療及び/又は管理に有用な治療法は、約2～4日空けて、約4～6日空けて、約1週間空けて、約1～2週間空けて、又は2週間超空けて投与する。特定の実施形態では、本発明の液体製剤と、一種以上の他の治療法（例えば、予防剤若しくは治療剤）、好ましくは、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療及び/又は管理に有用な治療法は、両薬剤が依然として活性である時間枠内で投与する。当業者ならば、投与した薬剤の半減期を定量することによって、そのような時間枠を決定できるはずである。10

【0466】

ある実施形態では、本発明の液体製剤と、一種以上の他の治療法（例えば、一種以上の他の予防剤又は治療剤）、好ましくは、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療及び/又は管理に有用な治療法は、周期的に被験体に投与する。周期治療は、ある期間にわたり第1薬剤を投与するステップ、続いてある期間にわたり第2薬剤及び/又は第3薬剤を投与するステップ、及びこの逐次投与を反復するステップを含む。周期治療は、それら治療法の一種以上に対する耐性の発生を低減し、治療法の一つの副作用を回避若しくは低減し、かつ/又は治療効力を改善することができる。30

【0467】

ある実施形態では、本発明の液体製剤と、一種以上の他の治療法（例えば、一種以上の他の予防剤又は治療剤）、好ましくは、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療及び/又は管理に有用な治療法は、約3週間未満、約2週間毎に1回、約10日毎に1回、又は約1週間毎に1回の周期で投与する。一周期は、約90分周期毎、約1時間周期毎、約45分周期毎にわたって、注入により治療剤又は予防剤を投与するステップを含むことができる。各周期には、少なくとも1週間の休止、少なくとも2週間の休止、少なくとも3週間の休止を含めてよい。投与する周期数は、約1～約12周期、より典型的には約2～約10周期、より典型的には約2～約8周期である4050

。

【0468】

他の実施形態では、本発明の液体製剤と、一種以上の他の治療法（例えば、予防剤若しくは治療剤）、好ましくはインターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療及び/又は管理に有用な治療法は、規則正しい投薬計画で、連続注入、又は休止期を延長しない高頻度投与により投与する。そのような規則正しい投与は、休止期なしの一定間隔での投薬を含んでよい。典型的には、予防剤又は治療剤、特に細胞傷害性薬剤は低用量で使用する。そのような投薬計画は、長期間にわたり比較的低用量を習慣的に毎日投与することを包含する。特定の実施形態では、低用量の使用によって、有害な副作用を最小限に抑え、休止期を省くことができる。ある実施形態では、予防剤及び治療剤は、約24時間～約2日、～約1週間、～約2週間、～約3週間、～約1カ月、～約2カ月、～約3カ月、～約4カ月、～約5カ月、～約6カ月の範囲で、習慣的に低用量又は連続注入により送達される。10

【0469】

一実施形態では、本発明の液体製剤は、インターフェロン ポリペプチドに特異的な抗体（その抗体フラグメントを含む）の血漿濃度を望ましいレベル（例えば、約0.1～約100 μg/ml）に維持する投薬計画で投与され、その濃度によりインターフェロン 受容体活性を継続的に阻止する。特定の実施形態では、抗体（その抗体フラグメントを含む）の血漿濃度を0.2 μg/ml、0.5 μg/ml、1 μg/ml、2 μg/ml、3 μg/ml、4 μg/ml、5 μg/ml、6 μg/ml、7 μg/ml、8 μg/ml、9 μg/ml、10 μg/ml、15 μg/ml、20 μg/ml、25 μg/ml、30 μg/ml、35 μg/ml、40 μg/ml、45 μg/ml又は50 μg/mlに維持する。被験体において望ましい血漿濃度は、それだけには限らないが、疾患又は障害の性質、疾患又は障害の重症性、及び被験体の状態を含むいくつかの要因に応じて変わる。そのような投薬計画は、慢性疾患又は障害の予防、治療及び/又は管理に特に有益である。20

【0470】

一実施形態では、本発明の液体製剤は、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状を有する被験体に、インターフェロン ポリペプチドと免疫特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントを含む）の血漿濃度をあるレベルで維持する投薬計画を使用し投与され、そのレベルはインターフェロン ポリペプチドと結合するインターフェロン 受容体の少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%又は少なくとも95%を阻止するものである。特定の実施形態では、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状を有する被験体において、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントを含む）の血漿濃度を約0.1 μg/ml～約100 μg/mlに維持する。3040

【0471】

いくつかの実施形態では、本発明の液体製剤は断続的に被験体に投与され、その際、液体製剤は、部分（moiety）にコンジュゲートされた抗体（その抗体フラグメントを含む）を含む。

【0472】

10204050

インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療及び/又は管理に有用な他の治療法（例えば、予防剤及び/又は治療剤）と組み合せて使用する場合、本発明の液体製剤とその他の治療法は、相加的又は相乗的に作用することができる。本発明は、他の治療法（例えば、予防剤若しくは治療剤）、好ましくはインターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療及び/又は管理に有用な治療法と組み合せて、同一又は異なる投与経路、例えば限定されるものではないが、経口及び非経口経路により、本発明の液体製剤を投与することを企図している。ある実施形態では、有害な副作用（それだけには限らないが毒性を含む）を生じる恐れがある一種以上の治療法（例えば、予防剤若しくは治療剤）と同時に、本発明の液体製剤を投与する場合、その治療法（例えば、予防剤若しくは治療剤）を、有害な副作用が引き出される閾値以下の用量で有利に投与することができる。

10

【0473】

20

5.7.1. 炎症性疾患の治療

本発明の液体製剤は、炎症性疾患（例えば炎症性腸疾患）、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理するために、それを必要とする被験体に投与してよい。本発明の液体製剤は、炎症性疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理するために、それを必要とする被験体に、一種以上の他の治療法、好ましくは炎症性疾患の予防、治療、及び/又は管理に有用な治療法と組み合せて投与しうる。特定の実施形態では、本発明は、炎症性疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法であって、それを必要とする被験体に、本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量の用量を投与するステップを含む方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、炎症性疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法であって、それを必要とする被験体に、本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量の用量、及びインターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントを含む）以外の一種以上の治療法（例えば、予防剤若しくは治療剤）の予防的又は治療的有効量の用量を投与するステップを含む方法を提供する。

30

【0474】

40

本発明は、炎症性疾患の一種以上の症状を、そのような炎症性疾患の従来の治療法〔例えば限定されるものではないが、メトトレキセート及びTNF- アンタゴニスト（例えば、レミケードTM又はエンブレルTM）〕に不応な被験体において、予防し、治療し、かつ/又は管理する方法であって、前記被験体に、本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量の用量を投与するステップを含む方法を提供する。本発明はまた、炎症性疾患の一種以上の症状を、そのような炎症性疾患に対する既存の単一薬剤治療法に不応な被験体において、予防し、治療し、かつ/又は管理する方法であって、前記被験体に、本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量の用量、及びインターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントを含む）以外の一種以上の治療法（例えば、予防剤若しくは治療剤）の予防的又は治療的有効量の用量を投与するステップを含む方法も提供する。本発明はまた、他の治療に不応であることが証明され、もはやこれらの治療に頼れない患者に、他の任意の治療と組み合せて本発明の液体製剤を投与することによって、炎症性疾患を管理し、又は治療する方法も提供する。本発明はまた、治療する被験体にとって、別の治療法が、余りに有毒であることが証明され、又は証明されかねない、すなわち許容できない、又は耐えられない副作用をもたらす炎症性疾患を治療する代替法も提供する。例えば、被験体が、TNFアンタゴニスト又はメトトレキセートに不応である場合、本発明の

50

液体製剤を被験体に投与してよい。さらに、本発明は、本発明の液体製剤の投与によって治療を受けており、疾患活性がない患者で、炎症性疾患の再発を予防する方法を提供する。

【 0 4 7 5 】

本発明が包含する方法により治療できる炎症性疾患には、それだけには限らないが、炎症性腸疾患及び乾癬性関節炎が含まれる。本明細書に記載したように、いくつかの自己免疫疾患は炎症状態に随伴する。

【 0 4 7 6 】

抗炎症性治療法、及びそれらの投薬量、投与経路及び推奨される使用は、当技術分野で公知であり、Physicians' Desk Reference (第60版, 2006)などの文献に記載されている。

10

【 0 4 7 7 】

5.7.1.1. 抗炎症性治療法

本発明は、炎症性疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法であって、それを必要とする被験体に、本発明の液体製剤と、一種以上の治療法（例えば、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントを含む）以外の予防剤又は治療剤を投与するステップ含む方法を提供する。炎症性疾患、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療、及び/又は管理に有用であることが知られ、又は使用されてきた、又は現在使用されている任意の薬剤又は治療法は、本明細書に記載した本発明に従って、本発明の液体製剤と組み合わせて使用することができる。

20

【 0 4 7 8 】

炎症性疾患の治療法に有用な薬剤を含む、当業者に公知の任意の抗炎症剤を本発明の組成物及び方法に使用することができる。抗炎症剤の非限定的な例には、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、ステロイド系抗炎症薬、抗コリン作動薬（例えば限定されるものではないが、硫酸アトロピン、硝酸メチルアトロピン、及び臭化イプラトロピウム (アトロベントTM)）、2-アゴニスト（例えば限定されるものではないが、アブテロール (abuterol) (ベントリンTM及びプロベンティルTM)、ビトルテロール (トルナレート (TORNALATE)TM)、レバルブテロール (キソポネックス (XOPONEX)TM)、メタプロテレノール (アルペント (ALUPENT)TM)、ピルブテロール (マキサイル (MAXAIR)TM)、テルブトライン (terbutalaine) (ブレタイル (BRETHAIRE)TM及びブレチン (BRETHINE)TM)、アルブテロール (プロベンティルTM、レペタブス (REPETABS)TM、及びボルマックスTM)、フォルモテロール (ホラジルアエロリゼル (FORADIL AEROLIZER)TM)、サルメテロール (セレベントTM及びセレベントディスカスTM)、並びにメチルキサンチン（例えば限定されるものではないが、テオフィリン (ウニフィルTM、THEO-DURTM、SLO-BIDTM、及びTEHO-42TM)）が含まれる。NSAIDの例には、それだけには限らないが、アスピリン、イブプロフェン、セレコキシブ (セレブレックスTM)、ジクロフェナク (ボルタレンTM)、エトドラク (ロジン (LODINE)TM)、フェノプロフェン (ナルホン (NALFON)TM)、インドメタシン (インドシン (INDOCIN)TM)、ケトララク (ketorolac) (トラドールTM)、オキサプロジン (ダイプロ (DAYPRO)TM)、ナブメントン (レラフェンTM)、スリングダク (クリノリルTM)、トルメンチン (tolmentin) (トレクチンTM)、ロフェコキシブ (バイオックスTM)、ナプロキセン (アレブ (ALEVE)TM、ナプロシンTM)、ケトプロフェン (アクトロンTM)、及びナブメトン (レラフェンTM) が含まれる。そのようなNSAIDは、シクロオキシゲナーゼ酵素（例えば限定されるものではないが、COX-1及び/又はCOX-2）

を阻害することによって機能する。ステロイド系抗炎症薬の例には、それだけには限らないが、グルココルチコイド、デキサメタゾン (デカドロンTM)、コルチコステロイド（例えば限定されるものではないが、メチルプレドニゾロン (メドロールTM)）、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン (プレドニゾンTM及びデルタソン (DELTASONE)TM)、プレドニゾロン (プレロンTM及びペジアプレド (PEDIAPRED)TM)、トリアムシノロン、アズルフィジン、並びにエイコサノイド阻害薬 [例えば限定されるものではないが、ブ

40

50

ロスタグランジン、トロンボキサン、及びロイコトリエン]が含まれる。

【0479】

一実施形態では、炎症性疾患のリスクがある又はそれに罹患している被験体に、本発明の一種以上の抗体製剤の有効量と、肥満細胞プロテアーゼ阻害薬を組み合せて投与する。別の実施形態では、肥満細胞プロテアーゼ阻害薬は、トリプターゼキナーゼ阻害薬、例えば、それだけには限らないが、GW-45、GW-58、及びゲニステインである。特定の実施形態では、肥満細胞プロテアーゼ阻害薬は、ホスファチジルイノシチド-3' (PI3)-キナーゼ阻害薬、例えば、それだけには限らないが、カルホスチンCである。別の実施形態では、肥満細胞プロテアーゼ阻害薬は、プロテインキナーゼ阻害薬、例えば、それだけには限らないが、スタウロスポリンである。この実施形態に従えば、肥満細胞プロテアーゼ阻害薬は患部に局所的に投与するのが好ましい。10

【0480】

炎症性疾患を有する被験体に、本発明の液体製剤と組み合せて投与できる免疫調節剤の具体例には、それだけには限らないが、メトトレキサート、レフルノミド、シクロホスファミド、サイトキサン、イムラン、シクロスボリンA、ミノサイクリン、アザチオプリン、抗生物質（例えば限定されるものではないが、FK506（タクロリムス））、メチルプレドニゾロン（MP）、コルチコステロイド、ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル、ラパマイシン（シロリムス）、ミゾリビン、デオキシスペルグアリン、ブレキナール、マロノニトリロアミンド類（malononitriloamides）（例えば限定されるものではないが、レフルンアミド（leflunamide））、抗T細胞受容体抗体（例えば限定されるものではないが、抗CD4抗体（例えば限定されるものではないが、cM-T412（Boeringer）、アイデック-CE 9.1（登録商標）（アイデック及びSKB）、MAB 4162W94、オルトクロン及びOKTCR4a（Janssen-Cilag））、抗CD3抗体（例えば限定されるものではないが、Nuvion（Product Design Labs）、OKT3（ジョンソンエンドジョンソン）、又はリツキサン（アイデック））、抗CD5抗体（例えば限定されるものではないが、抗CD5リシン結合免疫コンジュゲート）、抗CD7抗体（例えば限定されるものではないが、CHH-380（ノバルティス））、抗CD8抗体、抗CD40リガンドモノクローナル抗体（例えば限定されるものではないが、アイデック-131（アイデック））、抗CD52抗体（例えば限定されるものではないが、CAMPATH 1H（Ilex））、抗CD2抗体（例えば限定されるものではないが、MEDI-507（メドイミューン社、国際公開第02/098370号及び同第02/069904号）、抗CD11a抗体（例えば限定されるものではないが、Raptiva（ジェネンテク））、及び抗B7抗体（例えば限定されるものではないが、アイデック-114）（アイデック）；抗サイトカイン受容体抗体（例えば限定されるものではないが、抗IFN受容体抗体、抗IL-2受容体抗体（例えば限定されるものではないが、ゼナパックス（Protein Design Labs））、抗IL-4受容体抗体、抗IL-6受容体抗体、抗IL-10受容体抗体、及び抗IL-12受容体抗体）、抗サイトカイン抗体（例えば限定されるものではないが、抗IFN抗体、抗TNF-受容体抗体、抗IL-1受容体抗体、抗IL-6抗体、抗IL-8抗体（例えば限定されるものではないが、ABX-IL-8（アブジエニックス））、及び抗IL-12抗体（CTLA4-免疫グロブリン；LFA-3TIP（バイオジェン、国際公開第93/08656号及び米国特許第6,162,432号）；溶解性サイトカイン受容体（例えば限定されるものではないが、TNF-受容体の細胞外ドメイン若しくはそのフラグメント、IL-1受容体の細胞外ドメイン若しくはそのフラグメン、及びIL-6受容体の細胞外ドメイン若しくはそのフラグメント）；サイトカイン又はそのフラグメント（例えば限定されるものではないが、インターロイキン(IL)-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-15、TNF-、TNF-、インターフェロン(IFN)-、IFN-、IFN-、及びGM-CSF）；及び抗サイトカイン抗体（例えば限定されるものではないが、抗IL-2抗体、抗IL-4抗体、抗IL-6抗体、抗IL-10抗体、抗IL-12抗体、抗IL-15抗体、抗TNF-受容体抗体、及び抗IFN-受容体抗体）が含まれる。40

【0481】

当業者に公知の任意のTNF-アンタゴニストは、本発明の組成物及び方法に使用することができます。炎症性疾患を有する被験体に、本発明の液体製剤と組み合せて投与できるTN50

F- アンタゴニストの非限定的な例には、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、融合タンパク質、抗体（例えば限定されるものではないが、ヒト、ヒト化、キメラ、モノクローナル、ポリクローナル、Fv s、ScFv s、Fabフラグメント、F(ab)₂フラグメント、及びその抗原結合フラグメント）、例えば、TNF-_αと特異的に結合する抗体、並びにTNF-_αの機能、活性、及び/又は発現を阻止し、低減し、阻害し、又は中和する核酸分子（例えば限定されるものではないが、アンチセンス分子又は三重ヘリックス）、有機分子、無機分子、及び小分子が含まれる。様々な実施形態では、TNF-_αアンタゴニストは、TNF-_αの機能、活性、及び/又は発現を、リン酸緩衝食塩水（PBS）などの対照に比べて、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%又は少なくとも99%低減する。TNF-_αと特異的に結合する抗体の例には、それだけには限らないが、インフリキシマブ（レミケードTM；Centocor）、D2E7（アボットラボラトリーズ/クノールファーマシューティカルズ社, Mt. Olive, N.J.）、フミケード（HUMICADE）TMとしても知られるCDP571、CDP-870（共にセルテック/ファルマシア, Slough, U.K.）、及びTN3-19.12（Williamsら, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 2762-2766；Thorbeckeら, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7375-7379）が含まれる。本発明はまた、本発明の組成物及び方法における、以下の米国特許に開示されるTNF-_αと特異的に結合する抗体の使用を包含する：米国特許第5,136,021号；同第5,147,638号；同第5,223,395号；同第5,231,024号；同第5,334,380号；同第5,360,716号；同第5,426,181号；同第5,436,154号；同第5,610,279号；同第5,644,034号；同第5,656,272号；同第5,658,746号；同第5,698,195号；同第5,736,138号；同第5,741,488号；同第5,808,029号；同第5,919,452号；同第5,958,412号；同第5,959,087号；同第5,968,741号；同第5,994,510号；同第6,036,978号；同第6,114,517号；及び同第6,171,787号。その各々の全体を本明細書参照により組み込む。溶解性TNF-_α受容体の例には、それだけには限らないが、sTNF-R1（アムジエン）、エタネルセプト（エンブレルTM；イムネックス）及びそのラットホモログレンブレル（RENBREL）TM、並びにTNFRⅠ、TNFRⅡ（Kohnoら, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8331-8335）、及びTNF-_αInh（Seckingerら, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:5188-5192）に由来するTNF-_αの溶解性阻害薬が含まれる。

【0482】

本発明が包含する他のTNF-_αアンタゴニストには、それだけには限らないが、インターフェロンにより活性化したマクロファージを通じてTNF-_αの産生を阻止することが知られているIL-10、（Oswaldら, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:8676-8680）；TNFR-IgG（Ashkenaziら, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535-10539）、マウス産生物TBP-1（Serono/Yeda）、ワクチンCytoTAb（Protherics）、アンチセンス分子104838（ISIS）、ペプチドRDP-58（SangStat）、サリドマイド（セルジーン）、CDC-801（セルジーン）、DPC-333（デュポン）、VX-745（Vertex）、AGIX-4207（AtheroGenics）、ITF-2357（Italfarmaco）、NPI-13021-31（Nereus）、SCI0-469（Scios）、TACEターゲッター（Imunix/AHP）、CLX-120500（Calyx）、チアゾロピリム（Thiazolopyrim）（Dynavax）、オーラノフィン（リドーラ）（SmithKline Beecham Pharmaceuticals）、キナクリン（メパクリンジクロ口水和物）、テニダップ（Enablex）、メラニン（Large Scale Biological）、及びUriach社製抗p38 MAPK薬剤が含まれる。

【0483】

炎症性疾患有する被験体に、本発明の液体製剤と組み合せて投与できる抗炎症剤の非限定的な例には、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、ステロイド系抗炎症薬、-アゴニスト、抗コリン作動薬、及びメチルキサンチンが含まれる。NSAIDの例には、それだけには限らないが、アスピリン、イブプロフェン、セレコキシブ（セレブレックスTM）、ジクロフェナク（ボルタレンTM）、エトドラク（LODINETM）、フェノプロフェン（NALFONTM）、インドメタシン（INDOCINTM）、ケトララク（トラドールTM）、オキサプロジン（DAY 50

PROTM)、ナブメントン(レラフェンTM)、スリンダク(クリノリルTM)、トルメンチン(トレクチンTM)、ロフェコキシブ(バイオックスTM)、ナプロキセン(ALEVETM、ナプロシンTM)、ケトプロフェン(アクトロンTM)及びナブメントン(レラフェンTM)が含まれる。そのようなNSAIDは、シクロオキシゲナーゼ酵素(例えば限定されるものではないが、COX-1及び/又はCOX-2)を阻害することによって機能する。ステロイド系抗炎症薬の例には、それだけには限らないが、グルココルチコイド、デキサメタゾン(デカドロンTM)、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン(DELTASONETM)、プレドニゾロン、トリアムシノロン、アズルフィジン、及びエイコサノイド、例えば、プロスタグランジン、トロンボキサン、及びロイコトリエンが含まれる。

【0484】

10

5.7.2. 自己免疫疾患の治療

本発明の液体製剤は、自己免疫疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理するために、それを必要とする被験体に投与してよい。本発明の液体製剤は、自己免疫疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理するために、それを必要とする被験体に、一種以上の他の治療法、好ましくは自己免疫疾患の予防、管理、又は治療に有用な治療法と組み合せて投与しうる。特定の実施形態では、本発明は、自己免疫疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法であって、それを必要とする被験体に、本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量の用量を投与するステップを含む方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、自己免疫疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法であって、それを必要とする被験体に、本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量の用量、及びインターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体(その抗体フラグメントを含む)以外の一種以上の治療法(例えば、予防剤若しくは治療剤)の予防的又は治療的有効量の用量を投与するステップを含む方法を提供する。

【0485】

20

本発明は、そのような自己免疫疾患の従来の治療法に不応な被験体において、自己免疫疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法であって、前記被験体に、本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量の用量を投与するステップを含む方法を提供する。本発明はまた、自己免疫疾患、あるいは一種以上のそれらの症状を、そのような自己免疫疾患に対する既存の単一薬剤治療法に不応な被験体において予防し、治療し、かつ/又は管理する方法であって、前記被験体に、本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量の用量、及びインターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体(その抗体フラグメントを含む)以外の一種以上の治療法(例えば、予防剤若しくは治療剤)の予防的又は治療的有効量の用量を投与するステップを含む方法も提供する。本発明はまた、自己免疫疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法であって、他の治療に不応であることが証明され、もはやこれらの治療に頼れない患者に、他の任意の治療と組み合せて本発明の液体製剤を投与することによる方法も提供する。本発明はまた、治療する被験体にとって、別の治療法が、余りに有毒であることが証明され、又は証明されかねない、すなわち許容できない、又は耐えられない副作用をもたらす自己免疫疾患を管理し、又は治療する代替法も提供する。特に、本発明は、患者が他の治療法に不応である自己免疫疾患の管理し、又は治療する代替法を提供する。さらに、本発明は、本発明の液体製剤の投与によって治療を受けており、疾患活性がない患者で、自己免疫疾患の再発を予防する方法を提供する。

30

【0486】

40

自己免疫疾患では、免疫系は、戦うべき外来物質ない場合、免疫応答を誘発し、身体の正常な防御免疫系が、誤って自己を攻撃することによって自身の組織が傷つけられる。異なる方式で身体に作用する多くの様々な自己免疫疾患がある。例えば、多発性硬化症の個人では脳が影響を受け、クローン病の個人では消化管が影響を受け、そして関節リウマチの個人では、様々な関節の滑膜、骨、及び軟骨が影響を受ける。自己免疫疾患が進行するにつれ、身体組織の一種以上の種類の破壊、器官の異常増殖、又は器官機能の変化が生じ

50

うる。自己免疫疾患は、唯一の器官又は組織の種類に作用し、あるいは複数の器官及び組織に作用しうる。一般に、自己免疫疾患によって影響を受ける器官及び組織には、赤血球、血管、結合組織、内分泌腺（例えば限定されるものではないが、甲状腺又は脾臓）、筋肉、関節、及び皮膚が含まれる。本発明の方法によって治療することができる自己免疫疾患の例には、それだけには限らないが、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性アジソン病、副腎の自己免疫疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎及び睾丸炎、自己免疫性血小板低減症、ペーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、セリアックスブルー皮膚炎、慢性疲労免疫機能異常症候群（CFIDS）、慢性炎症性脱髓性多発神経障害、チャーグストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡、クレスト症候群、寒冷凝集素病、クローン病、円板状エリテマトーデス（discoid lupus）、必須混合型クリオグロブリン血症、線維筋痛症・線維筋炎、糸球体腎炎、グレーブス病、ギランバレー、橋本甲状腺炎、特発性肺線維症、特発性血小板減少紫斑病（ITP）、IgA神経障害、若年性関節炎、扁平苔癬、エリテマトーデス、メニエール病、混合型結合組織病、多発性硬化症、一型糖尿病又は免疫媒介糖尿病、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、症候群、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎及び皮膚筋炎、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、レイノード病（Raynaud's phenomenon）、ライター症候群、リューマチ性関節炎、類肉腫症、強皮症、シェーグレン症候群、全身硬直症候群、全身性エリテマトーデス、紅斑性狼瘡、高安動脈炎、側頭動脈炎/巨細胞性動脈炎、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、血管炎、例えば、皮膚炎ヘルペス状血管炎、白斑症、ウェジナー肉芽腫症、特発性炎症性腸疾患（IIM）、皮膚筋炎（DM）、多発性筋炎（PM）、及び封入体筋炎（IBM）が含まれる。
10

【0487】

自己免疫治療法、並びにそれらの投薬量、投与経路、及び推奨される使用は、当技術分野で公知であり、Physicians' Desk Reference（第60版, 2006）などの文献に記載されている。

【0488】

5.7.2.1. 自己免疫疾患治療法

本発明は、自己免疫疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法であって、それを必要とする被験体に本発明の液体製剤と、インターフェロン・ポリペプチドと特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントを含む）以外の一種以上の治療法（例えば、予防剤若しくは治療剤）を投与するステップを含む方法を提供する。自己免疫疾患、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療、及び/又は管理に有用であることが知られ、又は使用されてきた、又は現在使用されている任意の薬剤又は治療法は、本明細書に記載した本発明に従って、本発明の液体製剤と組み合わせて使用することができる。そのような薬剤の例には、それだけには限らないが、免疫調節剤、抗炎症剤及びTNF-アンタゴニストが含まれる。
30

【0489】

具体的な実施形態では、多発性硬化症（MS）患者に、本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量と、それだけには限らないが、以下を含むMSの予防、治療及び/又は管理に有用な他の薬剤又は治療法を組み合せて投与する：IFN-1b（ベタセロン）（例えば、一日おきに皮下注射により8.0ミリオン国際単位（MIU）を投与する）；IFN-1a（アボネックス）（例えば、6.0MIUを週1回筋肉内注射により投与する）；酢酸グラチラマー（コパキソン）（例えば、20mgを毎日皮下注射により投与する）；ミトキサントロン（例えば、12mg/M²を3カ月に1回静脈内注入により投与する）；アザチオプリン（例えば、2~3mg/kg体重を毎日経口投与する）；メトトレキセート（例えば、7.5mgを週1回経口投与する）；シクロホスファミド；静脈内免疫グロブリン（例えば、0.15~0.2g/kg体重を2年以内で月1回投与）；グルココルチコイド；メチルプレドニゾロン（例えば、高用量を隔月周期で投与）；2-クロロデオキシアデノシン（クラドリビン）；バクロフェン（例えば、分割用量で15~80mg/d、又は240mg/dまでのより多い用量を経口的に、若しくは留置カテーテルによりくも膜下腔内に）；シクロエンザブリン塩酸塩（cycloenzaprine hydrochloride
40

) (例えば、5~10mgを2回/日又は3回/日) ; クロナゼパム (例えば、0.5~1.0mgを就寝前用量を含め3回/日) ; クロニジン塩酸塩 (例えば、0.1~0.2mgを就寝前用量を含め3回/日) ; カルバマゼピン (例えば、分割增量用量で100~1200mg/d) ; ガバペンチン (例えば、300~3600mg/d) ; ディランティン (例えば、300~400mg/d) ; アミトリプチリン (例えば、25~150mg/d) ; バクロフェン (例えば、10~80mg/d) ; プリミドン (例えば、125~250mgを2回/日又は3回/日) ; オンダンセトロン (例えば、4~8mgを2回/日又は3回/日) ; イソニアジド (例えば、分割用量で1200mgまで) ; オキシブチニン (例えば、5mgを2回/日又は3回/日) ; トルテロジン (例えば、1~2mgを2回/日) ; プロパンテリン (例えば、7.5~15mgを4回/日) ; ベタネコール (例えば、10~50mgを3回/日又は4回/日) ; テラゾシン塩酸塩 (例えば、1~5mg就寝前に) ; クエン酸シルデナフィル (例えば、50~100mgを必要時経口で) ; アマンタジング (例えば、100mgを2回/日) ; ペモリン (例えば、37.5mgを2回/日) ; 高用量ビタミン ; オロト酸カルシウム ; ガンシクロビル ; 抗生物質 ; 及び血漿交換法。

【0490】

具体的な実施形態では、乾癬患者に、本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量と、それだけには限らないが、以下を含む乾癬の予防、治療及び/又は管理に有用な他の薬剤又は治療法を組み合せて投与する：局所的ステロイドクリーム若しくは軟膏；タール [例には、それだけには限らないが、エスター、ソリゲル (Psorigel)、ホタル (Fototar) クリーム、及びヌトラダーム (Nutraderm) ローション中10%LCD、又はトリアムシノロンと直接混合された0.1%LCDクリームが含まれる] ；閉塞；局所的ビタミンD類似体 (非限定的な例は、カルシポトリエン軟膏) ；紫外線；PUVA (ソラレン + 紫外線Aである) ；メトレキセート (例えば、25mgまでを1回/週、又は12時間毎の分割用量で週一回3回用量) ；合成レチノイド (非限定的な例は、例えば、0.5~1mg/kg/dの投薬量のエトレチナートである) ；免疫調節療法 (非限定的な例はシクロスボリンである) ；スルファサラジン (例えば、3回/日1gの投薬量で)。

【0491】

具体的な実施形態では、クローン病患者に、本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量と、それだけには限らないが、以下を含むクローン病の予防、治療及び/又は管理に有用な他の薬剤又は治療法を組み合せて投与する：止瀉薬 (例えば、ロペルアミド2~4mgを4回/日まで、ジフェノキシレートとアトロビン1錠剤を4回/日まで、アヘンチンキ8~15滴を4回/日まで、コレステラミン2~4g又はコレステロール5gを1回/日又は2回/日) 、鎮痙薬 (例えば、プロパンテリン15mg、ジサイクロミン10~20mg、又はヒヨスチアミン0.125mgを食前服用) 、5-アミノサリチル酸剤 [例えば、スルファサラジン1.5~2gを2回/日、メサラミン (アサコール (登録商標)) 及びその徐放形態 (ペントサ (登録商標))) 、特に高投薬量で、例えば、ペントサ (登録商標) 1gを4回/日及びアサコール (登録商標) 0.8~1.2gを4回/日) 、コルチコステロイド、免疫調節性薬物 (例えば、アザチオプリン (1~2mg/kg) 、メルカブトプリン (50~100mg) 、シクロスボリン、及びメトレキセート) 、抗生物質、TNF阻害薬 (例えば、インフリキスマブ (レミケード (登録商標))) 、免疫抑制剤 (例えば、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、及びサリドマイド) 、抗炎症性サイトカイン (例えば限定されるものではないが、IL-10及びIL-11) 、栄養上治療法、基礎的食事による腸内療法 (例えば、4週間ビボネクス (Vivonex)) 、及び全非経口栄養物。

【0492】

具体的な実施形態では、ループスエリテマトーデス患者に、本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量と、それだけには限らないが、以下を含むループスエリテマトーデスの予防、治療及び/又は管理に有用な他の薬剤又は治療法を組み合せて投与する：抗マラリア剤 (それだけには限らないが、ヒドロキシクロロキンを含む) ；グルココルチコイド (例えば限定されるものではないが、低用量、高用量、又は高用量静脈内パルス療法を使用することができます) ；免疫抑制剤 (それだけには限らないが、シクロホスファミド、クロランプシル、及びアザンチオプリンを含む) ；細胞傷害性薬剤 (それだけには限らないが

10

20

30

40

50

、メトトレキセート及びミコフェノール酸モフェチルを含む) ; アンドロゲンのステロイド(それだけには限らないが、ダナゾールを含む) ; 並びに抗凝血剤(それだけには限らないがワーファリンを含む)。

【0493】

本発明の抗体製剤又は本発明の併用療法は、自己免疫疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理するための第1、第2、第3、第4、又は第5の治療法として使用しうる。本発明は、他の疾患又は障害の治療法を受けている患者で、自己免疫疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法も含む。本発明は、本発明の抗体以外の治療法に対して、いかなる有害作用も、又は不耐性も発生する前にある患者で、自己免疫疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法を包含する。本発明はまた、不応患者で、自己免疫疾患又はその症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法を包含する。本発明は、本発明の抗体、組成物、又は併用療法以外の治療法に対して不応であることが証明されている患者で、増殖性疾患又はその症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法を包含する。患者が不応であるかどうかの決定は、そのような脈絡の中で当業界で受け入れられている「不応」の意味を使用し、自己免疫疾患の治療有効性をアッセイする当技術分野で公知の任意の方法によって、インビボ又はインビトロで行うことができる。ある実施形態では、自己免疫疾患患者は、自己免疫疾患の一種以上の症状が予防も、管理も、かつ/又は緩和もされていない場合、治療法に対して不応である。本発明はまた、従来の治療法に対して有害反応を受けやすい患者で、自己免疫疾患又はその症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法を包含する。10

【0494】

本発明は、他の従来の治療法の代替法として、自己免疫疾患、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法を包含する。具体的な実施形態では、本発明の方法に従って管理され、又は治療を受けている患者は、他の治療法に対して不応であり、又はそのような治療法から有害反応を受けやすい。患者は、免疫系が抑制されている人(例えば限定されるものではないが、術後患者、化学療法患者、及び免疫不全疾患患者、気管支肺異形成症患者、先天性心疾患患者、囊胞性線維症患者、後天性若しくは先天性心疾患患者、及び感染症患者)、腎機能若しくは肝機能が損なわれている人、高齢者、小児、幼児、未成熟出生児、神経精神医学的障害を有する人、向精神薬を飲んでいる人、てんかん発作歴のある人、あるいはウイルス性呼吸器感染症、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理するために使用される従来の薬剤と負に相互作用するであろう投薬を受けている人でありうる。20

【0495】

自己免疫治療法、並びにそれらの投薬量、投与経路、及び推奨される使用は、当技術分野で公知であり、Physicians' Desk Reference (2006年第60版)などの文献に記載されている。

【0496】

5.8. 抗体製剤を投与する方法

本発明は、被験体に本発明の液体製剤の有効量を投与することによって、障害、例えば、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする障害、インターフェロン 受容体又は一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する障害、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、感染、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理する方法を提供する。様々な送達系が知られており、本発明の液体製剤、又は予防剤若しくは治療剤の投与に使用できる。本発明の抗体液体製剤又は治療法(例えば、予防剤若しくは治療剤)を投与する方法には、それだけには限らないが、非経口投与(例えば、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内及び皮下)、硬膜外投与、局所投与、並びに粘膜投与(例えば限定されるものではないが、鼻腔内及び口腔経路)が含まれる。特定の実施形態では、本発明の液体製剤は、筋肉内、静脈内、又は皮下に投与される。一実施形態では、本発明の液体製剤は皮下投与さ40

れる。製剤は、任意の好都合な経路、例えば、注入又は大量瞬時投与；上皮又は粘膜皮膚の粘膜（例えば、口腔粘膜、直腸及び腸粘膜など）を通した吸収によって投与することができるで、他の生物学的に活性な薬剤と共に投与しうる。投与は、全身的に、又は局所的に行うことができる。

【0497】

本発明はまた、抗体（その抗体フラグメントを含む）の量を表示するアンプル又はサシエ（sachette）などの密封容器中に封入した本発明の液体製剤も提供する。一実施形態において、本発明の液体製剤は、抗体（その抗体フラグメントを含む）の量及び濃度を表示する密封容器に入れる。一実施形態において、本発明の液体製剤は、密封容器で供給され、約1mL、約2mL、約3mL、約4mL、約5mL、約6mL、約7mL、約8mL、約9mL、約10mL、約15mL、又は約20mLの量の中に、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントを含む）約10mg/mL、約15mg/mL、約20mg/mL、約30mg/mL、約40mg/mL、約50mg/mL、約60mg/mL、約70mg/mL、約80mg/mL、約90mg/mL、約100mg/mL、約150mg/mL、約175mg/mL、約200mg/mL、約250mg/mL、又は約300mg/mLが含まれる。本発明の特定の実施形態では、本発明の液体製剤は、密封容器で供給され、静脈内注射には、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントを含む）（例えば限定されるものではないが、13H5又はその抗原結合フラグメント）が少なくとも約15mg/mL、少なくとも約20mg/mL、少なくとも約25mg/mL、少なくとも約50mg/mL、少なくとも約100mg/mL、少なくとも約150mg/mL、少なくとも約175mg/mL、少なくとも約200mg/mL、少なくとも約250mg/mL又は少なくとも約300mg/mL含まれ、反復皮下投与には、インターフェロン

10

20

ポリペプチドと特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントを含む）（例えば限定されるものではないが、13H5又はそのフラグメント）が少なくとも約15mg/mL、少なくとも約20mg/mL、少なくとも約50mg/mL、少なくとも約80mg/mL、少なくとも約100mg/mL、少なくとも約150mg/mL、少なくとも約175mg/mL、少なくとも約200mg/mL、少なくとも約250mg/mL又は少なくとも約300mg/mL含まれ、反復皮下投与には、インターフェロン

【0498】

インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療、及び/又は管理に有効である本発明の液体製剤の量は、当技術分野で公知であり、又は本明細書に記載した標準的臨床技術によって決定することができる。本製剤で使用する正確な用量はまた、投与経路、及び炎症性疾患若しくは自己免疫疾患の重症性に依存し、医師の判断及び各患者の状況に従って決定すべきである。有効用量は、インビトロ又は動物モデル試験系から得た用量応答曲線から推定しうる。

30

【0499】

本発明が包含する抗体、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、及び融合タンパク質の製剤化には、患者に投与する投薬量は、患者の体重（kg）を使用し、投与すべき用量（mg/kg）を乗じて計算できる。次いで、投与すべき必要量（mL）は、必要なmg用量を抗体製剤の濃度で除することによって決定される。最終計算必要容量は、本発明の抗体製剤を投与するのに注射器に入れる必要があるバイアル数と同じ内容量をプールすることによって得られよう。最終的計算必要容量は、薬物を投与するのに注射器に入れる必要があるバイアル数と同じ内容量をプールすることによって得られよう。一部位につき、最大量2.0mLの抗体製剤を注射することができる。用量（mL）は、次式を使用し計算することができる：用量（mL） = [志願者の体重]（kg）× [用量] mg/kg ÷ 100mg/mL 抗体製剤。一般的に、ヒト抗体のヒト体内半減期は、外来ポリペプチドに対する免疫応答のために、他の種から得た抗体よりも長い。従って、ヒト抗体の投薬量を減らし、そして投与頻度を減らせることが多い。さらに、本発明の液体製剤の投薬量、投与容量、及び投与頻度は、製剤中の抗体（その抗体フラグメントを含む）の濃度を上げ、抗体（その抗体フラグメントを含む）の親和性及び/又は結合力を高め、かつ/又は抗体（その抗体フラグメントを含む）の半

40

50

減期を伸ばすことによって減少させうる。

【0500】

特定の実施形態では、患者に投与する投薬量は、患者の体重(kg)を使用し、投すべき用量(mg/kg)を乗じて算出する。次いで、投与すべき必要量(mL)は、必要なmg用量を製剤(100mg/mL)中の抗体(その抗体フラグメントを含む)の濃度で除することによって決定する。最終的算出必要容量は、薬物を投与するのに注射器に入れる必要があるバイアル数と同じ内容量をプールすることによって得られよう。製剤は、一部位につき、最大量2.0mLの抗体(その抗体フラグメントを含む)を注射することができる。

【0501】

特定の実施形態では、炎症性疾患又は自己免疫疾患有する被験体に、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体(その抗体フラグメントを含む)(例えば、13H5又はそのフラグメント)を含む本発明の液体製剤0.1~20mg/kg/週、1~15mg/kg/週、2~8mg/週、3~7mg/kg/週、又は4~6mg/kg/週を投与する。別の実施形態では、被験体に、本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量の一回又は複数回用量を投与するが、その際、予防的又は治療的有効量は各用量で同じというわけではない。

10

【0502】

一実施形態では、インターフェロン に特異的な抗体の血漿濃度を、インターフェロン ポリペプチド活性を継続的に阻止する望ましいレベル(例えば、約0.1~約100μg/mL)に維持する投薬計画で本発明の液体製剤は投与される。特定の実施形態では、抗体の血漿濃度は、約0.2μg/mL、約0.5μg/mL、約1μg/mL、約2μg/mL、約3μg/mL、約4μg/mL、約5μg/mL、約6μg/mL、約7μg/mL、約8μg/mL、約9μg/mL、約10μg/mL、約15μg/mL、約20μg/mL、約25μg/mL、約30μg/mL、約35μg/mL、約40μg/mL、約45μg/mL、又は約50μg/mLに維持される。被験体において望ましい血漿濃度は、それだけには限らないが、疾患又は障害の性質、疾患又は障害の重症性及び対象の状態を含むいくつかの要因に応じて変わる。そのような投薬計画は、慢性疾患又は障害の予防、治療及び/又は管理で特に有益である。

20

【0503】

具体的な実施形態では、インターフェロン ポリペプチドに特異的なコンジュゲート抗体(その抗体フラグメントを含む)を含む本発明の液体製剤を間欠的に投与する。本明細書で使用する場合、「コンジュゲート抗体又は抗体フラグメント」は、それだけには限らないが、異種ペプチド、ポリペプチド、別の抗体(その抗体フラグメントを含む)、マーカー配列、診断薬、ポリマー、アルブミン、及び固相支持体を含む別の部分にコンジュゲートし、又は融合させた抗体(その抗体フラグメントを含む)を指す。

30

【0504】

別の実施形態では、ヒト被験体に、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体(その抗体フラグメントを含む)(例えば、13H5又はそのフラグメント)を含む本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量を一回又は複数回用量投与し、その際、前記被験体に投与される抗体(その抗体フラグメントを含む)を含む本発明の液体製剤の予防的又は治療的有効量の用量は、治療が進行するにつれて、例えば、約0.01μg/kg、約0.02μg/kg、約0.04μg/kg、約0.05μg/kg、約0.06μg/kg、約0.08μg/kg、約0.1μg/kg、約0.2μg/kg、約0.25μg/kg、約0.5μg/kg、約0.75μg/kg、約1μg/kg、約1.5μg/kg、約2μg/kg、約4μg/kg、約5μg/kg、約10μg/kg、約15μg/kg、約20μg/kg、約25μg/kg、約30μg/kg、約35μg/kg、約40μg/kg、約45μg/kg、約50μg/kg、約55μg/kg、約60μg/kg、約65μg/kg、約70μg/kg、約75μg/kg、約80μg/kg、約85μg/kg、約90μg/kg、約95μg/kg、約100μg/kg、又は約125μg/kgずつ増加する。

40

【0505】

別の実施形態では、被験体(例えばヒト)に、本発明の液体製剤中の、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体(その抗体フラグメントを含む)(例えば、13H5又はそのフラグメント)の予防的又は治療的有効量を一回又は複数回用量投与し、その際、前記被験体に投与される抗体(その抗体フラグメントを含む)を含む本発明の液体製

50

剤の予防的又は治療的有効量の用量は、治療が進行するにつれて、例えば、約0.01 μg/kg、約0.02 μg/kg、約0.04 μg/kg、約0.05 μg/kg、約0.06 μg/kg、約0.08 μg/kg、約0.1 μg/kg、約0.2 μg/kg、約0.25 μg/kg、約0.5 μg/kg、約0.75 μg/kg、約1 μg/kg、約1.5 μg/kg、約2 μg/kg、約4 μg/kg、約5 μg/kg、約10 μg/kg、約15 μg/kg、約20 μg/kg、約25 μg/kg、約30 μg/kg、約35 μg/kg、約40 μg/kg、約45 μg/kg、約50 μg/kg、約55 μg/kg、約60 μg/kg、約65 μg/kg、約70 μg/kg、約75 μg/kg、約80 μg/kg、約85 μg/kg、約90 μg/kg、約95 μg/kg、約100 μg/kg、又は約125 μg/kgずつ減少する。

【 0 5 0 6 】

予防的又は治療的薬剤の投薬量はPhysicians' Desk Reference (2006年第60版)に記載されている。

10

【 0 5 0 7 】

5.9. 抗体の特性決定

本発明の液体製剤の抗体（その抗体フラグメントを含む）は、当業者に公知の様々な方法により特性決定することができる。例えば、本発明の液体製剤の抗体（その抗体フラグメントを含む）は、抗原と特異的に結合する能力についてアッセイしる。そのようなアッセイは、溶液で（例えば、Houghten, 1992, Bio/Techniques 13:412-421）、ビーズで（Lam, 1991, Nature 354:82-84）、チップで（Fodor, 1993, Nature 364:555-556）、細菌で（米国特許第5,223,409号）、胞子で（米国特許第5,571,698号；同第5,403,484号；及び同第5,223,409号）、プラスミドで（Cullら, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:1865-1869）、又はファージで（Scott and Smith, 1990, Science 249:386-390；Cwirlaら, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:6378-6382；及びFelici, 1991, J. Mol. Biol. 222:301-310）（これらの参照文献の各々のその全体を参照により本明細書に組み込む）実施しる。例えば、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合することが同定されている抗体（その抗体フラグメントを含む）を、次いでインターフェロン ポリペプチドに対するその特異性及び親和性についてアッセイすることができる。

20

【 0 5 0 8 】

本発明の液体製剤の抗体（その抗体フラグメントを含む）は、当技術分野で公知の任意の方法によって、抗原との特異的結合、及び他の抗原との交差反応性についてアッセイしる。特異的結合及び交差反応性を分析するために使用できるイムノアッセイには、それだけには限らないがほんの少し例を挙げれば、ウエスタンプロット、ラジオイムノアッセイ、ELISA（酵素結合免疫吸着測定法）、「サンドイッチ」イムノアッセイ、免疫沈降アッセイ、沈降素反応、ゲル拡散沈降素反応、免疫拡散アッセイ、凝集アッセイ、補体結合アッセイ、免疫放射線アッセイ、蛍光イムノアッセイ、プロテインAイムノアッセイなどの技術を使用する競合及び非競合アッセイ系が含まれる。そのようなアッセイは、慣用的であり、当技術分野で公知である（例えば、Ausubelら編, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New Yorkを参照されたい。その全体を参照により本明細書に組み込む）。

30

【 0 5 0 9 】

抗体と抗原の結合親和性及び抗体 - 抗原相互作用の解離速度は、競合結合アッセイによって定量することができる。競合結合アッセイの一例は、増加量の未標識抗原の存在下で対象抗体と共に標識抗原（例えば限定されるものではないが、³H又は¹²⁵I）をインキュベートするステップ、及び標識抗原に結合した抗体を検出するステップを含むラジオイムノアッセイである。本発明の液体製剤に含まれる抗体又はそのフラグメントの特異的抗原に対する親和性及び結合解離速度は、スキヤッチャードプロット分析によるデータから定量することができる。二次抗体との競合も、ラジオイムノアッセイを使用し定量することができる。一例では、インターフェロン ポリペプチドを増加量の未標識二次抗体の存在下で、標識化合物（例えば限定されるものではないが、³H又は¹²⁵I）にコンジュゲートさせた抗体と共にインキュベートする。

40

【 0 5 1 0 】

本発明の液体製剤の抗体（その抗体フラグメントを含む）が、リガンドに特異的である

50

場合、当業者に公知の技術を使用し、リガンドとその受容体の結合を阻害するその能力についても、抗体をアッセイすることができる。特定の実施形態では、その受容体に結合するリガンドを阻害する、本発明の液体製剤の抗体（その抗体フラグメントを含む）の能力は、細胞増殖アッセイによって測定することができる。

【0511】

本発明の液体製剤の抗体（その抗体フラグメントを含む）は、例えば標準的なELISA又はBiacore分析により、IFNとの結合について試験することができる。簡単に説明すると、ELISAについては、マイクロタイタープレートを、PBS中の0.25 μg/mlのIFN（例えば組換え形態の種々のIFNサブタイプ、又は白血球若しくはリンパ芽球IFN）でコーティングし、続いてPBS中5%ウシ血清アルブミンでブロッキングする。抗体の希釈液（例えばIFN免疫マウスからの血漿の希釈液）を各ウエルに添加し、37℃で1~2時間インキュベートする。プレートをPBS/Tweenで洗浄し、続いてアルカリホスファターゼとコンジュゲートした第2試薬（例えばヒト抗体、ヤギ抗ヒトIgG Fc特異的ポリクローナル試薬）と共に37℃で1時間インキュベートする。洗浄後、pNPP基質（1mg/ml）を用いてプレートを発色させ、OD 405~650で分析する。最も高い力値を示すマウスを融合に使用することができる。10

【0512】

選択した抗IFNモノクローナル抗体が特有のエピトープに結合したかどうかを判定するため、各抗体を市販の試薬（Pierce, Rockford, IL）を用いてビオチニル化しうる。非標識モノクローナル抗体及びビオチニル化モノクローナル抗体を用いた競合試験を、上述したようなIFNコーティングELISAプレートを用いて実施することができる。ビオチニル化mAbの結合は、ストレプトアビジン-アルカリホスファターゼプローブにより検出しうる。20

【0513】

精製された抗体のイソタイプを決定するためには、特定のイソタイプの抗体に特異的な試薬を用いてイソタイプELISAを実施しうる。例えば、ヒトモノクローナル抗体のイソタイプを決定するため、マイクロタイタープレートのウエルを1 μg/mlの抗ヒト免疫グロブリンで4℃で一晩かけてコーティングする。1%BSAでブロッキングした後、プレートを1 μg/ml又はそれ未満の試験モノクローナル抗体又は精製イソタイプ対照と、周囲温度で1~2時間にわたり反応させる。続いてウエルをヒトIgG1又はヒトIgM特異的アルカリホスファターゼコンジュゲートプローブのいずれかと反応させうる。上述したようにプレートを発色させ、分析する。30

【0514】

抗IFNヒトIgGは、IFN抗原との反応性についてウエスタンブロッティングによりさらに試験することができる。簡単に説明すると、IFNを発現する細胞からの細胞抽出物を調製し、ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動に供する。電気泳動後、分離した抗原をニトロセルロース膜に移し、10%ウシ胎仔血清でブロッキングし、試験対象のモノクローナル抗体を用いて検出する。ヒトIgGの結合は、抗ヒトIgGアルカリホスファターゼを用いて検出することができ、BCIP/NBT基質錠剤（Sigma Chem. Co., St. Louis, Mo.）で発色させることができる。40

【0515】

13H5抗体は、重鎖のCDR2領域におけるAsn-55に潜在的な脱アミド化部位を含有している。アスパラギン残基の脱アミド化は、組換えDNA技術を用いて得られるポリペプチド及びタンパク質の一般的な修飾であり、生物活性及び/又は安定性の低下を生じうるが、脱アミド化は必ずしも生物活性の喪失と相關するものではない。アスパラギンの脱アミドによるアスパラギン酸（及びiso-Asp）の形成は、正味荷電の変化を生じ、これは電荷に基づく分析方法によって検出することができる。促進条件（塩基性pH）下における13H5の脱アミド化を調べるために、IEX-HPLC及びキャピラリー等電点電気泳動（cIEF）によるFabフラグメントの脱アミド変異体の検出方法を用いることも可能である（米国特許出願公開2007/0014724A1を参照）。

【0516】

5.9.1. インビボ (in vivo) アッセイ

本発明の液体製剤の抗体（その抗体フラグメントを含む）は、当業者に公知の種々のインビボアッセイにおいて特定決定することができる。例えば、インターフェロンはDaud i（バーキットリンパ腫、ATCC # CCL-213）細胞の増殖を用量依存的に阻害する。インターフェロンとその受容体との結合を阻止する中和抗体は増殖を回復させる。この細胞増殖アッセイを用いて、ヒト抗IFN抗体の活性をアッセイすることができる（米国特許出願公開2007/0014724A1を参照）。

【0517】

さらに、細胞培地へのIFN 2bの添加は、正常末梢血単核細胞（PBMNC）上の細胞表面マーカーCD38及びMHCクラスIの発現を誘導することが知られている。ヒト抗IFN抗体の活性は、初代ヒト細胞の培養物におけるインターフェロンにより誘導される細胞表面マーカーの発現の阻害について試験することも可能である。細胞培地へのIFN 2bの添加は、正常末梢血単核細胞（PBMNC）におけるIP-10の発現を誘導することも知られている。ヒト抗IFN抗体の活性は、ELISA結合アッセイによる正常PBMNC培養物におけるIP-10のインターフェロンにより誘導される発現の阻害について試験することが可能である。これらのアッセイの詳細な説明については、米国特許出願公開2007/0014724A1を参照されたい。

10

【0518】

SLE血漿は、正常なヒト単球からの樹状細胞の発生を誘導する。抗IFN抗体は、抗体がSLE血漿による細胞表面マーカーであるCD38、MHCクラスI及びCD123の誘導を阻害する能力により評価されるように、樹状細胞の発生の阻害について試験することが可能である（米国特許出願公開2007/0014724A1を参照）。

20

【0519】

本発明の抗体、組成物、又は併用療法は、ヒトで使用する前に、好適な動物モデル系で試験することができる。そのような動物モデル系には、それだけには限らないが、ラット、マウス、ニワトリ、ウシ、サル、ブタ、イヌ、ウサギなどが含まれる。当技術分野で公知の任意の動物系を使用しうる。手順のいくつかの態様は、様々であってよく、前記態様には、それだけには限らないが、治療法（例えば、予防剤及び/又は治療剤）の一時的投与計画（regime）、治療法を別々に又は混合物として投与するかどうか、及び治療法の投与頻度が含まれる。

30

【0520】

本発明の抗体、組成物、又は併用療法の効力を評価するために、自己免疫疾患動物モデルを使用することもできる。1型糖尿病、甲状腺自己免疫、全身性エリテマトーデス、及び糸球体腎炎など、自己免疫疾患の動物モデルが開発されている（Flandersら，1999，Autoimmunity 29:235-246；Kroghら，1999，Biochimie 81:511-515；Foster，1999，Semin. Nephrol. 19:12-24）。

【0521】

さらに、当業者に公知の任意のアッセイは、インターフェロンポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状の予防、治療、管理、及び/又は寛解について、本明細書に開示した抗体、組成物、併用療法の予防上及び/又は治療上の有用性を評価するために使用できる。

40

【0522】

5.9.2. 毒性アッセイ

本発明の予防及び/又は治療プロトコルの毒性及び/又は効力は、細胞培養物又は実験動物で標準的医薬的手順、例えば、LD50（集団の50%にとって致死量）とED50（集団の50%で治療有効量）を判定する手順によって判定することができる。有毒作用と治療効果間の用量の割合が治療指數であり、それは、LD50/ED50率として表すことができる。治療指數

50

が高い治療法が好ましい。有害な副作用を示す治療法も使用しうるが、未感染細胞への潜在的ダメージを最小限に抑え、それによって副作用を低減するために、患部組織部位へそのような薬剤を標的化する送達系を設計するケアが必要がある。

【0523】

ヒトで使用する予防剤及び/又は治療剤の投薬量の範囲を製剤化する際に、細胞培養アッセイ及び動物研究から得られたデータを使用することができる。一実施形態において、そのような薬剤の投薬量は、ほとんど、又はまったく毒性がないED50を含む循環濃度範囲内にある。投薬量は、使用する剤形と使用する投与経路に応じて、この範囲内で変化しうる。本発明の方法で使用される任意の治療について、治療有効用量は、最初は細胞培養アッセイから推定することができる。細胞培養で決定されるようなIC50（すなわち、症状の最大阻害度の2分の1を達成する試験化合物濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成するために、動物モデルで用量を製剤化しうる。ヒトで有用な用量をより正確に決定するために、そのような情報を使用することができる。血漿レベルは、例えば、ELISAによって測定しうる。

10

【0524】

さらに、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状について、本明細書に開示した抗体、組成物、併用療法の予防上及び/又は治療上の有用性を評価するために、当業者に公知の任意のアッセイを使用することができる。

20

【0525】

5.10. 抗体製剤の診断用途

疾患又は障害、例えば、例としてインターフェロン ポリペプチドなどの異常な発現及び/又は活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状を検出し、診断し、予後判定し、又はモニターするために、対象抗原（例えば、インターフェロン ポリペプチド）と特異的に結合する本発明の液体製剤の抗体（抗体フラグメント又はその変異体を含み、又は代わりにそれらからなる分子を含む）を診断目的に使用することができる。本発明は、以下のステップを含むインターフェロン の異常発現の検出を提供する：(a)インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する一種以上の本発明の液体製剤の抗体を使用し、生物試料中で個体からインターフェロン の発現をアッセイするステップ；及び(b)そのインターフェロン レベルと、例えば正常生物試料中の標準的インターフェロン レベルとを比較するステップであって、それによって標準的インターフェロン レベルと比較して、アッセイしたインターフェロン レベルの上昇又は減少が、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状を示唆するステップ。具体的な実施形態では、インターフェロン の異常発現レベルは、自己免疫疾患、又はそれに随伴する疾患若しくは状態を示唆する。別の特定の実施形態では、インターフェロン の異常発現レベルは、炎症性疾患、又はそれに随伴する疾患又は状態、例えば炎症性腸疾患を示唆する。

30

【0526】

生物試料中でインターフェロン レベルをアッセイするために、当業者に公知の従来の免疫組織学的方法を利用し、本発明の液体製剤の抗体を使用することができる。タンパク質遺伝子発現を検出するのに有用な他の抗体に基づく方法には、イムノアッセイ、例えば

40

50

、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) 及びラジオイムノアッセイ (RIA) が含まれる。適切な抗体アッセイ標識は、当技術分野で公知であり、酵素標識、例えば、グルコースオキシダーゼ；放射性同位元素、例えば、ヨウ素 (^{125}I 、 ^{121}I)、炭素 (^{14}C)、硫黄 (^{35}S)、トリチウム (^3H)、インジウム (^{121}In)、及びテクネチウム (^{99}Tc)；発光標識、例えば、ルミノール；及び蛍光標識、例えば、フルオレセイン及びローダミン、並びにビオチンが含まれる。

【0527】

5.11. キット

本発明は、本発明の液体製剤を充填した一個以上の容器を含む医薬パック又はキットを提供する。一実施形態において、本発明の液体製剤が充填された容器は充填済シリングである。特定の実施形態では、本発明の液体製剤は、別の部分 (moiety) に組換えによって融合し、又は化学的にコンジュゲートさせた抗体（その抗体フラグメントを含む）を含み、この別の部分には、それだけには限らないが、異種タンパク質、異種ポリペプチド、異種ペプチド、大分子、小分子、マーカー配列、診断剤又は検出可能な薬剤、治療部分、薬物部分、放射性金属イオン、二次抗体、並びに固相支持体が含まれる。本発明はまた、一個以上の第1容器に本発明の液体製剤、そして一個以上の第2の容器に、疾患又は障害の予防、管理、又は治療に有用な一種以上の他の予防剤又は治療剤を含む医薬パック又はキットも提供するが、それらの疾患又は障害とは、例えば、インターフェロン ポリペプチドなどの異常な発現及び/又は活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状である。特定の実施形態では、本発明の液体製剤はpH6.0の25mMヒスチジン緩衝液、8%トレハロース及び0.02%ポリソルベート80を含む無菌液体として、単一用量バイアルに製剤化する。本発明の製剤は、標的容量が1.2mLである3cc USP I型ホウケイ酸製琥珀色バイアル (West Pharmaceutical Services - Part No. 6800-0675) で提供しうる。そのような容器に任意で付隨するものは、医薬又は生物学的製品の製造、使用、又は販売を規制する行政機関により処方された書式の注意書きであり、その注意書きには、製造、使用、又は販売機関によるヒト投与への承認が反映される。別の実施形態において、本発明の製剤は充填済シリングにおいて供給される。

【0528】

本発明は、上記方法で使用することができるキットを提供する。一実施形態では、キットは、一個以上の容器に入れた本発明の液体製剤を含む。別の実施形態では、キットは、一個以上の容器に入れた本発明の液体製剤、そして一個以上の他の容器に入れた、疾患又は障害の予防、管理、又は治療に有用な一種以上の他の予防剤又は治療剤を含む。疾患又は障害は、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/又は活性に付随する又はそれを特徴とする、インターフェロン 受容体若しくは一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/若しくは活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、自己免疫疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、あるいは一種以上のそれらの症状でありうる。特定の実施形態では、前記液体製剤に含まれる抗体（その抗体フラグメントを含む）は、13H5又は抗原結合フラグメントである。別の実施形態では、前記液体製剤に含まれる抗体（その抗体フラグメントを含む）は、13H5又はその抗原結合フラグメントではない。キットは、さらに、投与方法についての副作用及び投薬量情報と共に、障害を予防し、治療し、かつ/又は管理するための使用説明書（例えば、本発明の液体製剤を単独で、又は別の予防剤若しくは治療剤と組み合わせてを使用する）を含んでもよい。

【0529】

5.10. 製造品目

本発明はまた、パッケージに入れラベルを付した完成品の医薬製品を包含する。この製品には、ガラス製バイアル、充填済シリング又は密封された他の容器など、好適な容器又は入れ物での好適な単位剤形が含まれる。単位剤形は、非経口投与に適した、抗インター

10

20

30

40

50

フェロン 抗体を含む無菌の粒子非含有溶液として提供される。

【0530】

一実施形態では、単位剤形は、静脈内、筋肉内、鼻腔内、経口、局所、又は皮下送達に適している。従って、本発明は、各送達経路に適した無菌溶液を包含する。

【0531】

任意の医薬製品と同様に、パッケージング材及び容器は、保管及び出荷中に製品の安定性を保護するように設計される。さらに、本発明の製品には、内科医、技術者又は患者に、対象の疾患又は障害を適切に予防し、又は治療する方法について助言する、使用説明書又は他の情報材が含まれる。すなわち、製品には、それだけには限らないが、実際の用量、モニター手順、及び他のモニター情報を含む投薬計画を表示し、又は示唆する指示手段が含まれる。

【0532】

具体的には、本発明は、パッケージング材、例えば、箱、ボトル、チューブ、バイアル、容器、充填済シリンジ、散布器(sprayer)、散布器(insufflator)、静脈内(i.v.)バッグ、封筒など；及び前記パッケージング材中に入れた医薬品の少なくとも1つの単位剤形を含む製品であって、前記医薬品によって、抗体を含む液体製剤を含む製品が提供される。パッケージング材には、本明細書に記載したように、特定の用量を投与し、特定の投薬計画を使用することによって、例えば、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/又は活性に関連する障害、インターフェロン 受容体又は一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/又は活性に関連する障害に伴う一種以上の症状、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、感染、又は一種以上のそれらの症状を予防し、治療し、かつ/又は管理するために、前記抗体を使用できることを示唆する指示手段が含まれる。

【0533】

本発明はまた、パッケージング材、例えば、箱、ボトル、チューブ、バイアル、容器、充填済シリンジ、散布器(sprayer)、散布器(insufflator)、静脈内(i.v.)バッグ、封筒など；及び前記パッケージング材中に入れた各医薬品の少なくとも1つの単位剤形を含む製品であって、その際、一医薬品が、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体を含む液体製剤を含み、そしてその他の医薬品が、インターフェロン ポリペプチドと特異的に結合する抗体以外の予防剤又は治療剤を含み、かつパッケージング材は、前記薬剤が、本明細書に記載したように、特定の用量を投与し、特定の投薬計画を使用することによって、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/又は活性に関連する障害、インターフェロン 受容体又は一個以上のそのサブユニットの異常な発現及び/又は活性に関連する障害、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、感染、又は一種以上のそれらの症状に付随する1以上の症状を予防し、治療し、かつ/又は管理するために使用できることを示唆する指示手段を含む製品も提供する。

【0534】

本発明は、本発明の方法によって低減し、又は回避されうる有害作用が、自己免疫疾患、炎症性疾患、又は感染に伴う一種以上の症状の予防、治療、及び/又は管理で使用される製品中に封入する情報材に示されるようにする。本発明の方法によって低減し、又は回避されうる有害作用には、それだけには限らないが、バイタルサイン異常(発熱、頻脈、徐脈(bardycardia)、高血圧症、低血圧症)、血液現象(貧血、リンパ球減少症、白血球低減症、血小板低減症)、頭痛、悪寒、眩暈、嘔気、無力症、背部痛、胸痛(胸部圧迫)、下痢、筋肉痛、疼痛、搔痒症、乾癬、鼻炎、発汗、注射部位反応、及び血管拡張が含まれる。

【0535】

さらに、本明細書に記載の製品に封入される情報材は、外来タンパク質がアナフィラキシー、又はシトシン放出症候群を含むアレルギー反応を引き起こす可能性もあることを示唆できる。情報材は、アレルギー反応が、軽度の搔痒性皮疹としてのみ示されうること、又はそれらが、紅皮症、ステイーブンスジョンソン症候群、血管炎、若しくはアナフィラキシーなど、重篤でありかねないことを指摘するあろう。情報材は、アナフィラキシー反

10

20

30

40

50

応（アナフィラキシー）が、重篤であり、致死的過感受性反応であることが多いこともまた指摘するであろう。アナフィラキシーを含むアレルギー反応は、いかなる外来タンパク質を身体に注射したときにも起こりうる。それらの反応は、蕁麻疹又は発疹などの軽度の徴候から致死性全身反応までの範囲でありうる。アナフィラキシー反応は、曝露後ほどなく、通常10分以内に生じる。患者は、異常感覚、低血圧症、喉頭浮腫、精神的状態の変化、顔面若しくは咽頭血管性浮腫、気道閉塞、気管支痙攣、蕁麻疹、及び搔痒症、血清病、関節炎、アレルギー性腎炎、糸球体腎炎、一時的関節炎、又は好酸球増加症を経験するであろう。

【0536】

5.13. 具体的な実施形態

10

実施形態は以下のとおりである：

1. ヒトイントーフェロン に特異的に結合する抗体又はそのフラグメントを含む、無菌の安定な水性製剤。

【0537】

2. 前記抗体又はそのフラグメントが、凍結乾燥を受けていない、実施形態1に記載の製剤。

【0538】

3. 前記抗体又はそのフラグメントが、IgA、IgE、IgM、IgD、IgY及びIgGからなる群より選択される免疫グロブリンタイプに由来する、実施形態1に記載の製剤。

【0539】

20

4. 前記抗体又はそのフラグメントが、IgG1、IgG2、IgG3又はIgG4のヒトイソタイプである、実施形態1に記載の製剤。

【0540】

5. 前記抗体又はそのフラグメントが、マウス抗体若しくはそのフラグメント、キメラ抗体若しくはそのフラグメント、ヒト化抗体若しくはそのフラグメント、又はヒト抗体若しくはそのフラグメントである、実施形態1に記載の製剤。

【0541】

6. 前記抗体又はそのフラグメントが、配列番号1の重鎖可変配列を含む、実施形態1から5のいずれかに記載の製剤。

【0542】

30

7. 前記抗体又はそのフラグメントが、配列番号2の軽鎖可変配列を含む、実施形態1から5のいずれかに記載の製剤。

【0543】

8. 前記抗体又はそのフラグメントが、配列番号1の重鎖可変配列及び配列番号2の軽鎖可変配列を含む、実施形態1から5のいずれかに記載の製剤。

【0544】

9. 前記抗体が、13H5抗ヒトイントーフェロン 抗体である、実施形態1から5のいずれかに記載の製剤。

【0545】

10. 前記抗体又はそのフラグメントの濃度が、少なくとも50mg/ml、少なくとも60mg/ml、少なくとも70mg/ml、少なくとも80mg/ml、少なくとも90mg/ml、少なくとも100mg/ml、少なくとも120mg/ml、少なくとも150mg/ml、少なくとも160mg/ml、少なくとも180mg/ml、少なくとも200mg/ml、少なくとも250mg/ml、又は少なくとも300mg/mlの濃度である、実施形態1から9のいずれかに記載の製剤。

40

【0546】

11. 前記抗体又はそのフラグメントの濃度が、少なくとも100mg/mlの濃度である、実施形態1から9のいずれかに記載の製剤。

【0547】

12. 前記抗体又はそのフラグメントの濃度が、少なくとも125mg/mlの濃度である、実施形態1から9のいずれかに記載の製剤。

50

【0548】

13. 前記抗体又はそのフラグメントの濃度が、少なくとも150mg/mlの濃度である、実施形態1から9のいずれかに記載の製剤。

【0549】

14. 前記抗体又はそのフラグメントの濃度が、少なくとも175mg/mlの濃度である、実施形態1から9のいずれかに記載の製剤。

【0550】

15. 前記抗体又はそのフラグメントの濃度が、少なくとも200mg/mlの濃度である、実施形態1から9のいずれかに記載の製剤。

【0551】

16. 前記抗体又はそのフラグメントの濃度が、約90mg/ml～約250mg/mlの間の濃度である、実施形態1から9のいずれかに記載の製剤。

10

【0552】

17. 前記抗体又はそのフラグメントの濃度が、約110mg/ml～約250mg/mlの間の濃度である、実施形態1から9のいずれかに記載の製剤。

【0553】

18. 緩衝成分を更に含む、実施形態1から17のいずれかに記載の製剤。

【0554】

19. 少なくとも1種の賦形剤を更に含む、実施形態1から18のいずれかに記載の製剤。

【0555】

20. 前記緩衝成分が、ヒスチジン、クエン酸塩、リン酸塩、グリシン及び酢酸塩からなる群より選択される、実施形態18又は19に記載の製剤。

20

【0556】

21. 前記緩衝成分が、ヒスチジンである、実施形態18又は19に記載の製剤。

【0557】

22. 前記ヒスチジンが、約1nM～約200nMの濃度である、実施形態21に記載の製剤。

【0558】

23. 前記ヒスチジンが、約10nM～約50nMの濃度である、実施形態21に記載の製剤。

【0559】

24. 前記ヒスチジンが、約20nM～約30nMの濃度である、実施形態21に記載の製剤。

30

【0560】

25. 前記ヒスチジンが、約25nMの濃度である、実施形態21に記載の製剤。

【0561】

26. 前記緩衝成分がクエン酸塩である、実施形態18又は19のいずれかに記載の製剤。

【0562】

27. 前記クエン酸塩が、約1nM～約200nMの濃度である、実施形態26に記載の製剤。

【0563】

28. 前記クエン酸塩が、約10nM～約50nMの濃度である、実施形態26に記載の製剤。

【0564】

29. 前記クエン酸塩が、約20nM～約30nMの濃度である、実施形態26に記載の製剤。

40

【0565】

30. 前記クエン酸塩が、約25nMの濃度である、実施形態26に記載の製剤。

【0566】

31. 前記賦形剤が糖である、実施形態19に記載の製剤。

【0567】

32. 前記糖が二糖である、実施形態31に記載の製剤。

【0568】

33. 前記二糖が、トレハロース又はスクロースである、実施形態32に記載の製剤。

【0569】

34. 前記二糖がトレハロースである、実施形態32に記載の製剤。

50

【0570】

35. 前記トレハロースが、約1%～約40%の濃度である、実施形態34に記載の製剤。

【0571】

36. 前記トレハロースが、約2%～約20%の濃度である、実施形態34に記載の製剤。

【0572】

37. 前記トレハロースが、約4%～約15%の濃度である、実施形態34に記載の製剤。

【0573】

38. 前記トレハロースが、約8%の濃度である、実施形態34に記載の製剤。

【0574】

39. 前記二糖が、スクロースである、実施形態32に記載の製剤。 10

【0575】

40. 前記スクロースが、約1%～約40%の濃度である、実施形態39に記載の製剤。

【0576】

41. 前記スクロースが、約2%～約20%の濃度である、実施形態39に記載の製剤。

【0577】

42. 前記スクロースが、約2%～約15%の濃度である、実施形態39に記載の製剤。

【0578】

43. 前記スクロースが、約5%の濃度である、実施形態39に記載の製剤。

【0579】

44. 前記賦形剤がポリオールである、実施形態19に記載の製剤。 20

【0580】

45. 前記ポリオールがマンニトールである、実施形態44に記載の製剤。

【0581】

46. 前記マンニトールが、約0.1%～約10%の濃度である、実施形態45に記載の製剤。

【0582】

47. 前記マンニトールが、約0.5%～約5%の濃度である、実施形態45に記載の製剤。

【0583】

48. 前記マンニトールが、約1.5%の濃度である、実施形態45に記載の製剤。

【0584】

49. 前記賦形剤が塩である、実施形態19に記載の製剤。 30

【0585】

50. 前記塩が塩化ナトリウムである、実施形態49に記載の製剤。

【0586】

51. 前記塩化ナトリウムが、約50mM～約200mMの濃度である、実施形態50に記載の製剤。

。

【0587】

52. 前記塩化ナトリウムが、約125mMの濃度である、実施形態50に記載の製剤。

【0588】

53. 前記賦形剤が界面活性剤である、実施形態19に記載の製剤。

【0589】

54. 前記界面活性剤がポリソルベートである、実施形態53に記載の製剤。 40

【0590】

55. 前記ポリソルベートが、ポリソルベート20又はポリソルベート80である、実施形態54に記載の製剤。

【0591】

56. 前記ポリソルベートが、ポリソルベート80である、実施形態54に記載の製剤。

【0592】

57. 前記ポリソルベート80が、約0.001%～約2%の濃度である、実施形態56に記載の製剤。

【0593】

50

58. 前記ポリソルベート80が、約0.02%の濃度である、実施形態56に記載の製剤。

【0594】

59. 約5.5~6.5の間のpHを有する、実施形態1から58のいずれかに記載の製剤。

【0595】

60. 約6.0のpHを有する、実施形態1から58のいずれかに記載の製剤。

【0596】

61. 等張である、実施形態1から60のいずれかに記載の製剤。

【0597】

62. 約40で少なくとも4週間の保存時に安定である、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

10

【0598】

63. 約5で少なくとも3カ月の保存時に安定である、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0599】

64. 約5で少なくとも12カ月の保存時に安定である、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0600】

65. 前記抗体又はそのフラグメントが、約40で少なくとも4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

20

【0601】

66. 前記抗体又はそのフラグメントが、約5で少なくとも3カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0602】

67. 前記抗体又はそのフラグメントが、約5で少なくとも12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0603】

68. 前記抗体又はそのフラグメントが、約40で少なくとも4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

30

【0604】

69. 前記抗体又はそのフラグメントが、約5で少なくとも3カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0605】

70. 前記抗体又はそのフラグメントが、約5で少なくとも12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

40

【0606】

71. 前記抗体又はそのフラグメントが、約40で少なくとも4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0607】

72. 前記抗体又はそのフラグメントが、約5で少なくとも3カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0608】

73. 前記抗体又はそのフラグメントが、約5で少なくとも12カ月間保存する前の抗体

50

を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0609】

74. 前記抗体又はそのフラグメントが、凝集、断片化又は脱アミド化を受け易い、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0610】

75. HPSECで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの2%未満が、約40で少なくとも4週間保存したときに、凝集体を形成する、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0611】

10

76. HPSECで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの2%未満が、約5で少なくとも3カ月間保存したときに、凝集体を形成する、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0612】

77. HPSECで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの2%未満が、約5で少なくとも12カ月間保存したときに、凝集体を形成する、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0613】

78. RP-HPLCで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの5%未満が、約40で少なくとも4週間保存したときに、断片化される、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

20

【0614】

79. RP-HPLCで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの5%未満が、約5で少なくとも3カ月間保存したときに、断片化される、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0615】

80. RP-HPLCで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの5%未満が、約5で少なくとも12カ月間保存したときに、断片化される、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0616】

30

81. IECで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの60%未満が、約40で少なくとも4週間保存したときに、脱アミド化を受ける、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0617】

82. IECで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの30%未満が、約5で少なくとも3カ月間保存したときに、脱アミド化を受ける、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0618】

83. IECで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの60%未満が、約5で少なくとも12カ月間保存したときに、脱アミド化を受ける、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

40

【0619】

84. 目視検査で判定した場合、約5で少なくとも3カ月間保存したときに、透明で無色である、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0620】

85. 目視検査で判定した場合、約5で少なくとも12カ月間保存したときに、透明で無色である、実施形態1から61のいずれかに記載の製剤。

【0621】

86. 注射製剤である、実施形態1から85のいずれかに記載の製剤。

【0622】

50

87. 静脈内、皮下又は筋肉内投与に適している、実施形態86に記載の製剤。

【0623】

88. 前記製剤が、静脈内投与に適しており、抗体又は抗体フラグメントの濃度が、約20mg/ml～約40mg/mlである、実施形態87に記載の製剤。

【0624】

89. 前記製剤が、皮下投与に適しており、抗体又は抗体フラグメントの濃度が、約70mg/ml～約250mg/mlである、実施形態87に記載の製剤。

【0625】

90. エアロゾル投与に適している、実施形態1から85のいずれかに記載の製剤。

【0626】

91. 適切な容器中に実施形態1から85のいずれかに記載の抗体製剤を含む、ヒトへの非経口投与に適した医薬単位剤形。

【0627】

92. 抗体製剤が、静脈内、皮下又は筋肉内に投与される、実施形態91に記載の医薬単位剤形。

【0628】

93. 適切な容器中に実施形態1から85のいずれかに記載の抗体製剤を含む、ヒトへのエアロゾル投与に適した医薬単位剤形。

【0629】

94. 抗体製剤が、鼻腔内に投与される、実施形態93に記載の医薬単位剤形。

【0630】

95. 実施形態1から90のいずれかに記載の製剤を含有する密封容器。

【0631】

96. 実施形態1から90のいずれかに記載の製剤を含むキット。

【0632】

97. 炎症性疾患又は障害、自己免疫疾患又は障害、増殖性疾患、感染症、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/又は活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体又は一つ若しくは複数のそのサブユニットの異常な発現及び/又は活性に付隨する又はそれを特徴とする疾患又は障害、或いはそれらの1種又は複数の症状を予防、管理、処置又は改善する方法であって、それを必要とする被験体に、実施形態1から90のいずれかに記載の抗体製剤の予防又は治療有効量を投与することを含む方法。

【0633】

98. 疾患又は障害が全身性エリテマトーデスである、実施形態97に記載の方法。

【0634】

99. 疾患又は障害が、多発性硬化症、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、乾癬、自己免疫性甲状腺炎、関節リウマチ、糸球体腎炎、特発性炎症性筋疾患(IIM)、皮膚筋炎(DM)、多発性筋炎(PM)及び封入体筋炎(IBM)からなる群より選択される、実施形態97に記載の方法。

【0635】

100. 疾患又は障害が、移植拒絶反応又は移植片対宿主病である、実施形態97に記載の方法。

【0636】

101. 前記被験体に、インターフェロン ポリペプチドに特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント以外の、予防剤又は治療剤の予防又は治療有効量を投与することを更に含む、実施形態97に記載の方法。

【0637】

102. 前記予防剤又は治療剤が、抗炎症剤、免疫調節剤、血管新生阻害剤又は抗癌剤である、実施形態101に記載の方法。

【0638】

10

30

40

50

103. 13H5抗ヒトインターフェロン 抗体を含み、ヒスチジン、塩化ナトリウム、スクロース、トレハロース又はポリソルベート80を更に含む、無菌の安定な水性製剤。

【0639】

104. 13H5抗ヒトインターフェロン 抗体、ヒスチジン、トレハロース及びポリソルベート80を含む、実施形態103に記載の組成物。

【0640】

105. 前記組成物が、13H5抗ヒトインターフェロン 抗体を約50mg/ml～約150mg/mlの間、ヒスチジンを約1mM～約100mMの間、トレハロースを約1%～約40%の間、及びポリソルベート80を約0.001%～約5%の間で含み、前記組成物のpHが約5～約7の間にある、実施形態104に記載の組成物。 10

【0641】

106. 前記組成物が、13H5抗ヒトインターフェロン 抗体を約80mg/ml～約120mg/mlの間、ヒスチジンを約10mM～約50mMの間、トレハロースを約4%～約20%の間、及びポリソルベート80を約0.005%～約1%の間で含み、前記組成物のpHが約5.5～約6.5の間にある、実施形態104に記載の組成物。

【0642】

107. 前記組成物が、約100mg/mlの13H5抗ヒトインターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約8%のトレハロース、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、前記組成物のpHが約6である、実施形態104に記載の組成物。 20

【0643】

108. 13H5抗ヒトインターフェロン 抗体、ヒスチジン、スクロース及びポリソルベート80を含む、実施形態103に記載の組成物。

【0644】

109. 前記組成物が、約100mg/mlの13H5抗ヒトインターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、前記組成物のpHが約6である、実施形態108に記載の組成物。 30

【0645】

110. 前記組成物が、約125mg/mlの13H5抗ヒトインターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、前記組成物のpHが約6である、実施形態108に記載の組成物。 30

【0646】

111. 前記組成物が、約150mg/mlの13H5抗ヒトインターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、前記組成物のpHが約6である、実施形態108に記載の組成物。

【0647】

112. 前記組成物が、約175mg/mlの13H5抗ヒトインターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、前記組成物のpHが約6である、実施形態108に記載の組成物。 40

【0648】

113. 前記組成物が、約200mg/mlの13H5抗ヒトインターフェロン 抗体、約25mMのヒスチジン、約5%のスクロース、及び約0.02%のポリソルベート80を含み、前記組成物のpHが約6である、実施形態108に記載の組成物。

【0649】

114. 等張である、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【0650】

115. 前記製剤が、約40℃で少なくとも4週間保存したときに安定である、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【0651】

116. 前記製剤が、約5℃で少なくとも3カ月間保存したときに安定である、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。 50

【0652】

117. 前記製剤が、約5で少なくとも12カ月間保存したときに安定である、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【0653】

118. 前記抗体又はそのフラグメントが、約40で少なくとも4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【0654】

119. 前記抗体又はそのフラグメントが、約5で少なくとも3カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。 10

【0655】

120. 前記抗体又はそのフラグメントが、約5で少なくとも12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも80%を保持する、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【0656】

121. 前記抗体又はそのフラグメントが、約40で少なくとも4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。 20

【0657】

122. 前記抗体又はそのフラグメントが、約5で少なくとも3カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【0658】

123. 前記抗体又はそのフラグメントが、約5で少なくとも12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも90%を保持する、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【0659】

124. 前記抗体又はそのフラグメントが、約40で少なくとも4週間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。 30

【0660】

125. 前記抗体又はそのフラグメントが、約5で少なくとも3カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【0661】

126. 前記抗体又はそのフラグメントが、約5で少なくとも12カ月間保存する前の抗体を表す基準抗体と比較して、ヒトインターフェロン ポリペプチドに対する結合能の少なくとも95%を保持する、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【0662】

127. 前記抗体又はそのフラグメントが、凝集、断片化又は脱アミド化を受け易い、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。 40

【0663】

128. HPSECで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの2%未満が、約40で少なくとも4週間保存したときに、凝集体を形成する、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【0664】

129. HPSECで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの2%未満が、約5で少なくとも3カ月間保存したときに、凝集体を形成する、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。 50

【 0 6 6 5 】

130 . HPSECで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの2%未満が、約5 で少なくとも12カ月間保存したときに、凝集体を形成する、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【 0 6 6 6 】

131 . RP-HPLCで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの5%未満が、約40 で少なくとも4週間保存したときに、断片化される、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【 0 6 6 7 】

132 . RP-HPLCで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの5%未満が、約5 で少なくとも3カ月間保存したときに、断片化される、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。 10

【 0 6 6 8 】

133 . RP-HPLCで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの5%未満が、約5 で少なくとも12カ月間保存したときに、断片化される、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【 0 6 6 9 】

134 . IECで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの60%未満が、約40 で少なくとも4週間保存したときに、脱アミド化を受ける、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。 20

【 0 6 7 0 】

135 . IECで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの30%未満が、約5 で少なくとも3カ月間保存したときに、脱アミド化を受ける、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【 0 6 7 1 】

136 . IECで決定した場合、前記抗体又はそのフラグメントの60%未満が、約5 で少なくとも12カ月間保存したときに、脱アミド化を受ける、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【 0 6 7 2 】

137 . 目視検査で判定した場合、前記製剤が、約5 で少なくとも3カ月間保存したときに、透明で無色である、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。 30

【 0 6 7 3 】

138 . 目視検査で判定した場合、前記製剤が、約5 で少なくとも12カ月間保存したときに、透明で無色である、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【 0 6 7 4 】

139 . 前記製剤が注射製剤である、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【 0 6 7 5 】

140 . 前記製剤が、静脈内、皮下又は筋肉内投与に適している、実施形態139に記載の組成物。

【 0 6 7 6 】

141 . 静脈内投与に適している、実施形態140に記載の製剤。 40

【 0 6 7 7 】

142 . 皮下投与に適している、実施形態140に記載の製剤。

【 0 6 7 8 】

143 . 前記製剤が、エアロゾル投与に適している、実施形態104から113のいずれかに記載の組成物。

【 0 6 7 9 】

144 . 実施形態104から113のいずれかに記載の組成物を調製する方法であつて、

(a) 13H5抗体溶液を約10mg/ml ~ 約50mg/ml の間に濃縮するステップと、

(b) 前記濃縮13H5抗体に対し、ヒスチジンを含む溶液でダイアフィルトレーションを行 50

うステップと
を含む方法。

【0680】

145. (c) ヒスチジンを含む溶液でダイアフィルトレーションを行った前記13H5抗体を、約50mg/ml～約250mg/mlの間に濃縮するステップと、

(d) 前記濃縮13H5溶液を、少なくとも1種の賦形剤を含む少なくとも1種の溶液と混合するステップと

を更に含む、実施形態144に記載の方法。

【0681】

146. 13H5抗体を約pH 6でヒスチジン-HCl、トレハロース及びポリソルベート80と組み合わせることを含む、13H5抗体を安定化する方法。 10

【0682】

147. 前記13H5抗体の濃度が、約80mg/ml～約120mg/mlの間にある、実施形態146に記載の方法。

【0683】

148. 13H5抗体を約pH 6でヒスチジン-HCl、スクロース及びポリソルベート80と組み合わせることを含む、13H5抗体を安定化する方法。

【0684】

149. 前記13H5抗体の濃度が、約90mg/ml～約210mg/mlの間にある、実施形態148に記載の方法。 20

【0685】

150. 適切な容器中に実施形態104から143のいずれかに記載の抗体製剤を含む、ヒトへの非経口投与に適した医薬単位剤形。

【0686】

151. 抗体製剤が、静脈内、皮下又は筋肉内に投与される、実施形態150に記載の医薬単位剤形。

【0687】

152. 適切な容器中に実施形態104から143のいずれかに記載の抗体製剤を含む、ヒトへのエアロゾル投与に適した医薬単位剤形。 30

【0688】

153. 抗体製剤が、鼻腔内に投与される、実施形態152に記載の医薬単位剤形。

【0689】

154. 実施形態104から143のいずれかに記載の製剤を含有する密封容器。

【0690】

155. 実施形態104から143のいずれかに記載の製剤を含むキット。

【0691】

156. 炎症性疾患又は障害、自己免疫疾患又は障害、増殖性疾患、感染症、インターフェロン ポリペプチドの異常な発現及び/又は活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、インターフェロン 受容体又は一つ若しくは複数のそのサブユニットの異常な発現及び/又は活性に付随する又はそれを特徴とする疾患又は障害、或いはそれらの1種又は複数の症状を予防、管理、処置又は改善する方法であって、それを必要とする被験体に、実施形態104から143のいずれかに記載の抗体製剤の予防又は治療有効量を投与することを含む方法。 40

【0692】

157. 疾患又は障害が全身性エリテマトーデスである、実施形態156に記載の方法。

【0693】

158. 疾患又は障害が、多発性硬化症、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、乾癬、自己免疫性甲状腺炎、関節リウマチ、糸球体腎炎、特発性炎症性筋疾患(IIM)、皮膚筋炎(DM)、多発性筋炎(PM)及び封入体筋炎(IBM)からなる群より選択される、実施形態156に記載の方法。 50

【0694】

159. 疾患又は障害が、移植拒絶反応又は移植片対宿主病である、実施形態156に記載の方法。

【0695】

160. 前記被験体に、インターフェロン ポリペプチドに特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント以外の、予防剤又は治療剤の予防又は治療有効量を投与することを更に含む、実施形態156に記載の方法。

【0696】

161. 前記予防剤又は治療剤が、抗炎症剤、免疫調節剤、血管新生阻害剤又は抗癌剤である、実施形態160に記載の方法。

10

【0697】

140. 医薬として許容可能な製剤である、実施形態1から90又は103から143のいずれかに記載の製剤。

【0698】

当業者は、慣用の実験法、本明細書に記載した本発明の特定の実施形態の多くの同等物を使用し、理解し、又は確認することができよう。そのような同等物は、特許請求の範囲によって包含されるものとする。

【0699】

ここで、本明細書に述べた全ての刊行物、特許、及び特許出願を、それぞれ個々の刊行物、特許、又は特許出願を具体的にかつ個別に表示して、参照により本明細書に組み込むのと同程度に、参照により本明細書に組み込む。

20

【0700】

本明細書の参照の引用又は考査は、本発明にとってそれが従来技術であるという承認としては解釈されないものとする。

【0701】6. 実施例

本発明について、以下の実施例に言及することにより今から説明する。これらの実施例は、例示のためだけに提示しており、本発明は、これらの実施例に限定されるものとは決してみなすべきではなく、むしろ、本明細書に示す教示の結果として明白になるありとあらゆる変形を包含するものとみなすべきである。

30

【実施例1】**【0702】**6.1. 13H5の製剤開発

次項では、抗ヒトインターフェロン 抗体を含む種々の製剤の特性決定について述べる。ここに提示する実験結果は、別途明言しない限り13H5抗体を用いて生成した。13H5は、組換えDNA技術により產生されたヒトIgG1モノクローナル抗体であって、IFN に結合し、多数のIFN サブタイプの生物活性を阻害するが、IFN サブタイプ21、又はIFN 若しくはIFN の生物活性を実質的に阻害しない抗体である。本明細書に記載する実施例のために使用する13H5抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号6のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

40

【0703】6.1.1. 実験法

精製した13H5抗体は、工業規模の標準的手順に従って生成される。細胞培養条件及び抗体精製の詳細は、2007年3月30日に出願した同時係属中の米国仮特許出願第60/909,232号に記載されている。精製した抗体は、2.5mg/mlの近似的濃度の10mM酢酸ナトリウム (pH5.2) 中で最終カラムから溶出される。タンパク質濃度は、280nmの吸光度測定から推定される。

【0704】

精製した13H5抗体は、微粒子状物質を除くために、Planova 20Nフィルターを用いてナノ濾過する。13H5製剤は、タンジェンシャルフロー濾過 (TFF) を用いて調製する。ナノ

50

濾過した13H5抗体は、Millipore Labscale TFF装置においておよそ25mg/mlに濃縮する。次いで、その抗体を適当な緩衝液（例えば、25mMヒスチジン-HCl（pH6.0））中に5回（5x）ダイアフィルトレーションを行う。緩衝液交換を完了したら、抗体をおよそ150mg/mlに濃縮する。この濃縮抗体調製物に適当な濃縮原液を混ぜることにより、賦形剤を導入する。例えば、25mMヒスチジン-HCl、40%トレハロース（pH6.0）の25mlを、濃縮抗体調製物各100mlに添加することにより、8%トレハロースの最終濃度が実現される。多数の賦形剤を連続的段階で導入し得る。例えば、25mMヒスチジン-HCl、8%トレハロース、2%ポリソルベート80（pH6.0）の原液を、トレハロース含有抗体調製物で100倍希釈することにより、トレハロースの添加後に0.02%ポリソルベート80の最終濃度を導入する。13H5の最終濃度は、最終製剤用緩衝液（例えば、25mMヒスチジン-HCl、8%トレハロース、0.01%ポリソルベート80（pH6.0））で $100 \pm 5\text{mg/ml}$ に調節する。13H5製剤を調製するためのフローチャートは、図1に提示してある。

【0705】

13H5に対して試験した各種製剤の詳細は、表1に表示してある。各製剤の単回用量アリコートを長期間（例えば、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月など）保存した後、分析を行った。

【表1】

試験した13H5製剤

製剤		pH	濃度 (mg/ml)
A	25mM ヒスチジン、125mM 塩化ナトリウム、 0.02%ポリソルベート80	5.5	100
B	25mM ヒスチジン、125mM 塩化ナトリウム、 0.02%ポリソルベート80	6	50, 100
C	25mM ヒスチジン、125mM 塩化ナトリウム、 0.02%ポリソルベート80	6.5	100
D	25mM ヒスチジン、125mM 塩化ナトリウム、 1.5%トレハロース、0.02%ポリソルベート80	6	50, 100
E	25mM ヒスチジン、8%トレハロース、 0.02%ポリソルベート80	6	50, 100
F	20mM クエン酸ナトリウム、1.5%マンニトール、 100mM 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート80	6	100

【0706】

各製剤の安定性は、長期間保存した単回用量アリコートの物理的性質を分析することにより試験した。幾つかのアリコートは、臨床保存のために推奨された温度（5℃）下で保存した。他のアリコートは、非常に長期間の保存効果をシミュレートするために、高い温度（40℃）下で保存した。

10

20

30

40

50

【0707】

製剤の安定性に影響し得る追加の安定条件には、それだけに限らないが、光強度、光波長、湿度、バイアル組成及び栓組成が含まれる。こうしたパラメーターの製剤安定性に対する効果も、ここに記載の方法を用いて決定し得る。

【0708】

サイズ排除クロマトグラフィーは、製剤中の抗体凝集物の量を測定するために利用した。SECは、Agilent 1100シリーズ高速液体クロマトグラフィー（HPLC）システムを用いて行った。試料は10mg/mlに希釈した。タンパク質250 µgを含有する希釈試料25 µlをTSK-Gel 3000カラム（サイズ7.8mm × 30.0cm、Tosoh Biosciences Corporation）に注入した。タンパク質の溶出プロファイルは、280nmにおける溶出液の吸光度をモニターすることにより決定した。データ解析は、ChemStation（Agilent）自動積分パラメーターを用いて行った。各種製剤における凝集形態のタンパク質比率（%）が、図1～9にプロットされている。
10

【0709】

逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）は、製剤中の抗体断片の量を決定するために使用した。RP-HPLCは、Agilent 1100シリーズ高速液体クロマトグラフィー（HPLC）システムを用いて行った。試料は、Michrom BioresourcesのPLRP-S（8 µm、4000A、2.0 × 150mm）で分析した。タンパク質の溶出プロファイルは、280nmにおける溶出液の吸光度をモニターすることにより決定した。データ解析は、ChemStation（Agilent）自動積分パラメーターを用いて行った。各種製剤における断片化された抗体の比率（%）が、図10及び20
11にプロットされている。

【0710】

イオン交換クロマトグラフィー（IEC）は、各種製剤における13H5のC末端リシン及び電荷イソフォーム不均一性を測定するために使用した。この分析のためにAgilent 1100シリーズ高速液体クロマトグラフィー（HPLC）システムを用いた。試料は、Propac WCX-10G（4 × 250mm）分析カラム（Dionex）で分析した。データ解析は、ChemStation（Agilent）自動積分パラメーターを用いて行った。主抗体ピークの前に溶出するプレピーク電荷変異体タンパク質の比率（%）が、図12及び13にプロットされている。

【0711】

目視検査：所与の製剤における微粒子の色、透明性及び量を、裸眼による試料の検査によって判定する。
30

【0712】**6.1.2. 結果**

サイズ排除クロマトグラフィーを用いて、様々な13H5製剤中の抗体凝集物の形成をモニターした。試料は、5 又は40 °で保存した。40 °の保存は、長期保存時間の影響をシミュレートするために使用した。実験結果を図2～14に提示している。図2及び3は、製造方法の変更が13H5の凝集プロファイルを変化させることを示している。図4は、40 °で保存した13H5抗体製剤の安定性に対する各種賦形剤の影響を示しており、8%トレハロース及び0.02%ポリソルベート80を有する製剤Eが、最低の凝集率を示している。図5は、製剤安定性に対するタンパク質濃度の影響を扱っている。調べた全製剤に対して、抗体濃度100mg/mlの方が、50mg/mlと比較して安定性が低い。製剤Eにおける100mg/mlの13H5安定性は、製剤B又はDにおける50mg/mlの13H5安定性より高い。図6は、製剤のpH（pH5～7の調査範囲内）が、安定性に何ら影響がないことを示す。図7及び9は、製剤Eにおける13H5の安定性が、関連のない臨床候補の高濃度液体抗体製剤2種と非常に類似していることを示す。図8は、5 °で保存した様々な高濃度13H5製剤の安定性比較を提示しており、製剤B、E及びDが、製剤Fより良好である同一の安定特性を示す。
40

【0713】

様々な13H5製剤における抗体の断片化は、RP-HPLCにより確認した。図10及び11は、40 及び5 °でそれぞれ保存した製剤B及びEにおける13H5の断片化率を示す。観察された断片化率は、2つの製剤において同一であり、高濃度液体製剤の関連のない抗体の断片化率
50

と酷似している。

【0714】

5℃で2カ月後の13H5製剤の視覚的外観を表2にまとめる。

【表2】

5℃で2カ月間保存した13H5 製剤の視覚的外観

製剤		pH	第0日	第60日	
A	25mM ヒスチジン、125mM 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80	5.5	無色、透明	無色、やや曇り	10
B	25mM ヒスチジン、125mM 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80	6	無色、やや曇り	無色、やや曇り	
C	25mM ヒスチジン、125mM 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80	6.5	無色、透明	無色、やや曇り	
D	25mM ヒスチジン、125mM 塩化ナトリウム、1.5%トレハロース、0.02%ポリソルベート 80	6	無色、やや曇り	無色、やや曇り	20
E	25mM ヒスチジン、8%トレハロース、0.02%ポリソルベート 80	6	無色、透明	無色、透明	
F	20mM クエン酸ナトリウム、1.5%マンニトール、100mM 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80	6	無色、透明	無色、透明	30

【0715】

製剤Eは、調べた全条件下で最高の安定性を示した。製剤Eは、5℃で2カ月保存後に無色、透明である。優れた安定性に基づいて、製剤Eを臨床候補の高濃度13H5製剤として使用するように選択した。製剤Eにおける濃度 $100 \pm 5\text{mg/ml}$ の13H5を、以下では「13H5 fE」と呼称する。

【実施例2】

【0716】

6.2.13H5 fE製剤の物理特性の決定

次項では、無菌水溶液中の25mMヒスチジン(pH6.0)、8%トレハロース、0.02%ポリソルベート80において100mg/mlの13H5抗ヒトインターフェロン抗体を含む、13H5 fE製剤の特性を更に決定するために使用し得る方法について述べる。

【0717】

6.2.1. サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)

サイズ排除クロマトグラフィーは、抗体の凝集体及び断片の存在について、抗体製剤を分析するために行い得る。試験試料は、高分解能サイズ排除カラム(例えば、G3000 SW_{XL} 5 μm、300 × 7.8 × 300mm、TosoHaas)に注入する。移動相は、流速0.25~1.0mL/分で定

40

50

組成で移動する、0.1Mリン酸二ナトリウム、0.1M硫酸ナトリウム及び0.05%アジ化ナトリウム（pH6.7）である。溶出タンパク質は、280nmのUV吸光度で検出し、更に特性決定するために収集し得る。任意のタンパク質検出種の相対量は、開始時の排除体積ピークを除く他の全検出種の総面積と比較した際の、生成物ピークの面積率（%）として報告される。抗体単量体ピークより早く溶出するピークは、凝集体パーセンタイルで記録し、一方、抗体単量体ピークより遅く溶出するが、緩衝剤ピークより早く溶出するピークは、断片パーセンタイルで記録する。個々のピークの流体力学的半径及び分子量は、結合した多角光散乱検出器で取得し得る。

【0718】

SECを用いて、長期間保存された製剤における抗体の凝集体形成及び抗体の断片化をモニターし得る（例えば、9カ月に亘って行う多回測定）。製剤は、異なる温度範囲で保存してもよい（例えば、2~8、20~24 及び38~42）。提案された臨床的保存温度（2~8）を超える温度範囲は、9カ月を超える保存の影響をシミュレートすることを目標に、製剤にストレスを負荷するために使用される。断片及び凝集体の比率は、経時的に増加すると予想され、この増加は、高い温度で促進されるようである。断片化率及び凝集率が各温度範囲内で一定であるとの知見から、保存温度の増加は、促進される時間尺度を正確にシミュレートすることが示されよう。

10

【0719】

推定した断片化率/凝集率の対数（ $\log(\text{rate})$ ）も決定し得る。 $\log(\text{rate})$ が保存温度の逆数（ $1/T(K^{-1})$ ）に線形依存性を示すとの知見から、当該研究者が、任意の温度における製剤の凝集/断片化の率、又はより重要なことには、所与の温度における任意の時間の製剤特性を予測することが可能となろう。

20

【0720】

凝集体及び断片に相当するクロマトグラフィーピークが、相互に、又は単量体ピークと十分には異なっていない（例えば、凝集体/断片の低い相対量において）状況では、SECは、断片化/凝集の正確な尺度として機能しない可能性がある。

【0721】

6.2.2. 分析用超遠心

抗体凝集体及び断片の存在について抗体製剤の特性決定をするために、分析用超遠心（AUC）も使用し得る。AUCは、液体試料中の高分子の沈降係数（Svedbergにおいて報告された、S）を決定する直交技法である。SEC同様に、AUCは、抗体の断片/凝集体を単量体から分離し、検出することができ、更に、分子質量に関する情報を提供することができる。SECと比較して、AUCは、固相相互作用による凝集体減少の可能性を排除し、所与の高分子の相異なる種をより良好に分割することができる。

30

【0722】

沈降速度の実験は、分析用超遠心機、例えばBeckman Optima XL-Aを用いて行い得る。試験試料は、基準緩衝液（例えば、20mMクエン酸、100mM NaCl、1.5%マンニトール、50μMジエチレントリアミン五酢酸、0.02%ポリソルベート80、pH6.0）で抗体濃度0.5mg/mlに希釈する。希釈抗体試料415μl及び基準緩衝液412μlを、12mm遠心セル中の各々、試料チャネル及び基準チャネル中に投入する。投入済みセルをAN-50Ti分析用ローターに入れ、25で平衡化する。試料は、十分な真空で42000rpmのローター速度で、280nmでスキャンする。各セルに対して合計80スキャンを分析のために収集する。各試料に対する第1スキャンは、下流のデータ処理から除外することにより、メニスカスが原因の人為的結果を避ける。

40

【0723】

データは、N.I.H.のPeter Shuckが開発したc(s)法、及びc(s)行使に伴うSEDFIT(8.8版)プログラムを用いて解析する。c(s)法を用いると、スキャン生データは、沈降係数の分布を誘導するために、SのLamm関数に直接適合させる。適合操作に使用するパラメーターは、分解能400、信頼区間0.75、グリッドサイズ1000、部分比容0.7245、緩衝液密度1.000、及び緩衝液粘度0.1002である。摩擦比、メニスカス位置及び底部位置は、適合

50

パラメーターとして設定する。時間依存性のノイズも適合させる。検出したピークを積分し、以下のように分類する。即ち、0~6Sは断片、6~9Sは単量体、9~20Sは凝集体である。

【0724】

AUCは、凝集及び断片化の相対量が少ない抗体製剤を特徴付けるために、使用し得る。AUCは、SECピークの分解能を超えている状況において、単量体種から抗体の断片及び凝集体をより良好に分割できることもある。凝集体ピークの分子質量のAUC推定値は、その組成の指標としても使用し得る（例えば、二量体対高次の多量体）。

【0725】

SECと比較して、AUCは、所与の高分子の相異なる種を良好に分割できることもある。
しかし、AUCのノイズ/シグナル比は試料中の抗体濃度に依存するので、試料の適正な希釈率を先ず確立することが必要である。

10

【0726】

6.2.3. 濁度の測定

抗体製剤中のタンパク質凝集は、濁度の測定によっても特徴付けし得る。濁度は、溶液中の粒子が光を散乱する量の尺度であり、したがってタンパク質の凝集又は変性の一般指標として使用し得る。濁度の上昇は、凝集量の増加又は粒子の個数増加/サイズ増大を示し得る。

【0727】

濁度の測定は、製造業者の教示に従って濁度計（例えば、2100AN又は2100N、Hatch）で行い得る。製剤試料およそ3~4mlをガラス試験管中に移し、インライン真空システムを用いて2分間脱気する。次いで、脱気試料を室温で分析するために、濁度計（例えば、2100AN又は2100N、Hatch）の試料区画に入れる。濁度計は、40、200、1000及び4000NTU（比濁計濁度単位）のSTABLCAL(登録商標)安定化ホルマジン濁度標準物質（Hatch）で較正し、3、6、18、30及び60NTUのホルマジンの対照懸濁液の分析で確認する。

20

【0728】

6.2.4. 粒子計数

特定の製剤における粒子の個数及びサイズは、製造業者の教示に従って粒子計数器（例えば、Beckman Coulter Multisizer 3）を用いて決定し得る。

【0729】

30

6.2.5. 粘度プロファイル

抗体製剤の粘度は、粘度計（例えば、Cambridge Applied Systems製で、ViscoLabピストン（0.3055"、1~20cP）を備えたViscoLab 4000粘度計システム）を用いて測定し得る。粘度計は、使用前に適当な標準物質（例えば、Koehler Instrument Company, Inc.製のS6S基準標準物質）で較正する。粘度計を水浴と接続することにより、そのシステムを20

で平衡化する。S6S粘度基準標準物質（20.00 で8.530cP）を用いて、ピストンをチェックする。RODI H₂O（20.0 で1.00cP）も用いて、ピストンをチェックする。異なる各溶液種の測定の合間に、ピストンを石鹼及び水で浄化し、徹底的に濯ぎ洗いする。その後、システムを 2 に冷却する。システム温度が2 以下になったら、試料をチャンバー中に投入し、ピストンを試料中に下げる。試料がチャンバー温度に平衡化した後、測定を開始する。温度は、7~10分毎に1 の増分で上昇させ、 25 の最終温度にする。粘度結果を温度上昇の直前に記録する。ピストンは、再平衡化の必要性を最小限にするために、測定中は運動させたままにする。

40

【0730】

6.2.6. 示差走査熱量測定

示差走査熱量測定（DSC）は、特定の製剤における抗体の熱安定性の経時的な変化を確認するために、使用し得る。熱融解温度（T_m）は、製造業者の教示に従って示差走査熱量計（例えば、MicroCal, LLC製のVP-DSC）で決定される。一例では、VP-DSCは、スキャン速度1.0 /分及び温度範囲25~120 で使用される。8秒のフィルター期間を、5分のプレスキャン温度調節と共に使用する。試料は、Pierce透析カップ（3.5kD）を用いて10mMヒ

50

スチジン-HCl、pH6中に透析することにより、調製される。平均Mab濃度は、 A_{280} で決定した場合に50 μg/mLである。融解温度は、システムと共に供給されるソフトウェアを用いて、製造業者の教示に従って決定される。

【0731】

6.3.13H5 fE製剤の生化学的特性決定

6.3.1. 液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS)

液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) は、SEC又はAUCにより検出される抗体製剤中の分解断片を特徴付けるために、使用し得る。

【0732】

分解断片を含有するSECカラムピーク分画を収集し、別名PNGase FのN-グリコシダーゼFで37℃、終夜分解する。PNGase Fは、タンパク質試料を脱グリコシル化するために使用されるアミダーゼである。該酵素は、N結合糖タンパク質上にある高マンノースのハイブリッド及び複合オリゴ糖の最内部GlcNAcとアスパラギン残基との間を切断する。脱グリコシル化試料は、還元性緩衝液（例えば、2.5mg/mL DTT、6.0Mグアニンジン（guanidine）HCl、pH8.2）と混合し、水浴中で56℃、60分間維持する。次いで、非希釈4-ビニルピリジン（例えば、Aldrich Chem. Co., WI）を試料に添加し、反応混合物を周囲温度で30分間保持する。脱グリコシル化し、還元し、アルキル化した試料を、この修飾試料を反応剤から分離するために、逆相カラム上に直ちに添加する。

10

【0733】

脱グリコシル化し、還元し、アルキル化した試料は、逆相カラム（例えば、Jupiter 5 μm C4、300×2.00mm、Phenomenex）を用いて二元勾配HPLCシステム（Agilent 1100）で分画する。移動相Aは、0.1%トリフルオロ酢酸入りの水中30%アセトニトリルからなり、移動相Bは、0.1%トリフルオロ酢酸入りの水中50%アセトニトリルからなる。試料は、水中30～50%アセトニトリルの線形勾配を用いて、16分に亘り、流速およそ200 μL/分で分離する。カラム流出液は、UV検出器へ誘導した後、1:1に分割し、一方の半量はイオントラップ質量分析計（例えば、LTQ、ThermoElectro、San Jose、CA）上の切替え弁を通過させ、残りの半量は廃棄する。

20

【0734】

イオントラップ質量分析計は、実験操作の前に、カフェイン、L-メチオニル-アルギニル-フェニルアラニル-アラニン酢酸塩H₂O、及びUltramark 162の混合物を用いて較正する。エレクトロスプレーイオン化質量分析 (ESI-MS) のデータは、陽イオンESIフルスキヤンモードで取得する。Bio Workデコンボリューションプログラム（ThermoFinnigan）を用いて、質量スペクトルを再構築し、ペプチド/タンパク質の元の質量スペクトルからそれらの分子質量を取得し得る。その後、質量データを用いて、分解断片の識別を決定する。

30

【0735】

6.3.2. 示差走査熱量測定

示差走査熱量測定 (DSC) は、特定の製剤における抗体の熱安定性の経時的な変化を確認するために、使用し得る。熱融解温度 (T_m) は、製造業者の教示に従って示差走査熱量計（例えば、MicroCal, LLC製のVP-DSC）で決定される。一例では、VP-DSCは、スキャン速度1.0 °C/分及び温度範囲25～120 °Cで使用される。8秒のフィルター期間を、5分のプレスキャン温度調節と共に使用する。試料は、Pierce透析カップ（3.5kD）を用いて10mMヒスチジン-HCl、pH6中に透析することにより、調製される。平均Mab濃度は、 A_{280} で決定した場合に50 μg/mLである。融解温度は、システムと共に供給されるソフトウェアを用いて、製造業者の教示に従って決定される。

40

【0736】

6.3.3. 等電点ゲル電気泳動

13H5の等電点測定は、所与の製剤における抗体の化学的安定性を確認するために、使用し得る。等電点は、multi temp 3冷蔵浴循環ユニット及びEPS 3501 XL電力源を備えたPharmacia Biotech Multiphor 2電気泳動システムを用いて決定される。プレキャストアンフォライン (ampholine) ゲル (Amersham Biosciences、pI範囲2.5～10) に、タンパク質5

50

μg を担持させる。Mabの相対pIを決定するために、広範囲pIマーカーの標準物質（Amersham、pI範囲3~10、 $8\mu\text{L}$ ）を使用する。電気泳動は、1500V、50mAで105分間行う。ゲルは、純水で1倍濃度に希釈したSigma固定液（5倍濃度）を使用して固定する。染色は、Simpli Blue染色液（Invitrogen）を用いて室温で終夜行う。脱染は、25%エタノール、8%酢酸及び67%純水の溶液で実施する。等電点は、標準物質の較正曲線に対してBio-Rad濃度計を用いて決定する。

【0737】

6.3.4. ジスルフィド結合の定量

ジスルフィド結合の定量手順は、特定の抗体製剤におけるジスルフィド架橋の安定性をモニターするために、使用し得る。抗体試料を、例えば、10mMリン酸緩衝液、250mM NaCl、5mM NEM、6Mグアニジン、pH7.0中で37℃、1~3時間変性させる。変性試料を100mMリン酸緩衝液、0.1mM EDTA、pH7.0で6倍に希釈し、そこへエンドプロテイナーゼLys-C（例えば、Roche）を酵素対タンパク質比1:10で添加する。反応混合物は、37℃、16~24時間インキュベートする。反応混合物の半量において、100mM DTT 5~10 μL 添加後、37℃、1時間インキュベーションすることにより、ジスルフィド架橋を還元する。Lys-C分解試料は、逆相HPLC（例えば、Phenomenex Jupiter 5m C18カラム、250×2.1mm）により分画する。溶出液は、UV検出器、及びオンラインLCQ又はLTQイオントラップ質量分析計（例えば、ThermoElectron）で分析する。RP-HPLC移動相Aは、H₂O中0.1%TFAであり、移動相Bは、アセトニトリル中0.1%TFAである。ペプチドは、流速0.2mL/分で以下のステップ勾配で溶出される。1) 0~2分、5%移動相B、2) 2~32分、5~20%移動相B、3) 32~132分、20~40%移動相B、4) 132~152分、40~60%移動相B、5) 152~155分、60~95%移動相B。

【0738】

イオントラップ質量分析計は、実験操作の前に、カフェイン、L-メチオニル-アルギニル-フェニルアラニル-アラニン酢酸塩H₂O、及びUltramark 162の混合物を用いて較正する。エレクトロスプレーイオン化質量分析（ESI-MS）のデータは、陽イオンESIフルスキヤンモードで取得する。Bio Workデコンポリューションプログラム（ThermoFinnigan）を用いて、質量スペクトルを再構築し、ペプチドの元の質量スペクトルからそれらの分子質量を取得し得る。DTT還元及び非還元試料を用いて取得した質量データを比較することにより、ジスルフィド架橋ペプチドの同定が可能になる。

【0739】

6.3.5. 結合親和性の特性決定

13H5 fE製剤から回収した13H5モノクローナル抗体の結合親和性は、表面プラズモン共鳴（例えば、Jonsson et al., Biotechniques 11(5):620-627 (1991); Johne, B., Molecular Biotechnology 9(1):65-71(1989)を参照されたい）により、BIAcore 3000装置（BIAcore, Inc., Piscataway, NJ）を用いて決定し得る。13H5抗体は、Prot-GコートCM5チップ上に捕捉する。イソタイプ対照のヒトIgG（Sigma）抗体を捕捉したProt-GコートCM5チップを、参照のために使用する。ヒトインターフェロンの様々なイソタイプを13H5の結合相手として使用し得る（米国特許出願2007/0014724A1を参照されたい）。HBS-EP移動緩衝液中に溶解したインターフェロンを、25 $\mu\text{l}/\text{分}$ の速度でチップ上に通過させる。5分の会合時間の後、10分の解離期間を行う。チップを様々な濃度のインターフェロン（例えば、10nM~80nMの間の濃度）に曝すことにより、独立した測定を行う。チップは、20mM NaOH+400mM NaCl、流速100 $\mu\text{l}/\text{分}$ で0.4分洗浄することにより再生する。全データセットを収集した後、生成した結合曲線を、BIAevaluationソフトウェア（BIAcore, Inc., Piscataway, NJ）を用いて1:1ラングミュア結合モデルに全体的に適合させる。このアルゴリズムによって、会合定数（ k_{on} ）、解離定数（ k_{off} ）の双方が計算され、それから見掛けの平衡結合定数K_Dが、二つの速度定数の比 k_{off} / k_{on} として推定される。個々の速度定数が導かれる経過に関するより詳細な説明は、BIAevaluationソフトウェアハンドブック（BIAcore, Inc., Piscataway, NJ）に見出すことができる。

【0740】

6.4. 13H5抗体の超高濃度液体製剤の特性決定

10

20

30

40

50

13H5抗体を125mg/ml、150mg/ml、175mg/ml及び200mg/ml含む液体製剤の安定性は、上記の実験法を用いて確認した。基礎製剤は、25mMヒスチジン-HCl (pH6.0)、5%スクロース及び0.02%ポリソルベート80を含有していた。超高濃度抗体製剤に関する安定性の測定結果は、図15～18に提示してある。

【0741】

超高濃度液体製剤の調製：精製済み13H5抗体を、Planova 20Nフィルターを用いてナノ濾過し、粒子状物質を除いた。13H5製剤は、タンジェンシャルフロー濾過(TFF)を用いて調製した。ナノ濾過13H5抗体を、Millipore Labscale TFF装置でおよそ25mg/mlに濃縮した。次いで、その抗体を25mMヒスチジン-HCl (pH6.0)、5%スクロース中に5回(5x)ダイアフィルトレーションを行った。緩衝液交換を完了した後、最終目標濃度よりやや高い濃度に抗体を濃縮した。この濃縮抗体調製物に25mMヒスチジン-HCl (pH6.0)、5%スクロース、2%ポリソルベート80の濃縮原液を混ぜる(1:100希釀)ことにより、ポリソルベート80を導入した。13H5の最終濃度は、最終製剤用緩衝液(例えば、25mMヒスチジン-HCl (pH6.0)、5%スクロース、0.02%ポリソルベート80)で目標濃度に調節した。

【0742】

超濃縮液体13H5製剤による抗体凝集体の形成は、サイズ排除クロマトグラフィーを用いてモニターした。試料は、5又は40で保存した。40の保存は、長期保存時間の影響をシミュレートするために使用した。40及び5で得られた実験結果を各々図15及び16に提示している。13H5凝集体の形成率は、抗体濃度の増加と共にやや増加した。超濃縮13H5抗体製剤の凝集性は、100mg/mlの抗体Zを含有する基準抗体製剤の凝集性と同等であった。

【0743】

超濃縮液体13H5製剤の抗体分解は、イオン交換クロマトグラフィーを用いてモニターした。試料は、5又は40で保存した。40の保存は、長期保存時間の影響をシミュレートするために使用した。40及び5で得られた実験結果を各々図17及び18に提示している。13H5の分解率は、抗体濃度の増加に影響されなかった。

【0744】

本発明の特定の実施形態を説明のためにこれまで述べてきたが、その詳細の多数の変更が、添付の特許請求の範囲に記載されるように、本発明から逸脱せずになし得ることは、当業者には理解されよう。

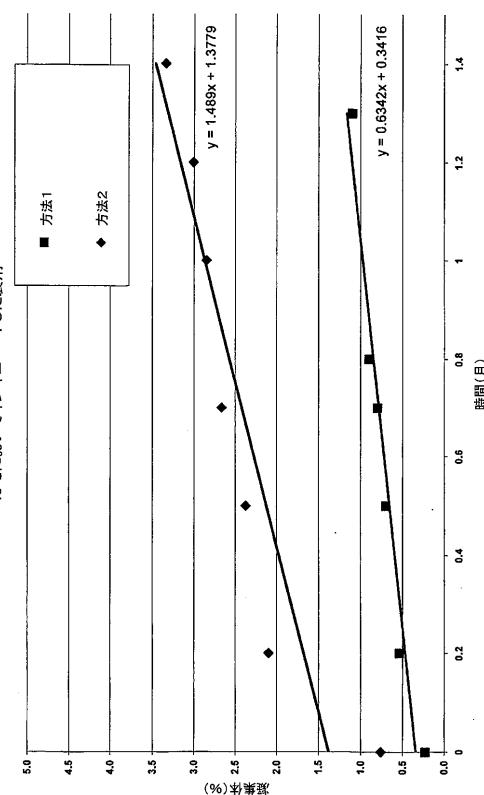
【0745】

本明細書で言及した全ての刊行物、特許及び特許出願は、個々の各刊行物、特許又は特許出願が、参照により本明細書に組み込まれることが、明確に個別に示されているかのような場合と同程度に、本明細書中に参照により組み込まれる。それに加え、共に2007年3月30日に出願した米国仮特許出第60/909,117号及び第60/909,232号は、あらゆる目的のためにその全体が参考により本明細書に組み込まれる。

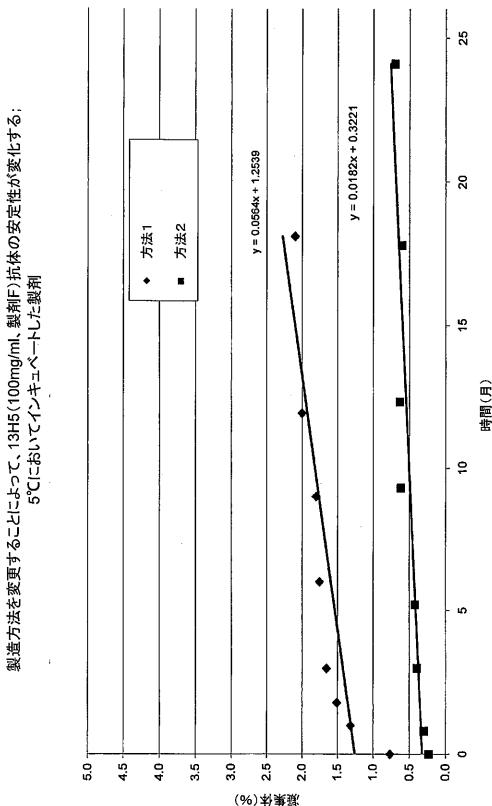
【図1】

ナノ濾過生成物
↓
25g/Lに濃縮
↓
25mMヒスチジン-HCl(pH6.0)を用いてダイアフィルトレーション(5回)
↓
150g/Lにさらに濃縮
↓
回収と、25mMヒスチジン-HCl(pH6.0)を用いて130±2g/Lに希釈
↓
25mMヒスチジン-HCl、40%トレハロース(pH6.0)中に添加(1:5希釈)
↓
25mMヒスチジン-HCl、2%ポリソルベート80(pH6.0)中に添加(1:100希釈)
↓
25mMヒスチジン-HCl、8%トレハロース、0.02%PS80(pH6.0)中に100±5g/Lの最終生成物

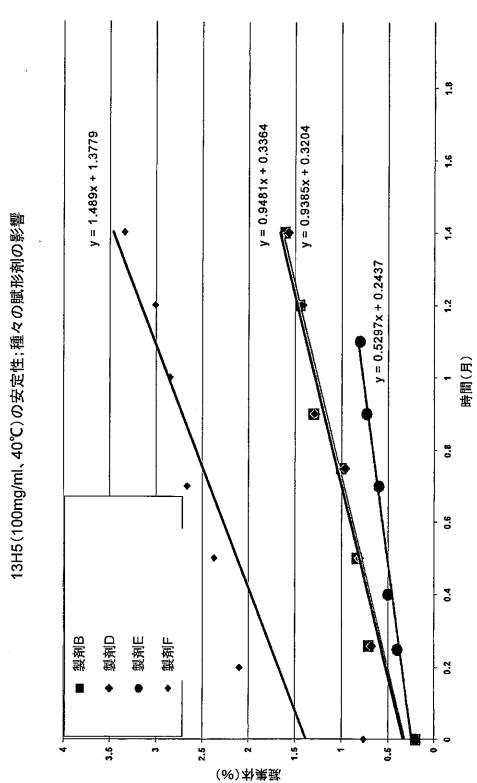
【図2】



【図3】

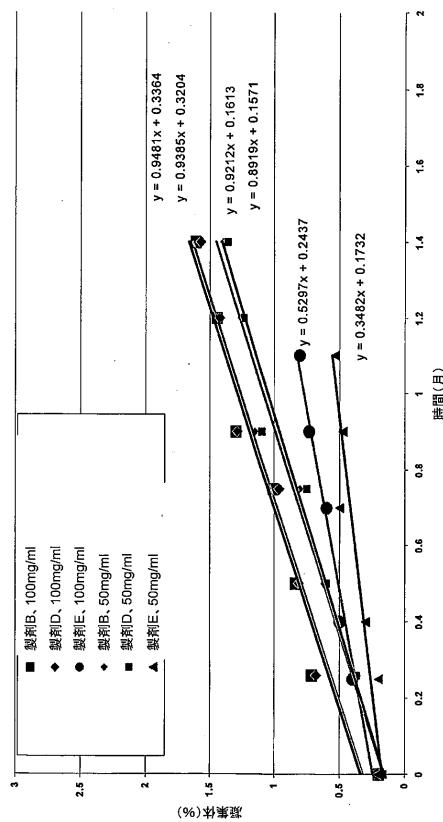


【図4】



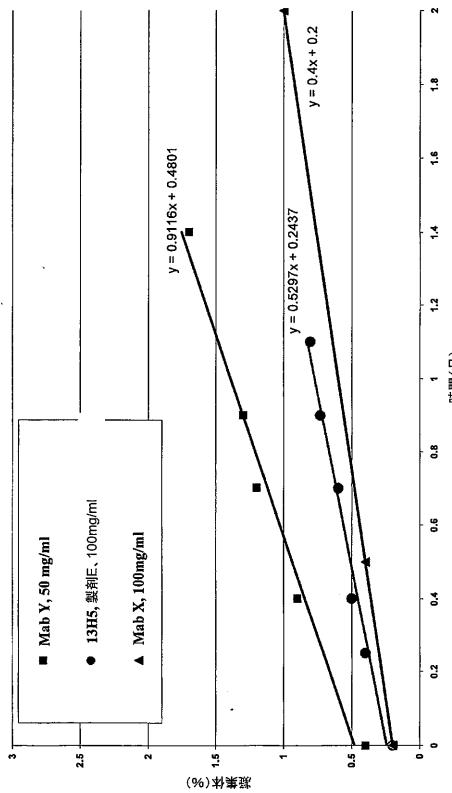
【図5】

13H5ヒスチジン製剤(40°C、50及び100mg/ml)の安定性



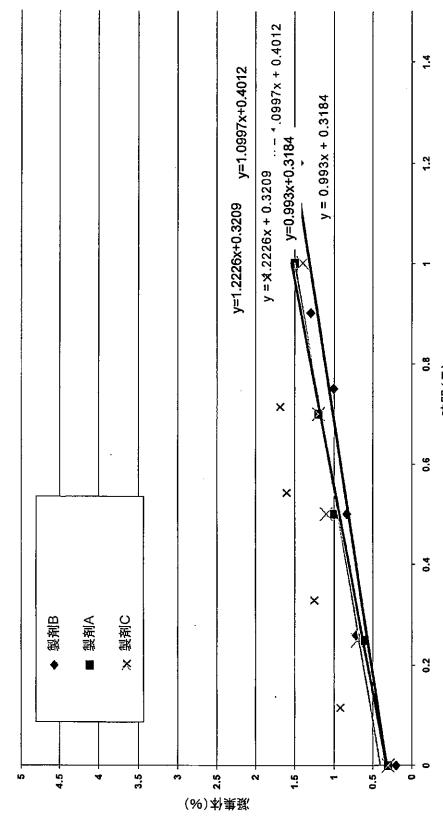
【図7】

Mab Y及びMab Xと比較した40°Cにおける13H5の安定性



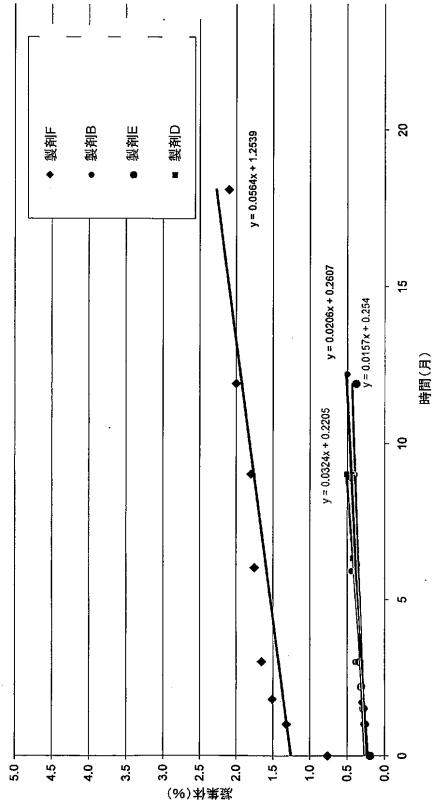
【図6】

13H5ヒスチジン製剤(100mg/ml、40°C)の安定性のpH依存性



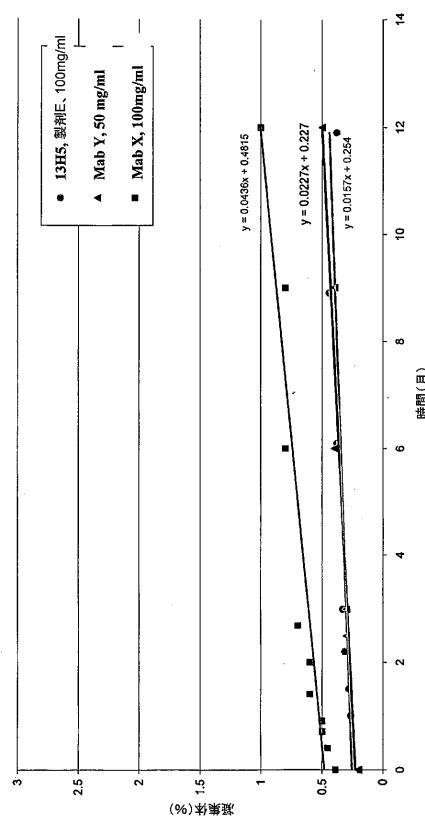
【図8】

13H5(5°C、100mg/ml)の安定性

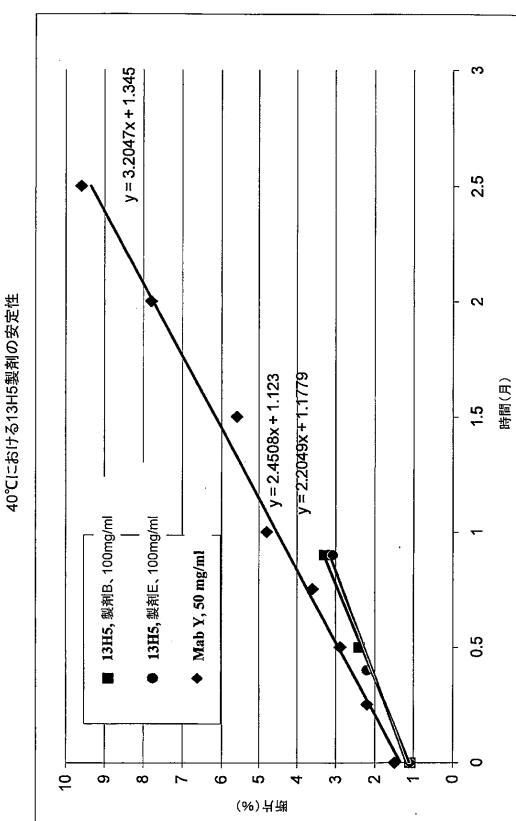


【図9】

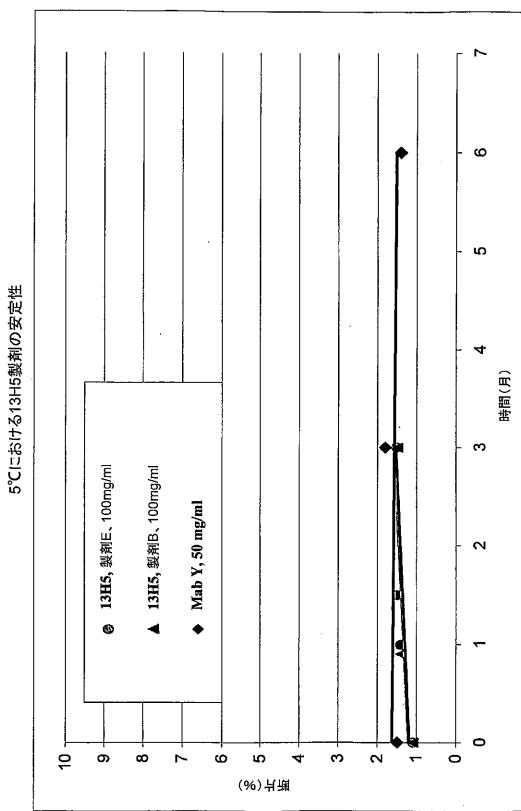
Mab Y及びMab Xと比較した5°Cにおける13H5の安定性



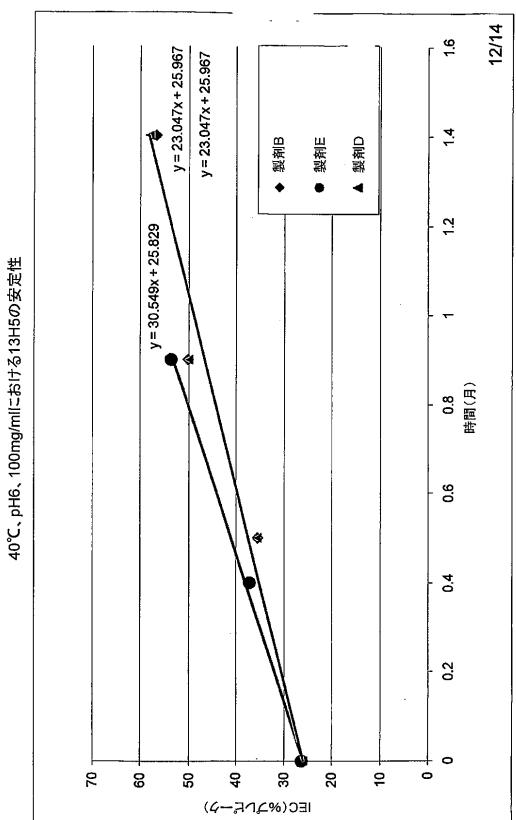
【図10】



【図11】

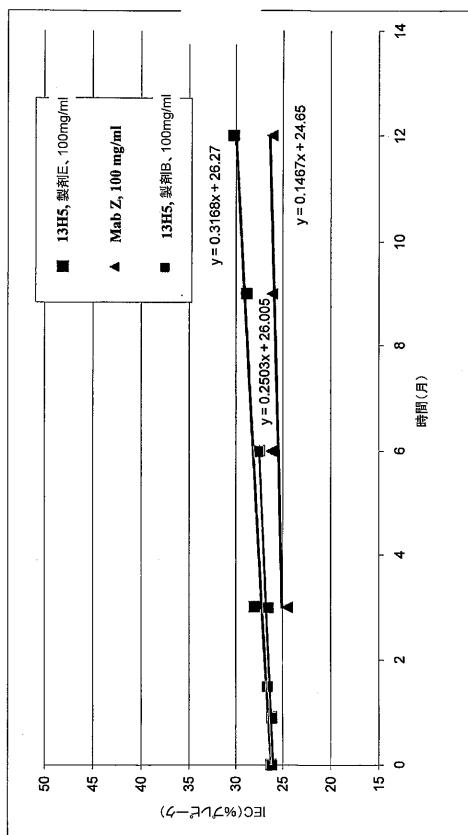


【図12】



【図 1 3】

Mab Zと比較した5°Cにおける13H5の安定性

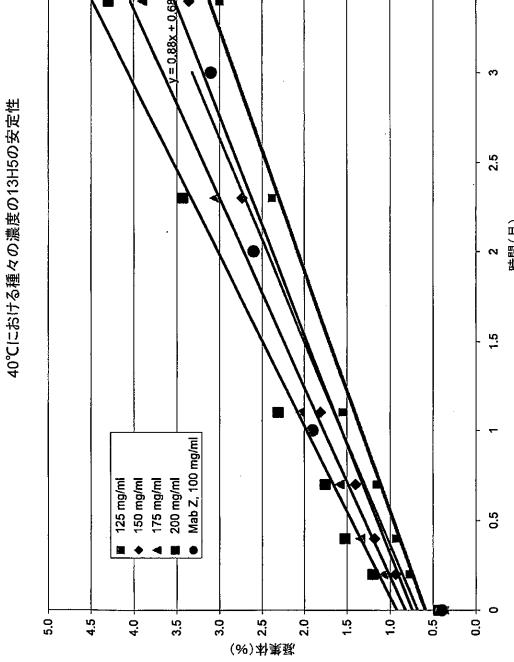


【図 1 4】

5°Cにて9か月後の13H5製剤(100mg/ml)の視覚的外観

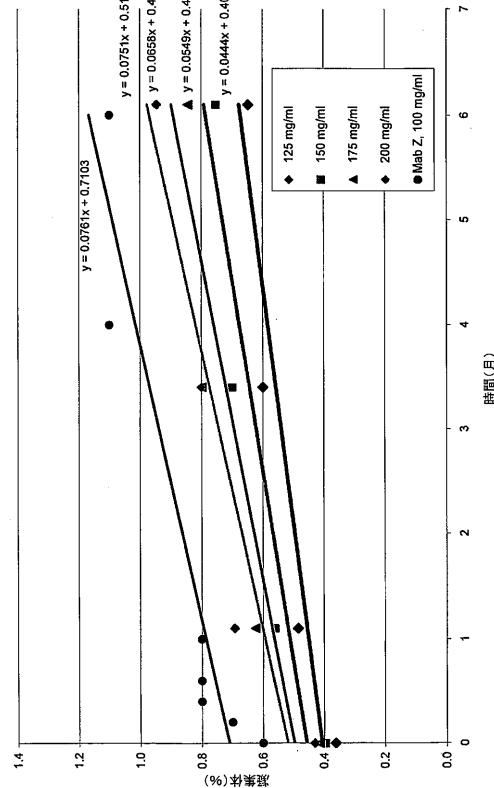
	製剤	pH	第0日	第60日	第270日
A	25 mM ヒスチジン、125 mM 塩化ナトリウム、0.02% ポリソルベート80	5.5	無色、透明 やや濁り	無色、透明 やや濁り	無色、透明 やや濁り
B	25 mM ヒスチジン、125 mM 塩化ナトリウム、0.02% ポリソルベート80	6	無色、透明 やや濁り	無色、透明 やや濁り	無色、透明 やや濁り
C	25 mM ヒスチジン、125 mM 塩化ナトリウム、0.02% ポリソルベート80	6.5	無色、透明 やや濁り	無色、透明 やや濁り	未試験
D	25 mM ヒスチジン、125 mM 塩化ナトリウム、1.5% レハロース、0.02% ポリソルベート80	6	無色、透明 やや濁り	無色、透明 やや濁り	無色、透明 やや濁り
E	25 mM ヒスチジン、8% レハロース、0.02% ポリソルベート80	6	無色、透明 やや濁り	無色、透明 やや濁り	無色、透明 やや濁り
F	20 mM エン酸ナトリウム、1.5% マンニール、0.02% ポリソルベート80 100 mM 塩化ナトリウム、0.02% ポリソルベート80	6	無色、透明 やや濁り	無色、透明 やや濁り	無色、透明 やや濁り

【図 1 5】



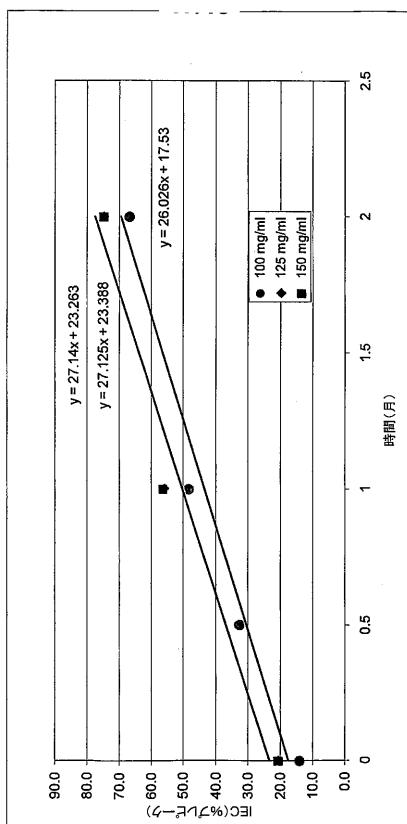
【図 1 6】

5°Cにおける種々の濃度の13H5の安定性

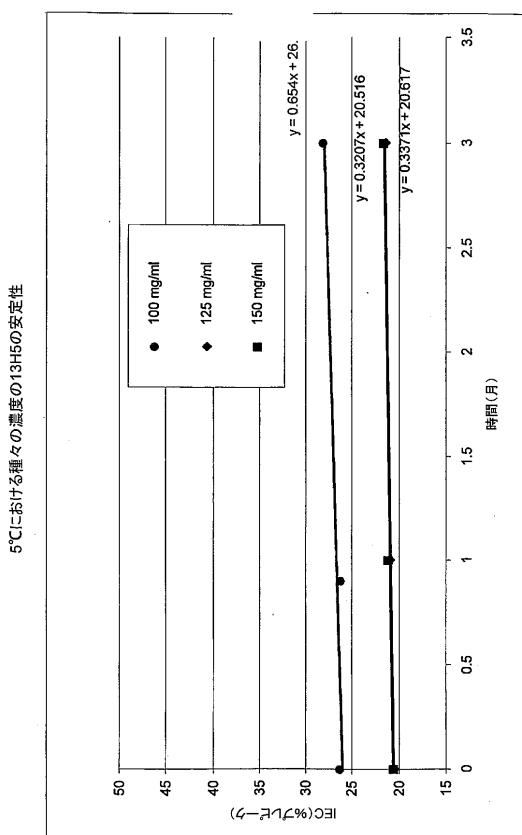


【図 17】

40°Cにおける種々の濃度の13H5の安定性



【図 18】



【配列表】

0005456658000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	29/00	(2006.01) A 6 1 K 47/34
A 6 1 P	37/02	(2006.01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01) A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	31/00	(2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 31/00
A 6 1 P	1/04	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	3/10	(2006.01) A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	17/06	(2006.01) A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	19/02	(2006.01) A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	13/12	(2006.01) A 6 1 P 29/00 101
A 6 1 P	21/00	(2006.01) A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	17/00	(2006.01) A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	37/06	(2006.01) A 6 1 P 21/00
C 0 7 K	16/24	(2006.01) A 6 1 P 17/00 A 6 1 P 37/06 C 0 7 K 16/24 Z N A

(72)発明者 ピショップ , スティーブン

アメリカ合衆国 21704 メリーランド州 , フレデリック , チャーターハウス ロード 91
17

(72)発明者 ウルフォード , ジェニー , エス .

アメリカ合衆国 20833 メリーランド州 , ブラックヴィル , リッチウッド レーン 332
4

審査官 高 岡 裕美

(56)参考文献 國際公開第2006/086586 (WO , A1)

國際公開第2005/059106 (WO , A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5
 A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
 A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8
 C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)