

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7565951号
(P7565951)

(45)発行日 令和6年10月11日(2024.10.11)

(24)登録日 令和6年10月3日(2024.10.3)

(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 K	38/16 (2006.01)	A 6 1 K	38/16	Z N A
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26	
請求項の数 22 (全52頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2021-572507(P2021-572507)	(73)特許権者	517303085	
(86)(22)出願日	令和2年6月5日(2020.6.5)		アルジェニクス ビーバイ	
(65)公表番号	特表2022-535908(P2022-535908 A)		ベルギー 9 0 5 2 ヘント インダスト	
			リエパーク ズウィジナルデ 7	
(43)公表日	令和4年8月10日(2022.8.10)	(74)代理人	100097456	
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/065716		弁理士 石川 徹	
(87)国際公開番号	WO2020/245420	(72)発明者	フィリップ ボルジオンズ	
(87)国際公開日	令和2年12月10日(2020.12.10)		ベルギー ビー 9 0 5 2 ズウィジナ	
審査請求日	令和5年6月2日(2023.6.2)		ルデ インダストリエパーク ズウィジナ	
(31)優先権主張番号	62/858,806		アルデ 7	
(32)優先日	令和1年6月7日(2019.6.7)	(72)発明者	ステファニー ルムールト	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		デンマーク 2 3 0 0 コペンハーゲン	
			エス 3 ティーバイ アンダー エルメネ	
			1 2	
		(72)発明者	クリス マーシャート	
			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 皮下投与に好適なFcRnインヒビターの医薬製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

約100～300mg/mLの新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニスト、20～60mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、0～70mMスクロース、0～150mM NaCl、0～250mMアルギニンHCl、0%～0.05%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、及び0～15mM L-メチオニンを含む水性製剤であって、該水性製剤が6.0～6.5のpHを有し、該FcRnアンタゴニストがバリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域がホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列が、配列番号1又は配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる、前記水性製剤。

【請求項2】

約100～200mg/mLの前記FcRnアンタゴニスト、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80を含み、ここで、前記水性製剤が6.0のpHを有する、請求項1記載の水性製剤。

【請求項3】

150mg/mLの前記FcRnアンタゴニスト、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20を含み、ここで、前記水性製剤が6.0のpHを有し、かつ該FcRnアンタゴニストの前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる、請求項1記載の水性製剤。

【請求項4】

175mg/mLの前記FcRnアンタゴニスト、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20を含み、ここで、前記水性製剤が6.0のpHを有し、かつ該FcRnアンタゴニストの前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる、請求項1記載の水性製剤。

【請求項5】

200mg/mLの前記FcRnアンタゴニスト、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20を含み、ここで、前記水性製剤が6.0のpHを有し、かつ該FcRnアンタゴニストの前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる、請求項1記載の水性製剤。

【請求項6】

約100～200mg/mLの前記FcRnアンタゴニスト、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80を含み、ここで、前記水性製剤が6.0のpHを有する、請求項1記載の水性製剤。

【請求項7】

約165mg/mLの前記FcRnアンタゴニスト、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20を含み、ここで、前記水性製剤が6.0のpHを有する、請求項1記載の水性製剤。

【請求項8】

175mg/mLの前記FcRnアンタゴニスト、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20を含み、ここで、前記水性製剤が6.0のpHを有し、かつ該FcRnアンタゴニストの前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる、請求項1記載の水性製剤。

【請求項9】

200mg/mLの前記FcRnアンタゴニスト、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20を含み、ここで、前記水性製剤が6.0のpHを有し、かつ該FcRnアンタゴニストの前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる、請求項1記載の水性製剤。

【請求項10】

約100～200mg/mLの前記FcRnアンタゴニスト、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、150mMアルギニンHCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80を含み、ここで、前記水性製剤が6.0のpHを有する、請求項1記載の水性製剤。

【請求項11】

約100～200mg/mLの前記FcRnアンタゴニスト、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80を含み、ここで、前記水性製剤が6.0のpHを有する、請求項1記載の水性製剤。

【請求項12】

175mg/mLの前記FcRnアンタゴニスト、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20を含み、ここで、前記水性製剤が6.0のpHを有し、かつ該FcRnアンタゴニストの前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる、請求項1記載の水性製剤。

【請求項13】

200mg/mLの前記FcRnアンタゴニスト、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20を含み、ここで、前記水性製剤が6.0のpHを有し、かつ該FcRnアンタゴニスト

10

20

30

40

50

の前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる、請求項1記載の水性製剤。

【請求項14】

約100～300mg/mLの前記FcRnアンタゴニスト、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl及び200mMアルギニンHClを含み、ここで、前記水性製剤が6.5のpHを有する、請求項1記載の水性製剤。

【請求項15】

100～200mg/mLのFcRnアンタゴニスト、20mM L-ヒスチジン/L-ヒスチジンHCl、100mM NaCl、60mMスクロース、10mM L-メチオニン、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20を含む水性製剤であって、該水性製剤が6.0～6.5のpHを有し、該FcRnアンタゴニストがバリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域がホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列が、配列番号1又は配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる、前記水性製剤。

10

【請求項16】

前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる、請求項15記載の水性製剤。

【請求項17】

180mg/mLの前記FcRnアンタゴニストを含む、請求項15又は16記載の水性製剤。

【請求項18】

請求項1～17のいずれか一項記載の水性製剤を含む滅菌容器を含む包装された医薬製品

20

【請求項19】

請求項1～17のいずれか一項記載の水性製剤を含む装置。

【請求項20】

前記装置が前記水性製剤を含むシリンジを含む、請求項19記載の装置。

【請求項21】

前記滅菌容器が単回使用バイアル、複数回使用バイアル、又は予充填シリンジを含む、請求項18記載の包装された医薬製品。

【請求項22】

前記滅菌容器が単回使用バイアルを含む、請求項18記載の包装された医薬製品。

30

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

(背景)

免疫グロブリンガンマ(IgG)抗体は、自己免疫疾患、炎症性疾患、及び病態がIgG抗体の過剰発現を特徴とする障害(例えば、高ガンマグロブリン血症)などの、多くの障害の病理において重要な役割を果たす(例えば、Junghansの文献、Immunol Res. 16(1):29(1997)を参照)。

【0002】

血清中のIgGの半減期は、他の血漿タンパク質の血清半減期と比べて長期にわたる(Roopenianらの文献、J Immunol. 170:3528(2003); Junghans及びAndersonの文献、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:5512(1996))。この長い半減期は、1つには、新生児Fc受容体(FcRn)へのIgGのFc領域の結合によるものである。FcRnは、もともと、母性IgGの新生児輸送受容体として特徴付けられたが、成人において、IgGを分解から保護するようにも機能している。FcRnは、ピノサイトーシスを受けたIgGに結合し、IgGを再利用して、細胞外区画に戻すことにより、分解性リソソームへの輸送からIgGを保護する。この再利用は、FcRnへのIgGのpH依存的結合によって促進され、この場合、IgG/FcRn相互作用は、細胞外の生理的pHよりもエンドソームの酸性pHで強い。

40

【0003】

IgGの血清濃度が利用可能なFcRn分子を超えるレベルに達したとき、未結合のIgGは、

50

分解メカニズムから保護されず、結果的に、低下した血清半減期を有することになる。したがって、FcRnへのIgG結合の阻害は、IgGのIgGエンドソーム再利用を妨げることにより、IgGの血清半減期を低下させる。したがって、FcRnへのIgGの結合に拮抗する薬剤は、例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患などの抗体媒介性障害を調節、治療、又は予防するのに有用であり得る。これらの疾患のいくつかは、少なくともある程度は、ヒトドナー由来のプールIgGの静脈内注入(IVIg)によって、現在治療されている。これらの自己免疫疾患の多くは慢性であるので、罹患した個人は、その疾患を管理するために、IVIg及び/又は他の好適な療法の反復投与を必要とし得る。

【0004】

別の手法において、FcRnへのIgG Fc結合を阻害するためのFcRnに対する遮断抗体が開発されている(例えば、WO 2002/043658号を参照)。FcRnに結合し、かつその機能に拮抗するペプチドも同定されている(例えば、US 6,212,022号及びUS 8,101,186号を参照)。さらに、IgGへのFcRn結合に拮抗する増強したFcRn結合及び減少したpH依存性を有するバリエーションFc受容体を含む全長IgG抗体も同定されている(例えば、US 8,163,881号及びVaccaroらの文献、Nat Biotechnol. 23(10): 1283-1288(2005)を参照)。

【0005】

最近、ヒトIgG1 Fc断片の修飾バージョンである、エフガルチギモドという名前の別のFcRnインヒビター(別名、ARGX-113)が開発された。その内容全体が引用により本明細書中に組み込まれる、WO 2015/100299号を参照されたい。ARGX-113は、現在、重症筋無力症(MG)及び免疫血小板減少症(ITP)を含む、いくつかの自己免疫疾患における臨床試験を受けているところである。

【0006】

自己免疫疾患の治療において使用するためのFcRnインヒビターの改良された製剤及び投与方法に対する必要性が依然として存在している。

【発明の概要】

【0007】

(概要)

本明細書に開示されるのは、医薬組成物として有用な製剤を含むARGX-113の様々な製剤、その調製方法、様々な製剤を含む装置、及びこれらの使用である。ある実施態様において、製剤は、ヒト対象へのARGX-113の投与に好適かつ有用である。ある実施態様において、製剤は、ヒト対象へのARGX-113の皮下投与に好適かつ有用である。製剤は、FcRn媒介性抗体再利用の阻害から恩恵を受ける任意の疾病の治療において使用することができる。そのような疾病としては、例えば、限定されないが、重症筋無力症(MG)及び免疫血小板減少症(ITP)を含む、様々な抗体媒介性自己免疫疾患のうちのいずれか1つ又は複数を挙げることができる。

【0008】

本発明の一態様は、約100~300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20~60mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、0~70mMスクロース、0~150mM NaCl、0~250mMアルギニンHCl、0%~0.05%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、0~15mM L-メチオニン、pH 6.0~6.5中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0009】

一実施態様において、水性製剤は、約100~300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20~60mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、0~70mMスクロース、約100mM NaCl、0%~0.05%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、0~15mM L-メチオニン、pH 6.0~6.5中に含み、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1

10

20

30

40

50

、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0010】

一実施態様において、水性製剤は、約100～300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20～60mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、0～70mMスクロース、100～250mMアルギニンHCl、0%～0.05%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、0～15mM L-メチオニン、pH 6.0～6.5中に含み、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0011】

一実施態様において、水性製剤は、約100～300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20～60mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、100～250mMアルギニンHCl、0%～0.05%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、0～15mM L-メチオニン、pH 6.0～6.5中に含み、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0012】

前述の態様及び実施態様の各々において、ある実施態様において、水性製剤は、20又は50mMヒスチジンを含む。

【0013】

前述の態様及び実施態様の各々において、ある実施態様において、水性製剤は、0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80を含む。

【0014】

前述の態様及び実施態様の各々において、ある実施態様において、水性製剤は、0又は10mM L-メチオニンを含む。

【0015】

前述の態様及び実施態様の各々において、ある実施態様において、pHは、6.0又は6.5である。

【0016】

前述の態様及び実施態様の各々において、ある実施態様において、Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0017】

本発明の一態様は、約100～200mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0018】

一実施態様において、水性製剤は、約100～200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含み、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0019】

本発明の一態様は、150mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含

10

20

30

40

50

む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0020】

本発明の一態様は、165mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び約0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

10

【0021】

本発明の一態様は、175mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0022】

本発明の一態様は、180mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

20

【0023】

本発明の一態様は、水、200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0024】

本発明の一態様は、約100~200mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%~0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

30

【0025】

一実施態様において、水性製剤は、約100~200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%~0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

40

【0026】

本発明の一態様は、165mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメイ

50

ンの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0027】

一実施態様において、水性製剤は、165mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含み、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0028】

本発明の一態様は、175mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

10

【0029】

本発明の一態様は、180mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

20

【0030】

本発明の一態様は、200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0031】

本発明の一態様は、約100~200mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、150mMアルギニンHCl、及び0.02%~0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

30

【0032】

一実施態様において、水性製剤は、約100~200mg/mLのARGX-113を、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、及び0.02%~0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含み、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、Fcドメインホモ二量体からなり、ここで、Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

40

【0033】

本発明の一態様は、約100~200mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%~0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2

50

つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0034】

一実施態様において、水性製剤は、約100~200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%~0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含み、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0035】

本発明の一態様は、175mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0036】

本発明の一態様は、180mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0037】

本発明の一態様は、200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0038】

本発明の一態様は、250mg/mL、300mg/mL、又は300mg/mL超のARGX-113を、約6.0のpHを有する、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0039】

本発明の一態様は、約100~300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、6.5のpHを有する、約50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、約200mMアルギニンHCl中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0040】

一実施態様において、水性製剤は、約200~300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、6.5のpHを有する、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、200mMアルギニンHCl中に含み、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

10

20

30

40

50

【0041】

一実施態様において、水性製剤は、約250～300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、6.5のpHを有する、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、200mMアルギニンHCl中に含み、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0042】

本発明の前述の態様の各々のある実施態様において、水性製剤は、溶存酸素を実質的に含まない。

【0043】

本発明の前述の態様の各々のある実施態様において、水性製剤は、インビボでの使用に好適である。

【0044】

本発明の前述の態様の各々のある実施態様において、水性製剤は、インビボでの皮下使用に好適である。

【0045】

本発明の一態様は、前述の態様及び実施態様のいずれか1つの水性製剤の治療有効量を含む滅菌容器を含む包装された医薬製品である。

【0046】

本発明の一態様は、前述の態様及び実施態様のいずれか1つの水性製剤の治療有効量を含む装置である。

【0047】

ある実施態様において、装置は、水性製剤を含むシリンジを含むか又は該シリンジからなる。

【0048】

ある実施態様において、シリンジは、予充填シリンジである。

【図面の簡単な説明】

【0049】

(図面の簡単な説明)

【図1】図1は、 $0 \sim 4000 \text{ s}^{-1}$ の傾斜を付けた剪断速度によって試験された最大濃度でのARGX-113の剪断流動化/粘稠化挙動を示している。

【図2】図2は、表示された濃度及び温度()でのHisHCl + 塩におけるARGX-113の濃度(mg/mL)対粘度(mPa・s)を示している。

【図3】図3は、実施例2に記載されているARGX-113製剤のUV/Visによって測定されたタンパク質濃度を示している。sh5、5 での振盪; sh25、25 での振盪; 4w5、5 で4週間; 4w25、25 で4週間; 4w40、40 で4週間; 8w5、5 で8週間; 8w25、25 で8週間; 4w40、40 で8週間。

【図4】図4A及び4Bは、それぞれ、実施例2に記載されているARGX-113製剤の主ピーク及び高分子量(HMW)種のサイズ排除クロマトグラフィー(SEC)の結果を示している。sh5、5 で振盪; sh25、25 で振盪; 4w5、5 で4週間; 4w25、25 で4週間; 4w40、40 で4週間; 8w5、5 で8週間; 8w25、25 で8週間; 4w40、40 で8週間。

【図5】図5A～5Cは、それぞれ、実施例2に記載されているARGX-113製剤の主ピーク、酸性バリエーション、及び塩基性バリエーションのiCEによって決定された化学分解を示している。sh5、5 で振盪; sh25、25 で振盪; 4w5、5 で4週間; 4w25、25 で4週間; 4w40、40 で4週間; 8w5、5 で8週間; 8w25、25 で8週間; 4w40、40 で8週間。

【図6】図6A～6Dは、それぞれ、実施例2に記載されているARGX-113製剤の直径 $2 \mu\text{m}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 、 $10 \mu\text{m}$ 、及び $25 \mu\text{m}$ の不可視粒子を示している。sh5、5 で振盪; sh25、25 で振盪; 4w5、5 で4週間; 4w25、25 で4週間; 4w40、40 で4週間; 8w5、5 で8週間; 8w25、25 で8週間; 4w40、40 で8週間。

【図7】図7は、実施例2に記載されているARGX-113製剤の濁度を示している。

10

20

30

40

50

【図 8】図 8 は、実施例 3 に記載されている ARGX-113 製剤の UV/Vis によって測定されたタンパク質濃度を示している。sh 5、5 で振盪；sh 25、25 で振盪；2w5、5 で 2 週間；2w25、25 で 2 週間；2w40、40 で週間。

【図 9】図 9 は、実施例 3 に記載されている ARGX-113 製剤の凝固点降下によって測定されたオスモル濃度を示している。

【図 10】図 10 は、実施例 3 に記載されている ARGX-113 製剤の濁度を示している。sh 5、5 で振盪；sh 25、25 で振盪；2w5、5 で 2 週間；2w25、25 で 2 週間；2w40、40 で週間。

【図 11】図 11A 及び 11B は、それぞれ、実施例 3 に記載されている ARGX-113 製剤の主ピーク及び高分子量(HMW)種のサイズ排除クロマトグラフィー(SEC)の結果を示している。sh 5、5 で振盪；sh 25、25 で振盪；2w5、5 で 2 週間；2w25、25 で 2 週間；2w40、40 で週間。

10

【図 12】図 12A ~ 12C は、それぞれ、実施例 3 に記載されている ARGX-113 製剤の主ピーク、酸性バリエーション、及び塩基性バリエーションの iCE によって決定された化学分解を示している。sh 5、5 で振盪；sh 25、25 で振盪；2w5、5 で 2 週間；2w25、25 で 2 週間；2w40、40 で週間。

【図 13】図 13A ~ 13D は、それぞれ、実施例 3 に記載されている ARGX-113 製剤の直径 2 μm 、5 μm 、10 μm 、及び 25 μm の不可視粒子を示している。sh 5、5 で振盪；sh 25、25 で振盪；2w5、5 で 2 週間；2w25、25 で 2 週間；2w40、40 で週間。

【図 14】図 14 は、実施例 4 に記載されている ARGX-113 製剤の濁度を示している。sh 5、5 で振盪；sh 25、25 で振盪；3w5、5 で 3 週間；3w25、25 で 3 週間；3w40、40 で 3 週間；6w5、5 で 6 週間；6w25、25 で 6 週間；6w40、40 で 6 週間；9w5、5 で 9 週間；9w25、25 で 9 週間；9w40、40 で 9 週間。

20

【図 15】図 15A 及び 15B は、それぞれ、実施例 4 に記載されている ARGX-113 製剤の主ピーク及び高分子量(HMW)種のサイズ排除クロマトグラフィー(SEC)の結果を示している。sh 5、5 で振盪；sh 25、25 で振盪；3w5、5 で 3 週間；3w25、25 で 3 週間；3w40、40 で 3 週間；6w5、5 で 6 週間；6w25、25 で 6 週間；6w40、40 で 6 週間；9w5、5 で 9 週間；9w25、25 で 9 週間；9w40、40 で 9 週間。

【図 16】図 16A ~ 16C は、それぞれ、実施例 4 に記載されている ARGX-113 製剤の主ピーク、酸性バリエーション、及び塩基性バリエーションの iCE によって決定された化学分解を示している。sh 5、5 で振盪；sh 25、25 で振盪；3w5、5 で 3 週間；3w25、25 で 3 週間；3w40、40 で 3 週間；6w5、5 で 6 週間；6w25、25 で 6 週間；6w40、40 で 6 週間；9w5、5 で 9 週間；9w25、25 で 9 週間；9w40、40 で 9 週間。

30

【図 17】図 17A ~ 17D は、それぞれ、実施例 4 に記載されている ARGX-113 製剤の直径 2 μm 、5 μm 、10 μm 、及び 25 μm の不可視粒子を示している。sh 5、5 で振盪；sh 25、25 で振盪；3w5、5 で 3 週間；3w25、25 で 3 週間；3w40、40 で 3 週間；6w5、5 で 6 週間；6w25、25 で 6 週間；6w40、40 で 6 週間；9w5、5 で 9 週間；9w25、25 で 9 週間；9w40、40 で 9 週間。

【発明を実施するための形態】

【0050】

40

(詳細な説明)

(ARGX-113)

ある実施態様において、単離された FcRn アンタゴニストは、バリエーション Fc 領域からなり、ここで、該バリエーション Fc 領域は、ホモ二量体を形成する 2 つの Fc ドメインからなり、ここで、該 Fc ドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号 1、配列番号 2、又は配列番号 3 からなる。ARGX-113 は、ヒト IgG1 のバリエーション Fc 領域であり、ここで、該 Fc 領域は、それぞれ、EU 位置 252、254、256、433、434、及び 436 に、アミノ酸 Y、T、E、K、F、及び Y を含む。

【0051】

特に、ARGX-113 は、バリエーション Fc 領域からなる単離された FcRn アンタゴニストであ

50

り、ここで、該バリエーションFc領域は、Fcドメインホモ二量体からなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【化1】

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG (配列番号:1)

10

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK (配列番号:2)

20

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPDSNLWN (配列番号:3)

【0052】

配列番号1のN-末端アスパラギン酸残基(D)は、EU位置221に対応し、配列番号2のC-末端リジン(K)は、EU位置447に対応する。

30

【0053】

ある実施態様において、本発明の水性製剤及び医薬組成物は、配列番号1のポリペプチドについて実質的に均一である。ある実施態様において、本発明の水性製剤及び医薬組成物は、ポリペプチドの集団を含み、ここで、該ポリペプチドの少なくとも90%(例えば、少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又はそれより多く)は、Fcドメインホモ二量体からなり、ここで、該ホモ二量体のFcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0054】

ある実施態様において、本発明の水性製剤及び医薬組成物は、配列番号2のポリペプチドについて実質的に均一である。特定の好ましい実施態様において、本発明の水性製剤及び医薬組成物は、ポリペプチドの集団を含み、ここで、該ポリペプチドの少なくとも90%(例えば、少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又はそれより多く)は、Fcドメインホモ二量体からなり、ここで、該ホモ二量体のFcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号2からなる。ある実施態様において、該ポリペプチドの90%超は、EU位置448にC-末端リジン残基(K)を欠く。

40

【0055】

ある実施態様において、ARGX-113の各々のFcドメインは、EU位置297にN-結合型グリカンを含み、ここで、該N-結合型グリカンは、バイセクティングN-アセチルグルコサミン(GlcNAc)構造を有する。

50

【 0 0 5 6 】

ある実施態様において、本発明の水性製剤及び医薬組成物は、配列番号3のポリペプチドについて実質的に均一である。ある実施態様において、本発明の水性製剤及び医薬組成物は、ポリペプチドの集団を含み、ここで、該ポリペプチドの少なくとも90%(例えば、少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又はそれより多く)は、Fcドメインホモ二量体からなり、ここで、該ホモ二量体のFcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号3からなる。

【 0 0 5 7 】

(抗体媒介性自己免疫疾患)

本発明の製剤及び組成物は、抗体媒介性及び/又は抗体関連自己免疫疾患の治療における用途を見出すであろう。

10

【 0 0 5 8 】

抗体媒介性及び/又は抗体関連自己免疫疾患は、周知である。抗体媒介性及び/又は抗体関連自己免疫疾患の非限定的な例としては、同種臍島移植拒絶反応、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫アジソン病、アルツハイマー病、抗好中球細胞質抗体(ANCA)、副腎の自己免疫疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性筋炎、自己免疫性好中球減少症、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性蕁麻疹、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、キャッスルマン症候群、セリアックスブルー-皮膚炎、慢性疲労免疫機能不全症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)、チャージ-ストラウス症候群、癰疽性類天疱瘡、CREST(石灰症、レイノー現象、食道運動障害、手指硬化症、及び毛細血管拡張症)症候群、寒冷凝集素症、クローン病、皮膚筋炎、円板状狼瘡、混合性本態性クリオグロブリン血症、第VIII因子欠損症、線維筋痛-線維筋炎、糸球体腎炎、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主病(GVHD)、橋本甲状腺炎、A型血友病、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病(免疫血小板減少症; ITP)、IgAニューロパチー、IgM多発ニューロパチー、免疫媒介性血小板減少症、若年性関節炎、川崎病、扁平苔癬、エリテマトーデス、メニエール病、混合性結合組織疾患、多発性硬化症、1型糖尿病、多巣性運動ニューロパチー(MMN)、重症筋無力症(MG)、傍腫瘍性水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発軟骨炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎及び皮膚筋炎、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、レイノー現象、ライター症候群、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、実質臓器移植片拒絶反応、スティッフマン症候群、全身エリテマトーデス(SLE)、高安動脈炎、中毒性表皮壊死症(TEN)、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)、側頭動脈炎/巨細胞性動脈炎、血栓性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、疱疹状皮膚炎血管炎、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎、白斑、及びウェゲナー肉芽腫症が挙げられる。

20

30

【 0 0 5 9 】

ある実施態様において、抗体媒介性自己免疫疾患は、免疫血小板減少症(ITP)及び重症筋無力症(MG)からなる群から選択される。

【 0 0 6 0 】

(製剤)

本発明の製剤及び組成物は、対象におけるFc含有薬剤の血清レベル低下させることが望ましい任意の疾患又は疾病における用途を見出すであろう。Fc含有薬剤としては、限定するものではないが、自己抗体、治療用抗体、診断用抗体、及び免疫複合体が挙げられる。Fc含有薬剤のさらなる非限定的な例としては、イメージング剤(例えば、標識抗体)、抗体-薬物コンジュゲート(ADC)、Fc融合タンパク質(例えば、イムノアドヘシン)、及び免疫原(例えば、非ヒト抗体)が挙げられる。

40

【 0 0 6 1 】

さらに、治療剤の投与を必要とする疾患又は疾病において、対象は、治療剤に対する抗体(例えば、抗薬物抗体)を生じさせることが多く、これにより、今度は、治療剤がその意

50

図される治療目的に利用されることが妨げられるか、又は対象において有害反応が引き起こされる。したがって、本明細書に開示される製剤及び組成物は、対象において生じる治療剤に対する抗体(例えば、抗薬物抗体)を除去するために使用することもできる。

【0062】

本発明の一態様は、約100～300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20～60mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、0～70mMスクロース、0～150mM NaCl、0～250mMアルギニンHCl、0%～0.05%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、0～15mM L-メチオニン、pH 6.0～6.5中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

10

【0063】

ある実施態様において、水性製剤は、約100～300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20～60mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、0～70mMスクロース、100mM NaCl、0%～0.05%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、0～15mM L-メチオニン、pH 6.0～6.5中に含む、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0064】

20

ある実施態様において、水性製剤は、約100～300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20～60mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、0～70mMスクロース、100～250mMアルギニンHCl、0%～0.05%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、0～15mM L-メチオニン、pH 6.0～6.5中に含む、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0065】

ある実施態様において、水性製剤は、約100～300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20～60mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、100～250mMアルギニンHCl、0%～0.05%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、0～15mM L-メチオニン、pH 6.0～6.5中に含む、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

30

【0066】

前述の態様及び実施態様の各々において、ある実施態様において、水性製剤は、20又は50mMヒスチジンを含む。

【0067】

前述の態様及び実施態様の各々において、ある実施態様において、水性製剤は、0.02%～0.04%ポリソルベート20又はポリソルベート80を含む。

40

【0068】

前述の態様及び実施態様の各々において、ある実施態様において、水性製剤は、0又は10mM L-メチオニンを含む。

【0069】

前述の態様及び実施態様の各々において、ある実施態様において、pHは、6.0又は6.5である。

【0070】

前述の態様及び実施態様の各々において、ある実施態様において、Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

50

【0071】

本発明の一態様は、約100～約300mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0072】

本発明の一態様は、約100～約200mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

10

【0073】

本発明の一態様は、約100～300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

20

【0074】

ある実施態様において、本発明は、約100～約300mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0075】

本発明の一態様は、約100～200mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

30

【0076】

ある実施態様において、本発明は、約100～約200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

40

【0077】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、任意の所与の指定された量の $\pm 10\%$ 以内の量を指す。例えば、約200mg/mLは、200mg/mLの90%～110%、すなわち、180～220mg/mLを包含する。

【0078】

ある実施態様において、水性製剤は、100～300mg/mLのARGX-113を含む。

50

【0079】

ある実施態様において、水性製剤は、100～200mg/mLのARGX-113を含む。

【0080】

ある実施態様において、水性製剤は、約150～約200mg/mLのARGX-113を含む。ある実施態様において、水性製剤は、150～200mg/mLのARGX-113を含む。

【0081】

ある実施態様において、水性製剤は、約150～約180mg/mLのARGX-113を含む。ある実施態様において、水性製剤は、150～180mg/mLのARGX-113を含む。

【0082】

ある実施態様において、水性製剤は、約165mg/mLのARGX-113を含む。

10

【0083】

ある実施態様において、水性製剤は、約175mg/mLのARGX-113を含む。

【0084】

ある実施態様において、水性製剤は、約180mg/mLのARGX-113を含む。

【0085】

ある実施態様において、水性製剤は、約250mg/mLのARGX-113を含む。

【0086】

ある実施態様において、水性製剤は、約300mg/mLのARGX-113を含む。

【0087】

前述の実施態様の各々によれば、ある実施態様において、水性製剤は、0.02%～0.04% (w/v) ポリソルベート20を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.02% (w/v) ポリソルベート20を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.03% (w/v) ポリソルベート20を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.04% (w/v) ポリソルベート20を含む。

20

【0088】

或いは、前述の実施態様の各々によれば、ある実施態様において、水性製剤は、0.02%～0.04% (w/v) ポリソルベート80を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.02% (w/v) ポリソルベート80を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.03% (w/v) ポリソルベート80を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.04% (w/v) ポリソルベート80を含む。

30

【0089】

一実施態様において、水性製剤は、165mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04% (w/v) ポリソルベート20、pH 6.0中に含み、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0090】

本発明の一態様は、約150mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04% (w/v) ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

40

【0091】

一実施態様において、本発明は、150mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04% (w/v) ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

50

【0092】

本発明の一態様は、約175mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0093】

一実施態様において、本発明は、175mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

10

【0094】

本発明の一態様は、約200mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

20

【0095】

一実施態様において、本発明は、200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0096】

本発明の一態様は、約100~300mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0%~0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

30

【0097】

一実施態様において、本発明は、約100~300mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0%~0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

40

【0098】

本発明の一態様は、約100~200mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%~0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3

50

からなる。

【0099】

一実施態様において、本発明は、約100～200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0100】

本発明の一態様は、約165mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

10

【0101】

一実施態様において、本発明は、165mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

20

【0102】

本発明の一態様は、約175mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0103】

一実施態様において、本発明は、175mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

30

【0104】

本発明の一態様は、約200mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

40

【0105】

一実施態様において、本発明は、200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、Fcドメインホモ二量体からなり、ここで、Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

50

【0106】

本発明の一態様は、約100～約300mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、150mMアルギニンHCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0107】

一実施態様において、本発明は、約100～約300mg/mLのARGX-113を、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、150mMアルギニンHCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

10

【0108】

本発明のこの態様によるある実施態様において、水性製剤は、100～300mg/mLのARGX-113を含む。

【0109】

本発明のこの態様によるある実施態様において、水性製剤は、約150～約200mg/mLのARGX-113を含む。ある実施態様において、本発明のこの態様によれば、水性製剤は、150～200mg/mLのARGX-113を含む。

20

【0110】

本発明のこの態様によるある実施態様において、水性製剤は、約150～約180mg/mLのARGX-113を含む。ある実施態様において、本発明のこの態様によれば、水性製剤は、150-180mg/mLのARGX-113を含む。

【0111】

前述の実施態様の各々によれば、ある実施態様において、水性製剤は、0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.02%(w/v)ポリソルベート20を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.03%(w/v)ポリソルベート20を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.04%(w/v)ポリソルベート20を含む。

30

【0112】

本発明の一態様は、約100～約200mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、150mMアルギニンHCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0113】

一実施態様において、本発明は、約100～約200mg/mLのARGX-113を、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、150mMアルギニンHCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

40

【0114】

本発明のこの態様によるある実施態様において、水性製剤は、100～300mg/mLのARGX-113を含む。

【0115】

本発明のこの態様によるある実施態様において、水性製剤は、約150～約200mg/mLの

50

ARGX-113を含む。ある実施態様において、本発明のこの態様によれば、水性製剤は、150～200mg/mLのARGX-113を含む。

【0116】

本発明のこの態様によるある実施態様において、水性製剤は、約150～約180mg/mLのARGX-113を含む。ある実施態様において、本発明のこの態様によれば、水性製剤は、150～180mg/mLのARGX-113を含む。

【0117】

前述の実施態様の各々によれば、ある実施態様において、水性製剤は、0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.02%(w/v)ポリソルベート20を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.03%(w/v)ポリソルベート20を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.04%(w/v)ポリソルベート20を含む。

10

【0118】

或いは、前述の実施態様の各々によれば、ある実施態様において、水性製剤は、0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート80を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.02%(w/v)ポリソルベート80を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.03%(w/v)ポリソルベート80を含む。ある実施態様において、水性製剤は、0.04%(w/v)ポリソルベート80を含む。

【0119】

一実施態様において、水性製剤は、約150mg/mLのARGX-113を、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、150mMアルギニンHCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート80、pH 6.0中に含む。

20

【0120】

一実施態様において、水性製剤は、150mg/mLのARGX-113を、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、150mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.04%(w/v)ポリソルベート80、pH 6.0中に含む。

【0121】

本発明の一態様は、約100～200mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

30

【0122】

一実施態様において、本発明は、約100～200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

40

【0123】

本発明の一態様は、約175mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0124】

一実施態様において、本発明は、175mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒス

50

チジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03% (w/v) ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、Fcドメインホモ二量体からなり、ここで、Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0125】

本発明の一態様は、約200mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03% (w/v) ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、Fcドメインホモ二量体からなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

10

【0126】

一実施態様において、本発明は、200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03% (w/v) ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、Fcドメインホモ二量体からなり、ここで、Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0127】

20

本発明の一態様は、約100~300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、200mMアルギニンHCl、pH 6.5中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0128】

一実施態様において、水性製剤は、約200~300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、200mMアルギニンHCl、pH 6.5中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

30

【0129】

一実施態様において、水性製剤は、約250~300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、200mMアルギニンHCl、pH 6.5中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0130】

前述の態様及び実施態様の各々によれば、ある実施態様において、水性製剤は、溶存酸素を実質的に含まない。本明細書で使用される場合、「実質的に含まない」という用語は、少なくとも95%含まないことを指す。例えば、ある実施態様において、水性製剤は、溶存酸素を少なくとも95%含まない。様々なある実施態様において、水性製剤は、溶存酸素を少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%含まない。水が、通常、20%酸素である大気で平衡化されていると仮定すると、ある実施態様において、溶存酸素を実質的に含まない水性製剤は、1%以下の溶存酸素を含む。ある実施態様において、水性製剤は、溶存酸素を100%含まない。

40

【0131】

前述の態様及び実施態様の各々によれば、ある実施態様において、水性製剤は、インビボでの使用に好適である。例えば、そのような実施態様において、水性製剤は滅菌されて

50

おり、かつ医薬として許容し得ない量の毒性物質、例えば、エンドトキシンを含まない。そのような水性製剤は、例えば、米国食品医薬品局(FDA)によって公表された規制による優れた製造プロセス(GMP)品質基準に準拠することができる。

【0132】

(製剤の作製方法)

本発明による製剤は、任意の好適な方法を用いて調製することができる。通常、ARGX-113は、Fcドメインをコードする発現ベクター又は核酸配列を含む真核細胞から調製される。例えば、真核細胞は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞、DG44及びDUXB11(チャイニーズハムスター卵巣株、DHFRマイナス)、HELA(ヒト子宮頸癌)、CVI(サル腎臓株)、COS(SV40 T抗原を有するCVIの派生物)、R1610(チャイニーズハムスター線維芽細胞)、BALBC/3T3(マウス線維芽細胞)、HAK(ハムスター腎臓株)、SP2/0(マウス骨髄腫)、BFA-1c1BPT(ウシ内皮細胞)、RAJI(ヒトリンパ球)、293(ヒト腎臓)、又はNS0細胞であることができる。一実施態様において、ARGX-113を発現させるために使用される真核細胞は、CHO細胞である。例えば、その内容全体が引用により本明細書中に組み込まれる、WO 2015/100299号を参照されたい。ARGX-113は、典型的には、当技術分野で公知の技法を用いて細胞から単離することができる分泌タンパク質として発現される。通常、単離され、かつ濃縮されていないタンパク質産物は、その後、Tris/グリシン、pH 7.2又は20mM L-ヒスチジン/L-ヒスチジンHCl・H₂O、pH 6.0などの滅菌水性溶液に入れられる。

【0133】

その後、この初期産物を、目標最終濃度と等しいか又はそれを超える濃度のARGX-113を含む濃縮タンパク質溶液に到達するように必要に応じて濃度上昇させ、バッファー交換に供する。例えば、濃度上昇及びバッファー交換は、約200mg/mLのARGX-113を、20mM L-ヒスチジン/L-ヒスチジンHCl・H₂O、100mM NaCl、pH 6.0中に含む中間産物を生じさせることができる。

【0134】

濃度上昇は、当技術分野で公知の任意の好適な方法を用いて実施することができる。そのような方法としては、限定するものではないが、タンジェンシャルフロー濾過(TFF)、透析、限外濾過、及び凍結乾燥を挙げることができる。商業生産のために、通常、TFFを使用することができる。

【0135】

その後、追加成分を添加して、所望の最終製剤に到達することができる。例えば、NaCl、アルギニンHCl、スクロース、及び/又はポリソルベートなどの追加成分は、該追加成分の各々の濃縮ストック溶液から添加することができ、望ましい場合、水を添加して、所望の最終製剤に到達することができる。特定の実施態様において、ポリソルベート(PS20)は、正確なpH値が達成されるように、製剤のまさに最後の賦形剤として添加される(ポリソルベートの分子量がARGX-113と一緒にするため、ポリソルベートを最後に添加することにより、濃度上昇を回避する)。

【0136】

ある実施態様において、中間溶液及び追加成分を脱気するか又は他の方法で処理して、溶存酸素を低下又は消失させる。例えば、該中間溶液及び追加成分をアルゴン又は窒素で平衡化することができる。

【0137】

ある実施態様において、最終水性製剤を脱気するか又は他の方法で処理して、溶存酸素を低下又は消失させる。例えば、該最終水性製剤は、溶存酸素を製剤から低下又は消失させるのに十分な期間、アルゴン又は窒素を最終水性製剤中でバブリングさせることにより、該気体で平衡化することができる。ある実施態様において、最終水性製剤は、その後、窒素雰囲気下で保存される。

【0138】

そのようにして調製された水性製剤は、通常、滅菌濾過され、その後、本明細書に記載

10

20

30

40

50

されている滅菌容器又は装置中に分注され、保存される。

【0139】

(投与の経路)

本発明の水性製剤は、非経口投与に好適である。ある実施態様において、本発明の水性製剤は、皮下投与に好適である。ある実施態様において、本発明の水性製剤は、静脈内投与に好適である。ある実施態様において、本発明の水性製剤は、腹腔内投与に好適である。

【0140】

(有効量)

製剤及び組成物は、通常、有効量で投与されることになっている。「有効量」は、所望の効果を達成するのに十分な量を指す。ある実施態様において、有効量は、治療有効量、すなわち、対象において所望の治療効果を達成するのに十分な量を指す。所望の治療効果の例としては、限定するものではないが、血清総IgGの減少、並びに重症筋無力症(MG)及び免疫血小板減少症(ITP)などの様々な抗体媒介性自己免疫疾患の治療が挙げられる。

【0141】

(対象)

本明細書で使用される場合、「対象」は、通常、哺乳動物を指す。ある実施態様において、対象は、ヒト又は非ヒト霊長類以外の哺乳動物である。ある実施態様において、対象は、ヒト又は非ヒト霊長類である。ある実施態様において、対象は、ヒトである。ある実施態様において、対象は、成人、すなわち、少なくとも18歳のヒトである。ある実施態様において、対象は、18歳未満のヒトである。

【0142】

(医薬製品)

本発明の一態様は、本発明の水性製剤の治療有効量を含む滅菌容器を含む包装された医薬製品である。様々な実施態様において、包装された医薬製品は、単回使用バイアル、複数回使用バイアル、又は予充填シリンジとして提示することができる。

【0143】

(装置)

本発明の一態様は、本発明の水性製剤の治療有効量を含む装置である。

【0144】

ある実施態様において、水性製剤は、約100~200mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.02%~0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0145】

ある実施態様において、水性製剤は、150mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0146】

ある実施態様において、水性製剤は、175mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0147】

ある実施態様において、水性製剤は、200mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0148】

ある実施態様において、水性製剤は、約100~300mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0%~0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

10

【0149】

ある実施態様において、水性製剤は、約100~200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.02%~0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

20

【0150】

ある実施態様において、水性製剤は、150mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0151】

ある実施態様において、水性製剤は、175mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

30

【0152】

ある実施態様において、水性製剤は、200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

40

【0153】

ある実施態様において、水性製剤は、約100~300mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0%~0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

50

【 0 1 5 4 】

ある実施態様において、水性製剤は、150mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【 0 1 5 5 】

ある実施態様において、水性製剤は、165mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

10

【 0 1 5 6 】

ある実施態様において、水性製剤は、175mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

20

【 0 1 5 7 】

ある実施態様において、水性製剤は、180mg/mLの単離されたアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【 0 1 5 8 】

ある実施態様において、水性製剤は、200mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

30

【 0 1 5 9 】

ある実施態様において、水性製剤は、300mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

40

【 0 1 6 0 】

ある実施態様において、水性製剤は、約100~300mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0%~0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【 0 1 6 1 】

50

ある実施態様において、水性製剤は、150mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.03% (w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0162】

ある実施態様において、水性製剤は、約165mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04% (w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

10

【0163】

ある実施態様において、水性製剤は、約165mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04% (w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

20

【0164】

ある実施態様において、水性製剤は、165mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04% (w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0165】

ある実施態様において、水性製剤は、175mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.03% (w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

30

【0166】

ある実施態様において、水性製剤は、200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.03% (w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

40

【0167】

ある実施態様において、水性製剤は、約100～約200mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、150mMアルギニンHCl、及び0.02%～0.04% (w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0168】

50

ある実施態様において、水性製剤は、約100～約200mg/mLのARGX-113を、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、150mMアルギニンHCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0169】

ある実施態様において、水性製剤は、約100～約200mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

10

【0170】

ある実施態様において、水性製剤は、約150mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

20

【0171】

ある実施態様において、水性製剤は、約175mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

30

【0172】

ある実施態様において、水性製剤は、約200mg/mLの単離されたFcRnアンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリアントFc領域からなり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

【0173】

ある実施態様において、水性製剤は、約100～約200mg/mLのARGX-113を、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリアントFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリアントFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

40

【0174】

ある実施態様において、水性製剤は、約150mg/mLのARGX-113を、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARG

50

X-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0175】

ある実施態様において、水性製剤は、約175mg/mLのARGX-113を、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03% (w/v) ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

10

【0176】

ある実施態様において、水性製剤は、約200mg/mLのARGX-113を、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03% (w/v) ポリソルベート20、pH 6.0中に含む水性製剤であり、ここで、ARGX-113は、バリエーションFc領域からなる単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0177】

ある実施態様において、水性製剤は、約100~300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、200mMアルギニンHCl、pH 6.5中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる。

20

【0178】

一実施態様において、水性製剤は、約200~300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、200mMアルギニンHCl、pH 6.5中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

30

【0179】

一実施態様において、水性製剤は、約250~300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、200mMアルギニンHCl、pH 6.5中に含む水性製剤であり、ここで、該単離されたFcRnアンタゴニストは、バリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域は、ホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号1からなる。

【0180】

この態様の前述の実施態様の各々によれば、ある実施態様において、装置は、約1~約2.5mLの水性製剤を含む。この態様の前述の実施態様の各々によれば、ある実施態様において、装置は、1~2.5mLの水性製剤を含む。

40

【0181】

ある実施態様において、装置は、水性製剤を含むシリンジを含む。そのようなシリンジには、任意に、シリンジに収容された水性溶液の少なくとも一部を対象に投与するのに好適な針を取り付けることができる。微細ゲージ針(小直径)は、患者にあまり痛みを与えないが、低粘度の薬剤を必要とする。針ゲージは、好ましくは、27ゲージ以上(すなわち、より小さい直径)である。針の外径は、0.413mm、0.41mm、又はそれより小さくてもよい。

【0182】

ある実施態様において、シリンジは、予充填シリンジとして提供される。そのような予充填シリンジは、単回使用、又はその代わりに、複数回(2回以上)使用に好適であることが

50

できる。そのような予充填シリンジには、任意に、シリンジに収容された水性溶液の少なくとも一部を対象に投与するのに好適な針を取り付けることができる。ある実施態様において、予充填シリンジは、単一ユニットのパッケージ中に提供される。

【0183】

ある実施態様において、予充填シリンジは、大気を実質的に含まない。すなわち、そのような実施態様において、予充填シリンジに収容された水性製剤は、溶存酸素を実質的に含まない。例えば、予充填シリンジに収容された水性製剤を、本明細書に記載されているように窒素とともに調製し、その後、シリンジ内に入れ、大気を排除するために、窒素雰囲気下で密閉することができる。あるそのような実施態様において、予充填シリンジは、気体非透過性パッケージ中に提供することができる。

10

【0184】

特定の実施態様において、本発明は、例えば、360mg/2mL(=180mg/mL)又は330mg/2mL(=165mg/mL)の単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニスト、例えば、ARGX-113を含む、本明細書に記載される2mL又は2.1mLの水性製剤が充填された予充填シリンジである。或いは、本発明は、例えば、360mg/2.2mL(=165mg/mL)の単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニスト、例えば、ARGX-113を含む、本明細書に記載される2.2mLの水性製剤が充填されたバイアルである。そのようなバイアルは、キット中で、バイアルに収容された水性溶液の少なくとも一部を対象に投与するのに好適な針と一緒にすることができる。

【0185】

本発明はさらに、本発明による2mL、2.1mL、2.2mL、又は約2.5mL超の水性製剤を含む追加の装置を想定している。そのような装置は、例えば、限定するものではないが、本発明による約1.8mL、2mL、2.1mL、2.2mL、2.4mL、2.6mL、2.8mL、3mL、5mL、約10mL、約20mL、約50mL、及び約100mLの水性製剤を含むことができる。これは、本発明による2mL、2.1mL、2.2mL、又は5mLの水性製剤を含む予充填シリンジを使用することにより、製剤を皮下注射として患者自身によって1回で(ワンショット)投与することができるという利点を有する。そのような「プッシュ」皮下投与は、約12~20秒又は最大1分かかる。比較として:対象への看護師又は介護士による注入は、数分から数時間かかる場合があり; ARGX-113製剤のIV(静脈内)注入は、約60分かかる。予充填シリンジは、自己投与によって、皮下注射維持用量として使用することができるので、患者に利益をもたらす。

20

【0186】

本発明は、以下の実施例によってさらに説明されており、これは、さらなる限定と解釈されるべきではない。配列表、図面、並びに本出願の全体を通じて引用されている全ての参考文献、特許、及び公開特許出願の内容は、引用により本明細書中に明示的に組み込まれる。

【実施例】

【0187】

(実施例)

(実施例1.レオロジー的特徴解析)

40

本実施例は、ARGX-113の高濃度製剤を開発及び特徴解析するために行われた実験を記載している。特に、この一連の実験の目的は、濃度-粘度関係を確認することであった。試験は、5 及び25 という2つの温度で行った。最適剪断速度での5つの濃度のARGX-113をスクリーニングして、プラットフォームバッファ中のARGX-113のレオロジープロファイルを確認した。

【0188】

Tris/グリシンバッファ、pH 7.2中の4~5mg/mLのARGX-113から始めて、ARGX-113バッファを交換し、最大可能濃度(目標250mg/mL)まで、pH 6.7のリン酸ナトリウム+塩、及びこれとは別に、pH 6.0のヒスチジンHCl(HisHCl)+塩中で濃度上昇させた。処理中、濃度及びpHをモニタリングした。粘弾性挙動を、0~4000s⁻¹の傾斜を付け

50

た剪断速度によって、pH 6.0のHisHCl + 塩中の最大濃度で検討した。連続希釈を行い(6回の濃縮)、UV-吸光度測定(A_{280})で確認した。粘度対濃度測定を 2000s^{-1} の剪断速度で行った。

【0189】

リン酸ナトリウム、pH 6.7 + 塩中のARGX-113は、 $\sim 130\text{mg/mL}$ で溶液中で沈殿した。

【0190】

pH 6.7のリン酸ナトリウム + 塩中のARGX-113濃度上昇処理は、非常に遅かった。pH 6.7のリン酸ナトリウム + 塩中の高濃度($\sim 130\text{mg/mL}$)のARGX-113は、保存条件(5 対 25)によって、可逆的な固体/液体相転移を示した。pH 6.7のリン酸ナトリウム + 塩中の高濃度($\sim 130\text{mg/mL}$)のARGX-113は、5 で数及びサイズが非常に大きい可視粒子を示した。

10

【0191】

対照的に、pH 6.0のHisHCl + 塩中のARGX-113は、少なくとも $\sim 260\text{mg/mL}$ まで溶液中に残存した。

【0192】

pH 6.0中のHisHCl + 塩中のARGX-113濃度上昇処理は、速やかであった。

【0193】

リン酸ナトリウムバッファ + 塩とは対照的に、沈殿も相分離も、濃度上昇中に顕著には見られなかった。

20

【0194】

濃度依存的ゾル-ゲル転移は、5 で保存した後に観察された。HisHCl製剤は、 $\sim 260\text{mg/mL}$ 濃度($260 > 200 > 120\text{mg/mL}$)で非常にゼリー状に見え、これは、室温に温めるか又はピペティングしたときに、素早く液体に転換した。

【0195】

ARGX-113は、非常に高濃度かつ低温($> 180\text{mg/mL}$ 、5)で、pH 6.0のHisHCl + 塩中で、若干のチキソトロピー挙動を有するように思われる。

【0196】

最大濃度(pH 6.0、25 のHisHCl + 塩中、 267mg/mL)のARGX-113の剪断流動化/粘稠化を、 $0 \sim 4000\text{s}^{-1}$ の傾斜を付けた剪断速度によって試験した。代表的な結果は、図1に示されている。図に示されているように、ARGX-113は、 $1000 \sim 4000\text{s}^{-1}$ の範囲で顕著な剪断粘稠化又は流動化を示さなかった。 2000s^{-1} を追加の試験のための剪断速度として選んだ。

30

【0197】

pH 6.0のHisHCl + 塩中のARGX-113の濃度対粘度の試験の代表的な結果は、図2に示されている。図に示されているように、5 及び25 、約 180mg/mL での粘度は、それぞれ、6及び $17\text{mPa}\cdot\text{s}$ であり、5 及び25 、約 200mg/mL での粘度は、それぞれ、9及び $33\text{mPa}\cdot\text{s}$ であった。

【0198】

濃度上昇したARGX-113溶液の種々の賦形剤及びpH値を評価するために、追加の試験を行った。Tris/グリシンバッファ、pH 7.2中の $4 \sim 5\text{mg/mL}$ のARGX-113から始めて、ARGX-113バッファを交換し、 175mg/mL の目標濃度まで、pH 6.7のリン酸ナトリウム + 塩、及びこれとは別に、pH 6.0のHisHCl + 塩中で濃度上昇させた。処理中、濃度及びpHをモニタリングした。異なる賦形剤のストック溶液を調製して、様々な目標製剤組成物を得た。異なる賦形剤及びpHを用いる11(11)の製剤条件を 175mg/mL の高濃度での粘度低下評価について検討した。検討された様々な製剤は、表1に示されている。

40

表1.

【表 1】

ID	バッファー	pH	賦形剤 1	賦形剤 2	賦形剤 3
F1	20 mM HisHCl	6.0	150 mM NaCl	--	--
F2	50 mM HisHCl	6.0	150 mM ArgHCl	--	--
F3	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	50 mM ArgHCl	--
F4	20 mM HisHCl	6.0	50 mM NaCl	50 mM ArgHCl	75 mM スクロース
F5	20 mM HisHCl	6.0	50 mM NaCl	100 mM ArgHCl	--
F6	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	75 mM スクロース	--
F7	20 mM HisHCl	6.0	50 mM NaCl	50 mM ArgHCl	--
F8	20 mM HisHCl	6.0	50 mM NaCl	150 mM スクロース	--
F9	20 mM HisHCl	6.5	150 mM NaCl	--	--
F10	20 mM HisHCl	5.5	150 mM NaCl	--	--
F11	25 mM SodPhos	6.7	100 mM NaCl	150 mM ArgHCl	--

10

ArgHCl: アルギニンHCl

20

SodPhos: リン酸ナトリウム

【0199】

リン酸製剤は、顕著な沈殿のために、100mg/mLを超えて製剤化することができなかった。全ての製剤を5 で約48時間保存して、もしあれば、相転移を観察した。11の製剤全ての粘度測定を5 で2000s⁻¹の剪断速度で行い、かつ選択的製剤の粘度測定を25で行った。

【0200】

ストックを除く全ての製剤は、5 で保存したとき、2日後でさえ、液体かつ透明な状態であった。F11(SodPhos + NaCl)は、濁った状態になり、~129mg/mLへの濃度上昇時に沈殿を示した。リン酸製剤は、5 で配合及び保存した後、透明な溶液を形成した。F9(pH 6.5)製剤は、わずかに不透明であり、これはさらに、5 でわずかに透明になった。

30

【0201】

粘度は、全ての製剤F1~F11において、5 で低かった(<25mPa・s)。F2及びF5は、粘度の効果的な低下を示した。スクロースは、20mM His/HisHCl、pH 6.0(F6及びF8)中、175mg/mLで粘度を増大させた。

【0202】

(実施例2.さらなるレオロジー的特徴解析)

本実施例は、ARGX-113のさらなる高濃度製剤候補を開発及び特徴解析するために行われた実験を記載している。特に、この一連の実験の目的は、特定の特徴及び短期安定性試験に基づく前臨床毒性検査及び初期臨床試験のためのARGX-113の高濃度液体製剤候補を同定することであった。

40

【0203】

本実施例で検討されたARGX-113の4つの水性製剤の組成物は、表2に示されている。
表2.

【表 2】

ID	ARGX-113	バッファー	pH	賦形剤 1	賦形剤 2	賦形剤 3
F12	150 mg/mL	50 mM HisHCl	6.0	--	150 mM ArgHCl	0.04% w/v PS80
F13	150 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	60 mM スクロース	0.04% w/v PS20
F14	100 mg/mL	20 mM HisHCl	6.5	75 mM NaCl	100 mM スクロース	0.04% w/v PS20
F15	100 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	75 mM NaCl	100 mM スクロース	0.04% w/v PS20

PS20:ポリソルベート 20
PS80:ポリソルベート 80

【 0 2 0 4 】

20mM L-ヒスチジン/L-ヒスチジンHCl・H₂O中の～136mg/mLのARGX-113から始めて、ARGX-113バッファーを交換して、目標バッファー濃度及びpHを達成し、その後、表2に示された目標濃度を超えて濃度上昇させた。濃度上昇時に材料が固化するため、F14を100mg/mLの濃度として調製した。これにより、ストック溶液を用いて配合した後、製剤濃度が100mg/mLに制限された。

【 0 2 0 5 】

これらの製剤の初期の特徴解析には、pH、凝固点降下によるオスモル濃度、及び実際のタンパク質濃度の決定が含まれた。代表的な結果は、表3に示されている。

表3.

10

20

30

40

50

【表 3】

試験	製剤			
	F12	F13	F14	F15
pH	6.0	6.1	6.4	6.0
オスモル濃度(mOsmol/kg)	367	322	385	395
タンパク質濃度 (mg/mL)	160.1	153.4	99.2	101.7

【0206】

各々の製剤のアリコートを、オービタルシェーカー中、115rpmの目標速度で、室温及び冷温条件で約7日間、水平位置で、振盪ストレスに供した。

10

【0207】

各々の製剤のアリコートを、垂直位置で、-65℃以下から室温までの5回の凍結/解凍サイクルに供した。

【0208】

図3に示されているように、ARGX-113濃度は、全ての被験条件で安定していた。図3において: F1=F12; F2=F13; F3=F14; F4=F15。図3において左から右の順に示されたバーは、以下のものである: F1 初期; F1 5 で振盪(振盪 sh 5); F1 25 で振盪(振盪 sh 25); F1 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F1 5 で4週間(4W5); F1 25 で4週間(4W25); F1 40 で4週間(4W40); F1 5 で8週間(8w5); F1 25 で8週間(8w25); F1 40 で8週間(8w40); F2 初期; F2 5 で振盪(振盪 sh 5); F2 25 で振盪(振盪 sh 25); F2 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F2 5 で4週間(4W5); F2 25 で4週間(4W25); F2 40 で4週間(4W40); F2 5 で8週間(8w5); F2 25 で8週間(8w25); F2 40 で8週間(8w40); F3 初期; F3 5 で振盪(振盪 sh 5); F3 25 で振盪(振盪 sh 25); F3 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F3 5 で4週間(4W5); F3 25 で4週間(4W25); F3 40 で4週間(4W40); F3 5 で8週間(8w5); F3 25 で8週間(8w25); F3 40 で8週間(8w40); F4 初期; F4 5 で振盪(振盪 sh 5); F4 25 で振盪(振盪 sh 25); F4 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F4 5 で4週間(4W5); F4 25 で4週間(4W25); F4 40 で4週間(4W40); F4 5 で8週間(8w5); F4 25 で8週間(8w25); F4 40 で8週間(8w40)。

20

30

【0209】

図4A～4Bに示されているように、全ての被験液体製剤について、サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)によって、凝集及び断片化の大きな相違は観察されなかった。また、図5A～5Cに示されているように、集積チップベースのキャピラリー電気泳動(iCE)によって、大きな化学的分解は観察されなかった。図6A～6Dに示されているように、全体的な可視粒子及び不可視粒子の数は、振盪及び凍結/解凍ストレス時に少なかった。このデータは、ポリソルベート20製剤とポリソルベート80製剤の間に顕著な相違がないこと、及びポリソルベート20とポリソルベート80はどちらも、0.04% w/vで、攪拌及び凍結/解凍ストレスからARGX-113を同等に保護することを示唆した。図4A～4B、5A～5C、及び6A～6Dにおいて: F1=F12; F2=F13; F3=F14; F4=F15。図4A～4B、5A～5C、及び6A～6Dにおいて左から右の順に示されたバーは、以下のものである: F1 初期; F1 5 で振盪(振盪 sh 5); F1 25 で振盪(振盪 sh 25); F1 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F1 5 で4週間(4W5); F1 25 で4週間(4W25); F1 40 で4週間(4W40); F1 5 で8週間(8w5); F1 25 で8週間(8w25); F1 40 で8週間(8w40); F2 初期; F2 5 で振盪(振盪 sh 5); F2 25 で振盪(振盪 sh 25); F2 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F2 5 で4週間(4W5); F2 25 で4週間(4W25); F2 40 で4週間(4W40); F2 5 で8週間(8w5); F2 25 で8週間(8w25); F2 40 で8週間(8w40); F3 初期; F3 5 で振盪(振盪 sh 5); F3 25 で振盪(振盪 sh 25); F3 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F3 5 で4週間(4W5); F3 25 で4週間(4W25); F3 40 で4週間(4W40); F3 5 で8週間(8w5); F3 25 で8週間(8w25); F3 40 で8週間(8w40)。

40

50

W25); F3 40 で4週間(4W40); F3 5 で8週間(8w5); F3 25 で8週間(8w25); F3 40 で8週間(8w40); F4 初期; F4 5 で振盪(振盪 sh 5); F4 25 で振盪(振盪 sh 25); F4 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F4 5 で4週間(4W5); F4 25 で4週間(4W25); F4 40 で4週間(4W40); F4 5 で8週間(8w5); F4 25 で8週間(8w25); F4 40 で8週間(8w40)。

【0210】

最大2カ月(8週間)の短期安定性データは、ARGX-113がSECで40 で8週間後に0.8～1.7%の凝集面積増加を伴う中程度の凝集傾向を有することを示唆した。ARGX-113の凝集速度は、特定の保存条件における濃度、pH、及び組成に依存的であった。NaClを含むF13製剤は、40 でアルギニンを含むF12と比較して、より大きい凝集を示した。pH 6.5のF14製剤は、40 で100mg/mL濃度のpH 6.0のF15と比較して、より大きい凝集を示した。このデータは、ARGX-113が、pH 6.5と比較して、pH 6.0でより良好な安定性を有することを示唆した。断片化は、SECで定量限界(LOQ)未満であった。

【0211】

iCEにおいて、ARGX-113は、初期に低い主ピークを有する高塩基性種及び高酸性種を示し、これは、pH及び組成に応じて、とりわけ、高温で、安定性に関して急速に減少した。iCEプロファイルは、液体製剤中のARGX-113の主ピークが、8週間の安定性に関して、40 で、主に酸性バリエーションに変換される(～24%)ことを示唆した。100mg/mL及び150mg/mLのARGX-113は、2カ月間の安定性に関して、液体製剤における化学的分解の速度及び程度に大きな相違を示さなかった。試験した全ての製剤及び安定性時点について、塩基性ピークの大きな変化は観察されなかった。

【0212】

また、CE-SDS(Caliper, PerkinElmer)は、8週間の安定性試験にわたって大きな変化を示さなかった(結果は示さない)。

【0213】

製剤は全て、40 で8週間後に多くの粒子(粒子雲)を示したF12製剤を除いて、初期に並びに5、25、及び40 で8週間後に可視粒子を含まなかった。溶液の色は、保存及び製剤化条件によって、わずかに褐色から褐色まで様々であり、全ての製剤が、初期に並びに5、25、及び40 で8週間後に、安定な目標pH(± 0.2)を示した。

【0214】

図7に示されているように、150mg/mLの製剤の全体的な濁度は、15 FNU(ホルマジン比濁単位)よりも高かった。さらに、塩化ナトリウム製剤は、アルギニン含有製剤と比較して、より高い濁度を示した。F13は、40 で4及び8週間後に、濁度の顕著な増大を示した。図7において: F1=F12; F2=F13; F3=F14; F4=F15。図7において左から右の順に示されたバーは、以下のものである: F1 初期; F1 5 で振盪(振盪 sh 5); F1 25 で振盪(振盪 sh 25); F1 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F1 5 で4週間(4W5); F1 25 で4週間(4W25); F1 40 で4週間(4W40); F1 5 で8週間(8w5); F1 25 で8週間(8w25); F2 初期; F2 5 で振盪(振盪 sh 5); F2 25 で振盪(振盪 sh 25); F2 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F2 5 で4週間(4W5); F2 25 で4週間(4W25); F2 40 で4週間(4W40); F2 5 で8週間(8w5); F2 25 で8週間(8w25); F3 初期; F3 5 で振盪(振盪 sh 5); F3 25 で振盪(振盪 sh 25); F3 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F3 5 で4週間(4W5); F3 25 で4週間(4W25); F3 40 で4週間(4W40); F3 5 で8週間(8w5); F3 25 で8週間(8w25); F4 初期; F4 5 で振盪(振盪 sh 5); F4 25 で振盪(振盪 sh 25); F4 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F4 5 で4週間(4W5); F4 25 で4週間(4W25); F4 40 で4週間(4W40); F4 5 で8週間(8w5); F4 25 で8週間(8w25)。

【0215】

本実施例で得られた結果から、(i)NaClを含有する製剤は、アルギニンを含有する製剤よりも高い濁度を示し、濁度の増加は、40 で150mg/mLの濃度のNaCl製剤でより高い;(ii)F12が40 で可視粒子及び不可視粒子の増加を示すことを除き、全体的な不可視粒子の

数は、8週間の安定性試験にわたって顕著である;(iii)凝集の初期レベルは高いが、凝集の増加の速度は、40 で8週間後、穏やかである;(iv)アルギニン製剤は、NaCl製剤と比較して、8週間の安定性に関して、より低い凝集を示す;(v)ARGX-113は150及び100mg/mLの濃度で良好な物理的安定性を示すが、100mg/mLの濃度での物理的安定性は、pH 6.0の150mg/mL製剤と比較して、わずかに高い;(vi)荷電バリエーションの初期レベルは高く、主ピークは、全ての液体製剤において、主に、酸性バリエーションになると結論付けられた。pH 6.5の製剤は、pH 6.0の製剤と比較して、わずかにより高い酸性バリエーションの形成を示し;かつ(vii)0.04 % w/v濃度のポリソルベート20及びポリソルベート80は、攪拌及び凍結解凍ストレスからARGX-113を保護するのに同等に効果的であった。

【 0 2 1 6 】

10

(実施例3. pH及び界面活性剤最適化)

本実施例は、ARGX-113のさらなる高濃度製剤候補を開発及び特徴解析するために行われた追加の実験を記載している。特に、この一連の実験の目的は、特定の特徴及び短期安定性試験に基づく前臨床毒性検査及び初期臨床試験のためのARGX-113の高濃度液体製剤候補を同定することであった。

【 0 2 1 7 】

本実施例で検討されたARGX-113の7つの水性製剤の組成物は、表4に示されている。
表4.

20

30

40

50

【表 4】

ID	ARGX-113	バッファー	pH	賦形剤 1	賦形剤 2	界面活性剤
F13	150 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	60 mM スクロース	0.04% w/v PS20
F16	175 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	60 mM スクロース	0.04% w/v PS20
F17	200 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	60 mM スクロース	0.04% w/v PS20
F18	175 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	60 mM スクロース	0.02% w/v PS20
F19	175 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	60 mM スクロース	0.02% w/v PS80
F20	175 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	60 mM スクロース	0.05% w/v PS80
F21	175 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	60 mM スクロース	0.04% w/v PX188

PS20:ポリソルベート20
PS80:ポリソルベート80
PX188:ポリオキシサマー188

【0218】

製剤の各々に対して実験を行い、5、25、及び40での2週間安定性、5での1週間振盪ストレス、25での1週間振盪ストレス、及び5サイクルの凍結/解凍ストレスを試験した。

【0219】

20mM HisHCl、100mM NaCl中、選択されたpHでバッファー交換及び濃度上昇を行い、その直後に、適量のスクロース及び界面活性剤ストックを添加して、目標濃度を達成した。製剤を5で一晩保存して、相転移を観察した。相分離はF17で観察されたが(200 mg/mL)、室温での平衡化の後、それは液相に戻った。その後、様々な製剤を濾過し、別々のバイアルに入れた。

【0220】

5で1週間保存した後、及び同様に、5で5日間攪拌した後、可逆的な固体-液体相転

10

20

30

40

50

移が、F17、F18、及びF19試料で観察された。室温に加温/平衡化したとき、製剤は、透明な液体溶液に戻った。他の製剤(F12、F16、F20、及びF21)は、これらの同じ条件下で目に見える固化/相転移を示さなかった。

【0221】

5 で2週間保存した後、可逆的な固体-液体相転移が、F17、F18、及びF19試料で観察された。室温に加温/平衡化したとき、製剤は、透明な液体溶液に戻った。他の製剤(F12、F16、F20、及びF21)は、これらの同じ条件下で目に見える固化/相転移を示さなかった。

【0222】

25 で2週間保存した後、全ての試料が液相中に残ったが、F21では多くの粒子が見えた。

10

【0223】

40 で2週間保存した後、乳白光の増加が、F13、F18、F19、及びF20で観察された。実施例2の結果を考慮すると、F13で観察された乳白光の増加は予想外であった。

【0224】

図8は、これらの安定性試験の間に、ARGX-113タンパク質濃度に大きな変化がなかったことを示している。

【0225】

図9は、5 で2週間保存した後の製剤のオスモル濃度を示している。

【0226】

図10は、40 で2週間保存した後、F13及びF18が濁度の顕著な増加を示したこと示している。40 で2週間保存した後、濁度は、F19及びF20で2倍であった。

20

【0227】

図11A~11Bは、凝集の結果を示している。

【0228】

図12A~12Cは、iCEの結果を示している。

【0229】

図13A~13Dは、不可視粒子の結果を示している。

【0230】

図8、9、10、11A~11B、12A~12C、13A~13Dにおいて: F1=F13; F2=F16; F3=F17; F4=F18; F5=F19; F6=F20; F7=F21。図8、10、11A~11B、12A~12C、13A~13Dにおいて左から右の順に示されたバーは、以下のものである(注:図13A~13Dのいくつかのバーは、非常に低い、バーがグラフ中にほとんど見られない場合でも、バーの順序は、同じである): F1 初期; F1 5 で振盪(振盪sh 5); F1 25 で振盪(振盪 sh 25); F1 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F1 5 で2週間(2W5); F1 25 で2週間(2W25); F1 40 で2週間(2W40); F2 初期; F2 5 で振盪(振盪振盪sh 5); F2 25 で振盪(振盪 sh 25); F2 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F2 5 で2週間(2W5); F2 25 で2週間(2W25); F2 40 で2週間(2W40); F3 初期; F3 5 で振盪(振盪sh 5); F3 25 で振盪(振盪 sh 25); F3 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F3 5 で2週間(2W5); F3 25 で2週間(2W25); F3 40 で2週間(2W40); F4 初期; F4 5 で振盪(振盪sh 5); F4 25 で振盪(振盪 sh 25); F4 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F4 5 で2週間(2W5); F4 25 で2週間(2W25); F4 40 で2週間(2W40); F5 初期; F5 5 で振盪(振盪sh 5); F5 25 で振盪(振盪 sh 25); F5 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F5 5 で2週間(2W5); F5 25 で2週間(2W25); F5 40 で2週間(2W40); F6 初期; F6 5 で振盪(振盪sh 5); F6 25 で振盪(振盪 sh 25); F6 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F6 5 で2週間(2W5); F6 25 で2週間(2W25); F6 40 で2週間(2W40); F7 初期; F7 5 で振盪(振盪sh 5); F7 25 で振盪(振盪 sh 25); F7 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F7 5 で2週間(2W5); F7 25 で2週間(2W25); F7 40 で2週間(2W40)。

30

40

50

【 0 2 3 1 】

本実施例で得られた結果から、(i)0.02%ポリソルベート20及び0.04%ポリソルベート20は、タンパク質濃度(例えば、150又は175mg/mL)にかかわらず、ARGX-113を振盪及び凍結/解凍ストレスから保護することに関して同等に効果的である;(ii)ポリソルベート20及びポリソルベート80は、ARGX-113を振盪及び凍結/解凍ストレスから保護することに関して同等に効果的である;(iii)ポリソルベート20及びポロキサマー188は、ARGX-113を振盪及び凍結/解凍ストレスから保護することに関して同等に効果的である;(iv)凝集は、濃度依存的であり、F16及びF17(それぞれ、175mg/mL及び200mg/mL)は、40 で2週間保存した後、F13(150mg/mL)と比較して、より大きい凝集を有する;(v) > 175mg/mLのARGX-113濃度は、可逆的な温度依存的固体-液体相転移を示す;及び(vi)より低いpH(5.0及び5.3)は、可逆的な温度依存的固体-液体相転移のより高いリスクを示し、pH 5.0は、塩基性種を形成する化学的分解のリスクの可能性及び断片化の可能性を示すと結論付けられた。

10

【 0 2 3 2 】

(実施例4.賦形剤のさらなる特徴解析)

本実施例は、ARGX-113のさらなる高濃度製剤候補を開発及び特徴解析するために行われたさらに追加の実験を記載している。特に、この一連の実験の目的は、特定の特徴及び短期安定性試験に基づく前臨床毒性検査及び初期臨床試験のためのARGX-113の高濃度液体製剤候補を同定することであった。

20

【 0 2 3 3 】

本実施例で検討されたARGX-113の7つの水性製剤の組成物は、表5に示されている。
表5.

30

40

50

【表 5】

ID	ARGX-113	バッファー	pH	賦形剤 1	賦形剤 2	賦形剤 3	界面活性剤
F22	175 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	100 mM ArgCl	60 mMスクロース	10 mM L-メチオニン	0.03% w/v PS20
F23	175 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	60 mMスクロース	10 mM L-メチオニン	0.03% w/v PS20
F24	175 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	100 mM ArgCl	60 mMスクロース	10 mM L-メチオニン	0.03% w/v PS20
F25	175 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	60 mMスクロース	10 mM L-メチオニン	0.03% w/v PS20
F26	160 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	100 mM ArgCl	60 mMスクロース	--	0.03% w/v PS20
F27	160 mg/mL	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	60 mMスクロース	--	0.03% w/v PS20

PS20:ポリソルベート20

【 0 2 3 4 】

F22及びF23は、バイアル中の2.0mLアリコートとして調製した。

【 0 2 3 5 】

F24及びF25は、Nuovo Ompiガラスシリンジ中の2.0mLアリコートとして調製した。

【 0 2 3 6 】

F26及びF27は、BD SCF Neopakガラスシリンジ中の2.0mLアリコートとして調製した。

【 0 2 3 7 】

F22、F24、及びF26については、10mM L-メチオニンを含む又は含まない、20mM HisHCl、100mM ArgCl中、選択されたpHでバッファー交換及び濃度上昇を行い、その

10

20

30

40

50

後、バルク濾過し、配合試料については、適量のスクロース及び界面活性剤ストックを添加して、目標濃度を達成した。配合製剤及び非配合製剤を5 で一晩保存して、相転移について観察した。相分離は、配合製剤及び非配合製剤のいずれにおいても観察されなかった。その後、配合製剤を濾過し、充填し、完成させた。

【0238】

F23、F25、及びF27については、10mM L-メチオニンを含む又は含まない、20mM HisHCl、100mM NaCl中、選択されたpHでバッファー交換及び濃度上昇を行い、その後、バルク濾過し、配合試料については、適量のスクロース及び界面活性剤ストックを添加して、目標濃度を達成した。配合製剤及び非配合製剤を5 で一晩保存して、相転移について観察した。相分離は、配合製剤及び非配合製剤のいずれにおいても観察されなかったが、相分離は、非配合バルク製剤で観察された。その後、配合製剤を濾過し、充填し、完成させた。

10

【0239】

その後、全ての製剤を、指定の期間、特定の保存条件に供した後、外観、色、透明さ、pH、不可視粒子、SE-HPLCによる純度、iCEによる純度、CE-SDSによる純度、粘度、及び破断力及び滑り力測定値に関して分析した。

【0240】

5 で3週間の保存、25 で3週間の保存、及び40 で3週間の保存という条件では、全ての製剤が液相中に残った。

【0241】

20

5 で6週間の保存、25 で6週間の保存、及び40 で6週間の保存という条件では、全ての製剤が液相中に残ったが、40 で6週間保存した後、F22及びF26において、いくらかのもやの形成が観察された。

【0242】

5 で9週間の保存、25 で9週間の保存、及び40 で9週間の保存という条件では、全ての製剤が液相中に残ったが、40 で9週間保存された全ての製剤において、いくらかの沈殿が観察された。

【0243】

タンパク質濃度は、F22～F27の各々について、5 で振盪、25 で振盪、凍結/解凍、5 で3週間の保存、25 で3週間の保存、40 で3週間の保存、5 で6週間の保存、25 で6週間の保存、40 で6週間の保存、5 で9週間の保存、25 で9週間の保存、及び40 で9週間の保存という条件で、基本的に安定であることが分かった(10パーセントの初期濃度以内)。

30

【0244】

pHは、F22～F27の各々について、5 で振盪、25 で振盪、凍結/解凍、5 で3週間の保存、25 で3週間の保存、40 で3週間の保存、5 で6週間の保存、25 で6週間の保存、40 で6週間の保存、5 で9週間の保存、25 で9週間の保存、及び40 で9週間の保存という条件で、安定であることが分かった。

【0245】

40 で6週間保存した後のF22及びF24、及び40 で9週間保存した後の全ての製剤を除いて、試験した全期間の全ての製剤が可視粒子をほとんど含まなかった。

40

【0246】

5 で9週間保存された様々なシリンジ製剤のオスモル濃度、粘度、破断力、及び滑り力は、表6に示されている。

表6.

【表 6】

ID	オスモル濃度 (mOsmol/kg)	粘度 (cP)	注射可能性	
			破断力	滑り力
F24	319	6	4.4	6.4
F25	331	6	4.7	6.6
F26	308	5	4.1	3.8
F27	307	5	4.3	4.2

10

【0247】

図14に示されているように、濁度の増加は、40℃で9週間保存された全ての製剤について観察され、NaCl製剤及びL-メチオニンを含まない製剤は、ArgCl製剤よりもわずかに高い濁度を示した。

【0248】

SE-HPLCを用いて、凝集を評価した。図15A～15Bは、凝集の結果を示している。40℃で9週間保存した後、製剤によって、主ピークの約1.5～1.9%の損失が観察された。F23及びF25(NaCl製剤)は、F22及びF24(ArgCl製剤)と比較して、40℃でわずかにより高い主ピークの損失を示した。F26及びF27(L-メチオニンを含まない)は、L-メチオニンを含む製剤と比較して、40℃でわずかにより高い主ピークの損失を示した。単量体の損失は、主に、高い分子量(HMW)及び凝集形成によるものであった。F23及びF25(NaCl製剤)は、F22及びF24(ArgCl製剤)と比較して、40℃でわずかにより高い凝集を示した。F26及びF27(L-メチオニンを含まない)は、L-メチオニンを含む製剤と比較して、40℃でわずかにより高いHMWを示した。

20

【0249】

図16A～16Cは、iCEの結果を示している。40℃で9週間保存した後、全ての製剤が同程度の主ピーク(29～32%)の損失を示した。塩基性種及び酸性種の同程度の増加が観察された。

【0250】

図17A～17Dは、不可視粒子の結果を示している。40℃で9週間保存された試料について示されたデータは、これらの試料における沈殿のために、信頼できない可能性がある。

30

【0251】

本実施例で得られた結果から、(i)ArgCl非配合含有製剤は、5℃で保存した後、約200 mg/mLの濃度でも、液体状態にとどまる;(ii)対照的に、NaCl含有非配合製剤は、約200 mg/mLの濃度で5℃で保存した後、液体状態にとどまらない;(iii)ArgCl含有配合製剤は、40℃で6週間保存した後、沈殿を示す;(iv)対照的に、NaCl含有配合製剤は、40℃で6週間保存した後、沈殿を示さない;(v)NaCl含有配合製剤は、ArgCl製剤よりも高い凝集率を示す;及び(vi)NaCl含有配合製剤の沈殿は、40℃で9週間保存した後に観察されると結論付けられた。

40

【0252】

図14、15A～15B、16A～16C、17A～17D: F1V=F22; F2V=F23; F1S=F24; F2S=F25; F3S=F26; F4S=F27。図14、15A～15B、16A～16C、17A～17Dにおいて左から右の順に示されたバーは、以下のものである(注:図17A～17Dのいくつかのバーは、非常に低い、バーがグラフ中にほとんど見られない場合でも、バーの順序は、同じである): F1V 初期; F1V 5℃で振盪(振盪sh 5); F1V 25℃で振盪(振盪 sh 25); F1V 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F1V 5℃で3週間(3W5); F1V 25℃で3週間(3W25); F1V 40℃で3週間(3W40); F1V 5℃で6週間(6W5); F1V 25℃で6週間(6W25); F1V 40℃で6週間(6W40); F1V 5℃で9週間(9W5); F1V 25℃で9週間(9W25); F1V 40℃で9週間(9W40); F2V 初期; F2V 5℃で振盪(振盪sh 5); F2V 25℃で振盪(

50

振盪 sh 25); F2V 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F2V 5 で3週間(3W5); F2V 25 で3週間(3W25); F2V 40 で3週間(3W40); F2V 5 で6週間(6W5); F2V 25 で6週間(6W25); F2V 40 で6週間(6W40); F2V 5 で9週間(9W5); F2V 25 で9週間(9W25); F2V 40 で9週間(9W40); F1S 初期; F1S 5 で振盪(振盪sh 5); F1S 25 で振盪(振盪 sh 25); F1S 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F1S 5 で3週間(3W5); F1S 25 で3週間(3W25); F1S 40 で3週間(3W40); F1S 5 で6週間(6W5); F1S 25 で6週間(6W25); F1S 40 で6週間(6W40); F1S 5 で9週間(9W5); F1S 25 で9週間(9W25); F1S 40 で9週間(9W40); F2S 初期; F2S 5 で振盪(振盪sh 5); F2S 25 で振盪(振盪 sh 25); F2S 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F2S 5 で3週間(3W5); F2S 25 で3週間(3W25); F2S 40 で3週間(3W40); F2S 5 で6週間(6W5); F2S 25 で6週間(6W25); F2S 40 で6週間(6W40); F2S 5 で9週間(9W5); F2S 25 で9週間(9W25); F2S 40 で9週間(9W40); F3S 初期; F3S 5 で振盪(振盪sh 5); F3S 25 で振盪(振盪 sh 25); F3S 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F3S 5 で3週間(3W5); F3S 25 で3週間(3W25); F3S 40 で3週間(3W40); F3S 5 で6週間(6W5); F3S 25 で6週間(6W25); F3S 40 で6週間(6W40); F3S 5 で9週間(9W5); F3S 25 で9週間(9W25); F3S 40 で9週間(9W40); F4S 初期; F4S 5 で振盪(振盪sh 5); F4S 25 で振盪(振盪 sh 25); F4S 5サイクルの凍結/解凍ストレス(凍結/解凍F/T); F4S 5 で3週間(3W5); F4S 25 で3週間(3W25); F4S 40 で3週間(3W40); F4S 5 で6週間(6W5); F4S 25 で6週間(6W25); F4S 40 で6週間(6W40); F4S 5 で9週間(9W5); F4S 25 で9週間(9W25); F4S 40 で9週間(9W40)。

【0253】

(実施例5.さらなるpH最適化試験)

本実施例は、2つの調製方法の比較:方法1(パイロット)を方法2(GMP)と比較したものを記載している。方法2の結果、調製1と比較して、より正確なpHが得られた。

【0254】

いくつかの賦形剤をWFI(注射用水)に添加し、溶解させ、その後、異なる賦形剤を含む製剤バッファーを容量に達しさせた。賦形剤は、ランダムな順序で添加した。

【0255】

得られた製剤バッファーをタンパク質(ARGX-113)のUF/DF(限外濾過/透析濾過)製剤工程で使用した。ポリソルベート20は、この段階ではまだ添加されていなかった。

表7.

【表7】

	化学物質	パイロット (方法 1)	GMP (方法 2)
濃度 (g/L)	L-ヒスチジン	1.436	1.552
	L-ヒスチジン 一塩酸塩	2.252	2.096
	塩化ナトリウム	5.844	5.84
	L-メチオニン	1.492	1.492
	スクロース	20.54	20.54

【0256】

次に、ポリソルベートを、10%溶液を介して、996:4の希釈で添加した(例: 1000kgの製品製剤バッファーに、4008mlの賦形剤バッファーを添加した)。これを、賦形剤添加工程と呼ぶ。このように、ポリソルベート20(PS20)を透析濾過/限外濾過工程の後に添加した。

【0257】

この結果として、以下の最終ARGX-113製剤が得られた:

0.04%(w/v)ポリソルベート20を含む20mM L-ヒスチジン/L-ヒスチジン塩酸塩、100

mM塩化ナトリウム、60mMスクロース、10mM L-メチオニン、pH 6.0中の165mg/mL ARGX-113。

【0258】

本実施例の方法を用いて、165mg/mLよりも高いタンパク質(ARGX-113)濃度、例えば、180mg/mLもしくは200mg/mL、又は300mg/mLもの製剤を作製することもできることが当業者によって理解される。

【0259】

(実施例6. 超高濃度製剤)

本実施例では、追加の実験を行い、さらにより高い濃度、例えば、250~300mg/mLの ARGX-113について、粘度低下製剤の可能性を評価した。このために、異なるpH値及びイオン強度の3つの製剤を調製した。3つの目標製剤は、表8に示されている。

表8. 目標製剤

【表8】

	F101	F102	F103
pH	5.5	6.0	6.5
ARGX-113, mg/mL	250	250	250
ヒスチジンバッファー, mM	50	50	50
アルギニン, mM	200	200	200
容量, mL	1	1	1

【0260】

(材料及び方法)

ARGX-113のストック溶液をバッファー交換に供し、その後、濃度上昇させ、タンパク質(ARGX-113)濃度を測定し、約250mg/mLに希釈し、賦形剤を添加した。得られた製剤の各々を5 保存ロットと25 保存ロットにさらに分類し、その後、粘度、オスモル濃度、外観検査、及び0.22 µmフィルターを用いる濾過試験について、14日間にわたって、定期的に分析した。分析は、0日目(D0;調製日)、3日目(D3)、7日目(D7)、及び14日目(D14)目に行った。

【0261】

(結果)

観察されたpH、オスモル濃度、タンパク質濃度、粘度、及び外観は、表9に示されている。

表9.

10

20

30

40

50

【表 9】

	単位	F101	F102	F103
pH	--	5.5	6.0	6.5
オスモル濃度	mOsm/kg	556	516	469
タンパク質濃度	mg/mL	254	251	272
粘度D0 5°Cで測定	mPA・s	169	95	24
粘度D0 25°Cで測定	mPA・s	110	96	12
粘度D3 5°Cで保存 5°Cで測定	mPA・s	nd	69	nd
粘度D3 5°Cで保存 25°Cで測定	mPA・s	44 52	28 28	11 11
外観 5°C又は25°Cで7日間	-	ゲル粒子を含む 液体	どちらの温度でも 均一で透明	どちらの温度でも 均一で透明
外観 5°C又は25°Cで14日間	-	ゲル粒子を含む 液体	どちらの温度でも 均一で透明	どちらの温度でも 均一で透明
濾過D14 5°Cで保存	-	不可	可	可
粘度D14 5°Cで測定	mPA・s	-	17	26
粘度D14 25°Cで測定	mPA・s	-	13 13	11 13

nd:実施せず

【0262】

まとめると:

- ・ 250mg/mLの濃度の3つのARGX-113の製剤を、200mMのアルギニンを用いて調製した。
- ・ 3つの製剤の粘度は、pH値に伴って減少した。F103製剤は、2週間にわたり、5及び25で、最も粘度の低い製剤であった(pH=6.5、24mPa・s、5で測定)。
- ・ F101製剤は、ゲル粒子の形成のために、小規模で均一に調製することができなかった。
- ・ F102製剤は、粘度の予想外のばらつきを示したが、これは、時間とともに減少するように思われた。
- ・ F103製剤は、2週間以内は完全に再現性のある低い粘度を示した。
- ・ 保存製剤F102及びF103の外観は、保存が5であるか25であるかにかかわらず、2週間にわたって同じ状態であった。
- ・ 白っぽい高粘度の溶液が、7日後に、100mMアルギニンを含有するストック溶液で観察された(270~280mg/mLタンパク質)。14日後、固体ゲルが観察された(データは示さない)。
- ・ 濾過試験を行った: 5で濾過した後、F102及びF103の粘度は低いままであった(<26mPa・s)。

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

約100~300mg/mLの単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20~60mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、0~70mMスクロース、0~150mM NaCl、0~250mMアルギニンHCl、0%~0.05%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、0~15mM L-メチオニン、pH 6.0~6.5中に含む水性製剤であって、該単離されたFcRnアンタゴ

ニストがバリエーションFc領域からなり、ここで、該バリエーションFc領域がホモ二量体を形成する2つのFcドメインからなり、ここで、該Fcドメインの各々のアミノ酸配列が、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる、前記水性製剤。

(態様 2)

約100～200mg/mLの前記単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含み、ここで、前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる、態様1記載の水性製剤。

(態様 3)

150mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含み、ここで、ARGX-113が前記単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が配列番号1からなる、態様1記載の水性製剤。

(態様 4)

175mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含み、ここで、ARGX-113が前記単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が配列番号1からなる、態様1記載の水性製剤。

(態様 5)

200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含み、ここで、ARGX-113が前記単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が配列番号1からなる、態様1記載の水性製剤。

(態様 6)

約100～200mg/mLの前記単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含み、ここで、前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる、態様1記載の水性製剤。

(態様 7)

約165mg/mLの前記単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.04%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含み、ここで、前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる、態様1記載の水性製剤。

(態様 8)

175mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含み、ここで、ARGX-113が前記単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が配列番号1からなる、態様1記載の水性製剤。

(態様 9)

200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mM NaCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含み、ここで、ARGX-113が前記単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が配列番号1からなる、態様1記載の水性製剤。

(態様 10)

約100～200mg/mLの前記単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、150mMアルギニンHCl、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含み、ここで、前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる

10

20

30

40

50

態様1記載の水性製剤。

(態様11)

約100～200mg/mLの前記単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.02%～0.04%(w/v)ポリソルベート20又はポリソルベート80、pH 6.0中に含み、ここで、前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる、態様1記載の水性製剤。

(態様12)

175mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含み、ここで、ARGX-113が前記単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が配列番号1からなる、水性製剤。

10

(態様13)

200mg/mLのARGX-113を、20mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、60mMスクロース、100mMアルギニンHCl、10mM L-メチオニン、及び0.03%(w/v)ポリソルベート20、pH 6.0中に含み、ここで、ARGX-113が前記単離されたFcRnアンタゴニストであり、ここで、前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が配列番号1からなる、態様1記載の水性製剤。

(態様14)

約100～300mg/mLの前記単離された新生児Fc受容体(FcRn)アンタゴニストを、50mMヒスチジン/ヒスチジンHCl、200mMアルギニンHCl、pH 6.5中に含み、ここで、前記Fcドメインの各々のアミノ酸配列が、配列番号1、配列番号2、又は配列番号3からなる、態様1記載の水性製剤。

20

(態様15)

態様1～14のいずれか一項記載の水性製剤の治療有効量を含む滅菌容器を含む包装された医薬製品。

(態様16)

態様1～14のいずれか一項記載の水性製剤の治療有効量を含む装置。

(態様17)

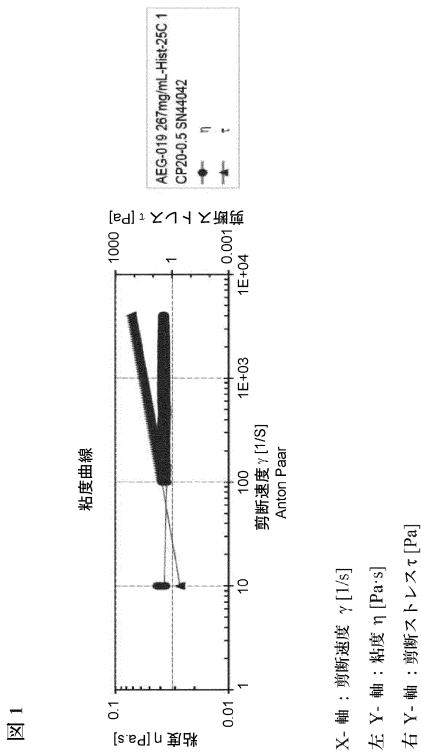
前記装置が前記水性製剤を含むシリンジを含む、態様16記載の装置。

30

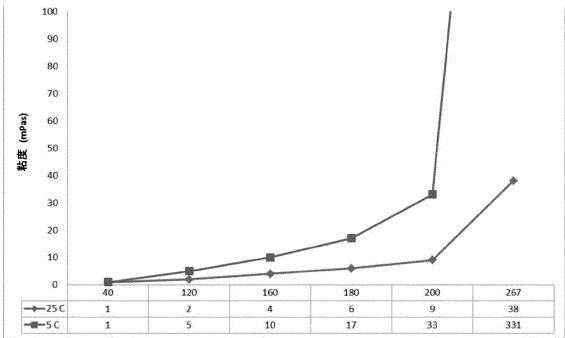
40

50

【図面】
【図 1】



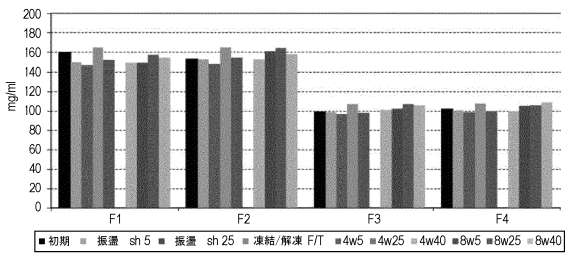
【図 2】
図 2



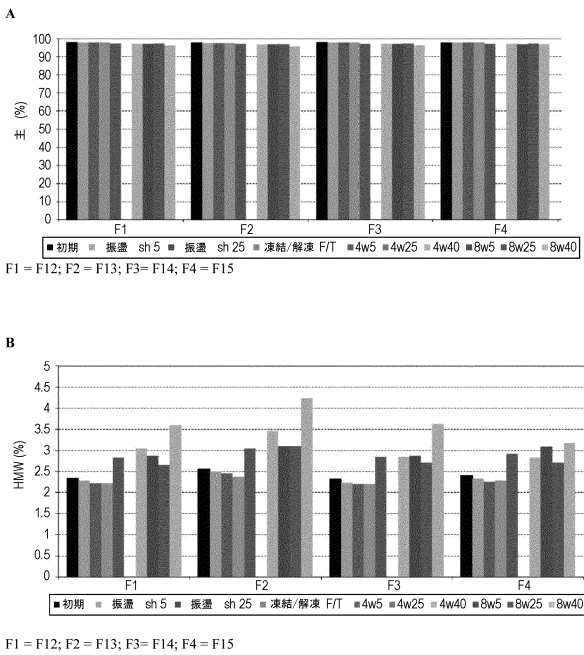
10

20

【図 3】
図 3



【図 4】
図 4



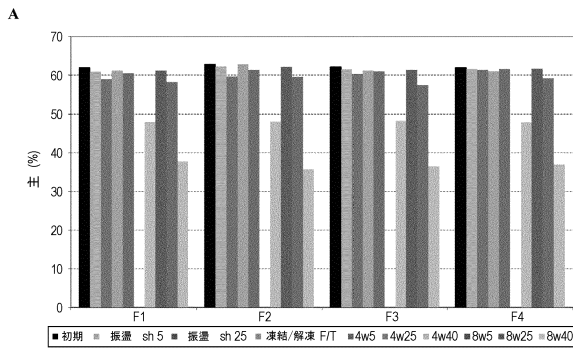
30

40

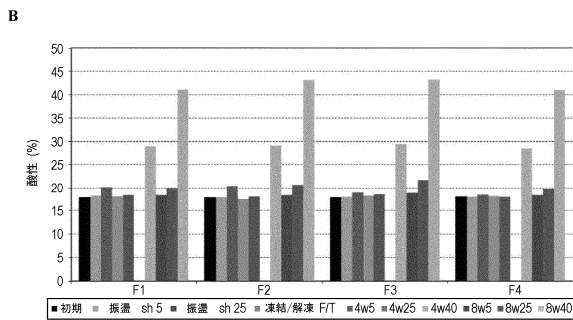
50

【図 5 A - B】

図 5



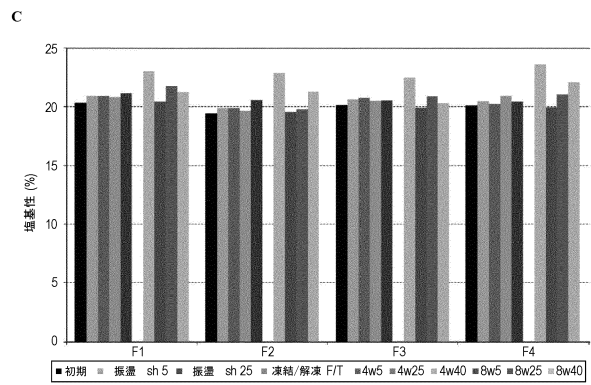
F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15



F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15

【図 5 C】

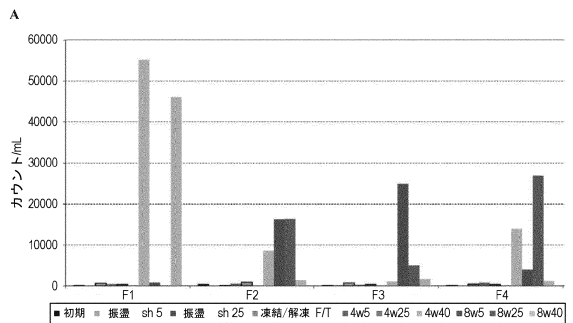
図 5 続き



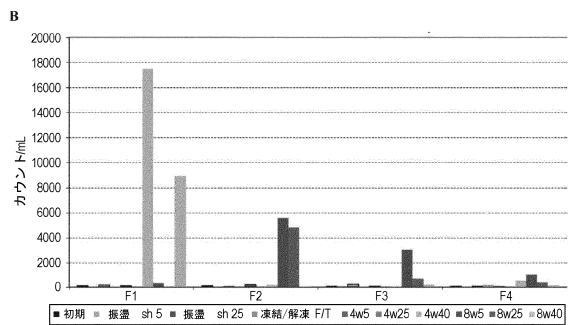
F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15

【図 6 A - B】

図 6



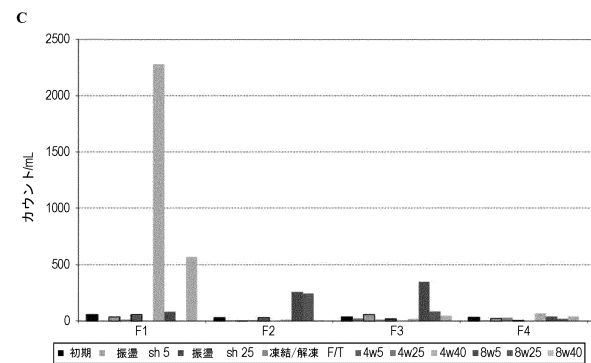
F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15



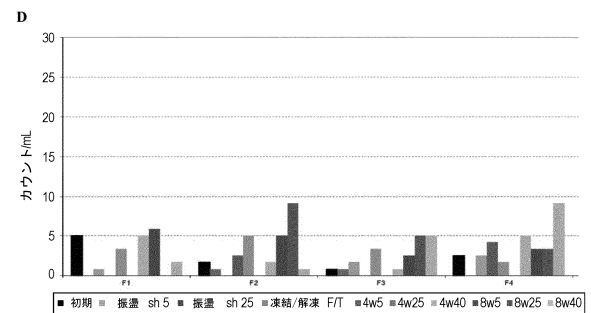
F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15

【図 6 C - D】

図 6 続き



F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15



F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15

10

20

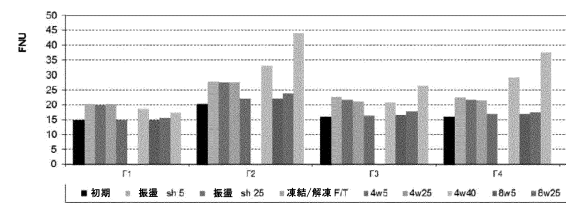
30

40

50

【 図 7 】

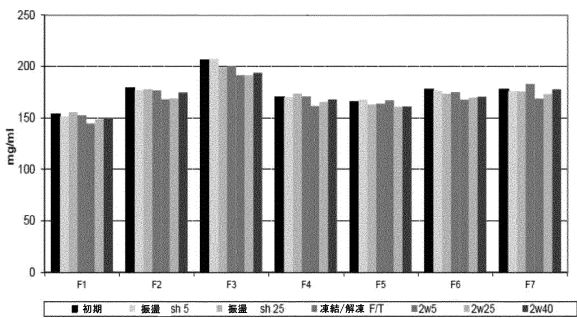
図 7



F1 = F12, F2 = F13, F3 = F14, F4 = F15

【 図 8 】

図 8

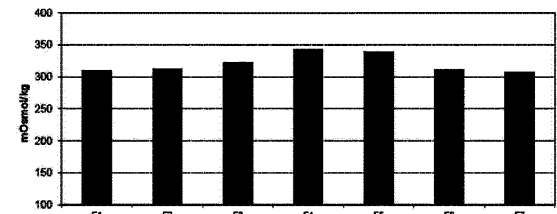


F1 = F13, F2 = F16, F3 = F17, F4 = F18, F5 = F19, F6 = F20, F7 = F21

10

【 図 9 】

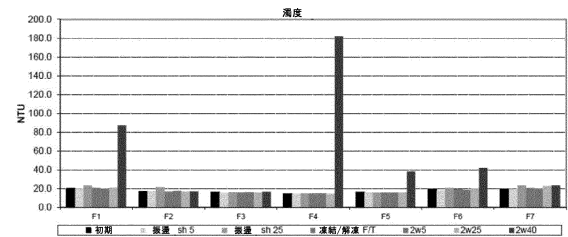
Fig. 9



F1 = F13, F2 = F16, F3 = F17, F4 = F18, F5 = F19, F6 = F20, F7 = F21

【 図 10 】

図 10



F1 = F13, F2 = F16, F3 = F17, F4 = F18, F5 = F19, F6 = F20, F7 = F21

20

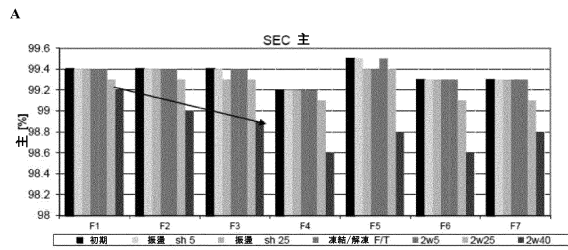
30

40

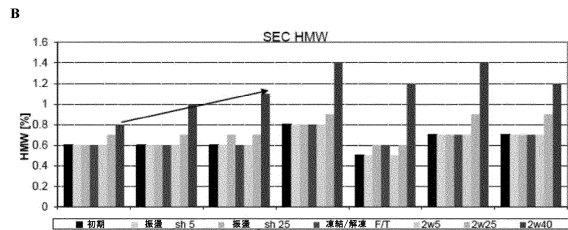
50

【図 1 1】

図 11



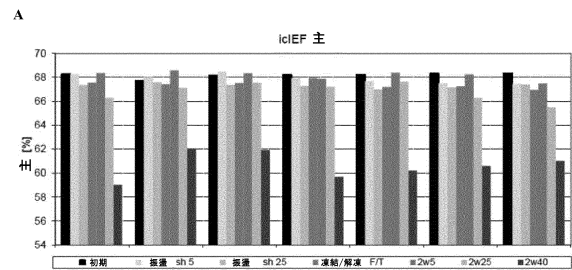
F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21



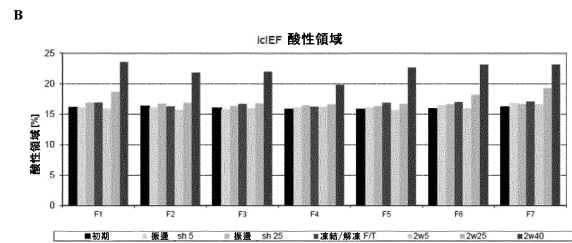
F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

【図 1 2 A - B】

図 12



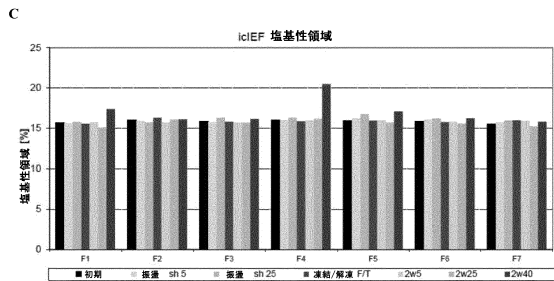
F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21



F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

【図 1 2 C】

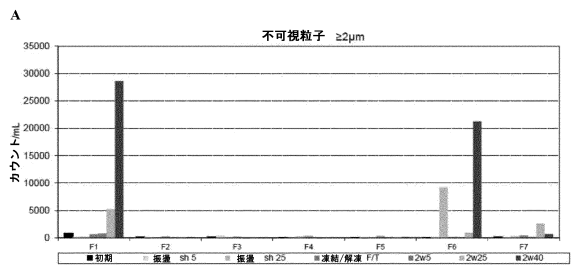
図 12 続き



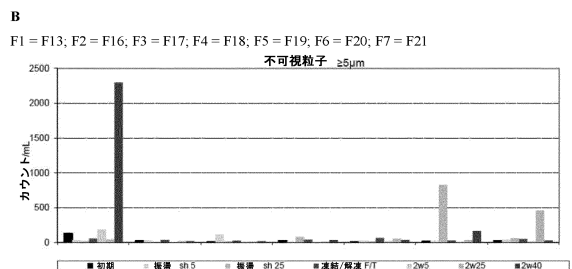
F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

【図 1 3 A - B】

図 13



F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21



F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

10

20

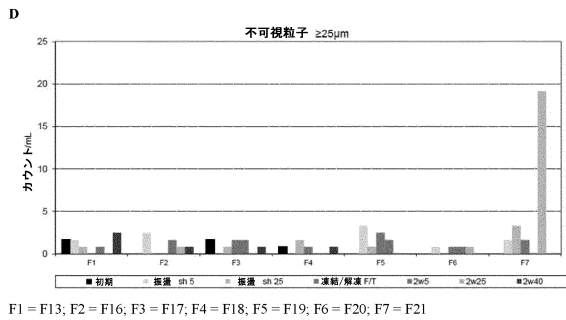
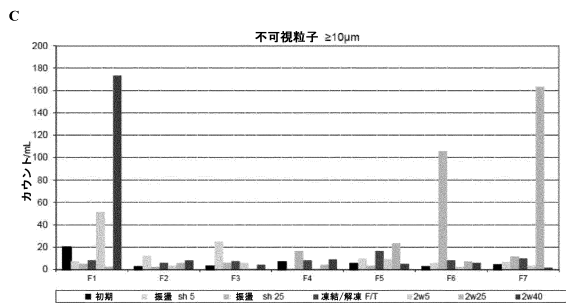
30

40

50

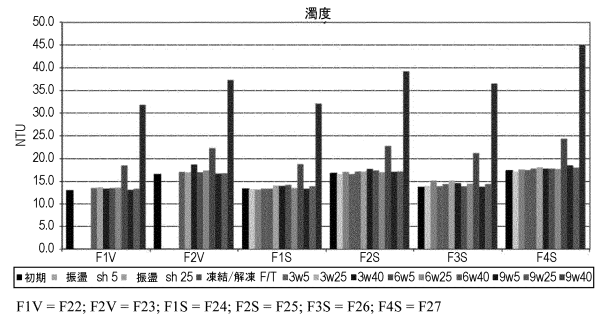
【図 13 C - D】

図 13 続き



【図 14】

図 14

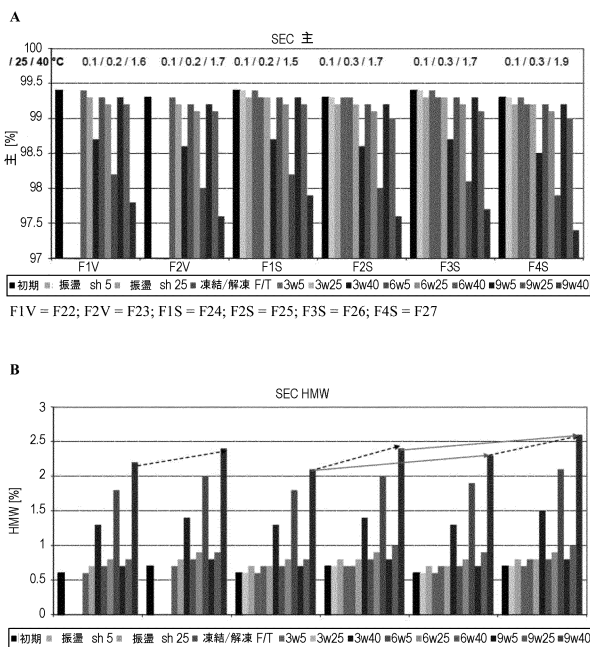


10

20

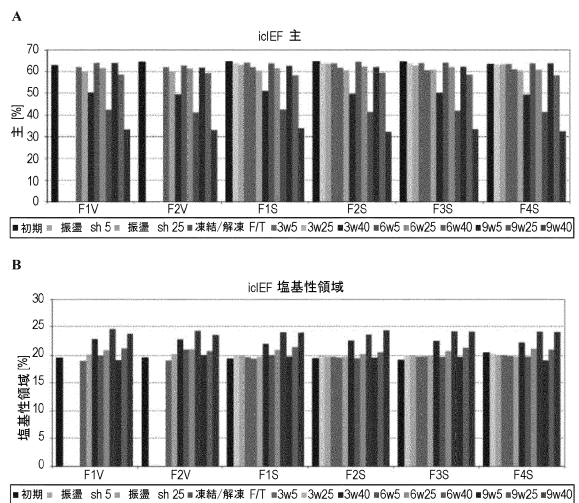
【図 15】

図 15



【図 16 A - B】

図 16



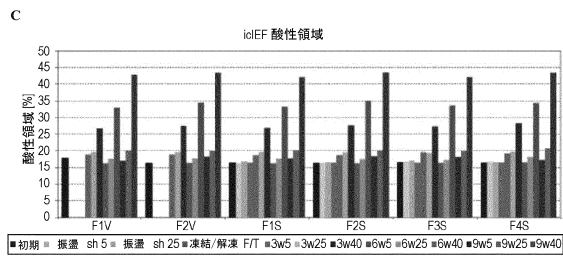
30

40

50

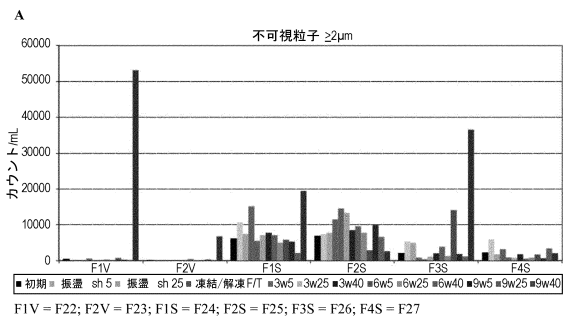
【図 16 C】

図 16 続き

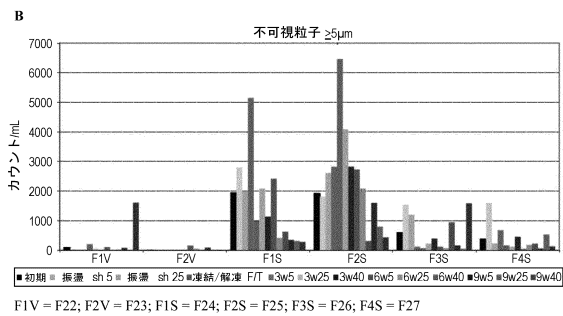


【図 17 A - B】

図 17



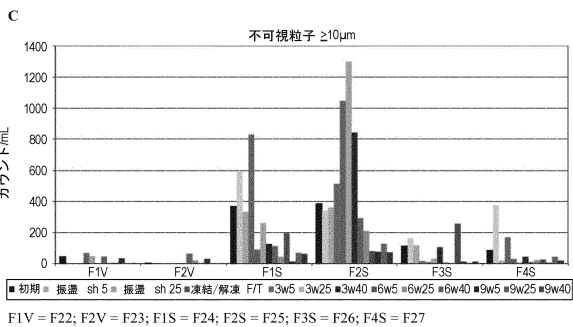
10



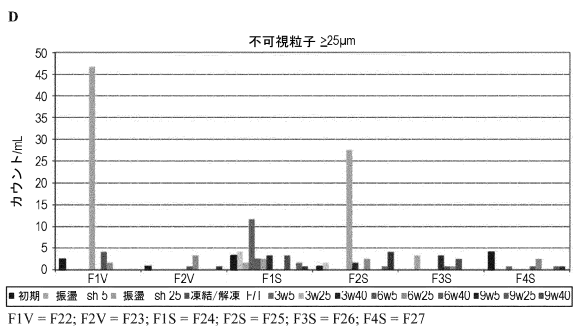
20

【図 17 C - D】

図 17 続き



30



40

【配列表】

0007565951000001.app

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06

ベルギー 9 0 5 2 ズウィジナルデ インダストリエパーク ズウィジナルデ 7

審査官 川合 理恵

(56)参考文献

特表 2 0 1 7 - 5 0 1 7 2 5 (J P , A)
特表 2 0 1 3 - 5 1 5 7 5 4 (J P , A)
Eur. J. Pharm. Biopharm. , 2011年 , Vol. 78 , pp. 208-212

(58)調査した分野

(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 K
A 6 1 P
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)