

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2022-524814  
(P2022-524814A)

(43)公表日 令和4年5月10日(2022.5.10)

## (51)国際特許分類

A 6 1 K	39/395 (2006.01)	F I	A 6 1 K	39/395	D	4 C 0 7 6
A 6 1 K	47/22 (2006.01)		A 6 1 K	39/395	N	4 C 0 8 5
A 6 1 P	25/00 (2006.01)		A 6 1 K	47/22		4 H 0 4 5
A 6 1 P	27/02 (2006.01)		A 6 1 P	25/00		
A 6 1 K	9/08 (2006.01)		A 6 1 P	27/02		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全62頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-554699(P2021-554699)
(86)(22)出願日	令和2年3月10日(2020.3.10)
(85)翻訳文提出日	令和3年9月22日(2021.9.22)
(86)国際出願番号	PCT/US2020/021842
(87)国際公開番号	WO2020/185750
(87)国際公開日	令和2年9月17日(2020.9.17)
(31)優先権主張番号	62/816,668
(32)優先日	平成31年3月11日(2019.3.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31)優先権主張番号	62/817,323
(32)優先日	平成31年3月12日(2019.3.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA) 最終頁に続く

(71)出願人	398050098 バイオジエン・エムエイ・インコーポレ イテッド Biogen MA Inc. アメリカ合衆国 02142 マサチューセ ツツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリー ト 225 番
(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(72)発明者	フェルナンデス, ジェイソン エドワード アメリカ合衆国 マサチューセット 02 142, ケンブリッジ, ビニー スト リート 225, バイオジエン エムエイ 最終頁に続く

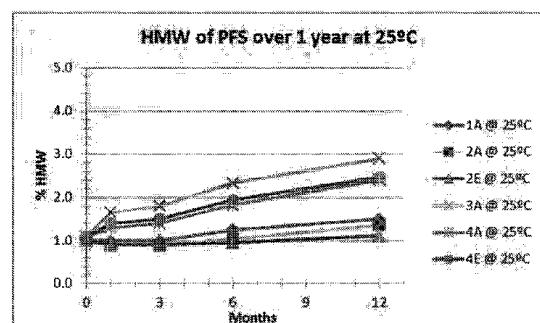
(54)【発明の名称】 抗LINGO-1抗体を含む医薬組成物

## (57)【要約】

抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントを含む医薬組成物が提供される。これらの医薬組成物は、多発性硬化症及び視神経炎(例えば、急性視神経炎)などのCNS脱髓疾患の治療に使用することができる。

【選択図】図1

Figure 1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントと、ヒスチジンと、プロリン及びメチオニンからなる群から選択される少なくとも 1 つの賦形剤と、を含む医薬組成物であって、前記抗 L I N G O - 1 抗体または前記 L I N G O - 1 結合フラグメントが免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V H) 及び免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V L) を含み、前記 V H 及び前記 V L が、それぞれ、

(a) V H の相補性決定領域 (CDR) であって、

V H - C D R 1 が、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含み、

V H - C D R 2 が、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、

V H - C D R 3 が、配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を含む、前記 V H の C D R 、及び

(b) V L の C D R であって、

V L - C D R 1 が、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含み、

V L - C D R 2 が、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含み、

V L - C D R 3 が、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む、前記 V L の C D R を含み、

前記組成物が、約 6 . 0 ~ 約 7 . 0 の pH を有する、前記医薬組成物。

**【請求項 2】**

アルギニン塩酸塩をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3】**

約 7 0 m M ~ 約 1 7 0 m M の濃度のアルギニン塩酸塩を含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。

**【請求項 4】**

5 0 m g / m l ~ 3 0 0 m g / m l の濃度の前記抗 L I N G O - 1 抗体または前記 L I N G O - 1 結合フラグメントを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 5】**

1 0 0 m g / m l ~ 2 5 0 m g / m l の濃度の前記抗 L I N G O - 1 抗体または前記 L I N G O - 1 結合フラグメントを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 6】**

1 5 0 m g / m l ~ 2 2 5 m g / m l の濃度の前記抗 L I N G O - 1 抗体または前記 L I N G O - 1 結合フラグメントを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 7】**

2 0 0 m g / m l の濃度の前記抗 L I N G O - 1 抗体または前記 L I N G O - 1 結合フラグメントを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 8】**

前記ヒスチジンが、遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 9】**

約 1 0 m M ~ 約 3 0 m M の濃度のヒスチジンを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

(i) 約 1 4 0 m M ~ 約 1 8 0 m M の濃度のプロリン、または (ii) 約 5 m M ~ 約 1 5 m M の濃度のメチオニンを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

ポリソルベート 80 を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 12】**

0 . 0 1 % ~ 0 . 1 % の濃度のポリソルベート 80 を含む、請求項 11 に記載の医薬組成物。

**【請求項 13】**

10

20

30

40

50

0 . 0 3 % ~ 0 . 0 8 % の濃度のポリソルベート 8 0 を含む、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

0 . 0 5 % の濃度のポリソルベート 8 0 を含む、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

クエン酸塩を含まない、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

6 . 2 ~ 6 . 8 の pH を有する、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

6 . 3 ~ 6 . 8 の pH を有する、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 10

【請求項 1 8】

6 . 5 の pH を有する、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

1 7 5 m g / m l ~ 2 2 5 m g / m l の濃度の前記抗 L I N G O - 1 抗体または前記 L I N G O - 1 結合フラグメントと、

約 1 5 0 m M ~ 約 1 7 5 m M の濃度のアルギニン塩酸塩と、

約 1 0 m M ~ 約 3 0 m M の濃度のヒスチジンと、

約 5 m M ~ 約 1 5 m M の濃度のメチオニンと、

約 0 . 0 1 % ~ 約 0 . 1 % の濃度のポリソルベート 8 0 と、を含み、

6 . 2 ~ 6 . 8 の pH を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 2 0】

1 7 5 m g / m l ~ 2 2 5 m g / m l の濃度の前記抗 L I N G O - 1 抗体または前記 L I N G O - 1 結合フラグメントと、

約 7 0 m M ~ 約 9 0 m M の濃度のアルギニン塩酸塩と、

約 1 0 m M ~ 約 3 0 m M の濃度のヒスチジンと、

約 1 4 0 m M ~ 約 1 8 0 m M の濃度のプロリンと、

約 0 . 0 1 % ~ 約 0 . 1 % の濃度のポリソルベート 8 0 と、を含み、

6 . 2 ~ 6 . 8 の pH を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

2 0 0 m g / m l の濃度の前記抗 L I N G O - 1 抗体または前記 L I N G O - 1 結合フラグメントと、 30

約 1 6 0 m M の濃度のアルギニン塩酸塩と、

約 2 0 m M の濃度のヒスチジンと、

約 1 0 m M の濃度のメチオニンと、

約 0 . 0 5 % の濃度のポリソルベート 8 0 と、を含み、

6 . 5 の pH を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

2 0 0 m g / m l の濃度の前記抗 L I N G O - 1 抗体または前記 L I N G O - 1 結合フラグメントと、

約 8 0 m M の濃度のアルギニン塩酸塩と、 40

約 2 0 m M の濃度のヒスチジンと、

約 1 6 0 m M の濃度のプロリンと、

0 . 0 5 % の濃度のポリソルベート 8 0 と、を含み、

6 . 5 の pH を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記 V H が、配列番号 5 と少なくとも 8 0 % 同一の配列を含み、前記 V L が、配列番号 1 3 と少なくとも 8 0 % 同一の配列を含む、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記 V H が、配列番号 5 と少なくとも 9 0 % 同一の配列を含み、前記 V L が、配列番号 1 50

3と少なくとも90%同一の配列を含む、請求項1～22のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記VHが、配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含み、前記VLが、配列番号13に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項1～22のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項26】

前記抗LINGO-1抗体が免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖を含み、前記重鎖が配列番号9と少なくとも80%同一の配列を含み、前記軽鎖が配列番号17と少なくとも80%同一の配列を含む、請求項1～22のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記抗LINGO-1抗体が免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖を含み、前記重鎖が配列番号9と少なくとも90%同一の配列を含み、前記軽鎖が配列番号17と少なくとも90%同一の配列を含む、請求項1～22のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項28】

前記抗LINGO-1抗体が免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖を含み、前記重鎖が配列番号9に記載のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が配列番号17に記載のアミノ酸配列を含む、請求項1～22のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項29】

750mg/mlの一定用量の前記抗LINGO-1抗体または前記LINGO-1結合フラグメントを含む、請求項1～28のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項30】

治療を要するヒト対象のCNS脱髓疾患を治療する方法であって、前記ヒト対象に請求項1～29のいずれか1項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項31】

前記CNS脱髓疾患が多発性硬化症である、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記ヒト対象が免疫調節剤による治療を現在受けているか、過去に受けたことがあるか、及び/または将来的に受ける予定である、請求項30に記載の方法。

【請求項33】

前記免疫調節剤が、インターフェロン1a、インターフェロン1b、グラチラマー酢酸塩、フィンゴリモド、アレムツズマブ、クラドリビン、オクレリズマブ、ペゲインターフェロン1a、フマル酸ジメチル、ナタリズマブ、インターロイキン2受容体のサブユニットに対する抗体、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼの阻害剤、ステロイド、及び上記の2つ以上のものの組み合わせからなる群から選択される、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記CNS脱髓疾患が視神経炎である、請求項30に記載の方法。

【請求項35】

前記医薬組成物が、前記ヒト対象の体重1kg当たり3mg、1kg当たり約5mg、1kg当たり約10mg、1kg当たり約15mg、1kg当たり約30mg、1kg当たり約45mg、1kg当たり約90mg、1kg当たり約100mg、または1kg当たり約120mgの用量の前記抗LINGO-1抗体または前記LINGO-1結合フラグメントを含む、請求項30に記載の方法。

【請求項36】

前記医薬組成物が、前記ヒト対象に皮下投与される、請求項30～35のいずれか1項に記載の方法。

【請求項37】

前記医薬組成物が、前記ヒト対象に筋肉内投与される、請求項30～35のいずれか1項に記載の方法。

【請求項38】

10

20

30

40

50

前記医薬組成物が、前記ヒト対象に静脈内投与される、請求項30～35のいずれか1項に記載の方法。

【請求項39】

請求項1～29のいずれか1項に記載の医薬組成物を含む、注射器。

【請求項40】

請求項39に記載の注射器及び免疫調節剤を含むキット。

【請求項41】

前記免疫調節剤が、インターフェロン 1a、インターフェロン 1b、グラチラマー酢酸塩、フィンゴリモド、アレムツズマブ、クラドリビン、オクレリズマブ、ペグインターフェロン 1a、フマル酸ジメチル、ナタリズマブ、インターロイキン2受容体のサブユニットに対する抗体、ジヒドロオロト酸デヒドログナーゼの阻害剤、ステロイド、及び上記の2つ以上のものの組み合わせからなる群から選択される、請求項40に記載のキット。

【請求項42】

請求項1～29のいずれか1項に記載の医薬組成物を含む1つ以上の注射器を含むキットであって、前記1つ以上の注射器が皮下投与に適合されている、前記キット。

【請求項43】

前記組成物を皮下投与するための使用説明書をさらに含む、請求項42に記載のキット。

【請求項44】

請求項1～29のいずれか1項に記載の医薬組成物を含む1つ以上の注射器を含むキットであって、前記1つ以上の注射器が静脈投与に適合されている、前記キット。

【請求項45】

前記組成物を静脈内投与するための使用説明書をさらに含む、請求項44に記載のキット。

【請求項46】

請求項1～29のいずれか1項に記載の医薬組成物を含む1つ以上の注射器を含むキットであって、前記1つ以上の注射器が筋肉内投与に適合されている、前記キット。

【請求項47】

前記組成物を筋肉内投与するための使用説明書をさらに含む、請求項46に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2019年3月11日に出願された米国特許仮出願第62/816,668号及び2019年3月12日に出願された米国特許仮出願第62/817,323号に対する優先権を主張するものである。上記出願のそれぞれの内容をその全体にわたり参照によって本明細書に援用する。

【0002】

本出願は、一般的に、抗LINGO-1抗体を含む医薬組成物及びその使用に関する。

【背景技術】

【0003】

多発性硬化症(MS)は、中枢神経系(CNS)の慢性炎症性及び変性疾患である。病因は不明であるが、MSは、一部においてミエリンのタンパク質成分に対する自己免疫疾患であり、CNSの脱髓及び機能不全を引き起こすことを示唆するエビデンスがある。

【0004】

MSは主に成人にみられ、臨床的な発症は通常20～40歳で生じ、男性と比較して女性に多くみられる(Weinshenker et al., Brain. 1989; 112(Pt 1): 133-46)。この疾患は、再発寛解型、一次性進行型、二次性進行型、進行性再发型の4つの異なる臨床経過をとりうる。診断時にはMSの成人の大部分(約

10

20

30

40

50

85%）が再発寛解型MS（RRMS）を有し、約10%が一次性進行型MSを有し、約5%が進行性再发型MSを有することが分かっている。

#### 【0005】

再発寛解型では、CNSの個別の炎症病巣によって引き起こされる再発の後、通常は回復する。再発の症状には、視力の喪失または複視、四肢のしびれまたは刺すような感覚、筋力低下、不明瞭な発話、協調運動障害、及び膀胱機能障害が含まれる。病变は中枢神経系（CNS）全体に発生する可能性があるため、病变の場所によって病気の兆候と症状は異なる。しかしながら、疾患が進行するにつれて、炎症に加えて、軸索の喪失及び不可逆的な神経学的欠損が蓄積されていく。再発の頻度、及び疾患の進行速度は、成人のMS集団では大きく異なる。臨床的に、この進行性の機能喪失は進行性障害として現れ、時間の経過とともに、RRMS患者は通常、身体障害の蓄積と認知機能低下を伴う疾患経過の二次性進行型MS（SPMS）患者となる（Weinshenker et al., Brain. 1989; 112 (Pt 1): 133-46）。患者がRRMSからSPMSに進行するにつれて、混合型の再発（superimposed relapse）の有無にかかわらず、進行性の神経減少を示す可能性が高くなる。10

#### 【0006】

RRMSからSPMSに進行する時間の中央値は約10年である（Runmarker and Andersen, Brain. 1993; 116 (Pt 1): 117-34）。すべてのMS患者の約半数は最初の診断から15年以内に補助なしでの歩行ができなくなり（Runmarker and Andersen 1993; Weinshenker 1989）、患者の半数以上がMSまたはその合併症で死亡する（Bronnum-Hansen et al., Brain. 2004; 127 (Pt 4): 844-50）。

#### 【0007】

視神経炎、例えば急性視神経炎（AON）は、視神経の炎症性白質病変によって特徴付けられる。これはしばしばMSを伴い、この疾患の最も一般的な初期症状の1つである。AONは、一部の患者で永久的な視覚障害をもたらし得る構造的及び機能的な視神経損傷（例えば、神経軸索損傷及び脱髓）を引き起こす（Cole, S.R. et al. Invest Ophthalmol Vis Sci (2000) 41 (5): 1017-1021; Mi, S. et al. CNS Drugs 2013; 27 (7): 493-503; Mangione CM et al. Arch Ophthalmol. (1988) 116 (11): 1496-1504）。急性視神経炎に対する現在の治療法は高用量のステロイドであるが、これは主に症状の緩和をもたらすものであり、CNSの再ミエリン化を促進するものではなく、神経軸索の保護を与えるものでもない（Beck RW et al. N Engl J Med 1992; 326: 581-8）。

現在承認されているMSの治療法は、主として免疫調節によるものであり、通常CNSの修復に直接的な影響は及ぼさない。希突起膠細胞によるある程度の軸索再ミエリン化が、一般的にはより若年の患者においてMSの経過の早期に起こるものとの、CNSを修復する能力は最終的には失われ、不可逆的な組織損傷及び疾患関連障害の増加につながる。したがって、MS及び視神経炎などのCNS脱髓疾患における再ミエリン化及び神経軸索保護を促進するさらなる治療法が必要とされている。30

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0008】

【非特許文献1】Weinshenker et al., Brain. 1989; 112 (Pt 1): 133-46

【非特許文献2】Runmarker and Andersen, Brain. 1993; 116 (Pt 1): 117-34

【非特許文献3】Bronnum-Hansen et al., Brain. 2004; 127 (Pt 4): 844-50

10

20

30

40

50

【非特許文献4】Cole, S. R. et al. Invest Ophthalmol Vis Sci (2000) 41(5): 1017 - 1021

【非特許文献5】Mi, S. et al. CNS Drugs 2013; 27(7): 493 - 503

【非特許文献6】Mangione CM et al. Arch Ophthalmol. (1988) 116(11): 1496 - 1504

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

本開示は、一部において、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントを含む医薬組成物、ならびに多発性硬化症及び視神經炎などのCNS脱髓疾患の治療におけるそれらの使用に関する。 10

【0010】

一様では、本開示は、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントと、アルギニン（例えば、L-アルギニンなどの遊離塩基形態のアルギニン、またはL-アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩、またはアルギニンの遊離塩基形態とアルギニン塩酸塩との組み合わせ）と、ヒスチジン（例えば、L-ヒスチジンなどの遊離塩基形態のヒスチジン、またはL-ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、またはヒスチジンの遊離塩基形態とヒスチジン塩酸塩との組み合わせ）と、を含む医薬組成物に関する。

【0011】

いくつかの実施形態において、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントは、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン（VH）及び免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン（VL）を含み、VH及びVLはLi81のCDRを含む。いくつかの場合では、Li81の6つのCDRは、配列番号6（VH-CDR1）、配列番号7（VH-CDR2）、配列番号8（VH-CDR3）、配列番号14（VL-CDR1）、配列番号15（VL-CDR2）、及び配列番号16（VL-CDR3）に記載のアミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。 20

【0012】

いくつかの実施形態において、本発明は、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントと、ヒスチジン（例えば、L-ヒスチジンなどの遊離塩基形態のヒスチジン、またはL-ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、またはヒスチジンの遊離塩基形態とヒスチジン塩酸塩との組み合わせ）と、プロリン（例えば、L-プロリンなどの遊離塩基形態のプロリン、またはL-プロリン塩酸塩などのプロリン塩酸塩、またはプロリンの遊離塩基形態とプロリン塩酸塩との組み合わせ）及びメチオニン（例えば、L-メチオニンなどの遊離塩基形態のメチオニン、またはL-メチオニン塩酸塩などのメチオニン塩酸塩、またはメチオニンの遊離塩基形態とメチオニン塩酸塩との組み合わせ）からなる群から選択される少なくとも1つのさらなる賦形剤と、を含む医薬組成物であって、抗LINGO-1抗体またはLINGO-1結合フラグメントは、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン（VH）及び免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン（VL）を含み、VH及びVLはそれぞれ、（a）VHの相補性決定領域（CDR）であって、VH-CDR1は、配列番号6に記載のアミノ酸配列を含み、VH-CDR2は、配列番号7に記載のアミノ酸配列を含み、VH-CDR3は、配列番号8に記載のアミノ酸配列を含む、VHのCDR、及び（b）VLのCDRであって、VL-CDR1は、配列番号14に記載のアミノ酸配列を含み、VL-CDR2は、配列番号15に記載のアミノ酸配列を含み、VL-CDR3は、配列番号16に記載のアミノ酸配列を含むVLのCDRを含み、組成物は、約6.0～約7.0のpHを有する、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、組成物は、アルギニン塩酸塩（例えば、L-アルギニン塩酸塩）をさらに含む。 30

【0013】

いくつかの実施形態において、組成物は、約50mg/ml～約300mg/mlの濃度の抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントを含む。いくつかの 40

実施形態において、組成物は、約 100 mg / ml ~ 約 250 mg / ml の濃度の抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントを含む。他の実施形態において、組成物は、約 150 mg / ml ~ 約 225 mg / ml の濃度の抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントを含む。他の実施形態において、組成物は、約 175 mg / ml ~ 約 220 mg / ml の濃度の抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントを含む。特定の実施形態において、組成物は、約 200 mg / ml の濃度の抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントを含む。

#### 【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態において、組成物は、アルギニン（例えば、A r g H C l ）をさらに含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 50 mM ~ 約 250 mM の濃度のアルギニン塩酸塩（例えば、L - アルギニン塩酸塩）をさらに含む。他の実施形態において、組成物は、約 70 mM ~ 約 170 mM の濃度のA r g H C l を含む。他の実施形態において、組成物は、約 75 mM ~ 約 175 mM の濃度のA r g H C l を含む。特定の実施形態において、組成物は、約 80 mM の濃度のA r g H C l を含む。特定の実施形態において、組成物は、約 100 mM の濃度のA r g H C l を含む。特定の実施形態において、組成物は、約 120 mM の濃度のA r g H C l を含む。特定の実施形態において、組成物は、約 140 mM の濃度のA r g H C l を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 160 mM の濃度のA r g H C l を含む。

#### 【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態において、組成物は、ポリソルベート 80 ( P S 8 0 ) をさらに含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 0 . 0 1 % ~ 約 0 . 1 % の濃度の P S 8 0 を含む。他の実施形態において、組成物は、約 0 . 0 3 % ~ 約 0 . 0 8 % の濃度の P S 8 0 を含む。特定の実施形態において、組成物は、約 0 . 0 4 % の濃度の P S 8 0 を含む。特定の実施形態において、組成物は、約 0 . 0 5 % の濃度の P S 8 0 を含む。特定の実施形態において、組成物は、約 0 . 0 6 % の濃度の P S 8 0 を含む。

#### 【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態において、組成物は、ポロキサマー 188 をさらに含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 0 . 0 1 % ~ 約 0 . 1 % の濃度のポロキサマー 188 を含む。他の実施形態において、組成物は、約 0 . 0 3 % ~ 約 0 . 0 8 % の濃度のポロキサマー 188 を含む。特定の実施形態において、組成物は、約 0 . 0 4 % の濃度のポロキサマー 188 を含む。特定の実施形態において、組成物は、約 0 . 0 5 % の濃度のポロキサマー 188 を含む。特定の実施形態において、組成物は、約 0 . 0 6 % の濃度のポロキサマー 188 を含む。

#### 【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態において、組成物は、賦形剤としてヒスチジンを含む。特定の実施形態において、組成物は、約 5 mM ~ 約 30 mM の濃度のヒスチジン（L - ヒスチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、またはL - ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせとして）を含む。特定の実施形態において、組成物は、約 10 mM ~ 約 30 mM の濃度のヒスチジン（L - ヒスチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、またはL - ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせとして）を含む。特定の実施形態において、組成物は、約 15 mM ~ 約 25 mM の濃度のヒスチジン（L - ヒスチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、またはL - ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせとして）を含む。特定の実施形態において、組成物は、約 20 mM の濃度のヒスチジン（L - ヒスチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、またはL - ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせとして）を含む。

#### 【 0 0 1 8 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、組成物は、賦形剤としてメチオニン（L-メチオニンなどのメチオニンの遊離塩基形態、またはL-メチオニン塩酸塩などのメチオニン塩酸塩、または遊離塩基形態のメチオニンとメチオニン塩酸塩との組み合わせとして）をさらに含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約5 mM～約15 mMのメチオニン（L-メチオニンなどのメチオニンの遊離塩基形態、またはL-メチオニン塩酸塩などのメチオニン塩酸塩、または遊離塩基形態のメチオニンとメチオニン塩酸塩との組み合わせとして）をさらに含む。

#### 【0019】

いくつかの実施形態において、組成物は、賦形剤としてプロリン（L-プロリンなどのプロリンの遊離塩基形態、またはL-プロリン塩酸塩などのプロリン塩酸塩、または遊離塩基形態のプロリンとプロリン塩酸塩との組み合わせとして）をさらに含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約140 mM～約180 mMの濃度のプロリン（L-プロリンなどのプロリンの遊離塩基形態、またはL-プロリン塩酸塩などのプロリン塩酸塩、または遊離塩基形態のプロリンとプロリン塩酸塩との組み合わせとして）を含む。

10

#### 【0020】

いくつかの実施形態において、組成物は、約5.8～約7.0のpHを有する。特定の実施形態において、組成物は、約6.2～約6.8のpHを有する。特定の実施形態において、組成物は、約6.2～約6.7のpHを有する。いくつかの実施形態において、組成物は、約6.3～約6.7のpHを有する。他の実施形態において、組成物は、約6.4のpHを有する。他の実施形態において、組成物は、約6.5のpHを有する。

20

#### 【0021】

さまざまな実施形態において、医薬組成物はクエン酸塩を含まない。

#### 【0022】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約150 mg/mL～約300 mg/mLの濃度の抗LINGO-1抗体またはLINGO-1結合フラグメント、約70 mM～約180 mMの濃度のアルギニン（例えば、L-アルギニンなどのアルギニンの遊離塩基形態、またはL-アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩、または遊離塩基形態のアルギニンとアルギニン塩酸塩との組み合わせ）、約5 mM～約30 mMの濃度のヒスチジン（例えば、L-ヒスチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、またはL-ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ）、約5 mM～約15 mMの濃度のメチオニン（L-メチオニンなどのメチオニンの遊離塩基形態、またはL-メチオニン塩酸塩などのメチオニン塩酸塩、または遊離塩基形態のメチオニンとメチオニン塩酸塩との組み合わせ）、及び約0.02%～約0.08%の濃度のポリソルベート80を含む。いくつかの場合において、本組成物は、約5.8～約7.0のpHを有する。いくつかの場合において、本組成物は、約6.2～約6.8のpHを有する。特定の実施形態において、組成物は、約6.3～約6.7のpHを有する。他の実施形態において、組成物は、約6.5のpHを有する。

30

#### 【0023】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約150 mg/mL～約300 mg/mLの濃度の抗LINGO-1抗体またはLINGO-1結合フラグメント、約70 mM～約180 mMの濃度のアルギニン（例えば、L-アルギニンなどのアルギニンの遊離塩基形態、またはL-アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩、または遊離塩基形態のアルギニンとアルギニン塩酸塩との組み合わせ）、約5 mM～約30 mMの濃度のヒスチジン（例えば、L-ヒスチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、またはL-ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ）、約140 mM～約180 mMの濃度のプロリン（L-プロリンなどのプロリンの遊離塩基形態、またはL-プロリン塩酸塩などのプロリン塩酸塩、または遊離塩基形態のプロリンとプロリン塩酸塩との組み合わせ）、及び約0.01%～約0.1%の（例えば、約0.04%～約0.06%の）濃度のポリソルベート80を含む。いくつかの場合において、本組成物は、約5.8～約6.8のpHを有する。いくつかの場合において、本組

40

50

成物は、約 6 . 0 ~ 約 6 . 8 の pH を有する。特定の実施形態において、組成物は、約 6 . 3 ~ 約 6 . 7 の pH を有する。他の実施形態において、組成物は、約 6 . 5 の pH を有する。

#### 【 0 0 2 4 】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約 1 7 5 m g / m L ~ 約 2 2 5 m g / m L の濃度の抗 L I N G O - 1 抗体または L I N G O - 1 結合フラグメント、約 1 5 0 m M ~ 約 1 7 5 m M の濃度のアルギニン（例えば、L - アルギニンなどのアルギニンの遊離塩基形態、または L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩、または遊離塩基形態のアルギニンとアルギニン塩酸塩との組み合わせ）、約 1 5 m M ~ 約 2 5 m M の濃度のヒスチジン（例えば、L - ヒスチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、または L - ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ）、約 5 m M ~ 約 1 5 m M の濃度のメチオニン（L - メチオニンなどのメチオニンの遊離塩基形態、または L - メチオニン塩酸塩などのメチオニン塩酸塩、または遊離塩基形態のメチオニンとメチオニン塩酸塩との組み合わせ）、及び約 0 . 0 4 % ~ 約 0 . 0 6 % の濃度のポリソルベート 8 0 を含む。いくつかの場合において、本組成物は、約 5 . 8 ~ 約 6 . 8 の pH を有する。いくつかの場合において、本組成物は、約 6 . 0 ~ 約 6 . 8 の pH を有する。特定の実施形態において、組成物は、約 6 . 3 ~ 約 6 . 7 の pH を有する。他の実施形態において、組成物は、約 6 . 5 の pH を有する。

10

#### 【 0 0 2 5 】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約 1 7 5 m g / m L ~ 約 2 2 5 m g / m L の濃度の抗 L I N G O - 1 抗体または L I N G O - 1 結合フラグメント、約 1 5 0 m M ~ 約 1 7 5 m M の濃度のアルギニン（例えば、L - アルギニンなどのアルギニンの遊離塩基形態、または L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩、または遊離塩基形態のアルギニンとアルギニン塩酸塩との組み合わせ）、約 1 5 m M ~ 約 2 5 m M の濃度のヒスチジン（例えば、L - ヒスチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、または L - ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ）、約 5 m M ~ 約 1 5 m M の濃度のメチオニン（L - メチオニンなどのメチオニンの遊離塩基形態、または L - メチオニン塩酸塩などのメチオニン塩酸塩、または遊離塩基形態のメチオニンとメチオニン塩酸塩との組み合わせ）、及び約 0 . 0 4 % ~ 約 0 . 0 6 % の濃度のポロキサマー 1 8 8 を含む。いくつかの場合において、本組成物は、約 5 . 8 ~ 約 6 . 8 の pH を有する。いくつかの場合において、本組成物は、約 6 . 0 ~ 紦 6 . 8 の pH を有する。特定の実施形態において、組成物は、約 6 . 3 ~ 約 6 . 7 の pH を有する。他の実施形態において、組成物は、約 6 . 5 の pH を有する。

20

#### 【 0 0 2 6 】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約 1 7 5 m g / m L ~ 約 2 2 5 m g / m L の濃度の抗 L I N G O - 1 抗体または L I N G O - 1 結合フラグメント、約 7 0 m M ~ 約 9 0 m M の濃度のアルギニン（例えば、L - アルギニン塩酸塩）、約 1 5 m M ~ 約 2 5 m M の濃度のヒスチジン（例えば、L - ヒスチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、または L - ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ）、約 1 4 0 m M ~ 約 1 8 0 m M の濃度のプロリン（L - プロリンなどのプロリンの遊離塩基形態、または L - プロリン塩酸塩などのプロリン塩酸塩、または遊離塩基形態のプロリンとプロリン塩酸塩との組み合わせ）、及び約 0 . 0 4 % ~ 約 0 . 0 6 % の濃度のポリソルベート 8 0 を含む。いくつかの場合において、本組成物は、約 5 . 8 ~ 約 6 . 8 の pH を有する。いくつかの場合において、本組成物は、約 6 . 0 ~ 紺 6 . 8 の pH を有する。特定の実施形態において、組成物は、約 6 . 3 ~ 紺 6 . 7 の pH を有する。他の実施形態において、組成物は、約 6 . 5 の pH を有する。

30

#### 【 0 0 2 7 】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約 1 7 5 m g / m l ~ 紺 2 2 5 m g / m l の濃度の抗 L I N G O - 1 抗体であって、V H が配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、V L が配列番号 1 3 に記載されるアミノ酸配列を含む、抗 L I N G O - 1 抗体と、約 1

40

50

5.0 mM～約17.5 mMの濃度のL-アルギニン塩酸塩と、約1.0 mM～約3.0 mMの濃度のL-ヒスチジンと、約5 mM～約15 mMの濃度のL-メチオニンと、約0.01%～約0.1%の濃度のポリソルベート80と、を含み、医薬組成物は、約6.2～6.8のpHを有する。

#### 【0028】

特定の実施形態において、医薬組成物は、17.5 mg/ml～22.5 mg/mlの濃度の抗LINGO-1抗体であって、VHが配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含み、VLが配列番号13に記載されるアミノ酸配列を含む、抗LINGO-1抗体と、15.0 mM～17.5 mMの濃度のL-アルギニン塩酸塩と、1.0 mM～3.0 mMの濃度のL-ヒスチジンと、5 mM～15 mMの濃度のL-メチオニンと、0.01%～0.1%の濃度のポリソルベート80と、を含み、医薬組成物は、6.2～6.8のpHを有する。  
10

#### 【0029】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約17.5 mg/ml～約22.5 mg/mlの濃度の抗LINGO-1抗体であって、免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖を含み、重鎖が配列番号9に記載されるアミノ酸配列を含み、軽鎖が配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含む、抗LINGO-1抗体と、約15.0 mM～約17.5 mMの濃度のL-アルギニン塩酸塩と、約1.0 mM～約3.0 mMの濃度のL-ヒスチジンと、約5 mM～約15 mMの濃度のL-メチオニンと、約0.01%～約0.1%の濃度のポリソルベート80と、を含み、医薬組成物は、約6.2～6.8のpHを有する。

#### 【0030】

特定の実施形態において、医薬組成物は、17.5 mg/ml～22.5 mg/mlの濃度の抗LINGO-1抗体であって、免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖を含み、重鎖が配列番号9に記載されるアミノ酸配列を含み、軽鎖が配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含む、抗LINGO-1抗体と、15.0 mM～17.5 mMの濃度のL-アルギニン塩酸塩と、1.0 mM～3.0 mMの濃度のL-ヒスチジンと、5 mM～15 mMの濃度のL-メチオニンと、0.01%～0.1%の濃度のポリソルベート80と、を含み、医薬組成物は、6.2～6.8のpHを有する。  
20

#### 【0031】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約20.0 mg/mlの濃度の抗LINGO-1抗体であって、VHが配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含み、VLが配列番号13に記載されるアミノ酸配列を含む、抗LINGO-1抗体と、約16.0 mMの濃度のL-アルギニン塩酸塩と、約2.0 mMの濃度のL-ヒスチジンと、約1.0 mMの濃度のL-メチオニンと、約0.05%の濃度のポリソルベート80と、を含み、医薬組成物は、約6.5のpHを有する。  
30

#### 【0032】

特定の実施形態において、医薬組成物は、20.0 mg/mlの濃度の抗LINGO-1抗体であって、VHが配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含み、VLが配列番号13に記載されるアミノ酸配列を含む、抗LINGO-1抗体と、16.0 mMの濃度のL-アルギニン塩酸塩と、2.0 mMの濃度のL-ヒスチジンと、1.0 mMの濃度のL-メチオニンと、0.05%の濃度のポリソルベート80と、を含み、医薬組成物は、6.5のpHを有する。  
40

#### 【0033】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約20.0 mg/mlの濃度の抗LINGO-1抗体であって、免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖を含み、重鎖が配列番号9に記載されるアミノ酸配列を含み、軽鎖が配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含む、抗LINGO-1抗体と、約16.0 mMの濃度のL-アルギニン塩酸塩と、約2.0 mMの濃度のL-ヒスチジンと、約1.0 mMの濃度のL-メチオニンと、約0.05%の濃度のポリソルベート80と、を含み、医薬組成物は、約6.5のpHを有する。

#### 【0034】

特定の実施形態において、医薬組成物は、20.0 mg/mlの濃度の抗LINGO-1抗  
50

体であって、免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖を含み、重鎖が配列番号9に記載されるアミノ酸配列を含み、軽鎖が配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含む、抗LINGO-1抗体と、160mMの濃度のL-アルギニン塩酸塩と、20mMの濃度のL-ヒスチジンと、10mMの濃度のL-メチオニンと、0.05%の濃度のポリソルベート80と、を含み、医薬組成物は、6.5のpHを有する。

## 【0035】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約175mg/ml～約225mg/mlの濃度の抗LINGO-1抗体であって、免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖を含み、重鎖が配列番号9に記載されるアミノ酸配列を含み、軽鎖が配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含む、抗LINGO-1抗体と、約150mM～約175mMの濃度のL-アルギニン塩酸塩と、約10mM～約30mMの濃度のL-ヒスチジンと、約5mM～約15mMの濃度のL-メチオニンと、約0.01%～約0.1%の濃度のポロキサマー188と、を含み、医薬組成物は、約6.2～6.8のpHを有する。  
10

## 【0036】

特定の実施形態において、医薬組成物は、175mg/ml～225mg/mlの濃度の抗LINGO-1抗体であって、免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖を含み、重鎖が配列番号9に記載されるアミノ酸配列を含み、軽鎖が配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含む、抗LINGO-1抗体と、150mM～175mMの濃度のL-アルギニン塩酸塩と、10mM～30mMの濃度のL-ヒスチジンと、5mM～15mMの濃度のL-メチオニンと、0.01%～0.1%の濃度のポロキサマー188と、を含み、医薬組成物は、6.2～6.8のpHを有する。  
20

## 【0037】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約200mg/mlの濃度の抗LINGO-1抗体であって、VHが配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含み、VLが配列番号13に記載されるアミノ酸配列を含む、抗LINGO-1抗体と、約160mMの濃度のL-アルギニン塩酸塩と、約20mMの濃度のL-ヒスチジンと、約10mMの濃度のL-メチオニンと、約0.05%の濃度のポロキサマー188と、を含み、医薬組成物は、約6.5のpHを有する。

## 【0038】

特定の実施形態において、医薬組成物は、200mg/mlの濃度の抗LINGO-1抗体であって、VHが配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含み、VLが配列番号13に記載されるアミノ酸配列を含む、抗LINGO-1抗体と、160mMの濃度のL-アルギニン塩酸塩と、20mMの濃度のL-ヒスチジンと、10mMの濃度のL-メチオニンと、0.05%の濃度のポロキサマー188と、を含み、医薬組成物は、6.5のpHを有する。  
30

## 【0039】

特定の実施形態において、医薬組成物は、約200mg/mlの濃度の抗LINGO-1抗体であって、免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖を含み、重鎖が配列番号9に記載されるアミノ酸配列を含み、軽鎖が配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含む、抗LINGO-1抗体と、約160mMの濃度のL-アルギニン塩酸塩と、約20mMの濃度のL-ヒスチジンと、約10mMの濃度のL-メチオニンと、約0.05%の濃度のポロキサマー188と、を含み、医薬組成物は、約6.5のpHを有する。  
40

## 【0040】

特定の実施形態において、医薬組成物は、200mg/mlの濃度の抗LINGO-1抗体であって、免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖を含み、重鎖が配列番号9に記載されるアミノ酸配列を含み、軽鎖が配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含む、抗LINGO-1抗体と、160mMの濃度のL-アルギニン塩酸塩と、20mMの濃度のL-ヒスチジンと、10mMの濃度のL-メチオニンと、0.05%の濃度のポロキサマー188と、を含み、医薬組成物は、6.5のpHを有する。

## 【0041】

50

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、VH及びVLを含む抗LINGO-1抗体またはLINGO-1結合フラグメントを含み、VHは、配列番号5と少なくとも80%同一の配列を含むかまたはこれからなり、VLは、配列番号13と少なくとも80%同一の配列を含むかまたはこれからなる。いくつかの実施形態において、VHは、配列番号5と少なくとも90%同一の配列を含むかまたはこれからなり、VLは、配列番号13と少なくとも90%同一の配列を含むかまたはこれからなる。いくつかの実施形態において、VHは、配列番号5の配列を含むかまたはこれからなり、VLは、配列番号13の配列を含むかまたはこれからなる。

#### 【0042】

いくつかの実施形態において、抗LINGO-1抗体は、免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、重鎖は、配列番号9と少なくとも80%同一の配列を含むかまたはこれからなり、軽鎖は、配列番号17と少なくとも80%同一の配列を含むかまたはこれからなる。他の場合において、重鎖は、配列番号9と少なくとも90%同一の配列を含むかまたはこれからなり、軽鎖は、配列番号17と少なくとも90%同一の配列を含むかまたはこれからなる。さらに他の実施形態において、重鎖は、配列番号9の配列を含むかまたはこれからなり、軽鎖は、配列番号17の配列を含むかまたはこれからなる。

#### 【0043】

特定の実施形態では、医薬組成物は、約210mg、約225mg、約250mg、約350mg、約375mg、約750mg、約1050mg、約1125mg、約1250mg、約3150mg、約3375mg、約3500mg、約6300mg、または約6750mgの抗LINGO-1抗体またはLINGO-1結合フラグメントの一定用量を含む。

#### 【0044】

別の態様において、本開示は、治療を要するヒト対象の中枢神経系(CNS)脱髓疾患を治療する方法に関する。CNS脱髓疾患の非限定的な例としては、多発性硬化症及び視神経炎がある。本方法は、本明細書に記載される医薬組成物をヒト対象に投与することを含む。

#### 【0045】

いくつかの場合では、患者は、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼの阻害剤(例えば、テリフルノミド)、インターフェロン1a、インターフェロン1b、グラチラマー酢酸塩、フィンゴリモド、アレムツズマブ、クラドリビン、オクレリズマブ、ペグインターフェロン1a、フマル酸エステル(例えば、フマル酸ジメチル、フマル酸ジロキシメル、またはフマル酸モノメチル)、インターロイキン2受容体のサブユニットに対する抗体、及び/またはナタリズマブを含むがこれらに限定されない免疫調節剤による治療を、現在受けているか、過去に受けたことがあるか、及び/または将来的に受ける予定である。

#### 【0046】

上記の態様のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、ヒト対象に皮下投与される。これらの態様のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、ヒト対象に静脈内投与される。これらの態様のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、ヒト対象に筋肉内投与される。

#### 【0047】

上記の態様の特定の場合において、抗LINGO-1抗体またはLINGO-1結合フラグメントは、ヒト対象の体重1kg当たり約3mg、1kg当たり約5mg、1kg当たり約10mg、1kg当たり約15mg、1kg当たり約30mg、1kg当たり約45mg、1kg当たり約90mg、1kg当たり約100mg、または1kg当たり約120mgの用量である。

#### 【0048】

上記の態様の他の場合において、医薬組成物は、約210mg、約225mg、約250mg、約350mg、約375mg、約750mg、約1050mg、約1125mg、約1250mg、

10

20

30

40

50

約 3 1 5 0 m g 、 約 3 3 7 5 m g 、 約 3 5 0 0 m g 、 約 6 3 0 0 m g 、 または 約 6 7 5 0 m g の抗 L I N G O - 1 抗体または L I N G O - 1 結合フラグメントの一一定用量を含む。

#### 【 0 0 4 9 】

さらに別の態様では、本開示は、本明細書に記載される医薬組成物を含む注射器に関する。

#### 【 0 0 5 0 】

いっそうさらなる態様では、本発明は、本明細書に記載される医薬組成物と免疫調節剤（例えば、インターフェロン 1 a、インターフェロン 1 b、グラチラマー酢酸塩、フィンゴリモド、アレムツズマブ、クラドリビン、オクレリズマブ、ペグインターフェロン 1 a、フマル酸エステル（例えば、フマル酸ジメチル、フマル酸ジロキシメル、またはフマル酸モノメチル）、ナタリズマブ、インターロイキン 2 受容体のサブユニットに対する抗体、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼの阻害剤、ステロイド、及び / または上記の 2つ以上のものの組み合わせ）とを含む注射器を含むキットを提供する。

10

#### 【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載される医薬組成物を含む 1 つ以上の注射器を含むキットを提供し、前記 1 つ以上の注射器は皮下投与に適合されている。いくつかの実施形態において、キットは、組成物を皮下投与するための使用説明書をさらに含む。

20

#### 【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載される医薬組成物を含む 1 つ以上の注射器を含むキットを提供し、前記 1 つ以上の注射器は静脈内投与に適合されている。いくつかの実施形態において、キットは、例えば 0 . 9 % N a C l などの生理学的に許容される液体に組成物を希釈するための説明書を含む、組成物を静脈内投与するための使用説明書をさらに含む。

20

#### 【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載される医薬組成物を含む 1 つ以上の注射器を含むキットを提供し、前記 1 つ以上の注射器は筋肉内投与に適合されている。いくつかの実施形態において、キットは、組成物を筋肉内投与するための使用説明書をさらに含む。

30

#### 【 0 0 5 4 】

「約」という用語は、記載された値 + / - 5 % を意味する。例えば、「約 1 0 0 m g / m l 」は、9 5 m g / m l ~ 1 0 5 m g / m l を意味し、「p H 約 6 . 0 」は、p H 5 . 7 ~ 6 . 3 を意味する。

#### 【 0 0 5 5 】

「一定用量」という用語は、治療される対象（複数可）に対する単一用量として適した物理的に別個の単位を意味する。すなわち、各単位は、対象において所望の治療濃度または効果を得るように計算された所定量の抗体を含む。

40

#### 【 0 0 5 6 】

別段の定義がなされない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有するものとする。本発明の実施または試験においては本明細書において記載されるものと同様または同等の方法及び材料を使用することができるが、例示的な方法及び材料について以下に記載する。本明細書において言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参照文献は、参照によりそれらの全容を援用する。矛盾が生じる場合、定義を含む本出願が優先するものとする。材料、方法、及び実施例は、あくまで例示的なものに過ぎず、限定を目的とするものではない。

#### 【 0 0 5 7 】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の「発明を実施するための形態」及び「特許請求の範囲」より明らかとなろう。

#### 【 図面の簡単な説明 】

50

## 【0058】

【図1】高いタンパク質濃度におけるヒスチジン緩衝剤の効果を示す線グラフである。高分子量(HMW)の低い割合は、高い安定性を意味する。

【図2】製剤のpHが上昇するにつれて凝集が減少することを示す散布図グラフである。

【図3】製剤中のアルギニンHC1濃度が抗Lingo-1の凝集に大きく影響しないことを示す散布図グラフである。

【図4】製剤のpHが抗Lingo-1溶液の粘度に大きな影響を与えることを示す3次元グラフである。

【図5】製剤に異なる賦形剤が含まれている場合の225mg/mLの抗Lingo-1抗体を含有する各製剤中の凝集の差を示す棒グラフである。より低い凝集は高い安定性を意味し、3%未満の凝集がより望ましい。  
10

【図6】製剤に異なる賦形剤が含まれている場合の225mg/mLの抗Lingo-1抗体を含有する各製剤の異なる粘度を示す棒グラフである。

【図7】長期的な発展的安定性評価から得られた、5での経時的な凝集の変化を示す線グラフである。24ヶ月の時点において、上の線は製剤6、中央の線は製剤5、下の線は製剤2である。

【図8】長期的な発展的安定性評価から得られた、25での経時的な凝集の変化を示す線グラフである。12ヶ月の時点において、上の線は製剤1、その下の次の線は製剤5、その下の次の線は製剤3であり、その下の次の線は製剤6であり、最も下の線は製剤2である。  
20

【図9】2~8での長期凝集安定性データを示す折れ線グラフであり、200mg/mLの抗Lingo-1抗体、20mMヒスチジン、160mMアルギニンHC1、10mMメチオニン、0.05%ポリソルベート80、pH6.5の製剤の安定性を示している。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0059】

本出願は、抗LINGO-1抗体及びそのLINGO-1結合フラグメントを含む医薬組成物、ならびにMS及び視神經炎などのCNS脱髓疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

## 【0060】

## LINGO-1

以前はSp35と呼ばれていた、ロイシンリッチリピート及び免疫グロブリンドメイン含有Noggin受容体相互作用タンパク質-1(LINGO-1)は、成人CNSのニューロン及び希突起膠細胞において、正常な状況での発生において中枢神経系(CNS)の希突起膠細胞及びニューロンで選択的に発現する細胞表面糖タンパク質であり、CNS疾患において発現が増加している。LINGO-1は、N末端及びC末端のキャッピングモジュールに挟まれた12個のロイシンリッチリピート(LRR)モチーフ、1個のI1サブタイプのIgドメイン、及び膜貫通領域と短い細胞質尾部とに結合されたストーク領域を有する大きな細胞外ドメインを有している(Mietal., 2004; Mosyaketal., J Biol Chem 281:36378-36390, 2006)。LINGO-1は、希突起膠細胞の分化を抑制することにより軸索のミエリン化を防げる。その機能を遮断すると、脱髓のインビトロ及び動物モデルで安定したミエリン化が生じる。  
30  
40

## 【0061】

LINGO-1は、LINGO-2(GI:12309630、61%のタンパク質同一性)、LINGO-3(GI:23342615、56%の同一性)及びLINGO-4(GI:21211752、44%の同一性)の他の3つのパラログを含むタンパク質ファミリーの一メンバーである。LINGO-1は、進化的に高度に保存されており、ヒトとマウスのオルソログで99.5%の同一性を共有し、ヒトとラットのLINGO-1で99.5%の同一性を共有している。ノーザンプロット分析により、LINGO-1はヒ  
50

トの脳で高度に発現し、非神経組織では検出されないことが見出されている (Barre et al. (2007) Mol Cell Neurosci, 34: 519-38; Carim-Todd et al. (2003) Eur Journal Neurosci, 18: 3167-82; Llorens et al. (2008) Dev Neurobiol, 68: 521-41; Mi et al. (2004) Nat Neurosci, 7: 221-8; Okafuji et al. (2005) Gene Expr Patterns, 6: 57-62; Park et al. (2006) Neurosci Lett, 404: 61-6; Shao et al. (2005) Neuron, 45: 353-9)。LINGO-1は発生の過程で調節され、ラット新生児で生後1日目に発現はピークに達し、その後、成体になるにつれて減少する (Ji et al., Mol Cell Neurosci. 2006; 33(3): 311-20; Mi et al. (2004) Nat Neurosci, 7: 221-8; Mi et al. CNS Drugs. 2013; 27(7): 493-503)。LINGO-1発現の減少は、げっ歯類における正常なCNSミエリン化の開始に関連している。LINGO-1の発現レベルは、脊髄損傷の動物モデル (Ji et al., Mol Cell Neurosci. 2006; 33(3): 311-20) 及び縫内障 (Fu et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49(3): 975-85)、パーキンソン病 (Inoue Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104(36): 14430-5)、及びMS病変など、神経病変において発現が増加することが示されている。

#### 【0062】

LINGO-1はまた、参照によって本明細書にそれぞれをその全容にわたって援用する2006年7月7日出願の国際出願PCT/US2006/026271、2004年3月17日出願のPCT/US2004/008323、2005年6月24日出願のPCT/US2005/022881、2008年1月9日出願のPCT/US2008/000316号、PCT/US2017/041757及びPCT/US2016/012619にも詳細に記載されている。

#### 【0063】

LINGO-1は、希突起膠細胞前駆細胞 (OPC) 及びニューロンの両方において選択的に発現される。LINGO-1は、希突起膠細胞分化におけるミエリン化及び再ミエリン化の負の調節因子として機能し、希突起膠細胞による軸索のミエリン化を防止する (Lee et al. (2007) J Neurosci, 27: 220-5; Mi et al. (2005) Nat Neurosci, 8: 745-51; Mi et al. (2008) Int Journal Biochem Cell Biol 40(10): 1971-8; Mi et al. (2009) Ann Neurology, 65: 304-15)。LINGO-1の軸索及び神経細胞での発現は損傷後に増大する (Ji et al. (2006) Mol Cell Neurosci, 33: 311-20)。LINGO-1の発現は、希突起膠細胞による軸索のミエリン化を妨げる。いくつかの前臨床研究は、毒性 (クプリゾン) (Mi et al. (2009) Ann Neurology, 65: 304-15)、化学損傷 (リゾホスファチジルコリン [LPC])、及び炎症性 (ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質 - 実験的自己免疫性脳脊髄炎 [MOG-EAE]) (Mi et al. (2007) Nat Med, 13: 1228-33) 脱髓；及び毒性 (1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン [MPTP]) 神経損傷 (Inoue et al. (2007) Proc Natl Acad Sci, 104: 14430-5)、外傷性 / 高血圧性視神経損傷 (Fu et al. (2008) Invest Ophthalmol Vis Sci, 49: 975-85) 及び脊髄損傷 (Ji et al. (2006) Mol Cell Neurosci, 33: 311-20; Ji et al. (2008) Mol Cell Neurosci, 39: 258-67; Lv et al. (2010) Neuroimmunomodulation, 17: 270-8) の動物モデルにおいてCNSの再

ミエリン化及び神経軸索保護を促進する L I N G O - 1 拮抗作用の可能性を示している。再ミエリン化及び神経軸索の保護は、軸索及び希突起膠細胞の L I N G O - 1 の阻害によって引き起こされる C N S 内の N g R 1 受容体複合体上のミエリン破片及び / または硫酸化プロテオグリカンによるシグナル伝達の遮断を介してもたらすことができる。これにより、M S 患者の脳に通常存在する希突起膠細胞前駆細胞 (O P C) の分化を介して再ミエリン化が促進され得る。したがって、L I N G O - 1 の拮抗作用は、例えば、希突起膠細胞による軸索のミエリン化または再ミエリン化を促進するとともに、C N S において、また、例えば、多発性硬化症 (M S) 及び急性視神経炎などの C N S 脱髓疾患において神経軸索保護を促進することができ、C N S 修復の改善につながる。

## 【 0 0 6 4 】

10

L I N G O - 1 は当該技術分野において、L R R N 6 、L R R N 6 A 、F L J 1 4 5 9 4 、L E R N 1 、M G C 1 7 4 2 2 及び U N Q 2 0 1 という名称でも知られている。ヒト完全長野生型 L I N G O - 1 ポリペプチドは、14 個のロイシンリッチリピートからなる L R R ドメイン (N 末端及び C 末端キャップを含む) 、I g ドメイン、膜貫通領域、及び細胞質ドメインを含む。細胞質ドメインは、古典的なチロシンリン酸化部位を含んでいる。さらに、天然に存在する L I N G O - 1 タンパク質は、シグナル配列、L R R - C 末端ドメイン (L R R C T ) と I g ドメインとの間の短い塩基性領域、及び I g ドメインと細胞質ドメインとの間の膜貫通領域を含む。表 1 に、本明細書に配列番号 8 6 として示される L I N G O - 1 アミノ酸配列に基づいたアミノ酸残基番号に従って、L I N G O - 1 ドメイン及び他の領域を示す。L I N G O - 1 ポリペプチドは、参照によって本明細書にその全容を援用する、P C T 公開番号 W O 2 0 0 4 / 0 8 5 6 4 8 号にさらに詳細に特徴付けられている。

20

## 【 0 0 6 5 】

## 【 表 1 】

表 1

## L I N G O - 1 ドメイン

ドメインまたは領域	開始残基	終わりの残基
シグナル配列	1	33 または 35
LRRNT	34 または 36	64
LRR	66	89
LRR	90	113
LRR	114	137
LRR	138	161
LRR	162	185
LRR	186	209
LRR	210	233
LRR	234	257
LRR	258	281
LRR	282	305
LRR	306	329
LRR	330	353
LRRCT	363	414 または 416
塩基性	415 または 417	424
Ig	419	493
接続配列	494	551
膜貫通	552	576
細胞質	577	614

30

40

## 【 0 0 6 6 】

L I N G O - 1 の組織分布及び発生過程での発現は、ヒトとラットで研究されている。L I N G O - 1 の生物学的性質は実験動物 (ラット) モデルで研究されている。ラット L I N G O - 1 の発現は、ノーザンプロット及び免疫組織化学的染色によって決定されるよう に、ニューロン及び希突起膠細胞に局在化している。ラット L I N G O - 1 の m R N A 発

50

現レベルは、発生過程で調節され、出生後間もなく、すなわち、生後約1日目にピークに達する。ラット脊髄離断損傷モデルにおいて、L I N G O - 1は、R T - P C Rによって決定されるように損傷部位で発現が増加する(M i e t a l . N a t u r e N e u r o s c i . 7 : 2 2 1 - 2 2 8 ( 2 0 0 4 )を参照)。

## 【0067】

L I N G O - 1ポリペプチドのさまざまな構造ドメイン及び機能的ドメインを含むアミノ酸との関連において「約」という用語は、具体的に記載される値及びいくつかのアミノ酸(例えば、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または1個)だけ大きいかまたは小さい値を含む。表1に記載されるこれらのドメインの位置はコンピュータグラフィックスによって予測されているため、当業者には、各ドメインを構成するアミノ酸残基が、ドメインを定義するために用いられる基準に応じて若干(例えば、約1~15残基)異なり得る点は理解されよう。

10

## 【0068】

完全長の野生型L I N G O - 1はN g R 1に結合する(P C T公開番号W O 2 0 0 4 / 0 8 5 6 4 8を参照)。L I N G O - 1は希突起膠細胞で発現され、L I N G O - 1タンパク質は、希突起膠細胞が媒介する軸索のミエリン化の調節に関与している(参照によって本明細書にその全容を援用する米国特許出願公開第2 0 0 6 / 0 0 0 9 3 8 8 A 1号を参照)。

20

## 【0069】

完全長L I N G O - 1分子のヌクレオチド配列は以下の通りである。

## 【0070】

A T G C T G G C G G G G G G C G T G A G G A G C A T G C C C A G C C C C C T C C  
T G G C C T G C T G G C A G C C C A T C C T C C T G C T G G T G C T G G G C T  
C A G T G C T G T C A G G C T C G G C C A C G G G C T G C C C G C C C G C T  
G C G A G T G C T C C G C C C A G G A C C G C G C T G T G C T G T G C C A C C  
G C A A G C G C T T T G T G G C A G T C C C C G A G G G C A T C C C C A C C G A  
G A C G C G C C T G C T G G A C C T A G G C A A G A A C C G C A T C A A A A C  
G C T C A A C C A G G A C G A G T T C G C C A G C T T C C C G C A C C T G G A  
G G A G C T G G A G C T C A A C G A G A A C A T C G T G A G C G C C G T G G A  
G C C C G G C G C T T C A A C A A C C T C T T C A A C C T C C C G G A C G T  
G G G T C T C C G C A G C A A C C G C C T G A A G C T C A T C C C G C T A G G C  
G T C T T C A C T G G C C T C A G C A A C C T G A C C A A G C T G G A C A T C  
A G C G A G A A C A A G A T T G T T A T C C T G C T G G A C T A C A T G T T T  
C A G G A C C T G T A C A A C C T C A A G T C A C T G G A G G T T G G C G A C  
A A T G A C C T C G T C T A C A T C T C T C A C C C G C G C T T C A G C G G C C  
T C A A C A G C C T G G A G C A G C T G A C G C T G G A G A A A T G C A A C C T  
G A C C T C C A T C C C A C C G A G G G C G C T G T C C C A C C T G C A C G G  
C C T C A T C G T C C T G A G G G C T C C G G C A C C T C A A C A T C A A T G C  
C A T C C G G G A C T A C T C C T T C A A G A G G G C T C T A C C G A C T C A A  
G G T C T T G G A G A T C T C C C A C T G G C C C T A C T T G G A C A C C A T G  
A C A C C C A A C T G C C T C T A C G G G C C T C A A C C T G A C G T C C C T G  
T C C A T C A C A C A C T G C A A T C T G A C C G C T G T G C C C T A C C T G  
G C C G T C C G C C A C C T A G T C T A T C T C C G G C T T C C T C A A C C T C  
T C C T A C A A C C C C A T C A G C A C C A T T G A G G G C T C C A T G T T G  
C A T G A G C T G C T C C G G C T G C A G G A G A T C C A G C T G G T G G G C G  
G G C A G C T G G C C G T G G A G G C C C T A T G C C T T C C G C G G C C  
T C A A C T A C C T G C G C G T G C T C A A T G T C T C T G G C A A C C A G C  
T G A C C A C A C T G G A G G A A T C A G T C T T C C A C C T C G G T G G G C A  
A C C T G G A G A C A C T C A T C C T G G A C T C C A A C C C G C T G G C C T G  
C G A C T G T C G G C T C C T G T G G G T G T T C C G G C G C T G G C G G 50

C T C A A C T T C A    A C C G G C A G C A G C C C A C G T G C G C C A C G C C C  
 G A G T T T G T C C A G G G C A A G G A G    T T C A A G G A C T T C C C T G A T  
 G T G C T A C T G C C C A A C T A C T T C A C C T G C C G C C G    C G C C C G C  
 A T C C G G G A C C G C A A G G C C A G C A G G T G T T G T G G A C G A G G  
 G C C    A C A C G G T G C A G T T T G T G T G C C G G G C C G A T G G C G A C C  
 C G C C G C C C G C C A T C    C T C T G G C T C T C A C C C C G A A A G C A C C  
 T G G T C T C A G C C A A G A G C A A T G G G G G    G C T C A C A G T C T T C C  
 C T G A T G G C A C G C T G G A G G T G C G C T A C G C C C A G G T A C    A G G  
 A C A A C G G C A C G T A C C T G T G C A T C G C G G C C A A C G C G G G C G G  
 C A A C G A C    T C C A T G C C C G C C C A C C T G C A T G T G C G C A G C T A 10  
 C T C G C C C G A C T G G G C C C A    T C A G C C C A A C A A G A C C T T C G C  
 T T T C A T C T C C A A C C A G C C G G G C G A G G G A G    A G G C C A A C A G  
 C A C C C G C G C C A C T G T G C C T T T C C C C T T C G A C A T C A A G A C C  
 C T C A T C A T C G C C A C C A C C A T G G G C T T C A T C T C T C T T C C T G G  
 G C G T C G T C C T    C T T C T G C C T G G T G C T G C T G T T T C T C T G G A  
 G C C G G G G C A A G G G C A A C A C A A    A G C A C A A C A T C G A G A T C G  
 A G T A T G T G C C C C G A A A G T C G G A C G C A G G C A T C    A G C T C C G  
 C C G A C G C G C C C C G C A A G T T C A A C A T G A A G A T G A T A T G A (配  
 列番号 52)

## 【0071】

20

完全長 LINGO - 1 ポリペプチドのポリペプチド配列は以下の通りである。

M L A G G V R S M P S P L L A C W Q P I L L L V L G S V L S G S A T G C P P R C  
 E C S A Q D R A V L    C H R K R F V A V P E G I P T E T R L L D L G K N R I K T  
 L N Q D E F A S F P H L E E L E L N E N I    V S A V E P G A F N N L F N L R T L  
 G L R S N R L K L I P L G V F T G L S N L T K L D I S E N K I V    I L L D Y M F  
 Q D L Y N L K S L E V G D N D L V Y I S H R A F S G L N S L E Q L T L E K C N L  
 T S I    P T E A L S H L H G L I V L R L R H L N I N A I R D Y S F K R L Y R L K  
 V L E I S H W P Y L D T M T    P N C L Y G L N L T S L S I T H C N L T A V P Y L  
 A V R H L V Y L R F L N L S Y N P I S T I E G S M    L H E L L R L Q E I Q L V G  
 G Q L A V V E P Y A F R G L N Y L R V L N V S G N Q L T T L E E S V F H    S V G 30  
 N L E T L I L D S N P L A C D C R L L W V F R R R W R L N F N R Q Q P T C A T P  
 E F V Q G K E    F K D F P D V L L P N Y F T C R R A R I R D R K A Q Q V F V D E  
 G H T V Q F V C R A D G D P P P A I    L W L S P R K H L V S A K S N G R L T V F  
 P D G T L E V R Y A Q V Q D N G T Y L C I A A N A G G N D    S M P A H L H V R S  
 Y S P D W P H Q P N K T F A F I S N Q P G E G E A N S T R A T V P F P F D I K T  
 L I I A T T M G F I S F L G V V L F C L V L L F L W S R G K G N T K H N I E I E  
 Y V P R K S D A G I  
 S S A D A P R K F N M K M I (配列番号 86)

## 【0072】

30

ヒト LINGO - 1 遺伝子には別の翻訳開始コドンが含まれており、タンパク質の 6 個のさらなるアミノ酸が含まれる。したがって、変異型として、ヒト LINGO - 1 の配列を以下に示す。

## 【0073】

40

M Q V S K R M L A G    G V R S M P S P L L    A C W Q P I L L L V    L G S V L S G  
 S A T    G C P P R C E C S A Q D R A V L C H R K    R F V A V P E G I P    T E T R  
 L L D L G K    N R I K T L N Q D E    F A S F P H L E E L E L N E N I V S A V    E  
 P G A F N N L F N    L R T L G L R S N R    L K L I P L G V F T    G L S N L T K L  
 D I S E N K I V I I L L D    Y M F Q D L Y N L K    S L E V G D N D L V    Y I S H R  
 A F S G L    N S L E Q L T L E K C N L T S I P T E A    L S H L H G L I V L    R L  
 R H L N I N A I    R D Y S F K R L Y R    L K V L E I S H W P

50

Y L D T M T P N C L Y G L N L T S L S I T H C N L T A V P Y L A V R H L V  
 Y L R F L N L S Y N P I S T I E G S M L H E L L R L Q E I Q L V G G Q L A  
 V V E P Y A F R G L N Y L R V L N V S G N Q L T T L E E S V F H S V G N L  
 E T L I L D S N P L A C D C R L L W V F R R R W R L N F N R Q Q P T C A T  
 P E F V Q G K E F K D F P D V L L P N Y F T C R R A R I R D R K A Q Q V F  
 V D E G H T V Q F V C R A D G D P P P A I L W L S P R K H L V S A K S N G  
 R L T V F P D G T L E V R Y A Q V Q D N G T Y L C I A A  
 N A G G N D S M P A H L H V R S Y S P D W P H Q P N K T F A F I S N Q P G  
 E G E A N S T R A T V P F P F D I K T L I I A T T M G F I S F L G V V L F  
 C L V L L F L W S R G K G N T K H N I E I E Y V P R K S D A G I S S A D A 10  
 P R K F N M K M (配列番号87)。例えば、N C B I 参照配列N P\_00128811  
 5.1、UniProtKB/Swiss-Prot アクセッション番号Q96FE5を  
 参照。

## 【0074】

## 抗LINGO-1抗体

本明細書に記載の組成物及び方法で使用される抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントは、ヒトLINGO-1に結合する。

## 【0075】

一実施形態では、抗体分子は、単離されるか、精製されるか、または組み換え体である。  
 「単離された」ポリペプチドまたはそのフラグメント、変異体、もしくは誘導体とは、その天然の環境にはないポリペプチドを意味する。特定の精製レベルが求められるわけではない。例えば、単離されたポリペプチドは、その天然または自然の環境から取り出されていてもよい。宿主細胞で発現させた、組み換え技術により作製されたポリペプチド及びタンパク質は、任意の適当な方法によって分離、分画化または部分的もしくは実質的に精製された天然または組み換えポリペプチドと同様、本発明の目的では単離されているものとみなされる。 20

## 【0076】

本明細書で使用される場合、「抗体分子」という用語は、少なくとも1つの免疫グロブリン可変ドメイン配列を含むタンパク質を指す。抗体分子という用語は、例えば、完全長抗体、成熟抗体、フラグメント、例えば、抗体の抗原結合フラグメント、本明細書に開示される抗体の誘導体、アナログ、または変異体、及びそれらの任意の組み合わせを含む。 30

## 【0077】

LINGO-1抗体分子または抗体ポリペプチドについて言う場合の「フラグメント」、「変異体」、「誘導体」及び「アナログ」という用語は、対応する天然の抗体またはポリペプチドの抗原結合特性の少なくとも一部を保持する任意のポリペプチドを含む。ポリペプチドのフラグメントには、本明細書の他の箇所で述べられる特異的抗体フラグメントに加えて、タンパク質分解フラグメント、ならびに欠失フラグメントが含まれる。LINGO-1抗体及び抗体ポリペプチドの変異体には、上記に述べたようなフラグメント、ならびにアミノ酸の置換、欠失、または挿入により改変されたアミノ酸配列を有するポリペプチドも含まれる。変異体は天然に存在する場合もあれば、または天然には存在しないものである場合もある。天然に存在しない変異体は、当該技術分野では周知の変異誘発技術を用いて作製することができる。変異体ポリペプチドは、保存的または非保存的なアミノ酸の置換、欠失または付加を含むことができる。LINGO-1抗体分子及び抗体ポリペプチドの誘導体は、天然ポリペプチドにはみられないさらなる特性を示すように改変されたポリペプチドである。例としては、融合タンパク質が挙げられる。 40

## 【0078】

一実施形態では、抗LINGO-1抗体分子は、エフェクター機能を低減するようにアグリコシル免疫グロブリンGサブクラス1(IgG1)のフレームワーク内に遺伝子操作により組み込まれた完全ヒト抗LINGO-1モノクローナル抗体である(本明細書ではまたLi81とも呼ばれる)。LINGO-1ノックアウトマウスの組織学的及び機能的評 50

価が行われてあり、Li81のインビボでの薬理学的活性が脱髓のいくつかの動物モデルにおいて証明されている。Li81は、結合特性、生物学的活性及び薬理学的活性の評価に基づいてインビトロ及びインビボの特徴評価が行われている。これらの研究の結果は、Li81が以下の特性を有することを示している。すなわち、(a)ヒト、サル、ラット、マウスで同様の高い見かけの親和性でLingo-1に結合し、(b)Lingo-1に対して選択的であり、他のLingoファミリーメンバー、すなわちLingo-2、Lingo-3、またはLingo-4には結合しない、(c)インビトロで初代ラット、サル、及びヒト希突起膠細胞の分化を促進し、(d)インビトロラット後根神経節/OPC共培養バイオアッセイにおける軸索ミエリン化を促進し、(e)野生型IgG1と比較してFc及び補体エフェクター機能が低下しており、(f)生化学的及び機能的指示値を用いた動物モデルで有効である(例えば、インターフェロンの存在下で投与される場合の動物モデルで有効であり、コルチコステロイドの存在下で投与される場合の動物モデルで有効である)。100mg/kgのLi81の全身投与後の再ミエリン化活性がラットLPCモデルにおいて実証されている。ラットMOG-EAEモデルにおける機能回復が、3mg/kg及び10mg/kgのLi81の毎週の全身投与後に実証されている。

10

20

30

40

50

#### 【0079】

一実施形態では、抗Lingo-1抗体は、配列番号9のアミノ酸配列、またはこれと実質的に同一の配列(例えば、これと少なくとも80%、85%、90%、または95%同一のアミノ酸配列)を含む重鎖を含む。

#### 【0080】

一実施形態では、抗Lingo-1抗体は、配列番号17のアミノ酸配列、またはこれと実質的に同一の配列(例えば、これと少なくとも80%、85%、90%、または95%同一のアミノ酸配列)を含む軽鎖を含む。

#### 【0081】

いくつかの実施形態において、抗Lingo-1抗体は、Lingo-1のLRR4~8内のロイシンリッチリピート(LRR)ドメインの凸面に結合する。さらに、抗Lingo-1抗体のLingo-1への結合はLingo-1がオリゴマー化する能力を妨げる。

#### 【0082】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される組成物及び方法で使用される抗Lingo-1抗体またはそのLingo-1結合フラグメントは、Li81と呼ばれる抗体の3つの重鎖可変ドメイン相補性決定領域(CDR)を含む。

#### 【0083】

したがって、Li81は、本明細書に記載される組成物及び方法で使用することができる例示的な抗Lingo-1抗体である。Li81は、ヒトLingo-1にナノモル以下の親和性で結合する完全ヒトIgG1モノクローナル抗体である。Lingo-1エクトドメインに対するLi81の結合親和性のKD値は、20pM以下であることが示されており、Lingo-1エクトドメインに対するLi81のFabのKD値は、50pM以下であることが示されている。重要な点として、Li81は、Lingoファミリーの他の相同性の高いメンバー、例えばLingo-2、Lingo-3、及びLingo-4には結合しない。

#### 【0084】

いくつかの実施形態において、抗Lingo-1抗体またはそのLingo-1結合フラグメントは、Li81の3つの軽鎖可変ドメインCDRを含む。いくつかの実施形態において、抗Lingo-1抗体またはそのLingo-1結合フラグメントは、Li81の3つの重鎖可変ドメインCDRを含む。さらに他の実施形態では、抗Lingo-1抗体またはそのLingo-1結合フラグメントは、Li81の3つの重鎖可変ドメインCDRと3つの軽鎖可変ドメインCDRとを含む。CDRは、当該技術分野における任意のCDR定義、例えば、Kabat、Chothia、AbysisからのChothia、

拡張 C h o t h i a / A b M の定義、または接触定義に基づいたものとすることができます。L i 8 1 及び他の抗 L I N G O - 1 抗体の V H 配列（及びその中の C D R 配列）を下記表 2 に示す。

【 0 0 8 5 】

表 2 : 抗 L I N G O - 1 抗体の V H 配列

【 表 2 - 1 】

表 2 : 抗 L I N G O - 1 抗体の V H 配列

抗体	V H 配列	V H C D R 1	V H C D R 2	V H C D R 3

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

L i 6 2	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSIYPMFWVR QAPGKGLEWVSWIGPSSGI TKYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTATYY CAREGHNDWYFDLWGRT L VTVSS (配列番号 1)	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G H N D W Y F D L (配 列番号 4)	10
L i 6 2 変異 体B 0 6	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSIYPMFWVR QAPGKGLEWVSWIGPSSGI TKYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTATYY CAREGYDWYFDQWGRT L VTVSS (配列番号 5 3)	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G Y Y D W Y F D Q (配 列番号 5 0)	20
L i 6 2 変異 体B 1 2	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSIYPMFWVR QAPGKGLEWVSWIGPSSGI TKYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTATYY CAREGQYDWYFDVWGRT L VTVSS (配列番号 5 4)	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G Q Y D W Y F D V (配 列番号 1 8)	30
L i 6 2 変異 体F 0 6	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSIYPMFWVR QAPGKGLEWVSWIGPSSGI TKYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTATYY CAREGDYDWYFDLWGRT L VTVSS (配列番号 5 5)	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G D Y D W Y F D L (配 列番号 1 9)	40
L i 6 2 変異 体B 0 1	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSIYPMFWVR QAPGKGLEWVSWIGPSSGI TKYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTATYY CAREGQYDWYFELWGRT L VTVSS (配列番号 5 6)	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G Q Y D W Y F E L (配 列番号 2 0)	50

【表2 - 3】

			番号 3)	
L i 6 2 変異 体D 0 9	EVQLLESGGGLVQPGGSLR L S C A A S G F T F S I Y P M F W V R Q A P G K G L E W V S W I G P S G G I T K Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A T Y Y C A R E A D I D W F F D L W G R G T L V T V S S (配列番号 5 7)	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E A D I D W F F D L (配 列番号 2 1)
L i 6 2 変異 体D 1 2	EVQLLESGGGLVQPGGSLR L S C A A S G F T F S I Y P M F W V R Q A P G K G L E W V S W I G P S G G I T K Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A T Y Y C A R E G H Y D W Y F D L W G R G T L V T V S S (配列番号 5 8)	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G H Y D W Y F D L (配 列番号 2 2)
L i 6 2 変異 体F 0 1	EVQLLESGGGLVQPGGSLR L S C A A S G F T F S I Y P M F W V R Q A P G K G L E W V S W I G P S G G I T K Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A T Y Y C A R E G R Y D W Y F D P W G R G T L V T V S S (配列番号 5 9)	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G R Y D W Y F D P (配 列番号 2 3)
L i 6 2 変異 体F 0 2	EVQLLESGGGLVQPGGSLR L S C A A S G F T F S I Y P M F W V R Q A P G K G L E W V S W I G P S G G I T K Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A T Y Y C A R E G D Y D W Y F G L W G R G T L V T V S S (配列番号 6 0)	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G D Y D W Y F G L (配 列番号 2 4)
L i 6 2 変異 体F 0 6	EVQLLESGGGLVQPGGSLR L S C A A S G F T F S I Y P M F W V R Q A P G K G L E W V S W I G P S G G I T K Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A T Y Y	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T K Y A D S V	E G R Y D W Y F D L (配 列番号 2 5)

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

	CARE G R Y D W Y F D L W G R G T L V T V S S (配列番号 6 1)	K G (配列 番号 3)		
L i 6 2 変異 体F 1 0	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S I Y P M F W V R Q A P G K G L E W V S W I G P S G G I T K Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A T Y Y C A R E S H I D R Y F D L W G R G T L V T V S S (配列番号 6 2)	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E S H I D R Y F D L (配 列番号 2 6)
L i 6 2 変異 体G 0 8	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S I Y P M F W V R Q A P G K G L E W V S W I G P S G G I T K Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A T Y Y C A R E G Q Y D W Y F D V W G R G T L V T V S S (配列番号 6 3)	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G Q Y D W Y F D V (配 列番号 2 7)
L i 6 2 変異 体H 0 8	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S I Y P M F W V R Q A P G K G L E W V S W I G P S G G I T K Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A T Y Y C A R E G H Y N G Y F D L W G R G T L V T V S S (配列番号 6 4)	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G H Y N G Y F D L (配 列番号 2 8)
L i 6 2 変異 体C 1 0	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S I Y P M F W V R Q A P G K G L E W V S W I G P S G G I T K Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A T Y Y C A R E G Y Y D W Y F D L W G R G T L V T V S S (配列番号 6 5)	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G Y Y D W Y F D L (配 列番号 2 9)
L i 6 2 変異	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S I Y P M F W V R Q A P G K G L E W V S W I G P S G G I	I Y P M F (配列 番号 2)	W I G P S G G I T	E G T Y D W Y L D L (配

10

20

30

40

50

【表2 - 5】

体C 0 2	TKYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLR AEDTATYY CAREGTYDWYLDLWGRGTL VTVSS (配列番号66)		K Y A D S V K G (配列 番号 3)	列番号3 0)	
L i 6 2 変異 体D 0 5	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSIYPMFWVR QAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLR AEDTATYY CAREGYWDWYFELWGRT L VTVSS (配列番号67)	I Y P M F (配列 番号2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G Y Y DWY F E L (配 列番号3 1)	10
L i 6 2 変異 体F 0 2	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSIYPMFWVR QAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLR AEDTATYY CAREGLIDWFFDQWGRGTL VTVSS (配列番号68)	I Y P M F (配列 番号2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G L I DWF F D Q (配 列番号3 2)	20
L i 6 2 変異 体C 1 0	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSIYPMFWVR QAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLR AEDTATYY CAREGQFDWYFDLWGRT L VTVSS (配列番号69)	I Y P M F (配列 番号2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G Q F DWY F D L (配 列番号3 3)	30
L i 6 2 変異 体H 0 8	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSIYPMFWVR QAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLR AEDTATYY CAREGTYDWYFDLWGRT L VTVSS (配列番号70)	I Y P M F (配列 番号2)	W I G P S G G I T K Y A D S V K G (配列 番号 3)	E G T Y DWY F D L (配 列番号3 4)	40

【表 2 - 6】

L i 8 1	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSAYEMKWVR QAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYY CATEGNDNAFDIWGQGTTV TVSS (配列番号 5)	AYEM K (配列 番号 6)	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (配列 番号 7)	E G D N D A F D I (配列 番号 8)	
L i 8 1 変異 体 F 0 9	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSAYEMKWVR QAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYY CATEGENDAFDVWGQGTTV TVSS (配列番号 7 1)	AYEM K (配列 番号 6)	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (配列 番号 7)	E G E N D A F D V (配列 番号 3 5)	10
L i 8 1 変異 体 G 0 2	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSAYEMKWVR QAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYY CATEGNDAYDTWGQGTTV TVSS (配列番号 7 2)	AYEM K (配列 番号 6)	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (配列 番号 7)	E G D N D A Y D T (配列 番号 3 6)	20
L i 8 1 変異 体 H 0 3	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSAYEMKWVR QAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYY CATEGTNDAFDIWGQGTTV TVSS (配列番号 7 3)	AYEM K (配列 番号 6)	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (配列 番号 7)	E G T N D A F D I (配列 番号 3 7)	30
L i 8 1 変異 体 A 1 2	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSAYEMKWVR QAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYY CATEGNDNAFDSWGQGTTV TVSS (配列番号 7 4)	AYEM K (配列 番号 6)	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (配列 番号 7)	E G D N D A F D S (配列 番号 3 8)	40

【表2 - 7】

			番号 7)		
L i 8 1 変異 体C 0 2	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A P G K G L E W V S V I G P S G G F T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E G D N D A F D T W G Q G T T V T V S S (配列番号 7 5)	A Y E M K (配列 番号 6)	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (配列 番号 7)	E G D N D A F D T (配列 番号 3 9)	10
L i 8 1 変異 体C 1 1	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A P G K G L E W V S V I G P S G G F T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E G D N D A Y D R W G Q G T T V T V S S (配列番号 7 6)	A Y E M K (配列 番号 6)	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (配列 番号 7)	E G D N D A Y D R (配列 番号 4 0)	20
L i 8 1 変異 体D 1 1	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A P G K G L E W V S V I G P S G G F T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E G D N D V F D S W G Q G T T V T V S S (配列番号 7 7)	A Y E M K (配列 番号 6)	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (配列 番号 7)	E G D N D V F D S (配列 番号 4 1)	30
L i 8 1 変異 体E 0 5	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A P G K G L E W V S V I G P S G G F T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E G D D D V F D M W G Q G T T V T V S S (配列番号 7 8)	A Y E M K (配列 番号 6)	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (配列 番号 7)	E G D D D V F D M (配列 番号 4 2)	40
L i 8 1 変異 体H 0 4	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A P G K G L E W V S V I G P S G G F T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y	A Y E M K (配列 番号 6)	V I G P S G G F T F Y A D S V	E G Y N D A F D F (配列 番号 4 3)	50

【表 2 - 8】

	C A T E G Y N D A F D F W G Q G T T V T V S S (配列番号 7 9 )		K G (配列 番号 7 )	
L i 8 1 変異 体B 0 4	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A P G K G L E W V S V I G P S G G F T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E G D D D A Y D M W G Q G T T V T V S S (配列番号 8 0 )	A Y E M K (配列 番号 6 )	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (配列 番号 7 )	E G D D D A Y D M (配列 番号 4 4 )
L i 8 1 変異 体A 0 2	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A P G K G L E W V S V I G P S G G F T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E Q D Y D T Y D L W G Q G T T V T V S S (配列番号 8 1 )	A Y E M K (配列 番号 6 )	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (配列 番号 7 )	E Q D Y D T Y D L (配列 番号 4 5 )
L i 8 1 変異 体B 1 2	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A P G K G L E W V S V I G P S G G F T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E G D D D A F D T W G Q G T T V T V S S (配列番号 8 2 )	A Y E M K (配列 番号 6 )	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (配列 番号 7 )	E G D D D A F D T (配列 番号 4 6 )
L i 8 1 変異 体H 0 6	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A P G K G L E W V S V I G P S G G F T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E A D D D A F D I W G Q G T T V T V S S (配列番号 8 3 )	A Y E M K (配列 番号 6 )	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (配列 番号 7 )	E A D D D A F D I (配列 番号 4 7 )
L i 8 1 変異	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A P G K G L E W V S V I G P S G G F	A Y E M K (配列 番号 6 )	V I G P S G G F T	E G E N D A F D M (配列

10

20

30

40

50

【表2-9】

体H 08	T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E G E N D A F D M W G Q G T T V T V S S (配列番号84)		F Y A D S V K G (配列 番号 7)	番号4 8)
L i 81 変異 体E 07	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A P G K G L E W V S V I G P S G G F T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E G E Y D T Y D I W G Q G T T V T V S S (配列番号85)	A Y E M K (配列 番号6)	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (配列 番号 7)	E G E Y D T Y D I (配列 番号4 9)

10

20

30

40

L i 8 1 及び他の抗 L I N G O - 1 抗体の V L 配列 ( 及びその中の C D R 配列 ) を下記表 3 に示す。

## 【0086】

表3：L I N G O - 1 抗体の V L 配列

【表3】

抗体	V L 配列	V L C D R 1	V L C D R 2	V L C D R 3
L i 62	D I Q M T Q S P S F L S A S V G D S V A I T C R A S Q D I S R Y L A W Y Q Q R P G K A P K L L I Y D A S N L Q T G V P S R F S G S G S G T D F T F T I T S L Q P E D F G T Y Y C Q Q Y D T L H P S F G P G T T V D I K (配列番号5 1)	R A S Q D I S R Y L A (配列番 号10)	D A S N L Q T (配 列番号 11)	Q Q Y D T L H P S (配列 番号1 2)
L i 81	D I Q M T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A S N R A T G I P A R F S G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q R S N W P M Y T F G Q G T K L E I K (配列番号1 3)	R A S Q S V S S Y L A (配列番 号14)	D A S N R A T (配 列番号 15)	Q Q R S N W P M Y T (配 列番号1 6)

## 【0087】

いくつかの実施形態において、抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントは、配列番号6に記載されるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなる V H C D R 1 、配列番号7に記載されるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなる V H C D R 2 、及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなる V H C D R 3 を含む。いくつかの実施形態において、抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントは、配列番号14に記載されるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなる V L C D R 1 、配列番号15に記載されるアミノ酸配列を含むかまたはこれからな

50

る V L C D R 2、及び配列番号 1 6 に記載されるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなる V L C D R 3 を含む。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態において、抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントは、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなる V H C D R 1、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなる V H C D R 2、及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなる V H C D R 3 と、配列番号 1 4 に記載されるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなる V L C D R 1、配列番号 1 5 に記載されるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなる V L C D R 2、及び配列番号 1 6 に記載されるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなる V L C D R 3 と、を含む。 10

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態において、抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントは、L i 8 1 の可変重鎖 (V H) を含むかまたはこれからなる。L i 8 1 の V H は、以下のアミノ酸配列を有する (V H - C D R を下線で示す)。

【 0 0 9 0 】

【 化 1 】

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWWSVIGPSGG  
FTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDNDAFDIWGQGT  
 TTVSS (配列番号 5)

20

【 0 0 9 1 】

いくつかの実施形態において、抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントは、L i 8 1 の可変軽鎖 (V L) を含むかまたはこれからなる。L i 8 1 の V L は、以下のアミノ酸配列を有する (V L - C D R を下線で示す)。

【 0 0 9 2 】

【 化 2 】

DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGI  
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQORSNWP MYTFGQGTKLEIK (配列番号 13)

30

本明細書で使用する場合、以下に示される成熟重鎖（配列番号 9）と成熟軽鎖（配列番号 17）とからなる抗体は、「L i 8 1」と呼ばれる。

【 0 0 9 3 】

成熟 L i 8 1 重鎖 (H C) :

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A  
 P G K G L E W V S V I G P S G G F T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y  
 L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E G D N D A F D I W G Q G T T V T V S S A S  
 T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N  
 S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I  
 C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S  
 V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V  
 D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S A Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y  
 K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T  
 K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D  
 S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K  
 S L S L S P G (配列番号 9) . 40

【 0 0 9 4 】

成熟 L i 8 1 軽鎖 (L C) :

50

D I Q M T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S Y L A W Y Q Q K P  
 G Q A P R L L I Y D A S N R A T G I P A R F S G S G S G T D F T L T I S S L E P  
 E D F A V Y Y C Q Q R S N W P M Y T F G Q G T K L E I K R T V A A P S V F I F P  
 P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S  
 Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q  
 G L S S P V T K S F N R G E C (配列番号17).

上記のVH、VL、HC、及びLC配列において、CDR1、2、及び3はKabatの定義に基づいている。

#### 【0095】

本明細書に開示される方法及び組成物の特定の実施形態において、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントは、配列番号5に記載されるアミノ酸配列を有するVHを含む。本明細書に開示される方法及び組成物の特定の実施形態において、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントは、配列番号13に記載されるアミノ酸配列を有するVLを含む。本明細書に開示される方法及び組成物の特定の実施形態において、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントは、配列番号5に記載されるアミノ酸配列を有するVHと、配列番号13に記載されるアミノ酸配列を有するVLと、を含む。本明細書に開示される方法及び組成物の特定の実施形態において、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントは、配列番号9に記載されるアミノ酸配列を有する重鎖を含む。本明細書に開示される方法及び組成物の特定の実施形態において、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントは、配列番号17に記載されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。本明細書に開示される方法及び組成物の他の実施形態において、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントは、配列番号9に記載されるアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号17に記載されるアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む。  
10

#### 【0096】

いくつかの実施形態において、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントは、LINGO-1に選択的に結合し、配列番号9のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上同一であるか、または配列番号9と少なくとも1～5個のアミノ酸残基において、ただし、40、30、20、15、または10個未満の残基において異なるHCを含む。一実施形態において、6つのCDRは、Li81の6つのCDRと同一であり、任意の置換がフレームワーク領域に対して行われる。  
30

#### 【0097】

いくつかの実施形態において、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントは、LINGO-1に選択的に結合し、配列番号17のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上同一であるか、または配列番号17と少なくとも1～5個のアミノ酸残基において、ただし、40、30、20、15、または10個未満の残基において異なるLCを含む。一実施形態において、6つのCDRは、Li81の6つのCDRと同一であり、任意の置換がフレームワーク領域に対して行われる。  
40

#### 【0098】

いくつかの実施形態において、抗LINGO-1抗体は、IgG抗体である。特定の実施形態において、抗LINGO-1抗体は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD、及びIgEから選択される重鎖定常領域を有する。一実施形態において、抗LINGO-1抗体は、IgG1アイソタイプである。いくつかの実施形態において、抗LINGO-1抗体は、IgG2アイソタイプである。さらに別の実施形態において、抗LINGO-1抗体は、IgG3アイソタイプである。さらなる実施形態において、抗LINGO-1抗体は、例えは、ヒトまたはヒト軽鎖から選択される軽鎖定常領域を有する。特定の実施形態において、抗LINGO-1抗体は、IgG1/ヒト抗体である。  
50

## 【0099】

いくつかの実施形態において、抗L I N G O - 1 抗体は、完全長（全）抗体または実質的に完全長である。タンパク質は、少なくとも1つ、好ましくは2つの完全な重鎖と、少なくとも1つ、好ましくは2つの完全な軽鎖とを含むことができる。いくつかの実施形態において、抗L I N G O - 1 抗体は、L I N G O - 1 結合フラグメントである。いくつかの場合において、L I N G O - 1 結合フラグメントは、F a b、F a b'、F ( a b' ) 2、F a c b、F v、単鎖F v ( s c F v )、s c ( F v ) 2、またはダイアボディである。

## 【0100】

本明細書に開示される抗体の重鎖及び軽鎖は、シグナル配列をさらに含むことができる。シグナル配列は、例えば、M D M R V P A Q L L G L L L W F P G S R C（配列番号88）またはM D M R V P A Q L L G L L L W L P G A R C（配列番号89）などの当該技術分野では周知のものから選択することができる。10

## 【0101】

L i 8 1などの抗体、またはそのL I N G O - 1 結合フラグメントは、例えば、記載されたアミノ酸配列をコードする合成遺伝子を調製及び発現させることによって、または記載されたアミノ酸配列をコードする遺伝子を与えるようにヒト生殖系遺伝子を変異させることによって作製することができる。さらに、この抗体及び他の抗L I N G O - 1 抗体は、例えば、以下の方法の1つ以上を用いて作製することができる。

## 【0102】

## 抗L I N G O - 1 抗体組成物

本開示は、本明細書に記載される抗L I N G O - 1 抗体またはそのL I N G O - 1 結合フラグメントを含む組成物（例えば、医薬組成物）をさらに提供する。組成物は製剤と呼ばれる場合もある点に留意されたい。例えば、抗L I N G O - 1 組成物は、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン（V H）と免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン（V L）とを含む抗L I N G O - 1 抗体またはそのL I N G O - 1 結合フラグメントであって、V HがL i 8 1の各H - C D Rを含み、V Lが各L - C D Rを含む、抗L I N G O - 1 抗体またはそのL I N G O - 1 結合フラグメントを含む。特定の例において、重鎖C D R（H - C D R）は、配列番号6、配列番号7、及び配列番号8に記載のアミノ酸配列を含むかまたはこれらからなり、軽鎖C D R（L - C D R）は、配列番号14、配列番号15、及び配列番号16に記載のアミノ酸配列を含むかまたはこれらからなる。いくつかの実施形態において、抗L I N G O - 1 組成物は、(i)配列番号5に記載のアミノ酸配列と少なくとも85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%、同一；(ii)少なくとも85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなるV Hと、(iii)配列番号13に記載のアミノ酸配列と少なくとも85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなるV Lと、を含む。いくつかの実施形態において、抗L I N G O - 1 組成物は、(i)配列番号9に記載のアミノ酸配列と少なくとも85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなる重鎖と、(ii)配列番号17に記載のアミノ酸配列と少なくとも85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含むかまたはこれからなる軽鎖と、を含む。3040

## 【0103】

特定の実施形態において、これらの組成物は、高濃度抗L I N G O - 1 抗体組成物である。「高濃度抗L I N G O - 1 抗体組成物」とは、約75mg / mL超かつ約300mg / mL未満の濃度の抗L I N G O - 1 抗体またはそのL I N G O - 1 結合フラグメントを含む組成物を意味する。いくつかの実施形態において、高濃度抗L I N G O - 1 抗体組成物は、約100mg / mL～約275mg / mLの濃度の抗L I N G O - 1 抗体またはその50

L I N G O - 1 結合フラグメントを含む。特定の場合において、高濃度抗 L I N G O - 1 抗体組成物は、約 150 mg / ml ~ 約 250 mg / ml の濃度の抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントを含む。特定の場合において、高濃度抗 L I N G O - 1 抗体組成物は、約 175 mg / ml ~ 約 225 mg / ml の濃度の抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントを含む。他の実施形態において、高濃度抗 L I N G O - 1 抗体組成物は、約 180 mg / ml ~ 約 220 mg / ml の濃度の抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントを含む。いくつかの場合において、高濃度抗 L I N G O - 1 抗体組成物は、約 190 mg / ml ~ 約 210 mg / ml の濃度の抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態において、高濃度抗 L I N G O - 1 抗体組成物は、約 200 mg / ml の濃度の抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントを含む。  
10。

#### 【 0 1 0 4 】

本明細書に記載の抗 L I N G O - 1 抗体または L I N G O - 1 結合フラグメントを含む組成物（例えば、医薬組成物）は、さまざまな形態のうちのいずれか 1 つであってよい。これらには、例えば、液体溶液（例えば、注射可能及び注入可能な溶液）、分散液、または懸濁液が含まれる。好ましい形態は、意図される投与方法及び治療用途によって決まり得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の抗 L I N G O - 1 抗体または L I N G O - 1 結合フラグメントを含む組成物の投与経路は、これらに限定されるものではないが、皮下（S C / S Q）、腹腔内（I P）、静脈内（I V）、皮内（I D）、及び筋肉内（I M）を含む任意の非経口経路による。特定の実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物は、無菌の注射可能または注入可能な溶液の形態である。  
20

#### 【 0 1 0 5 】

無菌注射液は、必要な量の本明細書に記載の抗体を、1 つの成分または成分の組み合わせとともに添加した後、濾過滅菌することにより調製することができる。一般的に、分散液は、本明細書に記載の抗体または抗体結合フラグメントを、塩基性分散媒及び必要な他の成分を含む無菌溶媒に添加することによって調製される。無菌注射液の調製用の無菌粉末の場合、例示的な調製方法は、予め滅菌濾過した溶液から本明細書に記載の抗体と任意のさらなる所望の成分の粉末を生成する真空乾燥及びフリーズドライである。溶液の適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合には必要な粒径の維持によって、また、界面活性剤の使用によって、維持することができる。  
30

#### 【 0 1 0 6 】

抗 L I N G O - 1 抗体組成物（例えば、医薬組成物）（または抗 L I N G O - 1 抗体の L I N G O - 1 結合フラグメントを含む組成物）は、1 つ以上の賦形剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態において、賦形剤は、以下の限定されない成分、すなわち、アルギニン塩酸塩（例えば、L - アルギニン塩酸塩）、ヒスチジン（L - ヒスチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、または L - ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせとして）、ポリソルベート 80、及びプロリン（L - プロリンなどのプロリンの遊離塩基形態、または L - プロリン塩酸塩などのプロリン塩酸塩、または遊離塩基形態のプロリンとプロリン塩酸塩との組み合わせとして）またはメチオニン（L - メチオニンなどのメチオニンの遊離塩基形態、または L - メチオニン塩酸塩などのメチオニン塩酸塩、または遊離塩基形態のメチオニンとメチオニン塩酸塩との組み合わせとして）のうちの 1 つ以上から選択することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗 L I N G O - 1 抗体組成物（または抗 L I N G O - 1 抗体の L I N G O - 1 結合フラグメントを含む組成物）は、クエン酸塩（例えば、クエン酸ナトリウム）を含まない。  
40

#### 【 0 1 0 7 】

一実施形態において、本明細書に記載される抗 L I N G O - 1 抗体組成物（例えば、医薬組成物）（または抗 L I N G O - 1 抗体の L I N G O - 1 結合フラグメントを含む組成物）中の賦形剤は、医薬組成物を緩衝し、かつ／または、その賦形剤を含まない医薬組成物  
50

中の抗体の安定性、凝集及び／または粘度と比較して、医薬組成物の安定性を高め、かつ／または組成物中の各成分（例えば、抗体または抗体フラグメント）の凝集を低下／低減し、かつ／または組成物中の抗体（または抗体フラグメント）の粘度を低下／低減する。

#### 【0108】

特定の実施形態において、本明細書に記載される抗L I N G O - 1抗体組成物（例えば、医薬組成物）（または抗L I N G O - 1抗体のL I N G O - 1結合フラグメントを含む組成物）中の賦形剤は、アルギニンの遊離塩基形態（例えば、L - アルギニン）、アルギニン塩酸塩（例えば、L - アルギニン塩酸塩）、または遊離塩基形態のアルギニン（例えば、L - アルギニン）とアルギニン塩酸塩（例えば、L - アルギニン塩酸塩）との組み合わせなどのアルギニンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、アルギニン塩酸塩（L - アルギニン塩酸塩などのA r g H C l）である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗L I N G O - 1抗体含有組成物（または抗L I N G O - 1抗体のL I N G O - 1結合フラグメントを含む組成物）中の賦形剤は、アルギニン塩酸塩である（アルギニン塩酸塩（A r g H C l）は、遊離塩基形態のアルギニンよりも優れた安定性及び粘度効果を与えるため、A r g H C lであり、アルギニンの遊離塩基形態ではない）。アルギニン（例えば、L - アルギニンなどのアルギニンの遊離塩基形態、またはL - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩、または遊離塩基形態のアルギニンとアルギニン塩酸塩との組み合わせ）は、約50mM～約300mM、約60mM～約250mM、約65mM～約200mM、約70mM～約175mM、約75mM～約170mM、約80mM～約160mMの濃度で組成物中に含有させることができる。特定の実施形態において、アルギニン（例えば、L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩）は、約170mMの濃度で組成物中に存在する。特定の実施形態において、アルギニン（例えば、L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩）は、約165mMの濃度で組成物中に存在する。特定の場合において、アルギニン（例えば、L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩）は、約160mMの濃度で組成物中に存在する。特定の実施形態において、アルギニン（例えば、L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩）は、約155mMの濃度で組成物中に存在する。別の具体的な場合において、アルギニン（例えば、L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩）は、約150mMの濃度で組成物中に含有させることができる。さらに別の具体的な場合において、アルギニン（例えば、L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩）は、約140mMの濃度で組成物中に含有させることができる。さらに別の具体的な場合において、アルギニン（例えば、L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩）は、約130mMの濃度で組成物中に含有させることができる。さらに別の具体的な場合において、アルギニン（例えば、L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩）は、約120mMの濃度で組成物中に含有させることができる。さらに別の具体的な場合において、アルギニン（例えば、L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩）は、約110mMの濃度で組成物中に含有させることができる。さらに別の具体的な場合において、アルギニン（例えば、L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩）は、約90mMの濃度で組成物中に含有させることができる。さらに別の具体的な場合において、アルギニン（例えば、L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩）は、約80mMの濃度で組成物中に含有させることができる。さらに別の具体的な場合において、アルギニン（例えば、L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩）は、約70mMの濃度で組成物中に含有させることができる。

#### 【0109】

特定の実施形態において、本明細書に記載される抗L I N G O - 1抗体組成物（例えば、医薬組成物）中の賦形剤は、ヒスチジンの遊離塩基形態（例えば、L - ヒスチジン）、ヒスチジン塩酸塩（例えば、L - ヒスチジン塩酸塩）、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせなどのヒスチジンである。ヒスチジン（例えば、L - ヒ

10

20

30

40

50

スチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、またはL-ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩の組み合わせ)は、約0.1 mM～約100 mM、約1.0 mM～約80 mM、約5.0 mM～約60 mM、約10 mM～約45 mM、約15 mM～約30 mM、約15 mM～約25 mM、約18 mM～約22 mM、または約20 mMの濃度で組成物中に含有させることができる。特定の実施形態において、ヒスチジン(例えば、ヒスチジンの遊離塩基形態及び/またはヒスチジン塩酸塩の組み合わせ)は、約20 mMの濃度で組成物中に存在する。特定の実施形態において、ヒスチジン(例えば、L-ヒスチジンなどの遊離塩基形態)、ヒスチジン塩酸塩(例えば、L-ヒスチジン塩酸塩)、またはヒスチジンの遊離塩基形態とヒスチジン塩酸塩との組み合わせは、組成物の目標pHを与える比で組成物中に含有させられる。いくつかの実施形態において、組成物の目標pHは、約pH 6.0～pH 7.0(例えば、pH 6.5)である。したがって、組成物が20 mMのヒスチジンを含有すると言う場合、その組成物は、20 mMのヒスチジン(例えば、L-ヒスチジンなどの遊離塩基形態のヒスチジン)、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態の組み合わせを含有し、ヒスチジンの遊離塩基形態とヒスチジン塩酸塩の量は、組み合わせの所望のpH(例えば、pH 6.5)を与えるように変化するものと理解される。  
10

#### 【0110】

特定の実施形態において、本明細書に記載される抗LINGO-1抗体組成物(例えば、医薬組成物)中の賦形剤は、遊離塩基形態のメチオニン(例えば、L-メチオニン)、メチオニン塩酸塩(例えば、メチオニン塩酸塩)、または遊離塩基形態のメチオニンとメチオニン-HC1との組み合わせなどのメチオニンである。いくつかの実施形態において、メチオニンは、メチオニンの遊離塩基形態(例えば、L-メチオニン)である。メチオニン(例えば、メチオニンの遊離塩基形態)は、約0.1 mM～約50 mM、約1.0 mM～約37.5 mM、約5.0 mM～約25 mM、約7.5 mM～約20 mM、約8 mM～約15 mM、約9 mM～約12 mM、または約10 mMの濃度で組成物中に含有させることができる。特定の実施形態において、メチオニン(例えば、L-メチオニンなどのメチオニンの遊離塩基形態)は、約10 mMの濃度で組成物中に存在する。

#### 【0111】

特定の実施形態において、本明細書に記載される抗LINGO-1抗体組成物(例えば、医薬組成物)中の賦形剤は、遊離塩基形態のプロリン(例えば、L-プロリン)、プロリン塩酸塩(例えば、L-プロリン塩酸塩)、または遊離塩基形態のプロリンとプロリン-HC1との組み合わせなどのプロリンである。いくつかの実施形態において、プロリンは、プロリンの遊離塩基形態である。プロリン(例えば、L-プロリンなどのプロリンの遊離塩基形態)は、約50 mM～約300 mM、約100 mM～約200 mM、約125 mM～約175 mM、約150 mM～約165 mM、または約160 mMの濃度で組成物中に含有させることができる。特定の実施形態において、プロリン(例えば、L-プロリンなどのプロリンの遊離塩基形態)は、約160 mMの濃度で組成物中に存在する。

#### 【0112】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗LINGO-1抗体組成物(または抗LINGO-1抗体のLINGO-1結合フラグメントを含む組成物)は、クエン酸塩を含まない。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗LINGO-1抗体組成物(または抗LINGO-1抗体のLINGO-1結合フラグメントを含む組成物)は、グルタミン酸塩を含まない。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗LINGO-1抗体組成物(または抗LINGO-1抗体のLINGO-1結合フラグメントを含む組成物)は、トレハロースを含まない。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗LINGO-1抗体組成物(または抗LINGO-1抗体のLINGO-1結合フラグメントを含む組成物)は、スクロースを含まない。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗LINGO-1抗体組成物(または抗LINGO-1抗体のLINGO-1結合フラグメントを含む組成物)は、塩化カルシウムを含まない。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗LINGO-1抗体組成物(または抗LINGO-1抗体のLINGO-1結合フラグメントを含む組成物)は、リシンを  
40

10

20

30

30

40

50

含まない。

### 【 0 1 1 3 】

抗体製品の製造は複雑なプロセスであり、例えば、原薬とバルク製剤化、濾過、輸送、プール、充填、凍結乾燥、検査、包装、及び保管などのいくつかのステップを含み得る複雑なプロセスである。これらのステップの間に抗体は、例えば、攪拌、温度、光への曝露、及び酸化など、多くの異なる形態のストレスに曝される可能性がある。これらのタイプのストレスは、抗体の変性及び凝集を引き起こす可能性があり、製品の品質を損ない、生産バッチの損失につながる可能性さえある。攪拌は、抗体治療薬が製造プロセスの過程で曝される一般的な物理的ストレスの1つである。攪拌は、例えば、混合、限外濾過／ダイアフィルトレーション、圧送、輸送、及び充填において行われる。攪拌によって誘発されるストレスから抗体組成物を保護するため、組成物はポリソルベートを含むことができる。  
特定の実施形態において、組成物は、約0.01w/v%～約0.5w/v%、約0.01w/v%～約0.1w/v%、約0.01w/v%～約0.09w/v%、約0.02w/v%～約0.08w/v%、約0.03w/v%～約0.07w/v%、約0.04w/v%～約0.07w/v%、約0.04w/v%～約0.06w/v%、または約0.05w/v%の濃度のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約0.01w/v%、約0.02w/v%、約0.03w/v%、約0.04w/v%、約0.05w/v%、約0.06w/v%、約0.07w/v%、約0.08%、約0.09%、または約0.1w/v%の濃度のポリソルベート80を含む。

10

### 【 0 1 1 4 】

いくつかの実施形態において、組成物は、0.03w/v%超のポリソルベート80を含む。例えば、いくつかの実施形態において、組成物は、0.04w/v%のポリソルベート80を含む。特定の実施形態では、組成物は、pH6.5で0.05w/v%の濃度のポリソルベート80を含む。

20

### 【 0 1 1 5 】

特定の実施形態において、抗体組成物は、緩衝剤として酢酸塩を含む。特定の実施形態において、組成物は、約5mM～約50mM、約5mM～約40mM、約5mM～約35mM、約5mM～約30mM、約5mM～約25mM、約10mM～約50mM、約10mM～約40mM、約10mM～約30mM、約10mM～約25mM、約15mM～約40mM、約15mM～約30mM、または約15mM～約25mMの濃度の酢酸塩を含む。特定の実施形態において、組成物は、約5mM～約35mMの濃度の酢酸塩を含む。特定の実施形態において、組成物は、約10mM～約30mMの濃度の酢酸塩を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約5mM、約10mM、約15mM、約20mM、約25mM、約30mM、または約35mMの濃度の酢酸塩を含む。特定の実施形態において、組成物は、約20mMの濃度の酢酸塩を含む。

30

### 【 0 1 1 6 】

特定の実施形態において、抗体組成物は、緩衝剤としてコハク酸塩を含む。特定の実施形態において、組成物は、約5mM～約50mM、約5mM～約40mM、約5mM～約35mM、約5mM～約30mM、約5mM～約25mM、約10mM～約50mM、約10mM～約40mM、約10mM～約30mM、約10mM～約25mM、約15mM～約40mM、約15mM～約30mM、または約15mM～約25mMの濃度のコハク酸塩を含む。特定の実施形態において、組成物は、約5mM～約35mMの濃度のコハク酸塩を含む。特定の実施形態において、組成物は、約10mM～約30mMの濃度のコハク酸塩を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約5mM、約10mM、約15mM、約20mM、約25mM、約30mM、または約35mMの濃度のコハク酸塩を含む。特定の実施形態において、組成物は、約20mMの濃度のコハク酸塩を含む。

40

### 【 0 1 1 7 】

抗LINGO-1抗体組成物のpHは、約5.8～約7.2とすることができます。特定の場合において、抗体組成物のpHは、約6.0～約7.0とすることができます。特定の場

50

合において、抗体組成物の pH は、約 6 . 0、約 6 . 1、約 6 . 2、約 6 . 3、約 6 . 4、約 6 . 5、約 6 . 5、約 6 . 7、約 6 . 8、約 6 . 9、または約 7 . 0 である。特定の実施形態では、抗体組成物の pH は約 6 . 5 である。

### 【 0 1 1 8 】

特定の例において、抗 L I N G O - 1 抗体組成物は、アルギニン（例えば、L - アルギニンなどのアルギニンの遊離塩基形態、または L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩、または遊離塩基形態のアルギニンとアルギニン塩酸塩との組み合わせ）を含む。他の例において、抗 L I N G O - 1 抗体組成物は、アルギニン（例えば、L - アルギニンなどの遊離塩基形態のアルギニン、または L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩、またはアルギニンの遊離塩基形態とアルギニン塩酸塩との組み合わせ）、及びヒスチジン（例えば、L - ヒスチジンなどの遊離塩基形態のヒスチジン、または L - ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、またはヒスチジンの遊離塩基形態とヒスチジン塩酸塩との組み合わせ）を含む。他の例では、抗 L I N G O - 1 抗体組成物は、アルギニン（例えば、L - アルギニンなどのアルギニン塩酸塩、または遊離塩基形態のアルギニンとアルギニン塩酸塩との組み合わせ）、ヒスチジン（L - ヒスチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、または L - ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせとして）、及びメチオニン（例えば、L - メチオニンなどのメチオニンの遊離塩基形態、または L - メチオニン塩酸塩などのメチオニン塩酸塩、または遊離塩基形態のメチオニンとメチオニン塩酸塩との組み合わせ）、及びポリソルベート 80 を含む。他の例では、抗 L I N G O - 1 抗体組成物は、アルギニン（例えば、L - アルギニンなどのアルギニンの遊離塩基形態、または L - アルギニン塩酸塩などのアルギニン塩酸塩、または遊離塩基形態のアルギニンとアルギニン塩酸塩との組み合わせとして）、ヒスチジン（例えば、L - ヒスチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、または L - ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせとして）、及びプロリン（例えば、L - プロリンなどのプロリンの遊離塩基形態、または L - プロリン塩酸塩などのプロリン塩酸塩、または遊離塩基形態のプロリンとプロリン塩酸塩との組み合わせとして）、及びポリソルベート 80 を含む。  
10  
20

### 【 0 1 1 9 】

特定の実施形態において、抗 L I N G O - 1 抗体組成物は、アルギニン塩酸塩（例えば、約 160 mM の例えば L - アルギニン塩酸塩として）、ヒスチジン（例えば、約 20 mM の、L - ヒスチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、または L - ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせとして）、メチオニン（例えば、約 10 mM の、L - メチオニンなどのメチオニンの遊離塩基形態、または L - メチオニン塩酸塩などのメチオニン塩酸塩、または遊離塩基形態のメチオニンとメチオニン塩酸塩との組み合わせとして）及びポリソルベート 80（例えば、約 0 . 05 w / v %）を含み、約 6 . 0 ~ 約 6 . 8 の pH（例えば、約 6 . 5 の pH）を有する。いくつかの実施形態において、抗 L I N G O - 1 抗体組成物は、アルギニン塩酸塩（例えば、約 80 mM の例えば L - アルギニン塩酸塩として）、ヒスチジン（例えば、約 20 mM の、L - ヒスチジンなどのヒスチジンの遊離塩基形態、または L - ヒスチジン塩酸塩などのヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせとして）、プロリン（例えば、160 mM の、L - プロリンなどのプロリンの遊離塩基形態、または L - プロリン塩酸塩などのプロリン塩酸塩、または遊離塩基形態のプロリンとプロリン塩酸塩との組み合わせとして）及びポリソルベート（例えば、約 0 . 05 w / v %）を含み、約 6 . 0 ~ 約 6 . 8 の pH（例えば、約 6 . 5 の pH）を有する。いくつかの実施形態において、抗 L I N G O - 1 抗体は、約 50 mg / mL ~ 約 300 mg / mL の濃度で存在する。1つの場合において、抗ヒト L I N G O - 1 アゴニスト抗体は、約 175 mg / mL の濃度で存在する。1つの場合において、抗ヒト L I N G O - 1 アゴニスト抗体は、約 200 mg / mL の濃度で存在する。別の場合において、抗ヒト L I N G O - 1 アゴニスト抗体は、約 220 mg / mL の濃度で存在する。  
30  
40  
50

## 【0120】

## 抗体の製造方法

組換え発現ベクターを調製し、宿主細胞にトランスフェクトし、形質転換体について選択し、宿主細胞を培養し、抗体を回収するためには、標準的な分子生物学の方法が用いられる。

## 【0121】

抗L I N G O - 1 抗体またはL I N G O - 1 結合フラグメントは、細菌または真核細胞内で產生させることができる。例えばF a bなどの特定の抗体を、例えばE . c o l i細胞などの細菌細胞内で產生させることができる。抗体はまた、形質転換させた細胞株などの真核細胞（例えば、C H O、2 9 3 E、C O S）内で產生させることもできる。さらに、抗体（例えば、s c F v）は、ピキア（例えば、P o w e r s e t a l . , J . I m m u n o l M e t h o d s . 2 5 1 : 1 2 3 - 3 5 ( 2 0 0 1 ) を参照）、ハンゼヌラ、またはサッカロマイセスなどの酵母細胞内で発現させることもできる。目的の抗体を產生させるには、抗体をコードするポリヌクレオチドを構築し、発現ベクターに導入した後、適当な宿主細胞内で発現させる。本明細書に記載される抗L I N G O - 1 抗体のV H 及び／またはV L、H C 及び／またはL Cを含む抗L I N G O - 1 抗体をコードするポリヌクレオチドは、当業者には容易に想到されよう。組換え発現ベクターを調製し、宿主細胞にトランスフェクトし、形質転換体について選択し、宿主細胞を培養し、抗体を回収するためには、標準的な分子生物学の方法が用いられる。

10

20

30

40

50

## 【0122】

抗L I N G O - 1 抗体またはL I N G O - 1 結合フラグメントを細菌細胞（例えば、E . c o l i）内で発現させようとする場合には、発現ベクターは、細菌細胞内のベクターの増幅を可能とする特性を有する必要がある。さらに、J M 1 0 9、D H 5 、H B 1 0 1、またはX L 1 - B l u eなどのE . c o l iが宿主として用いられる場合、ベクターは、E . c o l i内での効率的な発現を可能とする、例えばl a c Zプロモーター（W a r d e t a l . , N a t u r e , 3 4 1 : 5 4 4 - 5 4 6 ( 1 9 8 9 ) ）、a r a B プロモーター（B e t t e r e t a l . , S c i e n c e , 2 4 0 : 1 0 4 1 - 1 0 4 3 ( 1 9 8 8 ) ）、またはT 7プロモーターなどのプロモーターを有する必要がある。かかるベクターの例としては、例えばM 1 3シリーズのベクター、p U Cシリーズのベクター、p B R 3 2 2、p B l u e s c r i p t、p C R - S c r i p t、p G E X - 5 X - 1 ( P h a r m a c i a )、「Q I A e x p r e s s s y s t e m」( Q I A G E N )、p E G F P、及びp E T（この発現ベクターが使用される場合、宿主はT 7 RNAポリメラーゼを発現するB L 2 1であることが好ましい）が挙げられる。発現ベクターは、抗体分泌のためのシグナル配列を含むことができる。E . c o l iのペリプラズム内に產生させるには、p e l Bシグナル配列（L e i e t a l . , J . B a c t e r i o l . , 1 6 9 : 4 3 7 9 ( 1 9 8 7 ) ）を抗体分泌用のシグナル配列として使用することができる。細菌での発現を行うには、塩化カルシウム法またはエレクトロポレーション法を用いて細菌細胞内に発現ベクターを導入することができる。

## 【0123】

抗体を、C H O細胞、C O S細胞、及びN I H 3 T 3細胞などの動物細胞内で発現させようとする場合には、発現ベクターは、例えばS V 4 0プロモーター（M u l l i g a n e t a l . , N a t u r e , 2 7 7 : 1 0 8 ( 1 9 7 9 ) ）、M M L V - L T Rプロモーター、E F 1 プロモーター（M i z u s h i m a e t a l . , N u c l e i c A c i d s R e s . , 1 8 : 5 3 2 2 ( 1 9 9 0 ) ）、またはC M Vプロモーターなどのこれらの細胞内での発現に必要なプロモーターを含む。免疫グロブリンまたはそのドメインをコードする核酸配列に加えて、組換え発現ベクターは、例えば、宿主細胞内のベクターの複製を調節する配列（例えば、複製起点）及び選択マーカー遺伝子などのさらなる配列を有することができる。選択マーカー遺伝子は、ベクターが導入された宿主細胞の選択を容易にする（例えば米国特許第4 , 3 9 9 , 2 1 6号、同第4 , 6 3 4 , 6 6 5号、及び同第5 , 1 7 9 , 0 1 7号を参照）。例えば通常、選択マーカー遺伝子は、ベクタ

ーが導入された宿主細胞に薬剤（G 4 1 8、ハイグロマイシン、またはメトトレキサートなど）に対する耐性を付与する。選択マーカーを有するベクターの例としては、p M A M、p D R 2、p B K - R S V、p B K - C M V、p O P R S V、及びp O P 1 3 が挙げられる。

#### 【 0 1 2 4 】

一実施形態において、抗体は哺乳動物細胞で產生される。抗体発現のための例示的な哺乳動物宿主細胞としては、チャイニーズハムスター卵巣（C H O 細胞）（例えば、K a u f m a n a n d S h a r p ( 1 9 8 2 ) M o l . B i o l . 1 5 9 : 6 0 1 - 6 2 1 に記載されるD H F R 選択マーカーとともに使用される、U r l a u b a n d C h a s i n ( 1 9 8 0 ) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 7 7 : 4 2 1 6 - 4 2 2 0 に記載のd h f r - C H O 細胞を含む）、ヒト胎児腎細胞2 9 3（例えば、2 9 3、2 9 3 E、2 9 3 T）、C O S 細胞、N I H 3 T 3 細胞、リンパ細胞株、例えば、N S 0 骨髄腫細胞及びS P 2 細胞、ならびにトランスジェニック動物、例えばトランスジェニック哺乳動物由来の細胞が挙げられる。例えば、細胞は、乳腺上皮細胞であってよい。特定の実施形態において、哺乳動物細胞は、C H O - D G 4 4 I 細胞である。別の例において、哺乳動物細胞は、C H O - K 1 細胞である。

#### 【 0 1 2 5 】

抗体発現の例示的なシステムでは、抗L I N G O - 1 抗体（例えば、L i 8 1）の抗体重鎖及び抗体軽鎖の両方をコードする組換え発現ベクターを、リン酸カルシウムを用いたトランスフェクションによってd h f r - C H O 細胞内に導入する。組換え発現ベクター内において、抗体の重鎖及び軽鎖の遺伝子はそれぞれ、エンハンサー／プロモーター調節エレメント（例えば、C M V エンハンサー／A d M L P プロモーター調節エレメントまたはS V 4 0 エンハンサー／A d M L P プロモーター調節エレメントなどの、S V 4 0、C M V、アデノウイルスなどに由来するもの）と機能的に連結され、各遺伝子の高レベルの転写を誘導する。組換え発現ベクターはD H F R 遺伝子も含んでおり、メトトレキサートによる選択／増幅を用いてベクターがトランスフェクトされたC H O 細胞を選択することができる。選択された形質転換宿主細胞を培養することで抗体重鎖及び軽鎖を発現させることができ、抗体が培地から回収される。

#### 【 0 1 2 6 】

抗体は、トランスジェニック動物によって產生されてもよい。例えば、米国特許第5 , 8 4 9 , 9 9 2 号は、トランスジェニック哺乳動物の乳腺で抗体を発現させる方法を記載している。乳汁特異的プロモーターと目的の抗体及び分泌用のシグナル配列をコードした核酸とを含む導入遺伝子が構築される。このようなトランスジェニック哺乳動物の雌によって作られる乳汁中には目的の抗体が分泌される。抗体は、乳汁から精製してもよいし、または用途によっては直接使用することもできる。本明細書に記載される核酸のうちの1つ以上を含む動物も提供される。

#### 【 0 1 2 7 】

本開示の抗体は、宿主細胞の内部または外部（培地など）から単離することができ、実質的に純粋で均質な抗体として精製することができる。抗体精製に一般的に使用される単離及び精製の方法を抗体の単離及び精製に用いることができ、任意の特定の方法に限定されない。抗体は、例えばカラムクロマトグラフィー、濾過、限外濾過、塩析、溶媒沈殿、溶媒抽出、蒸留、免疫沈降、S D S ポリアクリルアミドゲル電気泳動、等電点電気泳動、透析、及び再結晶化を適宜選択して組み合わせることによって単離及び精製することができる。クロマトグラフィーとしては、例えば親和性クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、ゲル濾過、逆相クロマトグラフィー、及び吸着クロマトグラフィーが挙げられる（Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1 9 9 6）。クロマトグラフィーは、H P L C 及びF P L C などの液相クロマトグ

10

20

30

40

50

ラフィーを使用して行うことができる。親和性クロマトグラフィーに使用されるカラムとしては、プロテインAカラム及びプロテインGカラムが挙げられる。プロテインAカラムを使用するカラムの例としては、Hyper D、POROS、及びセファロースFF(GE Healthcare Biosciences)が挙げられる。本開示には、これらの精製方法を使用して高度に精製されたポリペプチドも含まれる。

#### 【0128】

##### 治療方法

本明細書に記載される抗LINGO-1抗体組成物(例えば、Li81)は、治療を要する対象(例えば、ヒト対象)のCNS脱髓疾患の予防的及び治療的処置に使用することができる。

10

#### 【0129】

上記に述べた抗LINGO-1抗体(例えば、Li81)またはそのLINGO-1結合フラグメントは、対象、例えばヒト対象に、異なる用量で投与することができる。抗LINGO-1抗体(例えば、Li81)またはそのLINGO-1結合フラグメントは、一定用量として(すなわち、患者の体重とは無関係の)、またはmg/kg用量(すなわち、対象の体重に基づいて変わる用量)で投与することができる。本明細書で使用される単位剤形または「一定用量」とは、治療される対象に対する単位用量として適した物理的に個別の単位を指し、各単位は、必要とされる薬学的担体との関連において、また場合により他の薬剤との関連において所望の治療効果をもたらすように計算された、既定量の活性化合物を含む。単回または複数回用量を投与することができる。治療は数日、数週間、数ヶ月、さらには数年間、継続することができる。

20

#### 【0130】

一実施形態において、本明細書に記載の適応症を治療するための抗LINGO-1抗体(例えば、Li81)またはそのLINGO-1結合フラグメントの投与量は、750mgの一定用量である。

30

#### 【0131】

上記の一定用量は、それぞれ、毎日、毎週、2週間ごと、4週間ごと、6週間ごと、8週間ごと、月1回、週2回、週1回、または1日1回、必要に応じて、少なくとも2回用量、3回用量、4回用量、5回用量、6回用量、7回用量、8回用量、9回用量、10回用量、12回用量、14回用量、16回用量、18回用量、20回用量、22回用量、24回用量以上を包含する期間にわたって投与することができる。いくつかの実施形態では、750mgの一定用量を4週間に1回、非経口的に投与する。

40

#### 【0132】

特定の実施形態では、750mgの一定用量の抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントを、医療従事者により対象に有益であると判断された期間にわたり、4週間ごとにヒト対象に投与する。いくつかの場合では、750mgの一定用量の抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントを、4週間ごとにヒト対象に投与する。いくつかの実施形態では、対象に、750mgの一定用量の抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントの少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、または少なくとも10回用量を投与する。いくつかの実施形態では、対象に、750mgの抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントの一定用量の4回、5回、6回、7回、8回、9回、または10回用量を投与する。いくつかの場合では、対象に、50mgの抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメント一定用量の2~24回、2~20回、2~18回、2~16回、2~14回、2~12回、2~10回、または2~8回用量を投与する。

#### 【0133】

医薬組成物は、「治療有効量」の本明細書に記載の薬剤を含むことができる。かかる有効量は、投与される薬剤の効果に基づいて、または複数の薬剤が使用される場合には各薬剤の複合効果に基づいて決定することができる。薬剤の治療有効量は、個人の病状、年齢、

50

性別、及び体重、ならびに個人に所望の応答を誘発する化合物の能力などの要因によって異なり得る。治療有効量は、組成物の毒性または有害な作用を治療上有益な作用が上回る量でもある。一実施形態では、抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントの治療有効量は、4週間に1回、750 mg の投与である。

#### 【 0 1 3 4 】

抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントの投与経路及び／または投与方法は、個々の対象に合わせて調整することができる。多くの用途において、投与経路は、皮下投与 (S C) 、静脈内注射もしくは注入 (I V) 、腹腔内投与 (I P) 、または筋肉内注射のうちの1つである。一実施形態では、投与経路は皮下である。一実施形態では、投与経路は静脈内である。

10

#### 【 0 1 3 5 】

本明細書に記載される高濃度抗 L I N G O - 1 抗体組成物は直接投与してもよく、または投与に先立って（例えば、生理食塩水中に）希釈してもよい点に留意されたい。例えば、750 mg の用量の抗 L I N G O - 1 抗体が静脈内投与され、高濃度抗 L I N G O - 1 抗体組成物が 200 mg / ml の抗 L I N G O - 1 抗体（例えば、本明細書に記載される L i 8 1 ）を含む場合、3.75 ml の 200 mg / ml 溶液を 100 ml の生理食塩水（例えば、0.9 w / v % NaCl ）のバッグに単純に加えればよく、その容量（すなわち、103.75 ml の容量）を静脈内投与すればよい。

#### 【 0 1 3 6 】

750 mg の用量の抗 L I N G O - 1 抗体を、未希釈の高濃度抗 L I N G O - 1 抗体組成物と共に（例えば、皮下に）投与する場合、全用量を、全用量が与えられるような複数の注射に分割することができる点にも留意されたい。例えば、特に患者によって自己投与される皮下注射の場合、注射部位の痛みを最小限に抑えるために、注射量を 1.5 ml 未満とすることが望ましい場合がある。抗 L I N G O - 1 抗体の全用量が 750 mg であり、高濃度抗 L I N G O - 1 抗体組成物が 200 mg / ml の抗 L I N G O - 1 抗体を含む場合、全用量を 3 つの注射部位に、各部位に 1.25 ml ずつ投与することができる（すなわち、各注射部位に 250 mg の抗 L I N G O - 1 抗体を投与する）。無論、実施形態によっては、患者が単一の注射部位で 1.875 ml の容量に耐えることができる場合、750 mg の全用量を、200 mg / ml の抗 L I N G O - 1 抗体組成物の 2 回の 1.875 ml の注射を 2 つの異なる注射部位に行うことで与えることができる。

20

#### 【 0 1 3 7 】

抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントを単独で、または非 L I N G O - 1 抗体剤（複数可）（例えば、ナタリズマブまたはインターフェロン 1 などの免疫調節剤）と組み合わせて含む医薬組成物を、医療装置で投与することができる。この装置は、緊急事態において、例えば訓練されていない対象または現場の救急要員によって使用され、医療施設及び他の医療機器に移動することができるよう、携帯性、室温保管性、及び使用の容易性などの特長を備えた設計とすることができる。この装置は、例えば、抗 L I N G O - 1 抗体またはその L I N G O - 1 結合フラグメントを含む医薬製剤を保管するための 1 つ以上のハウジングを含んでもよく、1 以上の単位用量の遮断薬を投与するように構成することもできる。

30

#### 【 0 1 3 8 】

例えば、医薬組成物は、米国特許第 5,399,163 号、同第 5,383,851 号、同第 5,312,335 号、同第 5,064,413 号、同第 4,941,880 号、同第 4,790,824 号、または同第 4,596,556 号に開示される装置などの無針皮下注射装置によって投与することができる。周知のインプラント及びモジュールの例としては、制御された速度で医薬を分注するための植込み型微量注入ポンプを開示する米国特許第 4,487,603 号、皮膚を介して医薬を投与するための治療装置を開示する米国特許第 4,486,194 号、正確な注入速度で医薬を投与するための医薬注入ポンプを開示する米国特許第 4,447,233 号、連続的な薬物投与のための可変流量植込み型注入装置を開示する米国特許第 4,447,224 号、マルチチャンバー区画を有する

40

50

浸透圧薬物投与システムを開示する米国特許第4,439,196号、及び浸透圧薬物送達システムを開示する米国特許第4,475,196号が挙げられる。他の多くの装置、インプラント、送達システム、及びモジュールも知られている。

#### 【0139】

一実施形態では、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントは、注射器でヒト対象に投与される。別の実施形態では、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントは、皮下投与用のポンプを用いてヒト対象に投与される。一実施形態では、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントは、オートインジェクターによりヒト対象に投与される。一実施形態では、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントは、皮下大容量インジェクターによりヒト対象に投与される。10

#### 【0140】

本開示はまた、上記に述べたような抗LINGO-1抗体（例えば、Li81）またはそのLINGO-1結合フラグメントを含む医薬組成物の無菌製剤を含む注射器を提供する。本明細書で使用される「注射器」という用語には、ポンプ、注射器、及び所定量の組成物を対象に投与することができるインジェクター（例えば、オートインジェクター、皮下大容量インジェクター）が集合的に含まれる。注射器は、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントの皮下投与に適合したものとすることができます。いくつかの場合では、注射器またはポンプは、一定用量（複数可）（例えば、750mg）の抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントを投与する。20

#### 【0141】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、上記に述べたような抗LINGO-1抗体（例えば、Li81）またはそのLINGO-1結合フラグメントを含む医薬組成物の無菌製剤を含む少なくとも2つの注射器（例えば、皮下投与に適合されたもの）を含むキットを提供し、少なくとも2つの注射器に含まれる抗LINGO-1抗体（またはそのLINGO-1結合フラグメント）の全用量は、750mgの抗LINGO-1などの一定用量である。組成物が200mg/mlの抗LINGO-1抗体を含むようないくつかの実施形態では、キットは、それぞれが1.25mlの容量の組成物を含む3つの注射器を提供する。組成物が200mg/mlの抗LINGO-1抗体を含むようないくつかの実施形態では、キットは、それぞれが1.875mlの容量の組成物を含む2つの注射器を提供する。30

#### 【0142】

いくつかの実施形態において、キットは、以下に記載される免疫調節剤の1つなどの免疫調節剤、例えば、適切な用量の免疫調節剤を含む注射器または経口摂取可能な製剤をさらに含む。キットは、例えば、抗LINGO-1抗体を含む組成物を投与するための使用説明書、及び必要に応じて、免疫調節剤を投与するための使用説明書をさらに含むことができる。

#### 【0143】

##### 免疫調節剤

いくつかの免疫調節剤が、患者の多発性硬化症の経過を改善するために現在、使用されており、抗LINGO-1抗体またはそのLINGO-1結合フラグメントを含む組成物と共に投与することができる。かかる薬剤としては、これらに限定されるものではないが、IFN-1分子；グルタミン酸、リシン、アラニン及びチロシンのポリマー、例えばグラチラマー；-4インテグリンに対する抗体またはそのフラグメント、例えば、ナタリズマブ；アントラセンジオン分子、例えば、ミトキサントロン；フィンゴリモド、例えば、FTY720；フマル酸エステル、例えば、フマル酸ジメチル、フマル酸ジロキシメル、またはフマル酸モノメチル、例えば、経口フマル酸エステル、例えば、フマル酸ジメチル、フマル酸ジロキシメル、またはフマル酸モノメチル；T細胞のIL-2受容体のサブユニット(CD25)に対する抗体、例えばダクリズマブ；CD52に対する抗体、例えばアレムツズマブ；ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼの阻害剤、例えばテリフルノミ40

ド； C D 2 0 に対する抗体、例えばオクレリズマブ；及びコルチコステロイドが挙げられる。本明細書に開示される修復剤を、これらの任意の剤と併用することができる。

#### 【 0 1 4 4 】

例示的な免疫調節剤について、以下にさらに詳細に記載する。

#### 【 0 1 4 5 】

##### I F N 剤（インターフェロン）

M S の既知の療法の 1 つとして、インターフェロン による治療が挙げられる。インターフェロン（I F N ）は、ウイルス、細菌、寄生虫及び腫瘍細胞などの異物による攻撃に応答して、ほとんどの動物の免疫系の細胞によって產生される天然タンパク質である。10インターフェロンはサイトカインとして知られる糖タンパク質の大きなクラスに属する。インターフェロン は 1 6 5 個のアミノ酸を有する。インターフェロン 及び は、T 細胞及びB 細胞、マクロファージ、線維芽細胞、内皮細胞、骨芽細胞などを含む多くの細胞タイプによって產生され、マクロファージ及びN K 細胞の両方を刺激する。インターフェロン は、免疫及び炎症反応の調節に関与している。インターフェロン は活性化 T 細胞及び T h 1 細胞によって產生される。

#### 【 0 1 4 6 】

現在、いくつかの異なる種類のインターフェロンがヒトでの使用に承認されている。インターフェロン（インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、及びインターフェロンアルファコン - 1 型を含む）は、C 型肝炎の治療薬として米国食品医薬品局（F D A ）により承認されている。現在、F D A により承認されている 2 つのインターフェロン のタイプがある。インターフェロン 1 a（A v o n e x（登録商標））は、ヒトに天然に見出されるインターフェロン と同じものであり、インターフェロン 1 b（B e t a s e r o n（登録商標））は、1 7 位のシステイン残基の代わりにセリン残基を有する点を含め、ヒトに天然に見出されるインターフェロン 1 a と特定の点で異なっている。20インターフェロン の他の用途には、A I D S 、皮膚 T 細胞リンパ腫、急性 C 型肝炎（非 A 、非 B ）、カポジ肉腫、悪性黒色腫、有毛細胞白血病、及び転移性腎細胞癌の治療が含まれる。

#### 【 0 1 4 7 】

I F N 剤は、全身性投与（例えば、経口、非経口、皮下、静脈内、直腸内、筋肉内、硝子体内、腹腔内、鼻腔内、経皮、または吸入もしくは腔内投与）を含む、当該技術分野では周知の任意の方法によって対象に投与することができる。一般的には、I F N 剤は、皮下または筋肉内投与される。30

#### 【 0 1 4 8 】

I F N 剤を使用して、本明細書に記載の方法を用いて「レスポンダー」と判定された対象を治療することができる。一実施形態では、I F N 剤は、単独療法として（すなわち、単一の「疾患改善療法」として）使用されるが、治療レジメンは、抗うつ剤、鎮痛剤、抗振戦剤などの「症状管理療法」の使用をさらに含み得る。一実施形態では、I F N 剤は、I F N - 1 A 剤（例えば、A v o n e x（登録商標）、R e b i f（登録商標））である。別の実施形態では、I N F 剤は、I N F - 1 B 剤（例えば、B e t a s e r o n（登録商標）、B e t a f e r o n（登録商標）、E x t a v i a（登録商標））である。40

#### 【 0 1 4 9 】

A v o n e x（登録商標）（インターフェロン - 1 a ）は、身体障害の蓄積を遅らせ、かつ臨床的悪化の頻度を低下させるために、本明細書に記載の方法を用いてレスポンダーと判定された再発型 M S の患者の治療に適応される。A v o n e x（登録商標）（インターフェロン - 1 a ）は、およそ 2 2 , 5 0 0 ダルトンの予測分子量を有するアミノ酸 1 6 6 個からなる糖タンパク質である。A v o n e x（登録商標）は、ヒトイインターフェロン 遺伝子が導入された遺伝子操作されたチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた組換えD N A 技術によって產生される。A v o n e x（登録商標）のアミノ酸配列は、天然のヒトイインターフェロン のものと同一である。A v o n e x（登録商標）（インターフェ50

ロン - 1 a ) の推奨投与量は、 3 0 m c g の週 1 回筋肉内注射である。 Avone x (登録商標) は、 3 0 m c g の凍結乾燥粉末バイアルまたは 3 0 m c g のプレフィルド注射器として市販されている。

#### 【 0 1 5 0 】

インターフェロン 1 a ( Avone x ( 登録商標 ) ) は、ヒトに天然に見出されるインターフェロン ( AVONE X ( 登録商標 ) ) 、すなわち、インターフェロン 1 a ( Sw i s s P r o t 登録番号 P 0 1 5 7 4 及び g i : 5 0 5 9 3 0 1 6 ) ) と同一である。インターフェロン の配列は以下の通りである：

M T N K C L L Q I A L L L C F S T T A L S M S Y N L L G F L Q R S S N F Q C Q K  
L L W Q L N G R L E Y C L K D R M N F D I P E E I K Q L Q Q F Q K E D A A L T  
I Y E M L Q N I F A I F R Q D S S S T G W N E T I V E N L L A N V Y H Q I N H  
L K T V L E E K L E K E D F T R G K L M S S L H L K R Y Y G R I L H Y L K A K E  
Y S H C A W T I V R V E I L R N F Y F I N R L T G Y L R N ( 配列番号 9 0 ) 。

10

#### 【 0 1 5 1 】

Avone x ( 登録商標 ) を製造する方法は、当該技術分野では周知のものである。

#### 【 0 1 5 2 】

本明細書に記載される方法を用いて特定されたレスポンダーの治療により、さらに、 AV ONE X ( 登録商標 ) と実質的に同様の生物学的活性を有する組成物 ( 例えば、 I FN 1 a 分子 ) は、同じ要領で投与された場合、 AVONE X ( 登録商標 ) による治療と同様の効果的な治療を可能にするものと考えられる。かかる他の組成物としては、例えば、実質的に同様の生物学的活性を有する他のインターフェロンならびにそのフラグメント、アナログ、ホモログ、誘導体及び天然の変異体が挙げられる。一実施形態では、 I NF 剤は、 1 つ以上の薬物動態学的特性を高めるように修飾される。例えば、 I NF 剤は、ペグ化部分を含むようなインターフェロン 1 a の修飾形態であってもよい。ペグ化形態のインターフェロン 1 a は、例えば、 Baker , D . P . et al . ( 2 0 0 6 ) Bi o c o n j u g C h e m 1 7 ( 1 ) : 1 7 9 - 8 8 ; Arduini , R M . et al . ( 2 0 0 4 ) Protein Expr Purif 3 4 ( 2 ) : 2 2 9 - 4 2 ; Pepinsky , R . B . et al . ( 2 0 0 1 ) J . Pharmacol . Ex p . Ther . 2 9 7 ( 3 ) : 1 0 5 9 - 6 6 ; Baker , D . P . et al . ( 2 0 1 0 ) J Interferon Cytokine Res 3 0 ( 1 0 ) : 7 7 7 ~ 8 5 ( これら文献はいずれも、その全容を参照により本明細書に援用するものであり、 PEG 部分、例えば、 2 0 k D a の m P E G - O - 2 - メチルプロピオンアルデヒド部分を含むようにその N 末端 アミノ酸が修飾されたヒトインターフェロン 1 a について記載している ) に記載されている。 I FN 1 a のペグ化形態は、例えば、注射可能な投与経路により ( 例えば、皮下に ) 投与することができる。

20

#### 【 0 1 5 3 】

Re b i f ( 登録商標 ) もインターフェロン - 1 a 剤であるが、 Betaseron ( 登録商標 ) 、 Betaferon ( 登録商標 ) 、及び Extavia ( 登録商標 ) は、インターフェロン - 1 b 剤である。 Re b i f ( 登録商標 ) 及び Betaseron ( 登録商標 ) はいずれも、皮下注射による投与用に製剤化されている。

30

#### 【 0 1 5 4 】

投与する I FN 剤の用量は当業者が決定することができ、使用される特定のインターフェロン 剤に基づいて投与するための臨床的に許容される量を含む。例えば、 AVONE X ( 登録商標 ) は、通常、週 1 回 3 0 マイクログラムを筋肉内注射により投与する。他の形態のインターフェロン 1 a 、具体的には REBIF ( 登録商標 ) は、例えば、皮下注射によって 2 2 マイクログラムを週 3 回または 4 4 マイクログラムを週 1 回投与する。インターフェロン - 1 A は、例えば、筋肉内に 1 0 ~ 5 0  $\mu$  g の量を投与することができる。例えば、 AVONE X ( 登録商標 ) は、 5 ~ 1 0 日毎、例えば、週 1 回投与することができ、 Re b i f ( 登録商標 ) は、週 3 回投与することができる。

#### 【 0 1 5 5 】

40

50

抗VLA4抗体（例えば、ナタリズマブ（Tysabri（登録商標））

抗VLA4抗体（例えば、ナタリズマブ）は、血液から中枢神経系への白血球の遊走を阻害する。これらの抗体は、活性化T細胞及び他の単核白血球の表面上のVLA-4（VLA-1とも呼ばれる）に結合する。これらの抗体は、T細胞と内皮細胞との接着を破壊することにより、実質組織中へ内皮を通過する単核白血球の遊走を阻止することができる。その結果、炎症誘発性サイトカインのレベルも低減され得る。ナタリズマブは、再発寛解型の多発性硬化症及び再発性二次性進行型の多発性硬化症を有する患者において、脳病変の数及び臨床的再発及び障害の蓄積を低減することができる。

#### 【0156】

ナタリズマブ及び関連するVLA-4結合抗体は、例えば、米国特許第5,840,299号に記載されている。モノクローナル抗体21.6及びHP1/2は、VLA-4に結合する例示的なマウスモノクローナル抗体である。ナタリズマブは、マウスモノクローナル抗体21.6のヒト化型である（例えば、米国特許第5,840,299号を参照）。HP1/2のヒト化型についても記載されている（例えば、米国特許第6,602,503号を参照）。HP2/1、HP2/4、L25及びP4C2などのいくつかのさらなるVLA-4結合モノクローナル抗体について、例えば、米国特許第6,602,503号；Sanchez-Madrid et al. (1986) Eur. J. Immunol. 16:1343-1349；Hemler et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:11478-11485；Isssekutz et al. (1991) J. Immunol. 147:109 (TA-2 mab)；Pulido et al. (1991) J. Biol. Chem. 266:10241-10245；及び米国特許第5,888,507号に記載されている。前述の刊行物の内容（抗体組成物、用量、投与方法及び製造方法を含む）は、その全容を参照により本明細書に援用する。

#### 【0157】

フマル酸ジメチル（Tecfidera（登録商標））

フマル酸ジメチル（DMF）（Tecfidera（登録商標））は、フマル酸エステルである。DMFは、白血球の血液脳関門の通過を減少させ、抗酸化経路の活性化、特にNrfl-2経路の活性化によって神経保護効果を示すものと考えられている（Lee et al. (2008) Int. MS Journal 15:12-18）。BG-12（登録商標）がCNSに対する炎症性細胞の活性及び影響を減少させ、CNS細胞に直接的な細胞保護応答を誘導する可能性があることを示唆する研究もある。これらの効果は、MSの病態生理学に一定の役割を果たす毒性の炎症性及び酸化的ストレスを軽減するCNS細胞の能力を高めることができる。

#### 【0158】

酢酸グラチラマー（Copaxone（登録商標））

Copaxone（登録商標）（酢酸グラチラマー）は、4つの天然に存在するアミノ酸、具体的にはL-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン、及びL-リシンの合成ペプチドの酢酸塩からなる（Bornstein et al. (1987) N. Engl. J. Med. 317:408-414）。Copaxone（登録商標）は、ミエリン塩基性タンパク質と構造的類似性を示し、Tヘルパー細胞1型応答をTヘルパー細胞2型応答にシフトさせることによって免疫モジュレーターとして機能すると考えられている（Duda et al. (2000) J. Clin. Invest. 105:967-976；Nicholas et al. (2011) Drug Design, Development, and Therapy 5:255-274）。

#### 【0159】

ミトキサントロン（Novantrone（登録商標））、アントラセンジオン分子

ミトキサントロンは、アントラセンジオン分子（1,4-ジヒドロキシ-5,8-ビス[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチルアミノ]-アントラセン-9,10-ジオン）であり、DNA合成及び細胞修復を阻害するII型トポイソメラーゼ阻害剤である。ミトキサントロンは、がん及びMSの治療に使用されている。ミトキサントロンは、二次性

10

20

30

40

50

進行型MS、進行性再発型MS、及び進行型再発寛解型MSを含むいくつかの進行型MSの形態の治療に使用されている。

#### 【0160】

例えば、ミトキサントロンは、二次性進行型MSの進行を遅らせ、再発寛解型MS及び進行性再発型MSにおける再発間の時間を延ばすのに有効である(Fox E (2006) Clin Ther 28 (4) : 461 - 74)。

#### 【0161】

フィンゴリモド(Gilenya(登録商標))；スフィンゴシン1-リン酸受容体モジュレーター)

フィンゴリモドは、MSの治療に承認されている免疫調節薬である。フィンゴリモドは、再発寛解型多発性硬化症の再発率は半分以下に低下させるが、重篤な有害作用を示す場合がある。フィンゴリモドは、スフィンゴシン1-リン酸受容体モジュレーターであり、リンパ節内のリンパ球を隔離し、リンパ球が中枢神経系に移動してMSの自己免疫反応を生じることを防ぐ。

#### 【0162】

T細胞のIL-2受容体のサブユニット(CD25)に対する抗体(例えば、ダクリズマブHYP; ZINBRYTA(登録商標))

T細胞のIL-2受容体のサブユニット(CD25)に対する抗体、例えば、ダクリズマブHYPは、本明細書に開示される方法及び組成物に使用することができる。ダクリズマブHYPは、T細胞のIL-2受容体のサブユニット(CD25)に対する治療用ヒト化モノクローナル抗体である。ダクリズマブHYPは、再発寛解型多発性硬化症の患者で病変及び年間再発率の減少に有効性を示している(Kappos et al. (2015). N. Engl. J. Med. 373 (15) : 1418 - 28)。

#### 【0163】

CD52に対する抗体、例えばアレムツズマブ

CD52に対する抗体、例えば、アレムツズマブ(現在はLemtrada(登録商標)としてさらに開発中)は、成熟リンパ球の表面に存在するが幹細胞には存在しないタンパク質であるCD52に結合する。第I相試験において、再発寛解型MS(RRMS)患者の治療におけるアレムツズマブとRebif(登録商標)(高用量皮下インターフェロン-1a)を比較した肯定的な結果が報告されている。アレムツズマブは、欧州で承認されている。

#### 【0164】

CD20に対する抗体、例えば、オクレリズマブ

CD20に対する抗体、例えば、オクレリズマブ、リツキシマブ、オファツムマブは、成熟Bリンパ球を標的とする。再発寛解型MSにおけるリツキシマブ及びオクレリズマブの第2相臨床試験によって、脳病変により測定される疾患活動性(例えば、MRIスキャンによって測定される)及びプラセボと比較した再発率の統計的に有意な減少が証明されている。オクレリズマブの第3相試験によって、インターフェロン-1a(例えば、Rebif(登録商標))と比較して再発率及び身体障害の両方の軽減が示されている。

#### 【0165】

ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼの阻害剤、例えばテリフルノミド

ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼの阻害剤、例えばテリフルノミドはピリミジン合成を阻害する。テリフルノミド(またはA77 1726としても知られる)は、レフルノミドの活性代謝物である。テリフルノミドは、MSの疾患プロセスを誘導すると考えられる活性化T細胞を含む、急速に分裂する細胞を阻害する。テリフルノミドは、MSの治療薬として臨床試験で検討されている(Volmer EMN News (May 28, 2009))。

#### 【0166】

ステロイド

ステロイド、例えば、コルチコステロイド、及びACTH剤は、再発寛解型MSまたは二

10

20

30

40

50

次性進行型MSにおける急性再発を治療するために使用することができる。かかる薬剤としては、これらに限定されるものではないが、Depo-Medrol（登録商標）、Solu-Medrol（登録商標）、Deltasone（登録商標）、Delta-Cortef（登録商標）、Medrol（登録商標）、Decadron（登録商標）、及びActhar（登録商標）が挙げられる。

#### 【0167】

前述の免疫調節剤の1つ以上のものを、本明細書に開示される抗Lingo-1抗体（またはそのLingo-1結合フラグメント）と併用することができる。

#### 【0168】

以下は、本発明の実施の例である。しかしながら、これらの例は本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

#### 【実施例】

#### 【0169】

幅広い臨床的な用量範囲にわたって広範な非経口投与の選択肢（皮下（SC）、筋肉内（IM）、及び静脈内（IV））を可能とするため、抗Lingo-1抗体含有製剤を開発した。医薬品提示の柔軟性を最大化するため、高濃度の製剤をターゲットとした。成功基準は、製品の粘度を最小限に抑えつつ、安定した製品品質プロファイルを実現することとした。以下に説明する製剤は、希釈せずに投与する場合、または適当な静脈内溶媒（0.9%生理食塩水または注入用5%デキストロース）で希釈（例えば、50mLまたは100mLに）する場合の非経口投与（皮下、筋肉内及び静脈内投与を含む）に適している。

#### 【0170】

実施例1：初期のバッファ成分スクリーニング

高濃度での安定性を調べるために製剤開発活動を行った。以下に示すように、これらの活動により、製剤の初期のバージョンで使用されていたクエン酸緩衝液と比較して、ヒスチジンが優れた緩衝液システムであることが確認された。

#### 【0171】

試験した各製剤は以下の通りである。

#### 【0172】

製剤1A：50mg/mLのLi81、10mMクエン酸塩、160mMアルギニン塩酸塩、及び0.03%ポリソルベート80

製剤2A：50mg/mLのLi81、10mMヒスチジン（遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせとして）、160mMアルギニン塩酸塩、及び0.03%ポリソルベート80

製剤2E：50mg/mLのLi81、10mMヒスチジン（遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせとして）、160mMアルギニン塩酸塩、10mMメチオニン、及び0.03%ポリソルベート80

製剤3A：175mg/mLのLi81、10mMクエン酸塩、160mMアルギニン塩酸塩、及び0.03%ポリソルベート80

製剤4A：175mg/mLのLi81、10mMヒスチジン（遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩の組み合わせとして）、160mMアルギニン塩酸塩、及び0.03%ポリソルベート80

製剤4E：175mg/mLのLi81、10mMヒスチジン（遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩の組み合わせとして）、160mMアルギニン塩酸塩、10mMメチオニン、及び0.03%ポリソルベート80

これらの試験では、各試料は、A280検出器を備えたWaters HPLC機器に接続したTSKゲルG3000SWXLカラム（7.8mm×30cm、粒径5μm）を使用したサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）によって分析した。Waters Corporation（Milford, MA）のEmpower 2ソフトウェアで標準的

10

20

30

40

50

な積分手法を用いて各試料についてすべての二量体及びより高次の可溶性凝集体種（総凝集体率（%）と呼ばれる）を決定した。

#### 【0173】

図1は、他の製剤化条件を一定に保ち、緩衝種を変えた各抗Lingo製剤の長期の安定性データを示す。図1に示すように、製剤4A（ヒスチジン、クエン酸塩なし）は、製剤3A（クエン酸塩、ヒスチジンなし）よりも優れた長期安定性を示している。

#### 【0174】

したがって、これらの結果に基づいて、クエン酸塩を製剤から除去し、ヒスチジンに置き換えた。

#### 【0175】

実施例2：アルギニンHCl及びpHレベルの調査

選択した抗Lingo製剤条件（タンパク質濃度、pH、及びアルギニンHCl濃度）の関係を安定性及び粘度に対するそれらの影響に関して調べるために実験の製剤設計を行った。

#### 【0176】

これらの実験では、平均粘度を $480 \sim 3900 \text{ s}^{-1}$ の3つの異なるせん断速度で測定した。粘度挙動は、せん断速度の範囲にわたってニュートン流体であることが確認された。粘度データは、 $480 \sim 3900 \text{ s}^{-1}$ のせん断速度で測定した3つの測定値の平均を表す。すべての粘度測定は、Rheosense Inc. (San Ramon, CA)により提供されるm-VROC注射器を用いた粘度計を使用して行った。

#### 【0177】

各試料は、A280検出器を備えたWaters HPLC機器に接続したTSKゲルG3000SWXLカラム（ $7.8 \text{ mm} \times 30 \text{ cm}$ 、粒径 $5 \mu\text{m}$ ）を使用したサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）によって分析した。Waters Corporation (Milford, MA)のEmpower 2ソフトウェアで標準的な積分手法を用いて各試料についてすべての二量体及びより高次の可溶性凝集体種（総凝集体率（%）と呼ばれる）を決定した。

#### 【0178】

観察された高分子量（HMW）の割合（%）を、製剤のpHに対してプロットした。図2に示されるように、製剤のpHが低下すると凝集が増加し、pHが低いほど濃度に依存した凝集がより顕著である。例えば、pH 6.6 ~ 6.8では、すべての濃度でほぼ同じ少量の凝集がみられた。しかしながら、約6.05 ~ 6.3のpHでは、最も高いタンパク質濃度（ $220 \text{ mg/m1}$ ）で最も高い凝集量がみられたのに対して、最も低いタンパク質濃度（ $170 \text{ mg/m1}$ ）では最も高いpHでみられたのと同じ低いレベルであった。最も低いpH（例えば、5.8未満）では、最も高い濃度（ $220 \text{ mg/m1}$ ）で最も高い凝集量がみられ、最も低い濃度（ $170 \text{ mg/m1}$ ）で凝集量は最も低かった。

#### 【0179】

これらの結果は、抗Lingoの最適な製剤化pHが6.2より大きい(>)ことを示唆した。

#### 【0180】

次に、製剤中のアルギニンの量を分析した。結果は、製剤中のアルギニンHCl濃度を $160 \text{ mM}$ から $300 \text{ mM}$ まで増加させても、安定性及び溶液の粘度にほとんど影響がないことを示した（図3を参照）。言い換えるならば、製剤中のアルギニンHCl濃度は、抗Lingo凝集に有意な影響を与えないということである。

#### 【0181】

しかしながら、複数の変数（例えば、pH、アルギニン濃度、及び粘度）を見ると、製剤のpHが抗Lingo含有製剤の粘度に有意な影響を与えることは明らかである（図4を参照）。

#### 【0182】

言い換えるならば、製剤のpHは粘度に大きな影響を及ぼすことが示され（図4）、製剤

10

20

30

40

50

の pH が増加するにつれて粘度が低下した。

#### 【 0 1 8 3 】

まとめると、これらの結果は、抗 L i n g o 1 含有製剤の最適な製剤化 pH が > 6 . 2 であることを示唆している。この研究に基づけば、6 . 5 の製剤化 pH が、抗 L i n g o - 1 の安定性及び粘度について適切である。

#### 【 0 1 8 4 】

##### 実施例 3 : 高濃度製剤賦形剤のスクリーニング

望ましい品質属性を維持しながら粘度を下げるのに効果的な賦形剤を特定するために賦形剤のスクリーニング実験を行った。この研究は、高いタンパク質濃度で安定性（サイズ排除クロマトグラフィーによる凝集によって示される）及び望ましい粘度レベルの両方を維持することができる賦形剤の特定に焦点を当てた。賦形剤レベルは、非経口注射投与経路との適合性を有するように等張となるように設計した。各試料を、A 2 8 0 検出器を備えた W a t e r s H P L C 機器に接続した T S K ゲル G 3 0 0 0 S W X L カラム（7 . 8 mm × 30 cm、粒径 5 μm）を使用したサイズ排除クロマトグラフィー（S E C）によって分析した。W a t e r s C o r p o r a t i o n ( M i l f o r d , M A ) の E m p o w e r 2 ソフトウェアで標準的な積分手法を用いて各試料についてすべての二量体及びより高次の可溶性凝集体種（総凝集体率（%）と呼ばれる）を決定した。

#### 【 0 1 8 5 】

本実施例のすべての製剤は、2 2 5 mg / ml の抗 L i n g o - 1 抗体（例、L i 8 1）、2 0 mM ヒスチジンバッファー（遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ）、及び 0 . 0 3 % ポリソルベート 8 0 , pH 6 . 5 を含むものとした。表 4 に、図 5 で使用したさらなる賦形剤の試料番号及び量を示す。

#### 【 0 1 8 6 】

表 4 :

##### 【 表 4 - 1 】

番号	2 2 5 mg / ml タンパク質、2 0 mM h i s / h i s H C l 、0 . 0 3 % ポリソルベート 8 0 , pH 6 . 5 に加えて賦形剤
1	1 5 0 mM N a C l
2	1 5 0 mM N a C l 、2 5 mM C a C l 2

10

20

30

40

##### 【 表 4 - 2 】

3	8 0 mM a r g H C l (アルギニン塩酸塩)
4	1 6 0 mM a r g H C l
5	1 6 0 mM a r g H C l 、2 5 mM C a C l 2
6	1 6 0 mM a r g H C l 、7 5 mM グルタミン酸
7	8 0 mM a r g H C l 、7 5 mM L y s H C l
8	8 0 mM a r g H C l 、1 5 0 mM プロリン
9	1 6 0 mM a r g H C l 、2 5 mM メチオニン
1 0	2 5 mM C a C l 2
1 1	7 5 mM グルタミン酸
1 2	1 5 0 mM K C l
1 3	3 0 0 mM ショ糖
1 4	3 0 0 mM トレハロース
1 5	3 0 0 mM プロリン
1 6	1 5 0 mM L y s H C l (リシン塩酸塩)
1 7	3 0 0 mM グリシン
1 8	3 0 0 mM アラニン

50

## 【0187】

高分子量種の変化（凝集）を、さまざまな賦形剤と配合した抗 L i n g o について、40  
で3か月間の保管期間にわたって測定した。図5は、上記表2に示した18種類の製剤  
の安定性データを示す。図5のH M V (S E C) が3%以下の製剤（例：表4の番号9）  
は望ましい安定性プロファイルを有しているのに対して、図5のH M V (S E C) が3%  
を超える製剤（例：表4の番号2）は、あまり望ましくない、または望ましくない安定性  
プロファイルを有している。図5に示されるように、アルギニン H C 1（表4の番号3及  
び4）、プロリン（表4の番号15）、及びスクロース（表4の番号13）は、抗 L i n  
g o 1 抗体の凝集を安定化する。図5のデータは、アルギニン H C 1 とメチオニンの組み  
合わせ（表4の番号9）、及びアルギニン H C 1 とプロリンの組み合わせ（表4の番号8  
）が抗 L i n g o 凝集を安定化することも示している。表4及び図5の製剤番号3と製剤  
番号4とを比較すると、アルギニン H C 1 の安定性効果が80mMでみられ、アルギニン  
H C 1 の濃度を上げてもそれ以上の安定性は得られないことが分かる。  
10

## 【0188】

さらなる賦形剤を開始製剤（すなわち、225mg/mlの抗 L i n g o - 1 抗体（例、  
L i 8 1）、20mMヒスチジン緩衝剤及び0.03%ポリソルベート80, pH 6.5  
）に添加して新しい製剤を調製し、粘度を試験した。表5にこれらの新しい製剤を示し、  
その結果を図6に示す。

## 【0189】

表5：

20

## 【表5-1】

番号	225mg/mlのタンパク質（例、L i 8 1 抗体）、20mMヒスチジン バッファー（遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩 基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ）、0.03%ポリ ソルベート80, pH 6.5に加えて賦形剤
1	25mM C a C 1 2

## 【表5-2】

30

2	75mM グルタミン酸塩
3	80mM a r g H C 1 （アルギニン塩酸塩）
4	80mM a r g H C 1 , 75mM L y s H C 1
5	80mM a r g H C 1 , 150mMプロリン
6	150mM K C 1
7	150mM N a C 1
8	150mM N a C 1 , 25mM C a C 1 2
9	160mM a r g H C 1
10	160mM a r g H C 1 , 25mM C a C 1 2
11	160mM a r g H C 1 , 25mMメチオニン
12	160mM a r g H C 1 , 75mMグルタミン酸塩
13	160mM L y s H C 1 （リシン塩酸塩）
14	300mM アラニン
15	300mM グリシン
16	300mM プロリン
17	300mM スクロース
18	300mM トレハロース

40

## 【0190】

平均粘度を480~3900s<sup>-1</sup>の3つの異なるせん断速度で測定した。粘度挙動は、

50

せん断速度の範囲にわたってニュートン流体であることが確認された。粘度データは、 $480 \sim 3900 \text{ s}^{-1}$  のせん断速度で測定した 3 つの測定値の平均を表す。すべての粘度測定は、Rheosense Inc. (San Ramon, CA) により提供される m-VROC 注射器を用いた粘度計を使用して行った。

【0191】

図 6 は、上記表 5 に示した各製剤の製剤粘度測定データを示す。図 6 の 20 で 50 cP 以下の製剤（例えば、表 5 の番号 11）が自己投与に適しているのに対して、図 6 の 20 で 50 cP を超える製剤（例えば、表 5 の番号 18）は、自己投与にあまり向かないかまたは適さない。図 6 に示されるように、アルギニン HC1 を含む製剤は、粘度を最も効果的に低下させる（表 5 の製剤番号 3、4、5、9、10、11、12）。アルギニン HC1 を含む場合と含まない場合での賦形剤の組み合わせの評価は、アルギニン HC1 が製剤の粘度低下をもたらす賦形剤であることを示している。表 5 及び図 6 の製剤番号 3 と製剤番号 9との比較は、アルギニン HC1 の粘度低下効果が 80 mM で明らかであり、アルギニン HC1 濃度を上げても（すなわち、160 mM まで）大幅なさらなる粘度低下が得られないことを示している。

10

20

30

40

50

【0192】

本実施例の安定性及び粘度データの評価により、アルギニン HC1 が安定性にとって有益であり、粘度管理に有用であることが示された。アルギニン HC1 ベースの製剤へのプロリンまたはメチオニンの添加は、安定性効果を示す。アルギニン HCL ベースの製剤へのスクロースの添加は、安定性効果を示す可能性がある。

【0193】

実施例 4：安定性評価

下記表 6 に示される各製剤を、長期安定性評価を行うために選択した。

【0194】

表 6

【表6】

試料番号	製剤	粘度 (cP)
1	200 mg / ml の抗 Lingo-1、20 mM ヒスチジン (遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ)、160 mM アルギニン HC1、0.05% ポリソルベート 80, pH 6.5	28
2	200 mg / ml の抗 Lingo-1、20 mM ヒスチジン (遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ)、160 mM アルギニン HC1、10 mM メチオニン、0.05% ポリソルベート 80, pH 6.5	29
3	200 mg / ml の抗 Lingo-1、20 mM ヒスチジン (遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ)、160 mM アルギニン HC1、10 mM メチオニン、0.05% ポリソルベート 80, pH 7.0	28
4	200 mg / ml の抗 Lingo-1、20 mM ヒスチジン (遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ)、160 mM アルギニン HC1、10 mM メチオニン、0.05% ポリソルベート 80, pH 6.5	57
5	200 mg / ml の抗 Lingo-1、20 mM ヒスチジン (遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ)、80 mM アルギニン HC1、160 mM プロリン、0.05% ポリソルベート 80, pH 6.5	35
6	200 mg / ml の抗 Lingo-1、20 mM ヒスチジン (遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ)、80 mM アルギニン HC1、10 mM メチオニン、5% スクロース、0.05% ポリソルベート 80, pH 6.5	41

## 【0195】

上記の表6に示すように、すべての製剤は20 mM ヒスチジン / ヒスチジン HC1 緩衝剤 (遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ) 及び0.05% ポリソルベート 80 を含み、いずれの製剤もアルギニン HC1 ベースである。アルギニン HC1 とプロリンとの組み合わせ及びアルギニン HC1 とスクロースとの組み合わせについて調べた。わずかに高いpH(7.0) 及びタンパク質濃度(230 mg / mL) についても調べた。

## 【0196】

図7及び8は、上記の表6に示される各製剤の高分子量種(凝集体)の、それぞれ5及び25での経時的な増加を示す。図7及び8に示すように、メチオニンまたはプロリンがアルギニン HC1 ベースの製剤に含まれている場合、安定性効果が観察された。スクロースが製剤に含まれている場合、許容できる安定性が観察されたが、スクロースを含めるとき度が上昇した。製剤にプロリンを含めた場合、メチオニン(既知の酸化防止剤)を含まない製剤1と比較して、抗 Lingo の酸化が低減された。

10

20

30

40

50

## 【0197】

この実施例4で調べた6つの製剤のうち、200mg/mlの抗Lingo-1、20mMヒスチジン（遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ）、160mMアルギニンHC1、10mMメチオニン、0.05%ポリソルベート80、pH6.5（上記の表6の製剤2）が、最も高い安定性及び粘度プロファイルを示している。製剤5（200mg/mlの抗Lingo、20mMヒスチジン（遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ）、80mMアルギニンHC1、160mMプロリン、0.05%ポリソルベート80、pH6.5）は、抗Lingoの許容される別の製剤を与える。

10

## 【0198】

製剤2（表6の）は、少なくとも50～230mg/mlの広範囲の抗Lingo濃度にわたって安定性を示している。望ましい安定性及び粘度プロファイルに必要なアルギニンHC1のレベルは80～160mMの範囲であり、80mMを超える量は非経口注射に適した等張液に寄与する。メチオニンのレベルは5mM～25mMの範囲とすることができます、ポリソルベートのレベルは0.01～0.09%（w/v）の範囲とすることができます。

## 【0199】

同様の範囲が製剤5（表6）において適当であり、プロリンが80mMアルギニンHC1を上回る等張性を促進する。メチオニンはこの製剤に含まれていない点に留意されたい。

20

## 【0200】

## 実施例5：ターゲット製剤の長期安定性

200mg/mlの抗Lingo-1、20mMヒスチジン（遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ）、160mMアルギニンHC1、10mMメチオニン、0.05%ポリソルベート80、pH6.5を、代表的なパイロット原薬プロセスを使用して製造し、その後、長期的な医薬品の安定用のガラスバイアルに充填した。高分子量の割合（%）（%HMW）を、ACQUITY UPLCシステム、Acuity BEH200 SECガード及び分析カラム、ならびにUV検出を使用してSECによって測定した。各時点で、試料をSECランニングバッファーで75mg/mlに希釈した。0.3μL（25μg）の各試料をカラムに注入し、ランニングバッファー（100mMリン酸ナトリウム、200mMのNaCl、pH6.8、流速0.35mL/分）で溶出した。各試料の分析時間は10分とした。

30

## 【0201】

図9に示されるサイズ排除クロマトグラフィーデータによる凝集率（%）は、ターゲット製剤中の200mg/mlの抗Lingo-1が、2～8の意図される保管条件で少なくとも4年間安定であることを示した。SECによる凝集は、安定性の優れた指標である。

## 【0202】

200mg/mlの抗Lingo-1抗体（例、Li81）、20mMヒスチジン（遊離塩基形態のヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、または遊離塩基形態のヒスチジンとヒスチジン塩酸塩との組み合わせ）、160mMアルギニンHC1、10mMメチオニン、0.05%ポリソルベート80、pH6.5の製剤は、安定性及び粘度の要件を満たしている。さらに、選ばれた製剤は、非経口投与に適した等張液である。製剤は、希釈せずに注射した場合、皮下及び筋肉内注射に適している。この製剤は、未希釈で、または0.9%生理食塩水（NaCl）もしくは5%デキストロース溶媒で1mg/mlの低い濃度に希釈した状態で、静脈内注入にも適している。

40

## 【0203】

## 実施例6：ターゲット製剤の長期安定性

表7は、本明細書に記載される製剤のうちの1つを製造するための非限定的な処方を示す

50

。  
【 0 2 0 4 】

表 7

【表 7】

成分名	量
L i 8 1 抗体	2 0 0 m g
L-ヒスチジン	2 . 2 m g
L-アルギニン塩酸塩	3 3 . 7 m g
L-ヒスチジン塩酸塩一水和物	1 . 2 m g
L-メチオニン	1 . 5 m g
ポリソルベート 8 0	0 . 5 m g
滅菌水	0 m g

【 0 2 0 5 】

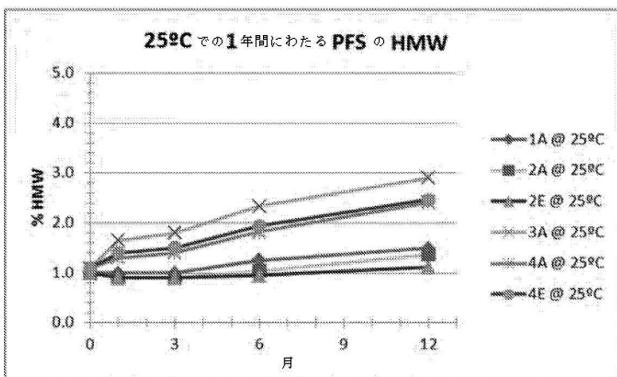
## 他の実施形態

以上、本発明をその詳細な説明とともに記載したが、上記の記載は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲の例示を目的としたものであって、その限定を目的としたものではない。他の様様、利点、及び変更は、以下の特許請求の範囲に含まれる。

【図面】

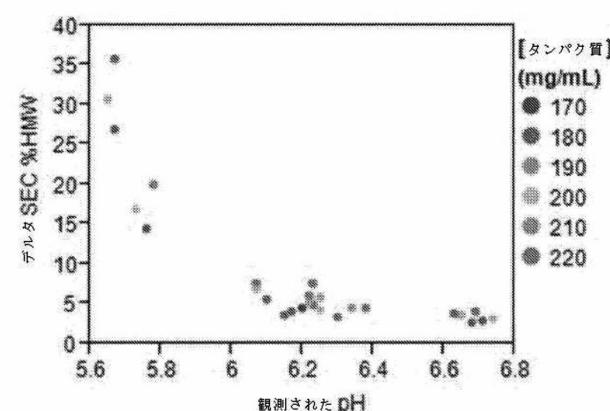
【図 1】

【図 1】



【図 2】

【図 2】



10

20

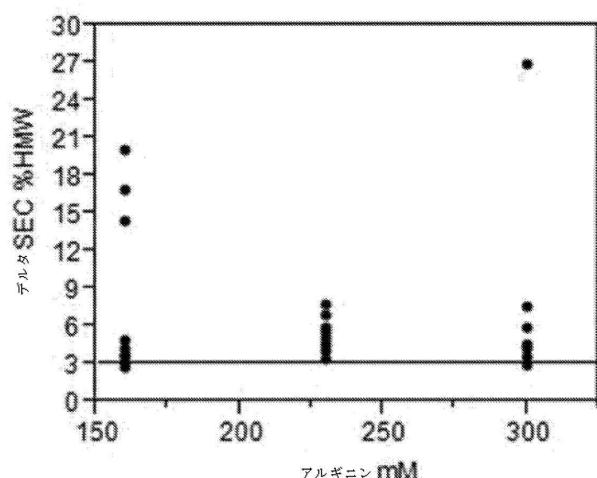
30

40

50

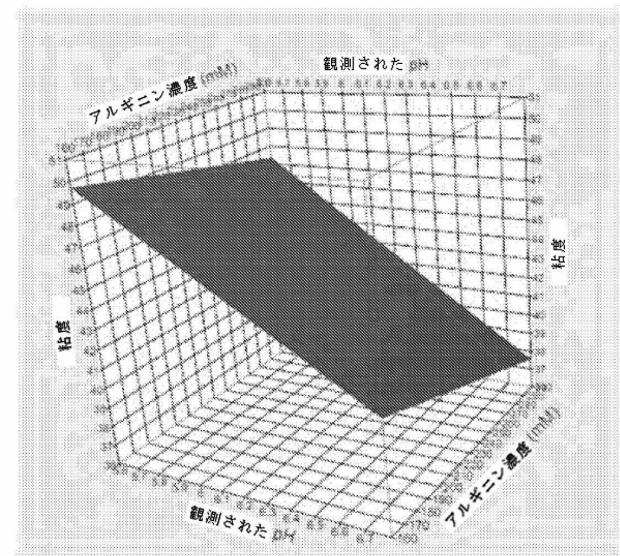
【図3】

【図3】



【図4】

【図4】



10

20

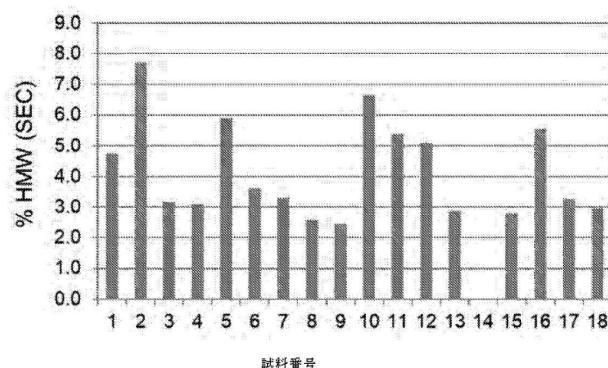
30

40

50

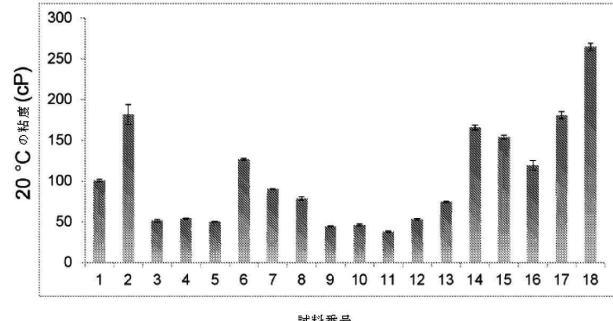
【図5】

【図5】



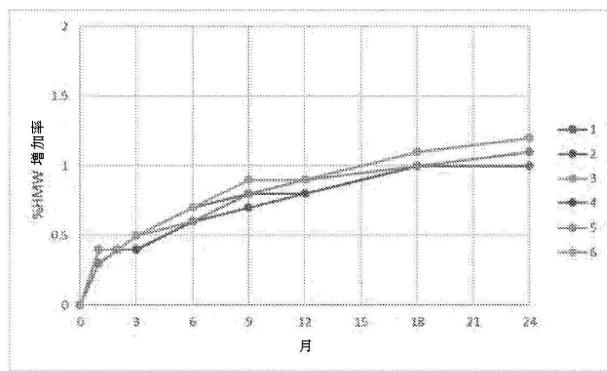
【図6】

【図6】



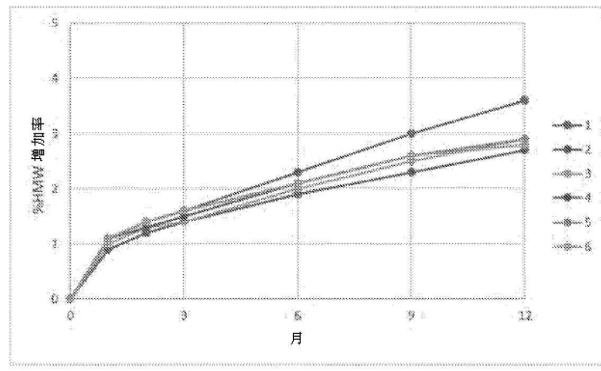
【図7】

【図7】



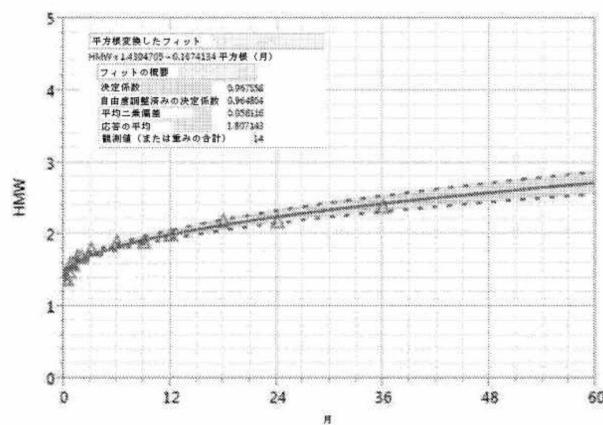
【図8】

【図8】



【図9】

【図9】



【配列表】

20225248140000001.app

10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

					International application No PCT/US2020/021842
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07K16/28 A61P25/28 A61K9/08 A61K39/395 A61K47/18 ADD. A61K39/00					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K A61P					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, WPI Data					
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>					
<b>Category*</b>		<b>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</b>			<b>Relevant to claim No.</b>
Y		HUNG JESSICA J ET AL: "Improving Viscosity and Stability of a Highly Concentrated Monoclonal Antibody Solution with Concentrated Proline", PHARMACEUTICAL RESEARCH, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 35, no. 7, 30 April 2018 (2018-04-30), pages 1-14, XP036517034, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1007/S11095-018-2398-1 [retrieved on 2018-04-30] the whole document ----- -/-/			1-47
					20
					30
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.			
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search  16 June 2020		Date of mailing of the international search report  16/07/2020			
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Scheffzyk, Irmgard			

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 2

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No PCT/US2020/021842
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	R. B. PEPINSKY ET AL: "Exposure Levels of Anti-LINGO-1 Li81 Antibody in the Central Nervous System and Dose-Efficacy Relationships in Rat Spinal Cord Remyelination Models after Systemic Administration", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 339, no. 2, 1 August 2011 (2011-08-01), pages 519-529, XP055260072, DOI: 10.1124/jpet.111.183483 the whole document -----	1-47
Y	WO 2009/084659 A1 (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]; HOFFMANN LA ROCHE [CH] ET AL.) 9 July 2009 (2009-07-09) claim all -----	1-47
Y	WO 2018/013714 A1 (BIOGEN MA INC [US]) 18 January 2018 (2018-01-18) sequences 3,13,275,276 -----	1-47
Y	US 2015/071944 A1 (CORREIA IVAN R S [US] ET AL) 12 March 2015 (2015-03-12) paragraph [0356] - paragraph [0362] -----	1-47
		30
		40

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/021842

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2009084659	A1	09-07-2009	AR 069969 A1 AU 2008344292 A1 BR P10818903 A2 CA 2708627 A1 CL 2008003910 A1 CN 101883588 A CN 106075434 A CO 6450630 A2 CR 11594 A CY 1113616 T1 DK 2238985 T3 EC SP10010370 A EP 2238985 A1 ES 2389881 T3 HR P20120903 T1 IL 206548 A IL 238896 A JP 4937358 B2 JP 5906067 B2 JP 6259436 B2 JP 6567024 B2 JP 2012072170 A JP 2016065079 A JP 2018076334 A JP 2019206559 A JP WO2009084659 A1 KR 20100095474 A MA 31934 B1 MY 159450 A NZ 586378 A PE 20091174 A1 PL 2238985 T3 PT 2238985 E RU 2010131179 A RU 2013137740 A SG 2013049325 A SI 2238985 T1 TW 200942259 A UA 104134 C2 US 2010285011 A1 US 2014005367 A1 US 2016090419 A1 US 2020079857 A1 WO 2009084659 A1	03-03-2010 09-07-2009 12-05-2015 09-07-2009 03-07-2009 10-11-2010 09-11-2016 31-05-2012 05-10-2010 22-06-2016 19-11-2012 31-08-2010 13-10-2010 02-11-2012 31-12-2012 30-06-2015 30-06-2016 23-05-2012 20-04-2016 10-01-2018 28-08-2019 12-04-2012 28-04-2016 17-05-2018 05-12-2019 19-05-2011 30-08-2010 01-12-2010 13-01-2017 29-06-2012 03-08-2009 29-03-2013 28-11-2012 10-02-2012 20-02-2015 29-01-2015 31-12-2012 16-10-2009 10-01-2014 11-11-2010 02-01-2014 31-03-2016 12-03-2020 09-07-2009
WO 2018013714	A1	18-01-2018	AU 2017297404 A1 BR 112019000630 A2 CA 3030745 A1 CL 2019000027 A1 CN 109862911 A CO 2019001116 A2 EP 3484512 A1 JP 2019524731 A KR 20190039134 A PH 12019500075 A1 SG 11201811704S A US 2020031924 A1 WO 2018013714 A1	24-01-2019 09-07-2019 18-01-2018 24-05-2019 07-06-2019 19-02-2019 22-05-2019 05-09-2019 10-04-2019 08-07-2019 30-01-2019 30-01-2020 18-01-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/021842

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2015071944	A1 12-03-2015	AR 074427 A1 AU 2009319856 A1 BR P10921320 A2 CA 2742791 A1 CN 102301235 A CN 104398471 A EP 2350649 A1 JP 2012510468 A KR 20110096553 A NZ 592644 A NZ 606283 A RU 2011126338 A TW 201036627 A US 2010172862 A1 US 2015071944 A1 UY 32279 A WO 2010062896 A1	19-01-2011 03-06-2010 22-05-2018 03-06-2010 28-12-2011 11-03-2015 03-08-2011 10-05-2012 30-08-2011 27-09-2013 29-08-2014 10-01-2013 16-10-2010 08-07-2010 12-03-2015 30-06-2010 03-06-2010

10

20

30

40

---

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 07 K 16/18 (2006.01)	A 61 K 9/08	
C 07 K 16/46 (2006.01)	C 07 K 16/18	Z N A
C 07 K 19/00 (2006.01)	C 07 K 16/46	
	C 07 K 19/00	

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

(72)発明者 スレ , シャンタヌ ビレンドラ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142 , ケンブリッジ , ビニー ストリート 225 ,  
バイオジエン エムエイ インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C076 BB13 BB15 BB16 CC01 DD51 FF04

4C085 AA13 AA14 CC22 EE01 GG02 GG03 GG04

4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 DA76 EA20 EA21 EA28 FA74