

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-509659

(P2017-509659A)

(43) 公表日 平成29年4月6日(2017.4.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 38/43 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/465	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/19 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/19	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 47/02 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/02	
<b>A 6 1 K 47/18 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/18	
<b>A 6 1 K 47/26 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/26	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-559443 (P2016-559443)	(71) 出願人	516247236
(86) (22) 出願日	平成27年3月30日 (2015. 3. 30)		アドヴァンテック・バイオサイエンス・フ
(85) 翻訳文提出日	平成28年11月24日 (2016. 11. 24)		アルマステーティカ・リミターダ
(86) 国際出願番号	PCT/BR2015/000044		ブラジル連邦共和国サンパウロ州、バルエ
(87) 国際公開番号	W02015/149143		リ06454-050、アルファヴィル、
(87) 国際公開日	平成27年10月8日 (2015. 10. 8)		エド・ムラーノ、アラメダ・グラジャウー
(31) 優先権主張番号	61/973, 281		, 129, デーシマ・オイターヴァ・アン
(32) 優先日	平成26年4月1日 (2014. 4. 1)	(74) 代理人	100081514
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 酒井 一
		(74) 代理人	100082692
			弁理士 蔵合 正博

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低糖-低グリシンの安定な第V I I I 因子製剤

## (57) 【要約】

本発明は、高濃度の塩、低濃度の糖及び低濃度のグリシンを含む新規なアルブミンフリーの第V I I I 因子調製製剤を提供する。主要な結晶性成分である高濃度の塩は安定性及び優れたケーキ構造をもたらす。低濃度の糖及びグリシンは、結晶化していない非晶質塩をある程度含む複合非晶質マトリックスを生成させ、それによって第V I I I 因子を安定化させる。この製剤は、安定化に高イオン強度の環境を必要とするB - ドメイン切断第V I I I 因子に特に適している。スクロースに少量のグリシンを添加することにより塩の結晶化が抑制され、それによって、グリシン、スクロース及び塩を含む非晶質マトリックスが得られる。この非晶質マトリックスは、第V I I I 因子を3種の安定化剤、即ちアミノ酸(グリシン)、糖(スクロース又はトレハロース)及び塩(N a C l)により安定化する安定化環境となる。この種の非晶質マトリックスは凍結乾燥時及び凍結乾燥品として保存される期間に亘り第V I I I 因子を安定化することができる。

【選択図】 図 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

水で再調製した場合に、  
 NaCl を約 250 ~ 320 mM 以下と、  
 pH を 6.5 ~ 7.5 にすることができる緩衝剤を約 50 mM 以下と、  
 CaCl<sub>2</sub> を約 1 ~ 5 mM 以下と、  
 二糖を約 10 ~ 25 mM 以下と、  
 グリシンを約 20 ~ 80 mM 以下と、  
 第 V I I I 因子を約 50 ~ 3000 IU / mL 以下と、  
 を含む、安定なアルブミンフリー第 V I I I 因子凍結乾燥調製剤。

10

## 【請求項 2】

前記緩衝剤はヒスチジンである、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 3】

非イオン性界面活性剤を臨界ミセル濃度を超える量で更に含む、請求項 2 に記載の組成物。

## 【請求項 4】

前記非イオン性界面活性剤はポリソルベート 80 及びポリソルベート 20 から選択される、請求項 3 に記載の組成物。

## 【請求項 5】

前記二糖はスクロース又はトレハロースである、請求項 1 に記載の組成物。

20

## 【請求項 6】

前記 F V I I I は組換え F V I I I である、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 7】

前記 r F V I I I は、8,000 ~ 15,000 IU / mg の間の比活性を有する B - ドメイン切断タンパク質である、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 8】

水で再調製した場合、  
 NaCl を約 308 mM 以下と、  
 pH を 6.5 ~ 7.5 にすることができるヒスチジンを約 50 mM 以下と、  
 CaCl<sub>2</sub> を約 1 ~ 5 mM 以下と、  
 スクロース又はトレハロースを約 10 ~ 25 mM 以下と、  
 グリシンを約 40 ~ 80 mM 以下と、  
 B - ドメイン切断組換え第 V I I I 因子を約 50 ~ 3000 IU 以下と、  
 を含む、安定なアルブミンフリー組換え第 V I I I 因子凍結乾燥調製剤。

30

## 【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の調製剤又は組成物の、血友病を治療するための使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

40

関連出願の相互参照

本出願は、2014年4月1日出願された米国特許出願第 61 / 973, 281 の関連出願であり、米国特許法第 119 条の下でこの出願に基づく優先権を主張する。

## 【0002】

技術分野

本発明は、一般に医薬剤に関し、より詳細には、高イオン強度のマトリックス中にタンパク質安定化剤として少量の糖及び少量のグリシンを含むがアルブミンは含まない（アルブミンフリー）、第 V I I I 因子（F V I I I）が安定化された凍結乾燥製剤に関する。

## 【背景技術】

50

## 【0003】

アルブミンフリーの組換えFV I I I ( r F V I I I ) 製剤に、安定化及び製剤化を目的として塩化ナトリウム、グリシン、マンニトール、スクロース、トレハロース、ヒスチジン、塩化カルシウム等のマトリックス添加剤を添加したものは数多く市販されている。アルブミンフリーの第V I I I 因子製剤に優れたケーキ構造を付与するためには、タンパク質の非晶質マトリックス中に多量の結晶化した添加剤を存在させることが必要であると考えられている。従って、第V I I I 因子の製剤化においては、塩、グリシン及びマンニトールが高濃度で添加され、凍結乾燥の凍結段階においてマトリックスを凍結させた後、結晶性添加剤の共晶温度でアニーリングすることによってこれらの添加剤を意図的に結晶化させることが行われてきた。凍結乾燥品の非晶質マトリックス内で第V I I I 因子を保護及び安定化するために、少量の安定化剤、好ましくはスクロース又はトレハロースが製剤に添加される。

10

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

## サマリー

本発明は、高濃度の塩及び低濃度のスクロース及び低濃度のグリシンを含むマトリックス中に第V I I I 因子を含有させたアルブミンフリーの第V I I I 因子製剤であって、血友病の治療に適した医薬的に許容される凍結乾燥製剤である。驚くべきことに、製剤に少量のグリシンを添加することによって、良質なケーキ構造、凍結乾燥後の高いF V I I I 活性回復率、及び高塩濃度マトリックス中にスクロースのみを含む製剤と同等の安定性プロファイルが得られた。更に驚くべきことに、少量のグリシン(3~6mg/mL、40~80mM)を添加することによって凍結マトリックスの最大濃縮相ガラス転移温度(primary glass transition temperature)が-45から-38に上昇し、これにより製剤の凍結乾燥が容易になった。第V I I I 因子にはNaCl濃度が高い環境の方が有利であり、スクロース/グリシンを凍結させたマトリックスはスクロースのみを含むマトリックスよりもNaCl含有量が高くなるようである。この驚くべき観測結果は、第V I I I 因子凍結乾燥製剤の安定性向上にも有利となる可能性がある。

20

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

本発明は、水で再調製した場合、NaClを約300~320mM以下と、pHを約6.5~約7.5とすることができる緩衝剤、好ましくはヒスチジンを約50mM以下と、CaCl<sub>2</sub>を約1~5mM以下と、二糖、好ましくはスクロース又はトレハロースを約10~25mM以下と、グリシンを約20~80mM以下と、第V I I I 因子を約50~2000IU/mL以下とを含む、アルブミンフリーの安定なF V I I I 凍結乾燥調製製剤を提供する。更に本発明の組成物は、非イオン性界面活性剤、好ましくはTween-20(ポリソルベート20)又はTween-80(ポリソルベート80)を臨界ミセル濃度を超える量、好ましくは50~150ppmの濃度で含むことができる。F V I I I は、8,000~15,000IU/mgの間の比活性(化学発色法により測定)を有するB-ドメイン切断組換え第V I I I 因子であることが好ましい。

30

40

## 【0006】

好ましいアルブミンフリーの安定な組換えF V I I I 凍結乾燥調製製剤は、水で再調製した場合、NaClを約308mM以下と、pHを6.5~7.5にすることができるヒスチジンを約50mM以下と、CaCl<sub>2</sub>を約1~5mM以下と、スクロース又はトレハロースを約10~25mM以下と、グリシンを約40~80mM以下と、B-ドメイン切断組換え第V I I I 因子を約50~3000IU以下とから構成される。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0007】

【図1】図1は、NaCl(18mg/mL)及びスクロース(6mg/mL)を含み、グリシンを含まないF V I I I 製剤の示差走査熱量測定(DSC)により得られた昇温サ

50

ーモグラムである。y 軸は熱流 (mW) を表し、x 軸は温度 ( ) を表す。2 回の主要な熱的事象を「A」及び「B」で示す。最大濃縮相ガラス転移 ( $T_g'$ ) を「A」で示す。 $T_g'$  の中間点は  $-45.5$  である。事象「B」は、凍結したマトリックス内で結晶化している NaCl の共晶融解を表し、その温度は  $-21.8$  である。NaCl の融解エンタルピーは  $12 \text{ J/g}$  であった。

【図 2】図 2 は、NaCl ( $18 \text{ mg/mL}$ ) 及びスクロース ( $6 \text{ mg/mL}$ ) と共にグリシン ( $6 \text{ mg/mL}$ ) を含む FV I I I 製剤の示差走査熱量測定 (DSC) により得られた昇温サーモグラムである。y 軸は熱流 (mW) を表し、x 軸は温度 ( ) を表す。2 回の主要な熱的事象を「A」及び「B」で示す。最大濃縮相ガラス転移 ( $T_g'$ ) を「A」で示す。 $T_g'$  の中間点は  $-38.3$  である。事象「B」は凍結したマトリックス内

10

で結晶化している NaCl の共晶融解を表し、その温度は  $-23.4$  である。NaCl の融解エンタルピーは  $6.4 \text{ J/g}$  であった。

【図 3】図 3 は、凍結乾燥後の第 V I I I 因子の活性回復率に関する応答曲面グラフである。この応答曲面は、高塩濃度の FV I I I 製剤において少量のスクロース及び少量のグリシンが相互作用 (交互作用) することにより、凍結乾燥後に高い回復率が得られる (円で示す領域) ことを示している。x 軸は糖 (スクロース) 濃度 (mM)、y 軸はグリシン濃度 (mM) を表し、垂直方向の z 軸は第 V I I I 因子の初期活性 ( $\text{IU/mL}$ ) に対する回復率を表す。この応答曲面に示した製剤は全て NaCl ( $208 \text{ mM}$ ) を含み、マンニトールを含まない。黒塗りの領域は凍結乾燥後の回復率が高い設計空間を表す。

【図 4】図 4 は、凍結乾燥後のケーキ外観に関する応答曲面グラフである。x 軸は糖 (スクロース) 濃度 (mM)、y 軸はグリシン濃度 (mM) を表す。垂直方向の z 軸はケーキ構造の外観的品質であり、ケーキ外観が非常に優れているものを 5 とし、ケーキ外観が悪い/コラプスしているものを 1 とした。この応答曲面に示した製剤は全て NaCl ( $248 \text{ mM}$ ) を含み、マンニトールを含まない。この複雑な応答曲面は、高塩濃度の FV I I I 製剤において少量のスクロース及び少量のグリシンが相互作用することにより、凍結乾燥後に良好なケーキ構造が得られる (黒塗りの円で示す領域) ことを示している。

20

【図 5】図 5 は、高塩濃度の FV I I I 製剤において少量のスクロース及び少量のグリシンが相互作用することにより、FV I I I 活性が初期活性の 90% を超える非常に高い安定性が得られる (黒塗りの円で示す領域) ことを示す等値面グラフである。この応答曲面に示す製剤は全て NaCl ( $228 \text{ mM}$ ) を含み、マンニトールを含まない。x 軸はグリ

30

シン濃度 (mM)、y 軸は糖 (スクロース) 濃度 (mM) を表す。これらの等値線は第 V I I I 因子の初期活性 ( $\text{IU/mL}$ ) (時間 = 0) に対する比率に相当し、例えば、0.90 の等値線は、40 で 8 週間保存した後の活性 (効力) が初期活性の 90% であることを表している。太線の内側の領域は実際に試験を実施した製剤の設計空間であり、外側の領域は実験計画法による統計解析から予測した数値である。

【図 6】図 6 は、NaCl ( $308 \text{ mM}$ ) 及び少量のスクロース ( $6 \text{ mg/mL}$ ) を含む FV I I I 製剤 (黒菱形を結ぶ線) 並びに NaCl ( $308 \text{ mM}$ ) 及び少量のスクロース ( $6 \text{ mg/mL}$ ) 及び少量のグリシン ( $3 \text{ mg/mL}$ ) を含む FV I I I 製剤 (黒正方形を結ぶ破線) を 25 で 12 週間保存した場合の安定性を示すものである。x 軸は 25

40

における保存期間 (単位: 週) を表し、y 軸は FV I I I の初期活性に対する比率を表す。

【図 7】図 7 は、NaCl ( $308 \text{ mM}$ ) 及び少量のスクロース ( $6 \text{ mg/mL}$ ) を含む FV I I I 製剤 (黒菱形を結ぶ線) 並びに NaCl ( $308 \text{ mM}$ ) 及び少量のスクロース ( $6 \text{ mg/mL}$ ) 及び少量のグリシン ( $3 \text{ mg/mL}$ ) を含む FV I I I 製剤 (黒正方形を結ぶ破線) を 40 で 12 週間保存した場合の安定性を示すものである。x 軸は 40

における保存期間 (単位: 週) を表し、y 軸は FV I I I の初期活性に対する比率を表す。

【図 8】図 8 は、スクロース又はスクロース/グリシンを含む B - ドメイン切断組換え FV I I I (BDDrFV I I I) 凍結乾燥調製製剤の安定性を示すものであり、用量の異なる 2 種類の製剤を 5 で保存する試験を行った結果である。グラフ A (上) は用量 20

50

00IUの製剤に関する結果であり、グラフBは用量250IUの製剤に関する結果である。点模様の棒グラフはNaCl(308mM)及び少量のスクロース(6mg/mL)を含むFVII製剤に対応し、横縞模様の棒グラフはNaCl(308mM)及び少量のスクロース(6mg/mL)及び少量のグリシン(3mg/mL)を含むFVII製剤に対応する。x軸は5における保存期間(単位:週)を表し、y軸は効力(初期値に対する%)を表す。エラーバーはトリPLICATEで作製したバイアルの標準偏差である。

【図9】図9は、スクロース又はスクロース/グリシンを含むB-ドメイン切断rFVII凍結乾燥調製製剤の安定性を示すものであり、用量の異なる2種類の製剤を25で保存する試験を行った結果である。グラフA(上)は用量2000IUの製剤に関する結果であり、グラフBは用量250IUの製剤に関する結果である。点模様の棒グラフはNaCl(308mM)及び少量のスクロース(6mg/mL)を含むFVII製剤に対応し、横縞模様の棒グラフはNaCl(308mM)及び少量のスクロース(6mg/mL)及び少量のグリシン(3mg/mL)を含むFVII製剤に対応する。x軸は25における保存期間(単位:週)を表し、y軸は効力(初期値に対する%)を表す。エラーバーはトリPLICATEで作製したバイアルの標準偏差である。

【図10】図10は、スクロース又はスクロース/グリシンを含むB-ドメイン切断rFVII凍結乾燥調製製剤の安定性を示すものであり、用量の異なる2種類の製剤を加速温度(40)で保存する試験を行った結果である。グラフA(上)は用量2000IUの製剤に関する結果であり、グラフBは用量250IUの製剤に関する結果である。点模様の棒グラフはNaCl(308mM)及び少量のスクロース(6mg/mL)を含むFVII製剤に対応し、横縞模様の棒グラフはNaCl(308mM)及び少量のスクロース(6mg/mL)及び少量のグリシン(3mg/mL)を含むFVII製剤に対応する。x軸は40における保存期間(単位:週)を表し、y軸は効力(初期値に対する%)を表す。エラーバーはトリPLICATEで作製したバイアルの標準偏差である。

【発明を実施するための形態】

【0008】

詳細な説明

目的

本発明の目的は、アルブミンの非存在下においても安定な医薬的に許容される第VII因子製剤を提供することにある。FVIIは、好ましくは組換えFVII(rFVII)であり、最も好ましくはB-ドメイン切断組換えFVII(BDrFVII)である。本発明者は、糖、好ましくは二糖、最も好ましくはスクロース又はトレハロースをグリシンと併用することにより、このような安定性が得られると共に、凍結乾燥後に良質のケーキが形成されることを見出した。糖濃度は10~25mMが好ましい。

【0009】

特に本発明の製剤は、NaClを約250~400mM、好ましくは250~320mM、最も好ましくは308mM(18mg/mL)を含む高イオン強度製剤と少量(20~80mM、好ましくは40~80mM(0.3~0.6重量%))のグリシンを更に含む。驚くべきことに、グリシンを添加することにより、凍結時に起こるNaClの結晶化が一部抑制されるようであり、従って、FVIIを安定化させる非晶質の塩/スクロース/グリシンマトリックスが得られる。

【0010】

製剤にグリシンを添加することによって製剤マトリックスの最大濃縮相ガラス転移温度が約7上昇し、従って、製剤の一次乾燥をより高い棚温で行うことが容易になる。また、少量のグリシンは、凍結乾燥品の全体的な安定性を損なわず、製剤に良好なケーキ構造をもたらす。NaCl/スクロース/グリシン製剤はNaCl/スクロース製剤と類似の安定性プロファイルを示す。

【0011】

pHを約6.5~約7.5にすることができる緩衝剤等の他の成分を添加することもできる。好ましい緩衝剤はヒスチジンである。ポリソルベート80(Tween 80)や

10

20

30

40

50

ポリソルベート20 ( Tween 20 ) 等の非イオン性界面活性剤を臨界ミセル濃度を  
 超える濃度で添加することもできる。更に、好ましい調製製剤を得るために  $\text{CaCl}_2$  を  
 1 ~ 5 mM 添加することができる。

#### 【0012】

#### 具体的な実施形態

##### 実施例 1

スクロースのみを含む高イオン強度の F V I I I 製剤及びスクロース/グリシンを含む  
 高イオン強度の F V I I I 製剤の熱的性質を示差走査熱量測定 ( D S C ) を用いて評価し  
 た。驚くべきことに、図 1 及び図 2 に示すように、少量のグリシンを添加することによ  
 って製剤マトリックスの最大濃縮相ガラス転移温度が約 7 °C 上昇した。NaCl の共晶融解  
 エンタルピーが - 21 kJ/mol から - 23 kJ/mol に変化したことから分かるように、スクロース/グ  
 リシンマトリックス内で結晶化している NaCl の量は、スクロースのみの製剤中で結晶  
 化している量のほぼ半分であった。この結果は、スクロース/グリシンマトリックスの方  
 が非晶質 NaCl 含有量をはるかに高いことを強く示唆している。

10

#### 【0013】

##### 実施例 2

各添加剤が凍結乾燥製剤に与える影響を評価するために多変数実験計画 ( D O E ) 法を  
 F V I I I 製剤に対して実施した。凍結乾燥後の F V I I I 活性回復率、ケーキの構造的  
 外観、加速条件下における安定性 ( 40 °C で 8 週間保存 ) 等のパラメータを評価した。

20

#### 【0014】

図 3 ~ 5 に各製剤の D O E 解析を示す。図 3 のグラフに示す黒塗りの領域は凍結乾燥後  
 の回復率が高い領域である。ケーキ構造の良否を 1 ~ 5 の評点を用いて定性的に評価した  
 。5 は堅固な良質のケーキであることを表し、1 はケーキがコラプスしていることを表す  
 。図 4 はケーキ構造に関する D O E の結果である。少量のスクロース及び少量のグリシン  
 を含む対応する塩濃度の製剤 ( 黒塗りの円で示す領域 ) において非常に優れたケーキ構造  
 が観測された。図 5 は安定性に関するデータのグラフであり、少量のスクロース及び少量  
 のグリシンを含む製剤 ( 黒塗りの円で示す領域 ) において良好な安定性が観測された。

#### 【0015】

これらの結果を総括すると、少量のスクロース及び少量のグリシンを含む製剤は、凍結  
 乾燥後の回復率が高く、良好なケーキ構造を呈し、加速温度 ( 40 °C ) で 8 週間保存した  
 後も非常に高い安定性を示す。

30

#### 【0016】

##### 実施例 3

高濃度の塩 ( 308 mM ) 及び低濃度のスクロース ( 18 mM ) を含む F V I I I 製剤  
 ( 図 6 及び図 7 の実線 ) 又は高濃度の塩 ( 308 mM ) 、低濃度のスクロース ( 6 mg /  
 mL、18 mM ) 及び低濃度のグリシン ( 3 mg / mL、80 mM ) を含む F V I I I 製  
 剤 ( 図 6 及び図 7 の破線 ) 中における F V I I I の安定性を、保存温度 ( 2 ~ 8 °C ) 及び  
 加速温度 ( 40 °C ) で 12 週間に亘り評価した。図 6 は 2 ~ 8 °C における安定性のデー  
 タであり、図 7 は 40 °C における安定性のデータである。両製剤は 12 週間の調査期間に亘  
 り類似した安定プロファイルを示す。

40

#### 【0017】

##### 実施例 4

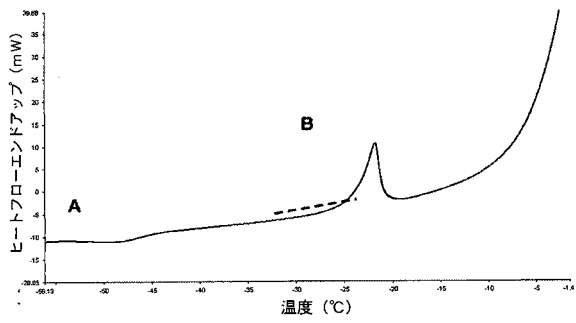
異なる保存条件下における高用量製剤 ( 2000 IU / バイアル ) 及び低用量製剤 ( 2  
 50 IU / バイアル ) 中の F V I I I の安定性を図 8、図 9 及び図 10 に示す。2 種類の  
 製剤、即ち、高濃度の塩 ( 308 mM ) 及び低濃度のスクロース ( 18 mM ) を含む製剤  
 ( 図 8、図 9 及び図 10 の点模様の棒グラフ ) 又は高濃度の塩 ( 308 mM ) 、低濃度の  
 スクロース ( 6 mg / mL、18 mM ) 及び低濃度のグリシン ( 3 mg / mL、80 mM )  
 ) を含む製剤 ( 図 8、図 9 及び図 10 の横縞模様の棒グラフ ) を 2 ~ 8 °C で 16 週間及び  
 加速温度 ( 25 °C 及び 40 °C ) で 12 週間評価した。両製剤は 12 週間の調査期間に亘り  
 類似した安定性プロファイルを示す。

50

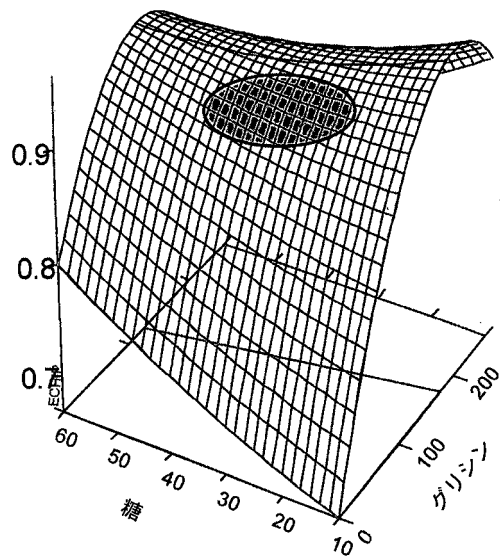
【 0 0 1 8 】

上の実施例は本発明を説明するためのものであり、当業者であれば変形例を想起すると解釈されたい。従って、本発明の範囲は請求項によってのみ限定される。

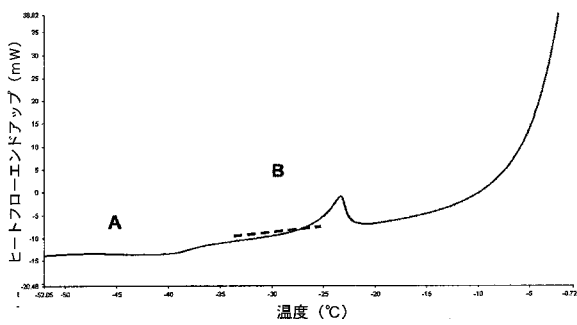
【 図 1 】



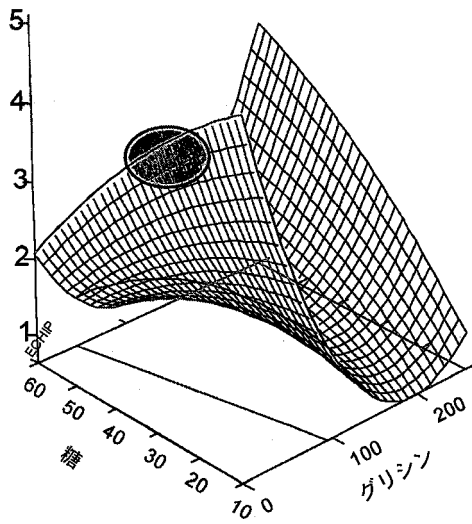
【 図 3 】



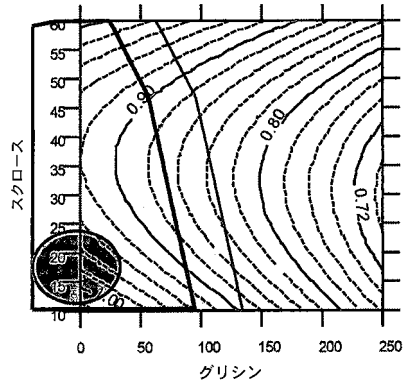
【 図 2 】



【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】

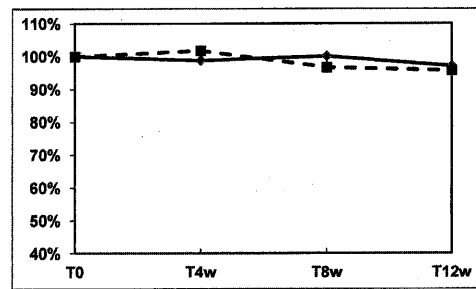


Figure 6

【 図 7 】

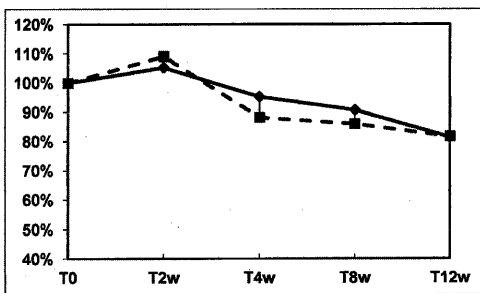
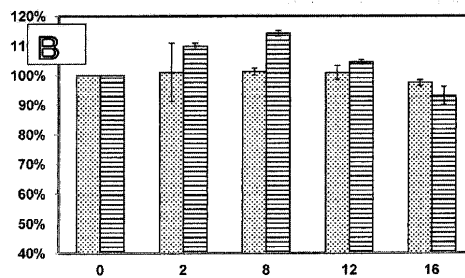
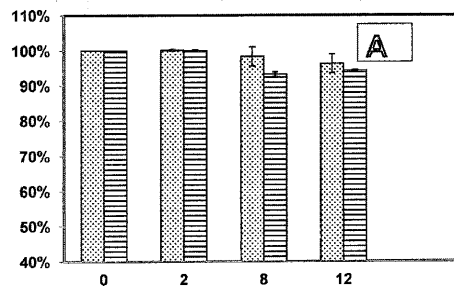


Figure 7

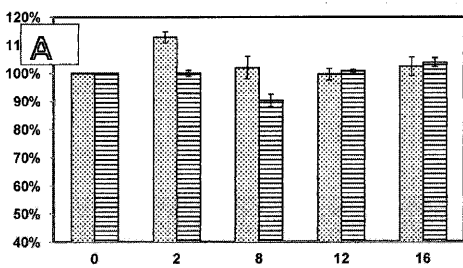
【 図 8 B 】



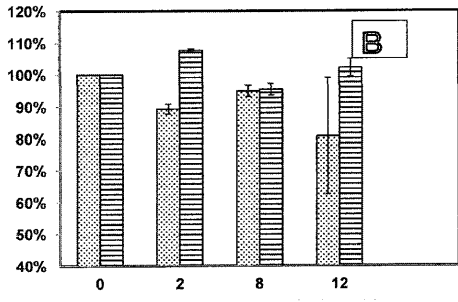
【 図 9 A 】



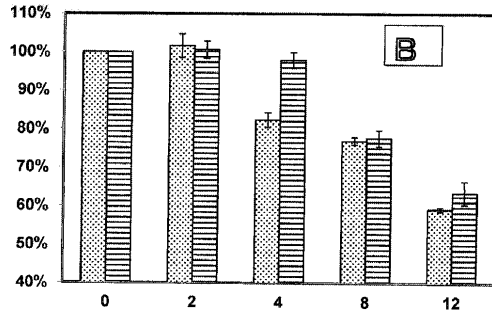
【 図 8 A 】



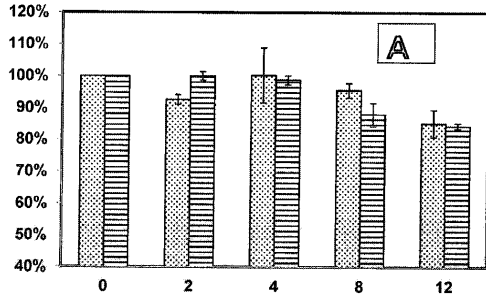
【 9 B 】



【 10 B 】



【 10 A 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR15/00044

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61P 7/04; A61K 47/34 (2015.01) CPC - A61K 47/02, 47/26 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) IPC(8): A61P 7/04; A61K 47/34 (2015.01) CPC: A61K 47/02, 47/26  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) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); ProQuest; Scifinder; Google/Google Scholar; KEYWORDS: factor viii, glycine, sugar, stable, NaCl, sucrose, lyophilized, water, micelle		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CZ 290342 B6 (GENETICS INSTITUTE INC.) 17 July 2002; see English translation; abstract; paragraphs [0002], [0034]-[0035], [0037], [0039]-[0040], [0044]	1-8, 9/1-8
Y	US 2013/0184216 A1 (BAXTER INTERNATIONAL INC.) 18 July 2013; abstract; paragraphs [0021], [0041]	1-8, 9/1-8
A	US 6,887,852 B1 (PAIK, SH et al.) 03 May 2005; entire document	1-8, 9/1-8
A	US 5,874,408 A (NAYAR, R) 23 February 1999; entire document	1-8, 9/1-8
A	US 6,599,724 B1 (MIKAELSSON, M et al.) 29 July 2003; entire document	1-8, 9/1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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	"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
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
03 September 2015 (03.09.2015)	<b>07 OCT 2015</b>	
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas  PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 47/34 (2017.01)</b>	A 6 1 K 47/34	
<b>A 6 1 P 7/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 7/04	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ラジヴ, ナヤール

ブラジル連邦共和国サンパウロ州, バルエリ 0 6 4 5 4 - 0 5 0, アルファヴィル, エド・ムラーノ, アラメダ・グラジャウー, 1 2 9, デーシマ・オイターヴァ・アンダール, サラ・1 8 0 4

Fターム(参考) 4C076 AA30 BB11 CC14 CC29 DD07 DD09 DD23D DD51 DD60 DD67  
4C084 AA02 AA03 BA44 DC15 MA05 MA44 MA66 NA03 NA10 ZA53