(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2019-142985
(P2019-142985A)
(43)公開日　令和1年8月29日(2019.8.29)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 47/22	(2006.01)	A61K	47/22	4C076
A61K 47/34	(2017.01)	A61K	47/34	4C084
A61K 9/08	(2006.01)	A61K	9/08	4C085
A61K 9/19	(2006.01)	A61K	9/19	
A61K 47/10	(2006.01)	A61K	47/10	

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　外国語出願　（全 72 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-108536 (P2019-108536)
(22)出願日　令和1年6月11日 (2019.6.11)
(62)分割の表示　特願2019-31843 (P2019-31843)の分割
原出願日　平成26年9月11日 (2014.9.11)
(31)優先権主張番号　61/876,621
(32)優先日　平成25年9月11日 (2013.9.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/940,227
(32)優先日　平成26年2月14日 (2014.2.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国 (US)

(71)出願人　516073532
イーグル　バイオロジクス，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１３９，　ケンブリッジ，　ケンドールスクエア　１，　ビルディング　１４００，　スイート　３０１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】イオン性液体を含有する液状タンパク質製剤

(57)【要約】
【課題】薬学的に重要なタンパク質、とりわけｍＡｂなどの高分子量タンパク質の、低粘度濃縮液状製剤を提供する。
【解決手段】（ｉ）１種または複数のタンパク質；（ｉｉ）１種または複数の粘度低下性イオン性液体；（ｉｉｉ）薬学的に許容される溶媒、を含む、注射用医薬製剤であって、該タンパク質が、注射に適した体積で溶媒および粘度低下性イオン性液体と組み合わされた場合、該製剤が、円錐平板粘度計を使用して測定すると、２５℃において絶対粘度約１ｃＰ～約５０ｃＰを有しており、該製剤の該絶対粘度が、該粘度低下性イオン性液体の代わりに等量のリン酸ナトリウムを含む他は同じ製剤の該絶対粘度よりも低く、各場合において、該絶対粘度が外挿したゼロせん断粘度である、注射用医薬製剤が提供される。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
明細書に記載の発明。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の引用
本願は、２０１４年７月２９日出願の「Low-Viscosity Protein Formulations Containing Hydrophobic Salts」との表題の米国仮出願第６２／０３０，５２１号；２０１４年７月１８日出願の「Low-Viscosity Protein Formulations Containing GRAS Viscosity-Reducing Agents」との表題の米国仮出願第62/026,497号；２０１４年６月５日出願の「Low-Viscosity Protein Formulations Containing Ionic Liquids」との表題の米国仮出願第６２／００８，０５０号；２０１４年５月２日出願の「Low-Viscosity Protein Formulations Containing Organophosphates」との表題の米国仮出願第６１／９８８，００５号；２０１４年２月２８日出願の「Concentrated, Low-Viscosity Infliximab Formulations」との表題の米国仮出願第６１／９４６，４３６号；２０１４年２月２１日出願の「Concentrated, Low-Viscosity, High-Molecular-Weight-Protein Formulations」との表題の米国仮出願第６１／９４３，１９７号；２０１４年２月１４日出願の「Concentrated, Low-Viscosity High-Molecular-Weight Protein Formulations」との表題の米国仮出願第６１／９４０，２２７号、および２０１３年９月１１日出願の「Concentrated, Low-Viscosity, High-Molecular-Weight Protein Formulations」との表題の米国仮出願第６１，８７６，６２１号の優先権を主張し、かつその利益を主張する。これらの出願の開示は、本明細書に参考として明白に援用される。
【０００２】
発明の分野
本発明は、一般に、高濃度タンパク質の注射可能な低粘度医薬製剤、ならびにその作製方法および使用方法の分野におけるものである。
【背景技術】
【０００３】
発明の背景
モノクローナル抗体（ｍＡｂ）は、がん、感染症、炎症および自己免疫疾患などの様々なヒト疾患を処置するための、重要なタンパク質をベースとする治療薬である。２０種を超えるｍＡｂ製品が、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）によって承認されており、臨床試験において現在、評価されているバイオ医薬品の約２０％が、ｍＡｂである（Daughertyら、Adv. Drug Deliv. Rev. ５８巻：６８６～７０６頁、２００６年、およびBussら、Curr. Opinion in Pharmacol. １２巻：６１５～６２２頁、２０１２年）。
【０００４】
ｍＡｂをベースとする治療法は、通常、長い期間をかけて、繰り返し投与され、かつ数ｍｇ／ｋｇの投与を必要とする。抗体の溶液または懸濁液は、静脈内（ＩＶ）注入、および皮下（ＳＣ）または筋肉内（ＩＭ）注射によるなどの、非経口経路により投与され得る。ＩＶ経路と比較すると、ＳＣまたはＩＭ経路により、投与の間の、処置費用が軽減され、患者のコンプライアンスが増加し、かつ患者および医療供給者の利便性が改善される。ＦＤＡ指針に従うと、有効でありかつ薬学的に許容されるためには、非経口製剤は、好ましくは、無菌の安定で注射可能（例えば、シリンジによる）であり、注射部位に非刺激性であるべきである。皮下（通常、約２ｍＬ未満）および筋肉内（通常、約５ｍＬ未満）注射に必要とされる体積が少ないため、高用量タンパク質治療法のためのこうした投与経路には、濃タンパク質溶液が必要である。こうした高濃度は、注射により投与するのが困難である、注射部位において疼痛を引き起こす、不正確となることが多い、かつ／または化学的および／もしくは物理的安定性が低下する恐れがある、非常に粘度の高い製剤になることが多い。

【０００５】
これらの特徴により、特に、ｍＡｂなどの高い濃度の高分子量タンパク質を有する製剤の場合、実現するのが難題となり得る、製造、保管、および使用に要件が生じる。タンパク質治療薬はすべて、ある程度、凝集、変性、架橋、脱アミド化、異性化、酸化およびクリッピングなどの、物理的および化学的不安定性を受ける（Wangら、Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．９６巻：１～２６頁、２００７年）。したがって、商業的に実現可能なタンパク質医薬品の開発において、最適な製剤開発が優先される。

【０００６】
タンパク質濃度が高いと、タンパク質の物理的および化学的安定性に関連する難題、ならびにタンパク質製剤の製造、保管および送達に伴う困難さが引き起こされる。問題の１つは、処理および／または保管中に、タンパク質が凝集して粒子を形成する傾向があることであり、これにより、さらなる処理および／または送達中の取り扱いが難しくなる。濃度依存性分解および／または凝集が、より高い濃度のタンパク質製剤を開発する際の主要な課題である。非天然タンパク質の凝集および粒子形成の潜在性に加え、水溶液中での可逆的な自己会合が起こる恐れがあり、これは、とりわけ、注射による送達を複雑にする、粘度増加の一因となる（例えば、Ｓｔｅｖｅｎ Ｊ．Ｓｈｉｒｅら、Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．９３巻：１３９０～１４０２頁、２００４年を参照されたい）。粘度増加は、濃タンパク質組成物において直面する鍵となる難題の１つであり、従来的な手段による、生産方法とこうした組成物の容易な送達を可能にすることの両方に影響を及ぼす（例えば、Ｊ．Ｊｅｚｅｋら、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ ６３巻：１１０７～１１１７頁、２０１１年を参照されたい）。

【０００７】
非常に粘度の高い液状製剤は、製造、シリンジへの抜き取り、および皮下または筋肉内への注射が難しい。粘度の高い製剤を操作する際の力の使用は過度な発泡をもたらす恐れがあり、この発泡は、治療活性なタンパク質をさらに変性させて不活性にすることがある。高粘度溶液はまた、注射用のより大きな直径の針も必要とし、注射部位における一層の疼痛を生じさせる。

【０００８】
現在、入手可能な市販の、ＳＣ注射またはＩＭ注射により投与されるｍＡｂ製品は、凝集を防止して安定性を改善するために、マンニトール、スクロース、ラクトース、トレハロース、ＰＯＬＯＸＡＭＥＲ（登録商標）（２つのポリオキシエチレン（ポリ（エチレンオキシド））の親水性鎖によって挟まれた、中央のポリオキシプロピレン（ポリ（プロピレンオキシド））の疎水性鎖からなる、非イオン性トリブロックコポリマー）、またはＰＯＬＹＳＯＲＢＡＴＥ（登録商標）８０（ＰＥＧ（８０）ソルビタンモノラウレート）などの賦形剤または界面活性剤と共に、リン酸緩衝液またはＬ－ヒスチジン緩衝液などの水性緩衝液中で、通常、製剤化されている。上記の通り製剤化されている、報告がなされている抗体濃度は、通常、最大約１００ｍｇ／ｍＬである（Wangら、Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．９６巻：１～２６頁、２００７年）。

【０００９】
米国特許第７，７５８，８６０号には、低分子量タンパク質の製剤における、緩衝剤、および塩化カルシウムまたは塩化マグネシウムなどの粘度低下性無機塩を使用する、粘度低下が記載されている。しかし、これらの同じ塩は、高分子量抗体（ＩＭＡ－６３８）製剤の粘度に及ぼす影響はほとんどないことが示された。米国特許第７，６６６，４１３号に記載されている通り、高分子量タンパク質の水性製剤の粘度は、アルギニン塩酸塩、チオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸アンモニウム、硫酸アンモニウム、塩化アンモニウム、塩化カルシウム、塩化亜鉛または酢酸ナトリウムとしてのこうした塩を、約１００ｍＭを超える濃度で添加することによって、または米国特許第７，７４０，８４２号において記載されている通り、有機酸または無機酸を添加することによって低下している。しかし、これらの塩により、粘度が所望のレベルにまで低下することはなく、ある場合では、注射部位において疼痛を引き起こす可能性があるほど製剤が酸性になる。

【００１０】
米国特許第７，６６６，４１３号は、特定の塩、および再構成された抗ＩｇＥ　ｍＡｂを含有するが、最大抗体濃度は最高でもわずか約１４０ｍｇ／ｍＬである、粘度低下製剤を記載している。米国特許第７，７４０，８４２号は、酢酸塩／酢酸緩衝液を含有し、抗体濃度が最高２５７ｍｇ／ｍＬを有する、Ｅ２５抗ＩｇＥ　ｍＡｂ製剤を記載している。ＮａＣｌ、$CaCl_2$または$MgCl_2$などの塩の添加により、高せん断条件下での動的粘度は低下することが実証された。しかし、低せん断では、これらの塩により、動的粘度の望ましくない劇的な増加が生じた。さらに、ＮａＣｌなどの無機塩は、溶液粘度を低下させる、および／または凝集を低減することがある（ＥＰ１９８１８２４）。

【００１１】
非水性抗体製剤またはタンパク質製剤も記載されている。ＷＯ２００６／０７１６９３は、粘度増強剤（ポリビニルピロリドン、ＰＶＰ）および溶媒（安息香酸ベンジルまたはＰＥＧ４００）を有する製剤において、最大１００ｍｇ／ｍＬのｍＡｂの非水性懸濁液を記載している。ＷＯ２００４／０８９３３５は、ＰＶＰ、グリコフロール、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールまたはＰＥＧ４００を含有する、１００ｍｇ／ｍＬの非水性リゾチーム懸濁製剤を記載している。ＵＳ２００８／０２２６６８９Ａ１は、１００ｍｇ／ｍＬのヒト成長ホルモン（ｈＧＨ）の単一相の、３種のビヒクル構成成分（ポリマー、界面活性剤および溶媒）の、非水性粘性製剤を記載している。米国特許第６，７３０，３２８号は、タンパク質製剤のための、パーフルオロデカリンなどの、反応性の低い非水性で疎水性の非極性のビヒクルを記載している。これらの製剤は、最適化されておらず、処理、製造および注射に害をもたらす高い粘度を有している；製剤において、複数のビヒクル構成成分の存在をもたらす；ＦＤＡによって未だ承認されていないポリマーの使用に関連する、潜在的な規制上の課題がある。

【００１２】
安息香酸ベンジル（Millerら、Langmuir　２６巻：１０６７～１０７４頁、２０１０年）、酢酸ベンジル、エタノールまたはメチルエチルケトン（Srinivasanら、Pharm. Res.　３０巻：１７４９～１７５７頁、２０１３年）などの有機溶媒を使用する、代替的な非水性タンパク質または抗体製剤が記載されている。両方の場合において、少なくとも約２００ｍｇ／ｍＬのタンパク質濃度で製剤化する際に、５０センチポアズ（ｃＰ）未満の粘度が実現された。米国特許第６，２５２，０５５号は、１００ｍｇ／ｍＬ～２５７ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度を有する、ｍＡｂ製剤を記載している。約１８９ｍｇ／ｍＬを超える濃度を有する製剤は、劇的な粘度増加、低い回収率、および処理の困難さを実証した。米国特許出願公開第２０１２／０２３０９８２号は、１００ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度を有する、抗体製剤を記載している。これらの製剤はどれも、注射を容易にするほど十分に低い粘度ではない。

【００１３】
DuおよびKlibanov（Biotechnology and Bioengineering　１０８巻：６３２～６３６頁、２０１１年）は、最大濃度が４００ｍｇ／ｍＬまでのウシ血清アルブミン、および最大濃度が３００ｍｇ／ｍＬまでのウシガンマグロブリンの濃水溶液の粘度の低下を記載している。Guoら（Pharmaceutical Research　２９巻：３１０２～３１０９頁、２０１２年）は、疎水性塩を使用して実現した、４種のモデルｍＡｂの低粘度水溶液を記載した。Guoにより使用されたｍＡｂ製剤は、塩を添加する前に、７３ｃＰ以下の初期粘度を有した。一方、多くの薬学的に重要なｍＡｂの粘度は、治療関連濃度において、１，０００ｃＰを超え得る。

【００１４】
高濃度ｍＡｂ溶液において、凝集および粘度の制御は取るに足らない問題ではない（ＥＰ２５３８９７３）。このことは、高濃度製剤（＞１００ｍｇ／ｍＬ）として現在、上市されているｍＡｂ製品がほとんどないことによって明らかである（ＥＰ２５３８９７３）。

【００１５】

上で引用されている参考文献は、多数のグループが、ｍＡｂおよび他の治療上重要なタンパク質の低粘度製剤を調製しようと試みてきたが、多くのタンパク質にとって真に有用な製剤は依然として実現されていないことを明らかに示している。とりわけ、上の報告の多数は、安全性および毒性プロファイルが完全には確立されていない作用剤（agent）を使用している。したがって、これらの製剤は、安全であることが公知の化合物を含有する製剤よりも、承認前に、高い規制上の重荷に直面していると思われる。実際に、ある化合物が実質的に粘度を低下させることが示された場合でさえも、該化合物は、最終的には、ヒトへの注射を意図する製剤において使用するには不適切なことがある。

【００１６】

ｍＡｂなどの、薬学的に重要な高分子量タンパク質の多数は、大きなタンパク質の濃溶液の粘度が高いことに伴う問題および他の特性のために、治療有効量のタンパク質を送達するため、現在、ＩＶ注入により投与されている。例えば、治療有効量の、ｍＡｂなどの多数の高分子量タンパク質を約２ｍＬ未満の体積で提供するために、１５０ｍｇ／ｍＬを超えるタンパク質濃度が必要とされることが多い。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１７】

【特許文献１】米国特許第７，７５８，８６０号明細書
【特許文献２】米国特許第７，６６６，４１３号明細書
【特許文献３】米国特許第７，７４０，８４２号明細書
【特許文献４】国際公開第２００６／０７１６９３号
【特許文献５】国際公開第２００４／０８９３３５号
【特許文献６】米国特許出願公開第２００８／０２２６６８９号明細書
【特許文献７】米国特許第６，７３０，３２８号明細書
【特許文献８】米国特許第６，２５２，０５５号明細書
【特許文献９】米国特許出願公開第２０１２／０２３０９８２号明細書

【非特許文献】

【００１８】

【非特許文献１】Daughertyら、Adv. Drug Deliv. Rev. ５８巻：６８６～７０６頁、２００６年
【非特許文献２】Bussら、Curr. Opinion in Pharmacol. １２巻：６１５～６２２頁、２０１２年
【非特許文献３】Wangら、J. Pharm. Sci. ９６巻：１～２６頁、２００７年
【非特許文献４】Steven J. Shireら、J. Pharm. Sci. ９３巻：１３９０～１４０２頁、２００４年
【非特許文献５】J. Jezekら、Advanced Drug Delivery Reviews ６３巻：１１０７～１１１７頁、２０１１年
【非特許文献６】Millerら、Langmuir ２６巻：１０６７～１０７４頁、２０１０年
【非特許文献７】Srinivasanら、Pharm. Res. ３０巻：１７４９～１７５７頁、２０１３年
【非特許文献８】DuおよびKlibanov、Biotechnology and Bioengineering １０８巻：６３２～６３６頁、２０１１年
【非特許文献９】Guoら、Pharmaceutical Research ２９巻：３１０２～３１０９頁、２０１２年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１９】

したがって、本発明の目的は、薬学的に重要なタンパク質、とりわけｍＡｂなどの高分子量タンパク質の、低粘度濃縮液状製剤を提供することである。

【００２０】

本発明のさらなる目的は、タンパク質、とりわけｍＡｂなどの高分子量タンパク質の低粘度濃縮液状製剤であって、ＳＣおよびＩＭ注射に有用な体積で、治療有効量のこれらのタンパク質を送達することが可能な、低粘度濃縮液状製剤を提供することである。

【００２１】

本発明のさらなる目的は、タンパク質、とりわけｍＡｂなどの高分子量タンパク質の濃縮液状製剤であって、注射可能性および／または患者のコンプライアンス、利便性および快適さを改善することができる低い粘度を有する、濃縮液状製剤を提供することである。

【００２２】

本発明の目的はまた、タンパク質、とりわけｍＡｂなどの高分子量タンパク質の低粘度濃縮製剤を作製および保管する方法を提供することである。

【００２３】

本発明の追加の目的は、タンパク質、とりわけｍＡｂなどの高分子量タンパク質の低粘度濃縮液状製剤を投与する方法を提供することである。

【００２４】

本発明の追加の目的は、当業者に公知の濃縮およびろ過技法を使用する、低粘度の高濃度バイオロジックス（biologics）を処理する方法を提供することである。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

（項目１）

（ｉ）１種または複数のタンパク質；

（ｉｉ）１種または複数の粘度低下性イオン性液体；

（ｉｉｉ）薬学的に許容される溶媒

を含む、注射用医薬製剤であって、

該タンパク質が、注射に適した体積で溶媒および粘度低下性イオン性液体と組み合わされた場合、該製剤が、円錐平板粘度計を使用して測定すると、２５℃において絶対粘度約１ｃＰ～約５０ｃＰを有しており、該製剤の該絶対粘度が、該粘度低下性イオン性液体の代わりに等量のリン酸ナトリウムを含む他は同じ製剤の該絶対粘度よりも低く、

各場合において、該絶対粘度が外挿したゼロせん断粘度である、

注射用医薬製剤。

（項目２）

前記タンパク質(複数可)が、約７０ｋＤａ～１００ｋＤａの間、約１００ｋＤａ～約２５０ｋＤａ、または約２５０ｋＤａ～約５００ｋＤａの間の分子量を有する高分子量タンパク質である、項目１に記載の製剤。

（項目３）

前記タンパク質が、約１２０ｋＤａ～約２５０ｋＤａの分子量を有する、項目１および２のいずれか一項に記載の製剤。

（項目４）

前記タンパク質の少なくとも１種が、酵素、抗体もしくは抗体断片、融合タンパク質、またはＰＥＧ化タンパク質である、項目１から３のいずれかに記載の製剤。

（項目５）

前記タンパク質（複数可）が、１ｍＬあたり約１００ｍｇ～約２，０００ｍｇ（ｍｇ／ｍＬ）、任意選択で約１５０ｍｇ／ｍＬより多い合わせた量で存在する、項目１から４のいずれか一項に記載の製剤。

（項目６）

少なくとも２種の異なるタンパク質を含み、好ましくは、該タンパク質の両方が、少なくとも約５０ｋＤａの分子量を有する、項目１から５のいずれか一項に記載の製剤。

（項目７）

粘度低下イオン性液体を添加する前の、同じ前記タンパク質濃度における初期絶対粘度が、約５０ｃＰを超える、約８０ｃＰを超える、または約１００ｃＰを超える、項目１から６のいずれか一項に記載の製剤。

（項目８）

液状の前記製剤が、約５．０～約８．０の間のｐＨを有する水性である、項目１から７のいずれか一項に記載の製剤。
（項目９）
約０．０１Ｍ～約１．０Ｍの濃度で存在する前記イオン性液体を含む、項目１から８のいずれか一項に記載の製剤。
（項目１０）
０．３Ｍ未満、または０．１５Ｍ未満の量で存在する前記イオン性液体を含む、項目１から９のいずれか一項に記載の製剤。
（項目１１）
皮下または筋肉注射用の１種または複数の薬学的に許容される賦形剤であって、糖または糖アルコール、緩衝剤、保存剤、担体、酸化防止剤、キレート剤、天然または合成ポリマー、凍結保護剤、凍結乾燥保護剤、界面活性剤、増量剤および安定化剤からなる群から選択される、１種または複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、項目１から１０のいずれか一項に記載の製剤。
（項目１２）
前記賦形剤の１種または複数が、ポリソルベート、ポロキサマー１８８、ラウリル硫酸ナトリウム、マンニトールおよびソルビトールなどの糖アルコール、ポリ（エチレングリコール）、グリセロール、プロピレングリコールおよびポリ（ビニルアルコール）からなる群から選択されるポリオールからなる群から選択される、項目１１に記載の製剤。
（項目１３）
約１０ｍｇ／ｍＬ未満の量で存在する界面活性剤を含む、項目１１に記載の製剤。
（項目１４）
約２ｍｇ／ｍＬ～約９００ｍｇ／ｍＬの量で存在しているポリオールを含む、項目１２に記載の製剤。
（項目１５）
前記絶対粘度が、２５℃において、約５ｃＰ～約５０ｃＰである、項目１から１４のいずれか一項に記載の製剤。
（項目１６）
前記絶対粘度が、前記イオン性液体をほぼ同じ濃度の適切な緩衝剤に置き換えた以外同一条件下で測定した場合、該イオン性液体を含まない製剤の該絶対粘度よりも少なくとも約３０％低い、項目１から１５のいずれか一項に記載の製剤。
（項目１７）
前記絶対粘度が、前記イオン性液体をほぼ同じ濃度の適切な緩衝剤に置き換えた以外同一条件下で測定した場合、該イオン性液体を含まない製剤の該絶対粘度よりも少なくとも約２倍または４倍低い、項目１から１６のいずれか一項に記載の製剤。
（項目１８）
単位用量バイアル、容器またはプレフィルドシリンジ中の、項目１から１７のいずれか一項に記載の製剤。
（項目１９）
前記タンパク質、粘度低下イオン性液体および／または賦形剤が乾燥形態にあり、好ましくは凍結乾燥されている、項目１８に記載の製剤。
（項目２０）
イオン性液体、タンパク質および溶媒を組み合わせた場合の前記製剤の体積が、ＳＣ注射の場合、約１．５ｍＬ未満であり、ＩＭ注射の場合、約３ｍＬ未満である、項目１から１９のいずれかに記載の製剤。
（項目２１）
ヒト血清に等張である、項目１から２０のいずれか一項に記載の製剤。
（項目２２）
それを必要とするヒトに投与される条件下で、レオロジー的に、本質的にニュートン液体として挙動する、項目１から２１のいずれか一項に記載の製剤。

（項目２３）
静脈内注入により投与される同じ用量の前記タンパク質と比べて、治療有効な投与量を実現する、項目１から２２のいずれか一項に記載の製剤。
（項目２４）
前記イオン性液体が、皮下注射または筋肉内注射により投与される場合、毒性または注射部位の刺激の有意な徴候を引き起こさない濃度で存在する、項目１から２３のいずれか一項に記載の製剤。
（項目２５）
前記製剤の前記絶対粘度が、円錐平板粘度計を使用して測定される場合、少なくとも約０．５s^{-1}のせん断速度で測定される、項目１から２４のいずれかに記載の製剤。
（項目２６）
前記製剤の前記絶対粘度が、マイクロ流体粘度計を使用して測定した場合、少なくとも約１．０s^{-1}のせん断速度で、測定される、項目１から２４のいずれか一項に記載の製剤。
（項目２７）
項目１から２６のいずれか一項に記載の製剤の、皮下注射または筋肉内注射を含む、治療有効量のタンパク質を投与する方法。
（項目２８）
前記皮下注射または筋肉内注射が、加熱シリンジ、自己混合式シリンジ、オートインジェクター、プレフィルドシリンジ、およびそれらの組合せからなる群から選択されるシリンジを用いて行われる、項目２７に記載の方法。
（項目２９）
前記シリンジが、加熱シリンジであり、前記製剤が、２５℃～４０℃の間の温度で投与される、項目２８に記載の方法。
（項目３０）
前記製剤が、ドレイズ評点システムを使用して評価した場合、３未満の一次刺激インデックスを生じる、項目２７から２９のいずれか一項に記載の方法。
（項目３１）
射出力が、前記イオン性液体を含まないがそれ以外は同じ製剤を同じ様式で投与した場合の射出力よりも、少なくとも１０％または２０％小さい、項目２７から３０のいずれか一項に記載の方法。
（項目３２）
前記注射が、直径がゲージ２７～３１の間の針を使用して施行され、かつ該ゲージ２７の針を使用した場合、前記射出力が３０Ｎ未満である、項目２７から３１のいずれか一項に記載の方法。
（項目３３）
項目１から２６のいずれかに記載のタンパク質、溶媒およびイオン性液体を合わせるステップを含む、医薬製剤を調製する方法。
（項目３４）
前記製剤が、プレフィルドシリンジまたはカートリッジ内にある、項目３３に記載の方法。
（項目３５）
項目１、または7から１０のいずれかに記載のイオン性液体の有効量を、タンパク質溶液に加えて、該タンパク質溶液の前記粘度を低下させることを含む、タンパク質の精製を容易にする方法。
（項目３６）
前記タンパク質－イオン性液体溶液が、限外ろ過／ダイアフィルトレーション、タンジェンシャルフローろ過、遠心濃縮、および透析からなる群から選択される方法を使用して精製または濃縮される、項目３５に記載の方法。
【課題を解決するための手段】

【００２５】
発明の概要
タンパク質の、低粘度で低体積の濃縮液状医薬製剤を開発した。こうした製剤は、長時間の静脈内注入によるよりもむしろ、皮下または筋肉内注射によって、迅速かつ便利に投与することができる。これらの製剤には、ｍＡｂなどの低分子量および／または高分子量タンパク質、ならびに粘度低下イオン性液体が含まれる。
【００２６】
タンパク質の濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約５，０００ｍｇ／ｍＬ、より好ましくは約１００ｍｇ／ｍＬ～約２，０００ｍｇ／ｍＬの間である。一部の実施形態では、タンパク質の濃度は、約１００ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬ、より好ましくは約３００ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬの間である。タンパク質および粘度低下イオン性液体を含有する製剤は、少なくとも１か月、好ましくは少なくとも２か月、および最も好ましくは少なくとも３か月の期間、温度４℃で保管しても安定である。製剤の粘度は、約２５℃において、約７５ｃＰ未満、好ましくは５０ｃＰ未満、最も好ましくは２０ｃＰ未満である。一部の実施形態では、粘度は、約２５℃において、約１５ｃＰ未満であるか、または約１０ｃＰ未満もしくは約１０ｃＰである。ある特定の実施形態では、製剤の粘度は約１０ｃＰである。タンパク質および粘度低下イオン性液体を含有する製剤は、通常、円錐平板粘度計を使用して測定した場合、せん断速度が約０．６s^{-1}～約４５０s^{-1}、好ましくは約２s^{-1}～約４００s^{-1}で測定される。タンパク質および粘度低下イオン性液体を含有する製剤は、通常、マイクロ流体粘度計を使用して測定した場合、せん断速度が約３s^{-1}～約５５，０００s^{-1}、好ましくは約２０s^{-1}～約２，０００s^{-1}で測定される。
【００２７】
本タンパク質製剤の粘度は、１種または複数の粘度低下イオン性液体の存在により低下する。特に具体的に明記しない限り、用語「イオン性液体」には、単一化合物と、１種超のイオン性液体の混合物の両方が含まれる。粘度低下イオン性液体（複数可）は、製剤中、約１．０Ｍ未満、好ましくは約０．５０Ｍ未満、より好ましくは約０．３０Ｍ未満、最も好ましくは約０．１５Ｍ未満の濃度で存在するのが好ましい。本製剤は、粘度低下イオン性液体をほぼ同じ濃度の適切な緩衝剤または塩により置き換えた場合を除く同一条件下で、対応する製剤の粘度よりも、少なくとも約３０％低い、好ましくは少なくとも約５０％低い、最も好ましくは少なくとも約７５％低い、粘度を有することができる。一部の実施形態では、粘度低下イオン性液体を含まない対応する製剤の粘度が、約２００ｃＰよりも大きく、約５００ｃＰよりも大きく、または約１，０００ｃＰよりも大きくなることさえある、低粘度製剤が提供される。好ましい実施形態では、本製剤のせん断速度は、円錐平板粘度計を使用して測定した場合、少なくとも約０．５s^{-1}であり、またはマイクロ流体粘度計を使用して測定した場合、少なくとも約１．０s^{-1}である。
【００２８】
薬学的に許容される液状製剤は、１種または複数のイオン性液体を有効量で含有し、タンパク質、例えばｍＡｂ製剤の粘度を有意に低下させる。代表的なイオン性液体には、好ましくは約２０～１５０ｍｇ／ｍＬに等しい、約０．１０～約０．５０Ｍの間の濃度で、４－（３－ブチル－１－イミダゾリオ）－１－ブタンスルホネート（ＢＩＭ）、１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムメタンスルホネート（ＢＭＩ　Ｍｅｓ）、１－エチル－１－メチルモルホリニウムメチルカーボネート（ＥＭＭＣ）および１－ブチル－１－メチルピロリジニウムクロリド（ＢＭＰクロリド）が含まれる。得られた製剤は、ニュートン流の特徴を示し得る。
【００２９】
タンパク質が「高分子量タンパク質」である、実施形態の場合、「高分子量のタンパク質」は、約１００ｋＤａ～約１，０００ｋＤａの間、好ましくは約１２０ｋＤａ～約５００ｋＤａの間、最も好ましくは約１２０ｋＤａ～約２５０ｋＤａの間の分子量を有することができる。この高分子量タンパク質は、ｍＡｂなどの抗体、またはＰＥＧ化されている

、または他の方法でそれの誘導体化した形態とすることができる。好ましいｍＡｂには、ナタリズマブ（ＴＹＳＡＢＲＩ（登録商標））、セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標））、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標））、トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標））、インフリキシマブ（ＲＥＭＩＣＡＤＥ（登録商標））、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標））、パニツムマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標））、オファツムマブ（ＡＲＺＥＲＲＡ（登録商標））、およびそれらのバイオシミラーが含まれる。任意選択でＰＥＧ化されている、高分子量タンパク質は、酵素とすることができる。他のタンパク質およびタンパク質の混合物はまた、それらの粘度が低下するよう、製剤化することもできる。

【００３０】

一部の実施形態では、本タンパク質および粘度低下イオン性液体（複数可）は、低粘度濃縮液状製剤が生じるよう、無菌の薬学的に許容されるビヒクルを用いて再構成するためのサイズにした、凍結乾燥されている投与量単位で提供される。粘度低下イオン性液体（複数可）が存在することにより、粘度低下イオン性液体を含有しない凍結乾燥投与量単位と比べて、凍結乾燥されている投与量単位の再構成が容易になる、および／または促進される。

【００３１】

ｍＡｂなどの高分子量タンパク質の低粘度濃縮液状製剤を調製するための方法、ならびに低粘度高濃度タンパク質製剤を保管するため、および患者にそれを投与するための方法が、本明細書において提供される。別の実施形態では、タンパク質溶液の粘度を低下させることによって処理（例えば、ポンプ注入、濃縮および／またはろ過）を容易にするために、粘度低下イオン性液体が添加される。

【発明を実施するための形態】

【００３２】

発明の詳細な説明

【００３３】

Ｉ．定義

本明細書において一般に使用される、用語「タンパク質」とは、ペプチド結合により互いに連結されて、その鎖長が少なくとも検出可能な三次元構造を生じるのに十分な、ポリペプチドを形成する、アミノ酸のポリマーを指す。約１００ｋＤａを超える分子量（ｋＤａで表され、ここで、「Ｄａ」は「ダルトン」を表し、１ｋＤａ＝１，０００Ｄａである）を有する、タンパク質は、「高分子量タンパク質」と称することができる一方、約１００ｋＤａ未満の分子量を有するタンパク質は、「低分子量タンパク質」と称することができる。用語「低分子量タンパク質」は、タンパク質と見なすのに必要な少なくとも三次元の構造という要件を欠く、小さなペプチドを除外する。タンパク質の分子量は、質量分析法（例えば、ＥＳＩ、ＭＡＬＤＩ）または公知のアミノ酸配列およびグリコシル化からの計算を含むがこれらに限定されない、当業者に公知の標準方法を使用して決定することができる。タンパク質は、天然に存在するかまたは天然に存在しないもの、合成によるものまたは半合成によるものとすることができる。

【００３４】

「本質的に純粋なタンパク質」および「実質的に純粋なタンパク質」は、本明細書において、互換的に使用され、少なくとも約９０重量％純粋なタンパク質、好ましくは少なくとも約９５重量％純粋なタンパク質を含む、組成物を指す。「本質的に均一な」および「実質的に均一な」は、本明細書において、互換的に使用され、存在するタンパク質の少なくとも約９０重量％、好ましくは少なくとも約９５％が、モノマーと可逆性のダイマーおよびオリゴマーの会合体（非可逆性凝集体ではない）との組合せである、組成物を指す。

【００３５】

本明細書において一般に使用される、用語「抗体」は、ｍＡｂ（免疫グロブリンＦｃ領域を有する完全長抗体を含む）、ポリエピトープ特異性（polyepitopic specificity）を有する抗体組成物、二重特異的抗体、ダイアボディー（diabody）および単鎖抗体分子

、ならびに抗体断片（例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２およびＦｖ）、単一ドメイン抗体、多価単一ドメイン抗体、Ｆａｂ融合タンパク質、およびそれらの融合体に幅広く及ぶ。

【００３６】

本明細書において一般に使用される、用語「モノクローナル抗体」または「ｍＡｂ」とは、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、該集団を構成する個々の抗体が、微量に存在する場合がある考えられる天然に存在する変異を除くと、同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一エピトープを対象とする。これらは、例えば、Kohlerら（Nature　２５６巻：４９５頁、１９７５年）により記載されているハイブリドーマ細胞を培養することにより、通常、合成されるか、または組換えＤＮＡ方法（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号を参照されたい）により作製され得るか、またはClacksonら（Nature　３５２巻：６２４～６２８頁、１９９１年）およびMarksら（J.Mol. Biol.　２２２巻：５８１～５９７頁、１９９１年）において記載されている技法を使用して、ファージ抗体ライブラリーから単離され得る。本明細書で使用する場合、「ｍＡｂ」は、具体的に、誘導体化抗体、抗体－薬物コンジュゲート、および「キメラ」抗体（重鎖および／または軽鎖の一部分が、特定の種から誘導される抗体中または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の、対応する配列と同一または相同性である一方、該鎖（複数可）の残りが、別の種から誘導される抗体中または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の、対応する配列と同一または相同性である）、ならびにこうした抗体の断片が、所望の生物活性を示す限り、それらを含む（米国特許第４，８１６，５６７号、Morrisonら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA　８１巻：６８５１～６８５５頁、１９８４年）。

【００３７】

「抗体断片」は、抗原の結合、および／またはインタクトな抗体の可変領域を含めた、該インタクトな抗体の一部分を含む。抗体断片の例には、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２およびＦｖ断片；ダイアボディー；線状抗体（米国特許第５，６４１，８７０号；Zapataら、Protein　Eng.　８巻：１０５７～１０６２頁、１９９５年を参照されたい）；単鎖抗体分子；多価単一ドメイン抗体；および抗体断片から形成される、多重特異的抗体が含まれる。

【００３８】

非ヒト（例えば、ネズミ）抗体の「ヒト化」形態は、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖、またはほとんどがヒト配列のそれらの断片（Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２または抗体の別の抗原結合サブ配列など）であり、これらは、非ヒト免疫グロブリンに由来する、最少配列を含有する（例えば、Jonesら、Nature　３２１巻：５２２～５２５頁、１９８６年；Reichmannら、Nature　３３２巻：３２３～３２９頁、１９８８年、およびPresta、Curr. Op. Struct. Biol.　２巻：５９３～５９６頁、１９９２年を参照されたい）。

【００３９】

「レオロジー」とは、物質の変形および流れの研究を指す。

【００４０】

「粘度」とは、物質（通常、液体）の流れに対する抵抗を指す。粘度は、せん断力の概念に関連している。粘度は、流体の異なる層が、互いに対して動くにつれて、互いにまたは他の表面にせん断力をはたらかせる、流体の異なる層の作用として理解することができる。いくつかの粘度の尺度がある。粘度の単位は、パスカル－秒（Ｐａ－ｓ）として公知の、Ｎｓ／ｍ^{2}である。粘度は、「動的（kinematic）」または「絶対」とすることができる。動粘度は、運動量が流体を通して移動される速度の尺度である。動粘度は、ストークス（Ｓｔ）で測定される。動粘度は、重力の影響下における、流体の抵抗流の尺度である。等しい体積および異なる粘度の２種の流体が、同一のキャピラリー粘度計に置かれて、重量により流れた場合、より粘度の高い流体は、より粘度の低い流体よりもキャピラリーを流れるのに長い時間がかかる。例えば、１種の流体が、その流れを完了するのに２０

０秒（ｓ）かかり、別の流体は４００ｓかかった場合、２番目の流体は、動粘度のスケールで、最初の流体の２倍粘度が高いと呼ばれる。動粘度の次元は、長さ^2／時間である。一般に、動粘度は、センチストークス（ｃＳｔ）で表される。動粘度のＳＩ単位はｍｍ^2／ｓであり、これは１ｃＳｔに等しい。時として「動的粘度」または「簡易粘度」と呼ばれる「絶対粘度」は、動粘度と流体密度の積である。絶対粘度は、センチポアズ（ｃＰ）の単位で表される。絶対粘度のＳＩ単位は、ミリパスカル－秒（ｍＰａ－ｓ）であり、ここで１ｃＰ＝１ｍＰａ－ｓである。　粘度は、例えば、所与のせん断速度または複数のせん断速度において、粘度計を使用することによって、測定することができる。「外挿したゼロせん断」粘度は、絶対粘度対せん断速度のプロットに基づいて、４つの最高のせん断点の最適直線を作製し、粘度を直線的に外挿してゼロせん断まで戻すことにより決定することができる。あるいは、ニュートン流体の場合、粘度は、複数のせん断速度における、粘度値を平均することにより決定することができる。粘度はまた、単一または複数のせん断速度において、マイクロ流体粘度計を使用して測定することもでき（流速とも呼ばれる）、この場合、絶対粘度は、液体がある通路に沿って流れる際の、圧力の変化から誘導される。粘度は、せん断速度全体を通して、せん断応力に等しい。一部の実施形態では、マイクロ流体粘度計を使用して測定される粘度は、外挿したゼロせん断粘度、例えば、円錐平板粘度計を使用して複数のせん断速度で測定した粘度から外挿したものと直接、比較することができる。

【００４１】

「せん断速度」とは、流体の層の１つが、隣接する層の上を通過する、速度の変化率を指す。速度勾配は、プレートからの距離に伴う、速度の変化率である。この単純な場合は、（ｃｍ／秒）／（ｃｍ）＝１／秒の単位の、せん断速度（$v_1 - v_2$）／ｈを有する、一定の速度勾配を示す。したがって、せん断速度の単位は、秒の逆数、または一般には時間の逆数である。マイクロ流体粘度計の場合、圧力および流速の変化は、せん断速度に関連する。「せん断速度」は、ある材料が変形するスピードを指す。タンパク質および粘度低下剤を含有する製剤は、通常、円錐平板粘度計、および目的の試料の粘度範囲において正確に粘度を測定するため、当業者により適切に選択されるスピンドル（すなわち、２０ｃＰの試料は、ＤＶ２Ｔ粘度計（Ｂｒｏｏｋｆｉｅｌｄ）に装着されるＣＰＥ４０スピンドルで最も正確に測定される）を使用して測定した場合、約０．５s^{-1}～約２００s^{-1}の範囲のせん断速度で測定され、マイクロ流体粘度計を使用して測定した場合、約２０s^{-1}超～約３，０００s^{-1}の範囲のせん断速度で測定される。

【００４２】

本明細書において一般に使用される、古典的な「ニュートン」流体の場合、粘度はせん断速度に本質的に、無関係である。しかし、「非ニュートン流体」の場合、せん断速度を増加させるにつれて、粘度は、低下するかまたは増加するかのいずれかとなり、例えば、その流体は、それぞれ、「ずり流動化」または「ずり粘ちょう化」する。濃縮（すなわち、高濃度の）タンパク質溶液の場合、これは、擬塑性ずり流動化挙動、すなわち、せん断速度と共に粘度が低下するものとして、表すことができる。

【００４３】

本明細書において一般に使用される、用語「化学的安定性」とは、製剤中のタンパク質構成成分が、酸化、脱アミド化または加水分解などの化学経路による分解に抵抗する能力を指す。タンパク質製剤は、４℃で２４か月後に構成成分の約５％未満が分解される場合、化学的に安定であると、通常、見なされる。

【００４４】

本明細書において一般に使用される、用語「物理的安定性」とは、タンパク質製剤が、凝集などの物理的な悪化に抵抗する能力を指す。物理的に安定である製剤は、生物活性なタンパク質剤の非可逆性凝集体（例えば、二量体、三量体または他の凝集体）を許容可能な割合のみ形成する。凝集体の存在は、動的光散乱により、製剤中のタンパク質の平均粒子サイズを測定することによるものを含む、いくつかの方法で評価することができる。製剤は、４℃で２４か月後に、約５％未満の非可逆性凝集体が形成される場合、物理的に安

定であると見なされる。凝集した夾雑物の許容可能なレベルは、約２％未満である。約０．２％という低いレベルが、実現可能であるが、約１％がより一般的である。

【００４５】

本明細書において一般に使用される、用語「安定な製剤」とは、製剤が、化学的に安定である、と物理的に安定であるの両方を意味する。安定な製剤は、生物活性なタンパク質分子の約９５％超が、４℃で２４か月間の保管後に製剤における生物活性を保持しているか、または４０℃で１か月間の保管などの高温において、等価な溶液状態を保持している製剤とすることができる。タンパク質安定性を測定するための様々な分析技法は、当技術分野において利用可能であり、例えば、Peptide and Protein Drug Delivery、２４７～３０１頁、Vincent Lee、（編）、Marcel Dekker,Inc.、New York、N.Y.（１９９１年）およびJones、A.、Adv. Drug Delivery Revs. １０巻：２９～９０頁、１９９３年において概説されている。安定性は、選択された温度において、ある期間、測定することができる。迅速なスクリーニングの場合、例えば、製剤は、４０℃において２週間から１か月、保存され得、この時点において、残存する生物活性を測定し、初期状態と比較して、安定性を評価する。製剤が、２℃～８℃で保管されることになる場合、一般に、製剤は、３０℃または４０℃で、少なくとも１か月間、安定であるべきであり、および／または２℃～８℃では、少なくとも２年、安定であるべきである。製剤が、室温、すなわち約２５℃で保管されることになる場合、一般に、製剤は、約２５℃で、少なくとも２年間、安定であるべきであり、および／または４０℃では、少なくとも約６か月、安定であるべきである。凍結乾燥および保管後の凝集の程度は、タンパク質安定性の指標として使用することができる。一部の実施形態では、安定性は、製剤における、タンパク質の粒子サイズを測定することにより評価される。一部の実施形態では、安定性は、当業者の能力の十分な範囲内で、標準的な生物活性または結合アッセイを使用して、製剤の活性を測定することにより評価することができる。

【００４６】

本明細書において一般に使用される、用語であるタンパク質の「粒子サイズ」は、周知の粒子サイズ測定機器、例えば、動的光散乱、ＳＥＣ（サイズ排除クロマトグラフィー）、または当業者に公知の他の方法を使用することによって決定される、製剤中の、生物活性分子の粒子の主要集団の平均直径、またはその粒子サイズ分布を意味する。

【００４７】

本明細書において一般に使用される、用語「濃縮されている」または「高濃度」は、タンパク質の最終濃度が、約１０ｍｇ／ｍＬ超、好ましくは約５０ｍｇ／ｍＬ超、より好ましくは約１００ｍｇ／ｍＬ超、さらにより好ましくは約２００ｍｇ／ｍＬ超、または最も好ましくは約２５０ｍｇ／ｍＬ超を有する、液状製剤を記載する。

【００４８】

本明細書において一般に使用される、「再構成された製剤」とは、希釈剤中に、乾燥粉末、凍結乾燥されたタンパク質、噴霧乾燥されたタンパク質または溶媒－沈殿したタンパク質を溶解し、その結果、このタンパク質が投与用水溶液に溶解または分散していることにより調製される、製剤を指す。

【００４９】

「凍結乾燥保護剤（lyoprotectant）」は、タンパク質と組み合わせた場合、凍結乾燥の際および／またはその後の保管の際に、タンパク質の化学的および／または物理的不安定性が有意に低減される、物質である。例示的な凍結乾燥保護剤には、スクロース、ラクトース、トレハロース、デキストラン、エリスリトール、アラビトール、キシリトール、ソルビトールおよびマンニトールなどの糖およびその対応する糖アルコール；アルギニンまたはヒスチジンなどのアミノ酸；硫酸マグネシウムなどの離液性塩（lyotropic salt）；プロピレングリコール、グリセロール、ポリ（エチレングリコール）またはポリ（プロピレングリコール）などのポリオール；およびそれらの組合せが含まれる。追加の例示的な凍結乾燥保護剤には、ゼラチン、デキストリン、加工デンプン、およびカルボキシメチルセルロースが含まれる。好ましい糖アルコールは、ラクトース、トレハロース、マル

トース、ラクツロースおよびマルツロースなどの、モノおよびジサッカライドの還元によって得られる、そうした化合物である。糖アルコールの追加の例は、グルシトール、マルチトール、ラクチトールおよびイソマルツロースである。凍結乾燥保護剤は、一般に、「凍結保護量」で、凍結乾燥前の製剤に、一般に加えられる。これは、凍結保護量の凍結乾燥保護剤の存在下で、タンパク質を凍結乾燥した後、タンパク質は、その物理的および化学的安定性、ならびに完全性を本質的に保持していることを意味する。

【００５０】

本明細書において一般に使用される、「希釈剤」または「担体」は、薬学的に許容され（すなわち、ヒトまたは別の哺乳動物に投与する場合、安全および非毒性である）、凍結乾燥後に再構成される水性製剤などの液状製剤の調製のための有用な成分である。例示的な希釈剤には、滅菌水、注射用静菌水（ＢＷＦＩ）、ｐＨ緩衝溶液（例えば、リン酸緩衝食塩水）、滅菌食塩液、リンゲル液またはデキストロース溶液、およびそれらの組合せが含まれる。

【００５１】

「保存剤」は、細菌、真菌もしくは別の感染因子による汚染または細菌、真菌もしくは別の感染因子の作用を低減するために、本明細書の製剤に添加され得る化合物である。保存剤の添加により、例えば、複数回使用（複数回用量）製剤の生産が容易になり得る。潜在的な保存剤の例には、塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム（アルキル基が長鎖である、塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウムの混合物）、および塩化ベンゼトニウムが含まれる。別のタイプの保存剤には、フェノールなどの芳香族アルコール、ブチルアルコールおよびベンジルアルコール、メチルパラベンまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、３－ペンタノールおよびｍ－クレゾールが含まれる。

【００５２】

本明細書において一般に使用される、「増量剤」は、凍結乾燥した混合物にかさを与え、凍結乾燥ケーキの物理的構造に寄与する化合物である（例えば、開放細孔構造を維持する、本質的に均一な凍結乾燥ケーキの生成を容易にする）。例示的な増量剤には、マンニトール、グリシン、ラクトース、加工デンプン、ポリ（エチレングリコール）およびソルビトールが含まれる。

【００５３】

「治療有効量」は、任意の症状、または特定の状態もしくは障害の測定可能な改善あるいは予防を行うため、測定可能な余命の延長を行うため、あるいは患者のクオリティオブライフを一般に改善するために必要な、最少濃度である。治療有効量は、具体的な生物的に活性な分子、および処置される具体的な状態または障害に依存する。本明細書において記載されている、ｍＡｂなどの多くのタンパク質の治療有効量は、当技術分野において周知である。未だ確立されていない、またはさらなる障害を処置するために臨床的に適用される、ｍＡｂなどの公知のタンパク質を用いて特定の障害を処置するための、タンパク質の治療有効量は、医師などの当業者の技能の十分に範囲内である適切な標準的技法により、決定することができる。

【００５４】

本明細書において一般に使用される、用語「注射可能性」または「注射針通過性」とは、任意選択で薄壁の１８～３２ゲージの針を装着したシリンジによる、医薬製剤の注射性能を指す。注射可能性は、注射に必要な圧力または力、均等な流れ、吸引品質、およびつまりがないことなどの要因に依存する。本液状医薬製剤の注射可能性は、粘度低下製剤と粘度低下剤を添加しない標準製剤との射出力を比較することによって評価することができる。粘度低下剤を含有する製剤の射出力の低下は、その製剤の注射可能性の改善に反映する。粘度の低下した製剤は、粘度低下剤をほぼ同じ濃度の適切な緩衝剤により置き換えた以外、他は同一条件下で、同じ濃度のタンパク質を有する標準製剤と比較した場合、射出力が少なくとも１０％、好ましくは少なくとも３０％、より好ましくは少なくとも５０％、および最も好ましくは少なくとも７５％、低下している場合、注射可能性が改善されて

いる。あるいは、本液状医薬製剤の注射可能性は、シリンジを同じ力で押した場合に、異なる液状タンパク質製剤の０．５ｍＬ、またはより好ましくは約１ｍＬなど、同一の体積を注入するのに要する時間を比較することによって、評価することができる。

【００５５】

本明細書において一般に使用される、用語「射出力」とは、所与の注入速度において、所与の針ゲージを装着した所与のシリンジによって、所与の液状製剤を押し出すために必要な力を指す。この射出力は、通常、ニュートンで報告される。例えば、射出力は、２５０ｍｍ／分の注入速度において、０．５０インチ２７ゲージの針を装着した、内径０．２５インチを有する１ｍＬプラスチック製シリンジによって液状製剤を押し出すのに必要な力として測定することができる。射出力を測定するために、試験用器具を使用することができる。同一条件下で測定した場合、より低い粘度を有する製剤は、一般に、全体としてより小さな射出力を必要とする。

【００５６】

本明細書で使用する場合、「粘度勾配」とは、タンパク質濃度が増加するにつれての、タンパク質溶液の粘度の変化率を指す。粘度勾配は、他は同じであるが、異なるタンパク質濃度を有する一連の製剤について、粘度をタンパク質濃度の関数としてプロットしたものから概算することができる。この粘度は、タンパク質濃度の増加に伴い、ほぼ指数関数的に増加する。特定のタンパク質濃度における粘度勾配は、粘度をタンパク質濃度の関数としてプロットしたものに対する接線の傾きから概算することができる。粘度勾配は、任意のタンパク質濃度の関数として、またはタンパク質濃度のある狭い幅（ｗｉｎｄｏｗ）にわたりプロットした粘度に対する線形近似から概算することができる。一部の実施形態では、製剤は、タンパク質濃度の関数としての粘度が指数関数として概算される場合に、指数関数の指数が、粘度低下剤を含まないがそれ以外は同じ製剤について得られた指数よりも小さい場合、粘度勾配は低下したと言われる。同様の様式において、製剤は、第２の製剤と比べた場合、製剤の指数が、第２の製剤の指数よりも小さい／大きい場合、より小さな／より大きな粘度勾配を有すると言うことができる。粘度勾配は、熟練の製剤研究者に公知の別の方法によって、タンパク質濃度の関数としての粘度のプロットから、数値として概算することができる。

【００５７】

本明細書において一般に使用される、用語「粘度低下製剤」とは、粘度低下性添加物（複数可）を含有していない対応する製剤と比べて、粘度を低下させる１種または複数の添加物の存在により改変される、ｍＡｂなどの高分子量タンパク質、または低分子量タンパク質を高い濃度で有する液状製剤を指す。

【００５８】

本明細書において一般に使用される、用語「容量オスモル濃度」とは、１リットルあたりに溶解している構成成分の総数を指す。容量オスモル濃度は、モル濃度に類似しているが、溶液中の溶解種の総モル数を含む。１Ｏｓｍ／Ｌの容量オスモル濃度とは、溶液のＬあたりに溶解している構成成分が１モルであることを意味する。溶液中で解離しているイオン性溶質などの一部の溶質は、溶液中の溶質のモルあたり、溶解している構成成分を１モル超与える。例えば、ＮａＣｌは、溶液中で、Na^+およびCl^-に解離しており、すなわち、溶液中に溶解しているＮａＣｌ１モルあたり、溶解している構成成分２モルをもたらす。生理的容量オスモル濃度とは、通常、約２８０ｍＯｓｍ／Ｌ～約３１０ｍＯｓｍ／Ｌの範囲にある。

【００５９】

本明細書において一般に使用される、用語「張度」とは、半透膜によって２種の溶液が分離されることに起因する、浸透圧の勾配を指す。特に、張度は、細胞が外部溶液に曝露された場合に、細胞膜全体にわたって生じる浸透圧を記載するために使用される。細胞膜を通過することができる溶質は、最終的な浸透圧勾配に寄与しない。細胞膜を通過しない溶解種だけが、浸透圧差、すなわち張度に寄与する。

【００６０】

本明細書において一般に使用される、用語「高張性」は、細胞内部に存在しているよりも高い濃度の溶質を有する溶液を指す。細胞が高張性溶液に浸漬されると、水は、溶質の濃度の平衡を保つため、細胞から流れ出る傾向がある。

【００６１】

本明細書において一般に使用される、用語「低張性」は、細胞内部に存在しているよりも低い濃度の溶質を有する溶液を指す。細胞が低張性溶液に浸漬されると、水は、溶質の濃度の平衡を保つため、細胞に流入する。

【００６２】

本明細書において一般に使用される、用語「等張性」は、細胞膜全体にわたる浸透圧勾配が、本質的に平衡を保っている、溶液を指す。等張性製剤は、ヒト血液と同じ浸透圧を本質的に有するものである。等張性製剤は、一般に、約２５０ｍＯｓｍ／ｋｇ～３５０ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧を有する。

【００６３】

用語「液状製剤」は、本明細書で使用する場合、許容される医薬品用希釈剤で供給されるか、または患者に投与する前に許容される医薬品用希釈剤で再構成されるかのいずれかのタンパク質である。

【００６４】

用語「ブランド（branded）」および「参照」とは、タンパク質またはバイオロジックを指すために使用される場合、本明細書では互換的に使用され、U.S. Public Health Service Act（４２Ｕ．Ｓ．Ｃ．§２６２）の３５１条（ａ）下で、認可されている単一の生物製品を意味する。

【００６５】

用語「バイオシミラー」は、本明細書で使用する場合、「ジェネリック等価物」または「後続品」と互換的に、一般に使用される。例えば、「バイオシミラーｍＡｂ」とは、異なる会社により、通常、作製された、開発者のｍＡｂの後続版を指す。「バイオシミラー」は、ブランドタンパク質またはブランドバイオロジックに言及して使用される場合、そのブランドタンパク質またはブランドバイオロジックに対して評価した生物製品であって、U.S. Public Health Service Act（４２Ｕ．Ｓ．Ｃ．§２６２）の３５１条（ｋ）下で、認可されている生物製品を指すことができる。バイオシミラーｍＡｂは、欧州医薬品庁のヒト用医薬品委員会（ＣＨＭＰ）により、２０１２年5月３０日に採択され、「モノクローナル抗体医薬品バイオシミラーに関するガイドライン：非臨床・臨床（Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - non-clinical and clinical issues）」（参照文書ＥＭＡ／ＣＨＭＰ／ＢＭＷＰ／４０３５４３／２０１０）として欧州連合により発行された、１種または複数のガイドラインを満足するものとすることができる。

【００６６】

バイオシミラーは、微生物細胞（原核、真核）、ヒトまたは動物を起源とする細胞系（例えば、哺乳動物、鳥類、昆虫）、動物または植物に由来する組織によって産出することができる。提案されるバイオシミラー製品のための発現用構築物は、一般に、その参照製品と同じ、一次アミノ酸配列をコードする。安全性、純度または効力に影響を及ぼさない、Ｎ末端のまたはＣ末端の短縮などの小さな改変は、存在してもよい。

【００６７】

バイオシミラーｍＡｂは、安全性と効力の両方に関して、生理化学的または生物学的に参照ｍＡｂと同様である。バイオシミラーｍＡｂは、標的抗原（複数可）への結合；ＦｃガンマＲＩ、ＦｃγＲＩＩおよびＦｃγＲＩＩＩ）、ＦｃＲｎ、および補体（Ｃ１ｑ）のアイソフォームへの結合；Ｆａｂ関連機能（例えば、可溶性リガンドの中和、受容体活性化または遮断）；またはＦｃ関連機能（例えば、抗体依存性の細胞媒介性細胞傷害、補体依存性細胞傷害、補体活性化）を詳細に調べるアッセイを含めた、１種または複数のｉｎ　ｖｉｔｒｏ研究を使用して、参照ｍＡｂに対して評価され得る。Ｉｎ　ｖｉｔｒｏ比較は、ｉｎ　ｖｉｖｏデータと組み合わせることができ、それは、薬物動態

、薬力学および／または安全性の類似性を実証する。参照ｍＡｂに対するバイオシミラーｍＡｂの臨床評価は、薬物動態特性（例えば、AUC_{0-inf}、AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}、C_{trough}）、薬力学のエンドポイント、または臨床有効性の類似性（例えば、無作為化、並行群間比較臨床試験を使用する）の比較を含むことができる。バイオシミラーｍＡｂと参照ｍＡｂとの間の品質比較は、「バイオテクノロジー由来のタンパク質を活性物質として含有するバイオシミラーに関するガイドライン：品質問題（Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues）」（ＥＭＥＡ／ＣＨＭＰ／ＢＷＰ／４９３４８／２００５）および「モノクローナル抗体医薬品類の開発，製造，特性解析，規格及び試験方法に関するガイドライン（Guideline on development, production, characterization and specifications for monoclonal antibodies and related substances）」（ＥＭＥＡ／ＣＨＭＰ／ＢＷＰ／１５７６５３／２００７）において記載されているものを含めた、確立されている手順を使用して評価することができる。

【００６８】

バイオシミラーｍＡｂと参照ｍＡｂとの間の差異には、例えば、リン酸、様々な脂質および炭水化物などの他の生物化学基をｍＡｂに結合させることによる；翻訳後のタンパク質分解による切断による；アミノ酸の化学的性質を変えること（例えば、ホルミル化）による；または他の多くの機構による、翻訳後修飾が含まれ得る。他の翻訳後修飾は、製造過程の操作の結果とすることができる。例えば、糖化反応が、産物の還元糖への曝露に伴って起こり得る。他の場合、保管条件は、酸化、脱アミド化または凝集などのある種の分解経路を許容し得る。これらの生成物関連の変異体の全ては、バイオシミラーｍＡｂに含まれ得る。

【００６９】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される塩」とは、無機酸および無機塩基、ならびに有機酸および有機塩基を含めた、薬学的に許容される非毒性の酸および塩基から調製される塩を指す。適切な非毒性の酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、ｐ－トルエンスルホン酸などの無機酸および有機酸が含まれる。適切な正に帯電している対イオンには、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウムおよびマグネシウムが含まれる。

【００７０】

本明細書で使用する場合、用語「イオン性液体」とは、最も慣用的な塩が固体である、温度またはその付近の温度：２００℃未満、好ましくは１００℃未満、またはより好ましくは８０℃未満において、液状である、結晶塩または非晶質塩、双性イオン、またはそれらの混合物を指す。一部のイオン性液体は、室温付近、例えば１０℃～４０℃の間、または１５℃～３５℃の間の融解温度を有する。用語「双性イオン」は、分子中の異なる化学基上に、正式な正および負の電荷を有する、全体として電荷が中性の分子を記載するために本明細書において使用される。イオン性液体の例は、Riduanら、Chem. Soc. Rev.、４２巻：９０５５～９０７０頁、２０１３年；Rantwijkら、Chem. Rev.、１０７巻：２７５７～２７８５頁、２００７年；Earleら、Pure Appl. Chem.、７２巻（７号）：１３９１～１３９８頁、２０００年；およびSheldonら、Green Chem.、４巻：１４７～１５１頁、２００２年に記載されている。

【００７１】

本明細書で使用する場合、用語「有機ホスフェート」とは、１つまたは複数のホスホリル基を含有する化合物であって、ホスホリル基の少なくとも１つが、リン酸エステル結合により、有機基に共有結合で接続している、化合物を指す。

【００７２】

本明細書で使用する場合、「水溶性有機色素」は、２５℃およびｐＨ７において、少なくとも０．００１Ｍのモル溶解度を有する有機分子であって、ある種の波長の光、好ましくは電磁スペクトルの可視部から赤外部における波長の光を吸収する一方、他の波長の光を透過させることができるか、または反射することができる、有機分子である。

【００７３】

本明細書で使用する場合、用語「カルコゲン」とは、任意の酸化状態にある、酸素、硫黄およびセレンを含めた、第１６族元素を指す。例えば、特に指定しない限り、用語「カルコゲン」には、SO_2も含まれる。

【００７４】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル基」とは、直鎖、分岐鎖および環式炭化水素基を指す。特に指定しない限り、用語アルキル基は、１つまたは複数の二重結合または三重結合を含有する、炭化水素基を包含する。少なくとも１つの環系を含有するアルキル基は、「シクロアルキル」基である。少なくとも１つの二重結合を含有するアルキル基は、「アルケニル基」であり、および少なくとも１つの三重結合を含有するアルキル基は、「アルキニル基」である。

【００７５】

本明細書で使用する場合、用語「アリール」は、縮合環系を含めた、芳香族炭素環系を指す。「アリール」基において、環を形成する原子のそれぞれは、炭素原子である。

【００７６】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」とは、縮合環系を含めた、芳香族環系であって、環を形成する少なくとも１個の原子がヘテロ原子である、芳香族環系を指す。

【００７７】

本明細書で使用する場合、用語「複素環」とは、芳香族ではない、縮合環系を含めた環系であって、環を形成する少なくとも１個の原子がヘテロ原子である、環系を指す。

【００７８】

本明細書で使用する場合、「ヘテロ原子」は、非炭素原子または非水素原子のいずれかである。好ましいヘテロ原子には、酸素、硫黄および窒素が含まれる。例示的なヘテロアリールおよびヘテロシクリル環には、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリニル、カルバゾリル、４ａＨカルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、２Ｈ，６Ｈ－１，５，２－ジチアジニル、ジヒドロフロ［２，３ｂ］テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、１Ｈ－インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、３Ｈ－インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、４－ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、２Ｈ－ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、４Ｈ－キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、６Ｈ－１，２，５－チアジアジニル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジア

ゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニルおよびキサンテニルが含まれる。

【００７９】

ＩＩ．製剤

【００８０】

ｍＡｂのものなどの、生体適合性の低粘度タンパク質溶液は、治療有効量のタンパク質を、皮下（ＳＣ）および筋肉内（ＩＭ）注射に有用な体積、通常、ＳＣの場合、通常、２ｍＬ未満または約２ｍＬ、およびＩＭの場合、５ｍＬ未満または約５ｍＬ、より好ましくは、ＳＣの場合、１ｍＬ未満または約１ｍＬ、およびＩＭの場合、３ｍＬ未満または約３ｍＬで送達するために使用することができる。タンパク質は、任意の分子量を一般に有することができるが、一部の実施形態では、高分子量タンパク質が好ましい。他の実施形態では、タンパク質は低分子量タンパク質である。

【００８１】

製剤は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約５，０００ｍｇ／ｍＬの間のタンパク質濃度を有することができる。ｍＡｂ製剤を含めた、本製剤は、１００ｍｇ／ｍＬ超、好ましくは１５０ｍｇ／ｍＬ超、より好ましくは約１７５ｍｇ／ｍｌ超、さらにより好ましくは約２００ｍｇ／ｍＬ超、さらにより好ましくは約２２５ｍｇ／ｍＬ超、さらにより好ましくは約２５０ｍｇ／ｍＬ超、最も好ましくは３００ｍｇ／ｍＬ超または約３００ｍｇ／ｍＬのタンパク質濃度を有することができる。粘度低下イオン性液体の非存在下では、タンパク質製剤の粘度は、その濃度が増加するにつれて、指数関数的に増加する。粘度低下イオン性液体の非存在下では、こうしたタンパク質製剤は、２５℃において測定した場合、１００ｃＰ超、１５０ｃＰ超、２００ｃＰ超、３００ｃＰ超、５００ｃＰ超、またはさらには１，０００ｃＰ超の粘度を有することができる。こうした製剤は、ＳＣ注射またはＩＭ注射に不適切なことが多い。１種または複数の粘度低下イオン性液体の使用により、２５℃で測定した場合、約１００ｃＰ未満もしくは約１００ｃＰ、好ましくは約７５ｃＰ未満もしくは約７５ｃＰ、より好ましくは約５０ｃＰ未満もしくは約５０ｃＰ、さらにより好ましくは約３０ｃＰ未満もしくは約３０ｃＰ、さらにより好ましくは約２０ｃＰ未満もしくは約２０ｃＰ、または最も好ましくは約１０ｃＰ未満もしくは約１０ｃＰの粘度を有する製剤の調製が可能になる。

【００８２】

粘度低下イオン性液体は、濃縮タンパク質製剤の粘度を低下させるために使用することができるが、それらは、同様に、それほど濃縮されていない製剤に使用することもできる。一部の実施形態では、製剤は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの間のタンパク質濃度を有することができる。製剤は、約２０ｍｇ／ｍＬ超、約４０ｍｇ／ｍＬ超、または約８０ｍｇ／ｍＬ超のタンパク質濃度を有することができる。

【００８３】

ある種のタンパク質の場合、イオン性液体を有していない製剤は、約２０ｃＰ超、約５０ｃＰ超、または約８０ｃＰ超の粘度を有することができる。１種または複数のイオン性液体の使用により、２５℃で測定した場合、約８０ｃＰ未満もしくは約８０ｃＰ、好ましくは約５０ｃＰ未満もしくは約５０ｃＰ、さらにより好ましくは約２０ｃＰ未満、または最も好ましくは約１０ｃＰ未満もしくは約１０ｃＰの粘度を有する製剤の調製が可能になる。

【００８４】

一部の実施形態では、本水性タンパク質製剤は、同一条件下で測定した場合、イオン性液体（複数可）を含まない、類似製剤よりも、少なくとも約３０％低い粘度を有する。他の実施形態では、本製剤は、粘度低下イオン性液体（複数可）を含まない類似製剤よりも、４０％未満、５０％未満、６０％未満、７０％未満、８０％未満、９０％未満、またはさらに９０％超よりも低い、粘度を有する。好ましい実施形態では、本製剤は、約２ｍＬ未満、好ましくは約１ｍＬ未満、またはより好ましくは約０．７５ｍＬ未満の体積で、治

療有効量の、ｍＡｂなどの１種または複数の高分子量タンパク質を含有する。
【００８５】
粘度低下製剤は、注射可能性を改善し、他は同一条件下で、粘度低下イオン性液体を含まない類似製剤（例えば、リン酸緩衝液中）と比べて、より小さな射出力を必要とする。一部の実施形態では、射出力は、他は同一の注入条件下では、粘度低下イオン性液体（複数可）を含まない標準製剤と比べて、約２０％超、約３０％超、約４０％超、約５０％超、または約２倍超低下する。一部の実施形態では、本製剤は、せん断速度と実質的に無関係な粘度を有するものとして定義される、「ニュートン流の特徴」を有する。本タンパク質製剤は、約１８～３２ゲージの針により容易に注入することができる。低粘度製剤を送達するための、好ましい針のゲージには、任意選択で薄壁の２７、２９および３１ゲージが含まれる。
【００８６】
本製剤は、緩衝剤、界面活性剤、糖および糖アルコール、他のポリオール、保存剤、酸化防止剤、およびキレート剤などの、１種または複数の追加の賦形剤を含有することができる。本製剤は、重大な有害的な副作用を引き起こすことのない、投与に適したｐＨおよび容量オスモル濃度を有する。一部の実施形態では、本低粘度濃縮製剤は、ｐＨ５～８の間、５．５～７．６の間、６．０～７．６の間、６．８～７．６の間、または５．５～６．５の間を有する。
【００８７】
本低粘度タンパク質製剤は、製剤開発におけるより大きな適応性を可能にすることができる。本低粘度製剤は、粘度低下イオン性液体を含まない以外は同じ製剤と比べると、タンパク質濃度にそれほど依存しない、粘度変化を示し得る。本低粘度タンパク質製剤は、タンパク質の濃度の増加、およびその投与頻度の低減を可能にし得る。一部の実施形態では、本低粘度タンパク質製剤は、２種もしくはそれ超、３種もしくはそれ超、または４種もしくはそれ超の異なるタンパク質を含有する。例えば、２種またはそれ超のｍＡｂの組合せを、単一低粘度タンパク質製剤中で提供することができる。
【００８８】
タンパク質（ｍＡｂなど）製剤は、粘度低下イオン性液体が不含の、他は類似のタンパク質製剤よりも、高いタンパク質濃度で患者に投与することができるので、タンパク質の投与頻度を低減することができる。例えば、以前なら毎日１回の投与を必要としたタンパク質は、タンパク質が粘度低下剤と共に製剤化された場合、２日毎に１回、３日毎に１回、またはさらに少ない頻度で投与することができる。現在、同じ日（その日の同じ時間または違う時間のいずれか）に複数の投与を必要とするタンパク質は、１日あたりより少ない注射で投与することができる。一部の場合、この頻度は、１日１回、単一の注射に減らすことができる。注射あたりに投与される投与量を複数倍に増量することにより、投与頻度は、例えば、２週間毎に１回から６週間毎に１回に低減することができる。
【００８９】
一部の実施形態では、本液状製剤は、例えば、約２８０ｍＯｓｍ／Ｌ～約３１０ｍＯｓｍ／Ｌの間の生理学的容量オスモル濃度を有する。一部の実施形態では、本液状製剤は、約２５０ｍＯｓｍ／Ｌ超、約３００ｍＯｓｍ／Ｌ超、約３５０ｍＯｓｍ／Ｌ超、約４００ｍＯｓｍ／Ｌ超、または約５００ｍＯｓｍ／Ｌ超の容量オスモル濃度を有する。一部の実施形態では、本製剤は、約２００ｍＯｓｍ／Ｌ～約２，０００ｍＯｓｍ／Ｌまたは約３００ｍＯｓｍ／Ｌ～約１，０００ｍＯｓｍ／Ｌの容量オスモル濃度を有する。一部の実施形態では、本液状製剤は、ヒト血液に本質的に等張である。本液状製剤は、一部の場合、高張性とすることができる。
【００９０】
添加物は、粘度低下イオン性液体（複数可）を含め、その量が有毒でないか、または他には有害でなく、製剤の化学的および／または物理的安定性に実質的に妨げにならない限り、液状製剤の所望の粘度レベルを達成する任意の量で含まれ得る。一部の実施形態では、本粘度低下イオン性液体（複数可）は、約１．０Ｍ未満の、好ましくは約０．５０Ｍ未

満の、約０．３０Ｍ未満または約０．３０Ｍに等しい、または０．１５Ｍ未満もしくは０．１５Ｍに等しい濃度で、独立して存在することができる。とりわけ好ましい濃度には、約０．１５Ｍおよび約０．３０Ｍが含まれる。２種またはそれ超の粘度低下イオン性液体を有する、一部の実施形態の場合、粘度低下イオン性液体は、好ましくは必ずしも同じ濃度で存在する必要はない。

【００９１】

粘度低下イオン性液体により、凍結乾燥された投与量単位をより迅速に再構成することができる。投与量単位は、タンパク質、粘度低下イオン性液体および他の賦形剤の凍結乾燥ケーキであり、ここに、水、食塩水または別の薬学的に許容される流体が加えられる。粘度低下イオン性液体の非存在下では、タンパク質濃度が高い凍結乾燥ケーキを完全に溶解するために、１０分またはそれ超の時間が必要になることが多い。凍結乾燥ケーキが、１種または複数の粘度低下イオン性液体を含有する場合、ケーキを完全に溶解させるのに必要な時間は、２倍、５倍、または１０倍をも削減されることが多い。ある特定の実施形態では、１５０ｍｇ／ｍＬ超、２００ｍｇ／ｍＬ超もしくはさらに３００ｍｇ／ｍＬ超または約１５０、約２００もしくはさらに約３００ｍｇ／ｍＬのタンパク質を含有する凍結乾燥ケーキを完全に溶解するのに、１分未満を必要とする。

【００９２】

本低粘度タンパク質製剤は、製剤開発における一層大きな適応性を可能にすることができる。本低粘度製剤は、イオン性液体（複数可）を含まないがそれ以外は同じ製剤と比べると、タンパク質濃度が増加するにつれて、それほど変化しない粘度を示す。本低粘度タンパク質製剤は、イオン性液体を含まないがそれ以外は同じ製剤と比べて、粘度勾配の低下を示す。

【００９３】

タンパク質製剤の粘度勾配は、粘度低下イオン性液体（複数可）を含まない、それ以外は同じタンパク質製剤の粘度勾配よりも、２倍少ない、３倍少ない、またはさらに３倍超少ない場合がある。本タンパク質製剤の粘度勾配は、１０ｍｇ／ｍＬ～２，０００ｍｇ／ｍＬの間のタンパク質濃度を有するタンパク質製剤の場合、２．０ｃＰｍＬ／ｍｇ未満、１．５ｃＰｍＬ／ｍｇ未満、１．０ｃＰｍＬ／ｍｇ未満、０．８ｃＰｍＬ／ｍｇ未満、０．６ｃＰｍＬ／ｍｇ未満、または０．２ｃＰｍＬ／ｍｇ未満であり得る。本製剤の粘度勾配を低下させることにより、タンパク質濃度を、粘度の指数関数的な増加が観察される前に、かなりの程度に高めることができる。

【００９４】

Ａ．タンパク質

【００９５】

組換え、単離もしくは合成タンパク質、糖タンパク質、またはリポタンパク質を含む、いかなるタンパク質も製剤化することができる。これらは、抗体（抗体断片および組換え抗体を含む）、酵素、成長因子もしくはホルモン、免疫調整薬、抗感染薬、抗増殖剤、ワクチン、または他の治療的、予防的もしくは診断的タンパク質であってもよい。ある特定の実施形態では、タンパク質は、約１５０ｋＤａ超、１６０ｋＤａ超、１７０ｋＤａ超、１８０ｋＤａ超、１９０ｋＤａ超、またはさらに２００ｋＤａ超の分子量を有する。

【００９６】

ある特定の実施形態では、タンパク質は、ＰＥＧ化タンパク質とすることができる。用語「ＰＥＧ化タンパク質」とは、本明細書で使用する場合、任意選択で、１つまたは複数のポリマー基とは異なっていてもよい、化学リンカーを介して、それに共有結合で結合している、１種または複数のポリ（エチレングリコール）または他のステルスポリマー基を有する、タンパク質を指す。ＰＥＧ化タンパク質は、通常、その腎臓のろ過の減少、細網内皮系による取込みの低下、および酵素による分解の低減により特徴付けられ、例えば、半減期の延長および生体利用能の増加をもたらす。ステルスポリマーには、ポリ（エチレングリコール）；ポリ（プロピレングリコール）；ポリ（グルタミン酸）、ポリ（ヒドロキシエチル－Ｌ－アスパラギン）、およびポリ（ヒドロキシエチル－Ｌ－グルタミン）（

poly(hydroxethyl-L-glutamine)）などのポリ（アミノ酸）ポリマー；ポリ（グリセロール）；ポリ（２－メチル－２－オキサゾリン）およびポリ（２－エチル－２－オキサゾリン）などのポリ（２－オキサゾリン）ポリマー；ポリ（アクリルアミド）；ポリ（ビニリドン）（poly(vinylidone)）；ポリ（Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド）；およびコポリマー、ならびにそれらの混合物が含まれる。好ましい実施形態では、ＰＥＧ化タンパク質中のステルスポリマーは、ポリ（エチレングリコール）またはそのコポリマーである。ＰＥＧ化タンパク質はランダムにＰＥＧ化され得、すなわち、タンパク質上の非特異的部位（複数可）に共有結合で結合している、１種または複数のステルスポリマーを有するか、またはタンパク質上の特異的部位（複数可）にステルスポリマーが共有結合で結合することによって、部位特異的にＰＥＧ化され得る。部位特異的ＰＥＧ化は、例えば、１つまたは複数の反応性官能基を有する、活性化ステルスポリマーを使用して、実施することができる。例には、例えば、Hoffmanら、Progress in Polymer Science、３２巻：９２２～９３２頁、２００７年において記載されている。

【００９７】

好ましい実施形態では、本タンパク質は、高分子量であって抗体であり、最も好ましくはｍＡｂであり、ＳＣ投与の場合、１．０～２．０ｍＬを超えない、およびＩＭ投与の場合、３．０～５．０ｍＬを超えない体積で、治療有効量を注射するのに十分、濃縮された場合、緩衝水溶液中で高い粘度を有する。高分子量タンパク質には、Scolnik、mAbs　１巻：１７９～１８４頁、２００９年；Beck、mAbs　３巻：１０７～１１０頁、２０１１年；Baumann、Curr. Drug Meth.　７巻：１５～２１頁、２００６年；またはFederici、Biologicals　４１巻：１３１～１４７頁、２０１３年に記載されているものが含まれ得る。本明細書に記載されている製剤において使用するためのタンパク質は、好ましくは、本質的に純粋であり、かつ本質的に均一である（すなわち、実質的に、汚染タンパク質および／またはその非可逆性凝集体がない）。

【００９８】

本明細書において好ましいｍＡｂには、ナタリズマブ（ＴＹＳＡＢＲＩ（登録商標））、セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標））、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標））、トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標））、インフリキシマブ（ＲＥＭＩＣＡＤＥ（登録商標））、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標））、パニツムマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標））、オファツムマブ（ＡＲＺＥＲＲＡ（登録商標））、およびそれらのバイオシミラーが含まれる。例示的な高分子量タンパク質には、トシリズマブ（ＡＣＴＥＭＲＡ（登録商標））、アレムツズマブ（いくつかの商標で上市されている）、ブロダルマブ（Ａｍｇｅｎ，Ｉｎｃ（「Ａｍｇｅｎ」）により開発されている）、デノスマブ（ＰＲＯＬＩＡ（登録商標）およびＸＧＥＶＡ（登録商標））、およびそのバイオシミラーが含まれ得る。

【００９９】

本明細書に記載されている抗体に対する例示的な分子標的には、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ１９、ＣＤ２０およびＣＤ３４などのＣＤタンパク質；ＥＧＦ受容体、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３またはＨＥＲ４受容体などのＨＥＲ受容体ファミリーのメンバー；ＬＦＡ－１，Ｍｏ１、ｐ１５０，９５、ＶＬＡ－４、ＩＣＡＭ－１、ＶＣＡＭおよびαｖ／β３インテグリン（そのαサブユニットまたはβサブユニットのいずれかを含む）（例えば、抗ＣＤ１１ａ、抗ＣＤ１８または抗ＣＤ１１ｂ抗体）などの細胞接着分子；ＶＥＧＦなどの成長因子；ＩｇＥ；血液型抗原；ｆｌｋ２／ｆｌｔ３受容体；肥満（ＯＢ）受容体；プロテインＣ；ＰＣＳＫ９などが含まれる。

【０１００】

現在、上市されている抗体治療薬

【０１０１】

現在、上市されている多くのタンパク質治療薬、とりわけ本明細書で定義されている抗体は、高投薬量を必要とするため、ＩＶ注入により投与されている。製剤は、現在、上市されている抗体治療薬またはそのバイオシミラーの１つを含むことができる。現在、上市

されている一部のタンパク質治療薬は、高分子量ではないが、治療有効性に高用量が必要なので、ＩＶ注入により依然として投与されている。一部の実施形態では、ＳＣ注射またはＩＭ注射の場合、治療有効量を送達するための濃度を有する、本明細書で定義されているこうした低分子量タンパク質の液状製剤が提供される。

【０１０２】

現在、上市されている抗体治療薬には、ベリムマブ（ＢＥＮＬＹＳＴＡ（登録商標））、ゴリムマブ（ＳＩＭＰＯＮＩ　ＡＲＩＡ（登録商標））、アブシキシマブ（ＲＥＯＰＲＯ（登録商標））、ＢＥＸＸＡＲ（登録商標）として上市されている、トシツモマブとヨウ素－１３１トシツモマブとの組合せ物、アレムツズマブ（ＣＡＭＰＡＴＨ（登録商標））、パリビズマブ（ＳＹＮＡＧＩＳ（登録商標））、バシリキシマブ（ＳＩＭＵＬＥＣＴ（登録商標））、アドートラスツズマブエムタンシン（ＫＡＤＣＹＬＡ（登録商標））、ペルツズマブ（ＰＥＲＪＥＴＡ（登録商標））、カプロマブペンデチド（ＰＲＯＳＴＡＳＣＩＮＴ　ＫＩＴ（登録商標））、ダクリズマブ（caclizumab）（ＺＥＮＡＰＡＸ（登録商標））、イブリツモマブチウキセタン（ＺＥＶＡＬＩＮ（登録商標））、エクリズマブ（ＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標））、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、ムロモナブ－ＣＤ３（ＯＲＴＨＯＣＬＯＮＥ　ＯＫＴ３（登録商標））、ラキシバクマブ、ニモツズマブ（ＴＨＥＲＡＣＩＭ（登録商標））、ブレンツキシマブベドチン（ＡＤＣＥＴＲＩＳ（登録商標））、アダリムバブ（ＨＵＭＩＲＡ（登録商標））、ゴリムマブ（ＳＩＭＰＯＮＩ（登録商標））、パリビズマブ（ＳＹＮＡＧＩＳ（登録商標））、オマリズマブ（ＸＯＬＡＩＲ（登録商標））、およびウステキヌマブ（ＳＴＥＬＡＲＡ（登録商標））が含まれる。

【０１０３】

細胞接着分子であるα４－インテグリンに対する、ヒト化ｍＡｂであるナタリズマブは、多発性硬化症およびクローン病の処置において使用される。以前に、ＡＮＴＥＧＲＥＮ（登録商標）という商標で上市されていたナタリズマブは、Ｂｉｏｇｅｎ　Ｉｄｅｃ（「Ｂｉｏｇｅｎ」）およびＥｌａｎ　Ｃｏｒｐ．（「Ｅｌａｎ」）によって、現在、ＴＹＳＡＢＲＩ（登録商標）として、共同で上市されている。ＴＹＳＡＢＲＩ（登録商標）は、マウスの骨髄腫細胞で産出される。１５ｍＬの用量は、それぞれ、ｐＨ６．１において、ＩＶ注射用水（ＵＳＰ）中、３００ｍｇのナタリズマブ、１２３ｍｇの塩化ナトリウム（ＵＳＰ）、１７．０ｍｇの第一リン酸ナトリウム一水和物（ＵＳＰ）、７．２４ｍｇの第二リン酸ナトリウム七水和物（ＵＳＰ）、３．０ｍｇのポリソルベート８０（ＵＳＰ／ＮＦ）を含有している。ナタリズマブは、毎月、静脈内（ＩＶ）注入によって、通常、投与され、多発性硬化症とクローン病の両方の症状の処置において、ならびに再発、視力喪失、認知低下の予防、および患者のクオリティオブライフの有意な改善にとって、有効であることが証明されている。

【０１０４】

本明細書で使用する場合、用語「ナタリズマブ」は、「ナタリズマブ（ＮＡＴＡＬＩＺＵＭＡＢ）」という国際一般名で公知の、細胞接着分子であるα４－インテグリンに対するｍＡｂ、またはその抗原結合部分を含む。ナタリズマブは、米国特許第５，８４０，２９９号、米国特許第６，０３３，６６５号、米国特許第６，６０２，５０３号、米国特許第５，１６８，０６２号、米国特許第５，３８５，８３９号、および米国特許第５，７３０，９７８号において記載されている抗体を含む。ナタリズマブは、Ｂｉｏｇｅｎ　ＩｄｅｃおよびＥｌａｎ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎにより、ＴＹＳＡＢＲＩ（登録商標）という商標で上市されている製品、またはそのバイオシミラー製品中に活性剤を含む。

【０１０５】

セツキシマブは、転移性結腸直腸がんおよび頭頸部がんの処置に使用される、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤である。セツキシマブは、通常、ＩＶ注入により投与される、キメラ（マウス／ヒト）ｍＡｂである。セツキシマブは、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ　Ｃｏｍｐａｎｙ（北米；「Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ」）、Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ　ａｎｄ　Ｃｏｍｐａｎｙ（北米；「Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ」

）、およびＭｅｒｃｋ　ＫＧａＡにより、ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）という商標で、ＩＶ使用向けにのみ上市されている。ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）は、哺乳動物（マウス骨髄腫）の細胞培養で産出されている。単回使用品である、ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）の５０ｍＬバイアルはそれぞれ、１００ｍｇのセツキシマブを２ｍｇ／ｍＬの濃度で含有しており、塩化ナトリウム８．４８ｍｇ／ｍＬ、第二リン酸ナトリウム七水和物１．８８ｍｇ／ｍＬ、第一リン酸ナトリウム一水和物０．４２ｍｇ／ｍＬ、およびＩＶ注射用水（ＵＳＰ）を含有する、保存剤不含の溶液で製剤化されている。

【０１０６】

セツキシマブは、オキサリプラチンおよびイリノテカンに基づく治療が不成功であった患者、またはイリノテカンに不耐容の患者において、化学療法と組み合わせて、および単剤として、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）発現性の、ＫＲＡＳ野生型の転移性結腸直腸がん（ｍＣＲＣ）の患者の処置に適応がある。セツキシマブは、再発性および／または転移性疾患の第１選択処置のための白金に基づく化学療法と組み合わせて、および局所進行性疾患のための放射線療法と組み合わせて、頭頸部の扁平上皮癌の患者の処置に適応がある。転移性結腸直腸がんの患者の約７５％が、ＥＧＦＲ発現性腫瘍を有しており、したがって、ＦＤＡ指針に従い、セツキシマブまたはパニツムマブによる処置に適格であると考えられる。

【０１０７】

本明細書で使用する場合、用語「セツキシマブ」は、「セツキシマブ（ＣＥＴＵＸＩＭＡＢ）」という国際一般名で公知のｍＡｂ、またはその抗原結合部分を含む。セツキシマブは、米国特許第６，２１７，８６６号に記載されている抗体を含む。セツキシマブは、ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）という商標で上市されている製品およびそのバイオシミラー製品中に活性剤を含む。ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）のバイオシミラーは、Ａｍｇｅｎ、ＡｌｐｈａＭａｂ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ．（「ＡｌｐｈａＭａｂ」）、およびＡｃｔａｖｉｓ　ｐｌｃ（「Ａｃｔａｖｉｓ」）により、現在開発中のものを含むことができる。

【０１０８】

血管内皮成長因子Ａ（ＶＥＧＦ－Ａ）を阻害するヒト化ｍＡｂであるベバシズマブは、抗脈管形成剤として作用する。ベバシズマブは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．（「Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ」）およびＦ．Ｈｏｆｆｍａｎｎ－Ｌａ　Ｒｏｃｈｅ，ＬＴＤ（「Ｒｏｃｈｅ」）によって、ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）という商標で上市されている。ベバシズマブは、直腸結腸がん、肺がん、乳がん（米国以外）、神経膠芽腫（米国のみ）、腎臓がんおよび卵巣がんを含む、様々ながんを処置するために認可されている。ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）は、標準化学療法処置（第１選択処置として）、および第２選択の転移性結腸直腸がんに対する５－フルオロウラシルに基づく治療と一緒に使用する場合、転移性結腸直腸がんにおいて使用するため、２００４年にＦＤＡにより承認された。２００６年、ＦＤＡは、ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）をカルボプラチン／パクリタキセル化学療法と組み合わせる、第１選択の進行性非扁平上皮非小細胞肺がんにおいて使用するため承認した。ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）は、１５ｍｇ／ｋｇまたは７．５ｍｇ／ｋｇのいずれかの用量で、３週間毎にＩＶ注入として投与される。カルボプラチンに基づく化学療法では、より高い用量が通常、投与される一方、シスプラチンに基づく化学療法では、より低い用量が投与される。２００９年、ＦＤＡは、ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）を転移性腎細胞癌（腎臓がんの形態）において使用するために承認した。ＦＤＡはまた、２００９年に、ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）の迅速承認を、再発性多形性神経膠芽腫の処置のために与えた。初期成長に対する処置は、依然として、第ＩＩＩ相臨床試験中である。

【０１０９】

米国総合がんセンターネットワーク（The National Comprehensive Cancer Network）（「ＮＣＣＮ」）は、白金に基づく化学療法のいずれとも組み合わせ、その後、疾患が進行するまで、ベバシズマブを維持する、標準第１選択処置としてベバシズマブを推奨している。ＮＣＣＮは、２０１０年に、その乳がんに関する腫瘍学臨床実践ガイドライン（Clinical Practice Guidelines for Oncology）（ＮＣＣＮガイドライン）を更新

し、転移性乳がんの処置における、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｒｏｃｈｅ）の使用に関する推薦を確認した。

【０１１０】

本明細書で使用する場合、用語「ベバシズマブ」は、「ベバシズマブ（ＢＥＶＡＣＩＺＵＭＡＢ）」という国際一般名／一般名で公知の、血管内皮成長因子Ａ（ＶＥＧＦ－Ａ）を阻害するｍＡｂ、またはその抗原結合部分を含む。ベバシズマブは、米国特許第６，０５４，２９７号に記載されている。ベバシズマブは、ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）という商標で上市されている製品およびそのバイオシミラー製品中に活性剤を含む。ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）のバイオシミラーは、Ａｍｇｅｎ、Ａｃｔａｖｉｓ、ＡｌｐｈａＭａｂおよびＰｆｉｚｅｒ，Ｉｎｃ（「Ｐｆｉｚｅｒ」）により、現在開発中のものを含むことができる。ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）のバイオシミラーは、Ｂｉｏｃａｄにより製造されており、米国において現在臨床試験中の、ＢＣＤ－０２１として公知のバイオシミラーを含むことができる。

【０１１１】

トラスツズマブは、ＨＥＲ２／ｎｅｕ受容体を妨害するｍＡｂである。トラスツズマブは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．によりＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）という商標で上市されている。ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）は、哺乳動物の細胞（チャイニーズハムスターの卵巣（ＣＨＯ））系により産出される。ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）は、ＩＶ投与向けの、無菌で、白色から淡黄色の保存剤不含の凍結乾燥粉末である。ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）のバイアルはそれぞれ、トラスツズマブ４４０ｍｇ、Ｌ－ヒスチジンＨＣｌ　９．９ｍｇ、Ｌ－ヒスチジン６．４ｍｇ、ａ，ａ－トレハロース二水和物４００ｍｇ、およびポリソルベート２０（ＵＳＰ）１．８ｍｇを含有する。水２０ｍＬを用いて再構成すると、トラスツズマブ２１ｍｇ／ｍＬを含有する、複数回用量溶液が生じる。ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）は、毎週という多い頻度で、約２ｍｇ／ｋｇ～約８ｍｇ／ｋｇの範囲の投与量で、ＩＶ注入により現在、投与されている。

【０１１２】

トラスツズマブは、ある種の乳がんを処置するために、主に使用されている。ＨＥＲ２遺伝子は、早期乳がんの２０～３０％において増幅され、これにより、細胞膜において、上皮成長因子（ＥＧＦ）受容体が過剰発現する。トラスツズマブは、通常、化学療法後１年間、ＨＥＲ２陽性乳がんの患者に対する維持療法として、一般に投与されている。トラスツズマブは、毎週という多い頻度で、約２ｍｇ／ｋｇ～約８ｍｇ／ｋｇの範囲の投与量で、ＩＶ注入により現在、投与されている。

【０１１３】

本明細書で使用する場合、用語「トラスツズマブ」は、「トラスツズマブ（ＴＲＡＳＴＵＺＵＭＡＢ）」という国際一般名／一般名で公知の、ＨＥＲ２／ｎｅｕ受容体を妨害するｍＡｂ、またはその抗原結合部分を含む。トラスツズマブは、米国特許第５，８２１，３３７号に記載されている。トラスツズマブは、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）という商標で上市されている製品、およびそのバイオシミラーに活性剤を含む。用語「トラスツズマブ」は、Ｍｙｌａｎ，Ｉｎｃ．（「Ｍｙｌａｎ」）によりＨＥＲＴＲＡＺ（登録商標）、およびＢｉｏｃｏｎ，Ｌｔｄ．（「Ｂｉｏｃｏｎ」）によりＣＡＮＭＡＢ（登録商標）という商標で上市されている、バイオシミラーＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）の製品中に活性剤を含む。トラスツズマブは、ＡｍｇｅｎおよびＰｌａｎｔＦｏｒｍ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｃａｎａｄａにより開発中の、バイオシミラーＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）の製品中に活性剤を含むことができる。

【０１１４】

インフリキシマブは、自己免疫疾患を処置するために使用されている、腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦ－α）に対するｍＡｂである。インフリキシマブは、米国ではＪａｎｓｓｅｎ　Ｇｌｏｂａｌ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＬＬＣ（「Ｊａｎｓｓｅｎ」）、日本では田辺三菱製薬株式会社、中国ではＸｉａｎ　Ｊａｎｓｓｅｎ、および他ではＭｅｒｃｋ＆Ｃｏ（「Ｍｅｒｃｋ」）により、ＲＥＭＩＣＡＤＥ（登録商標）という商標で上市されている

。インフリキシマブは、約１４４ｋＤａの高い分子量を有する、キメラマウス／ヒトモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、本製剤は、ＲＥＭＳＩＭＡ（商標）またはＩＮＦＬＥＣＴＲＡ（商標）などの、ＲＥＭＩＣＡＤＥ（登録商標）のバイオシミラーを含有する。Ｃｅｌｌｔｒｉｏｎ，Ｉｎｃ．（「Ｃｅｌｌｔｒｉｏｎ」）により開発されたＲＥＭＳＩＭＡ（商標）とＨｏｓｐｉｒａ　Ｉｎｃ、英国により開発されたＩＮＦＬＥＣＴＲＡ（商標）のどちらも、欧州において規制当局の承認について勧告されている。Ｃｅｌｌｔｒｉｏｎは、ＦＤＡにＲＥＭＳＩＭＡ（商標）について承認申請を行った。インフリキシマブは、約３ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの範囲の用量で、ＩＶ注入により現在、投与されている。

【０１１５】

インフリキシマブは、約３０％がマウスの可変領域のアミノ酸配列を含有しており、この配列が、ヒトＴＮＦαに対する抗原結合特異性を付与している。残りの７０％は、ヒトＩｇＧ１重鎖の定常領域およびヒトカッパ軽鎖の定常領域に相当する。インフリキシマブは、炎症応答の媒介および免疫系のモジュレーションを含めた、複数の生物作用を有するサイトカインである、ヒトＴＮＦαに高い親和性を有している。

【０１１６】

インフリキシマブは、マウス骨髄腫細胞（ＳＰ２／０細胞）から一般に産生されて分泌される、組換え抗体である。この抗体は、連続かん流細胞培養によって、現在、製造されている。インフリキシマブモノクローナル抗体は、マウスの抗ＴＮＦαハイブリドーマＡ２からクローニングされる可変領域配列、およびプラスミド発現ベクターによって供給されるヒト抗体定常領域配列からなる、キメラ抗体遺伝子を使用して発現される。マウスの抗ＴＮＦαハイブリドーマの生成は、精製組換えヒトＴＮＦαを用いてＢＡＬＢ／ｃマウスを免疫することにより実施される。重鎖および軽鎖のベクター構築物は、線状にされて、電気穿孔法によりＳｐ２／０細胞にトランスフェクトされる。標準的な精製工程は、クロマトグラフィー精製、ウイルス不活性化、ナノろ過、および限外ろ過／ダイアフィルトレーションを含むことができる。

【０１１７】

本明細書で使用する場合、用語「インフリキシマブ」は、「インフリキシマブ（ＩＮＦＬＩＸＩＭＡＢ）」という国際一般名で公知のキメラマウス／ヒトモノクローナル抗体、またはその抗原結合部分を含む。インフリキシマブは、ＴＮＦαの可溶性および膜貫通形態に高い親和性で結合することにより、ＴＮＦαの生物活性を中和し、ＴＮＦαの、その受容体との結合を阻害する。インフリキシマブは、米国特許第５，６９８，１９５号に記載されている。用語「インフリキシマブ」は、複数の実体によりＲＥＭＩＣＡＤＥ（登録商標）、ＣｅｌｌｔｒｉｏｎによりＲＥＭＳＩＭＡ（商標）、およびＨｏｓｐｉｒａ，Ｉｎｃ（「Ｈｏｓｐｉｒａ」）によりＩＮＦＬＥＣＴＲＡ（商標）という商標で市販されているか、または上市するよう企画されている製品中に活性剤を含む。インフリキシマブは、再構成および希釈用の無菌凍結乾燥ケーキとして供給されている。インフリキシマブのバイアルはそれぞれ、インフリキシマブ１００ｍｇ、および第一リン酸ナトリウム一水和物、第二リン酸ナトリウム二水和物、スクロースおよびポリソルベート８０などの賦形剤を含有する。

【０１１８】

デノスマブ（ＰＲＯＬＩＡ（登録商標）およびＸＧＥＶＡ（登録商標））は、骨粗鬆症のリスクを有する閉経後女性、および固形腫瘍からの骨腫瘍転移の患者において使用するために承認された、ヒトｍＡｂであり、最初のＲＡＮＫＬ阻害剤である。デノスマブは、関節リウマチの処置に関して、第ＩＩ相試験中である。

【０１１９】

パニツムマブは、疾患進行を伴う、ＥＧＦＲ発現性の転移性がんの処置のために、ＦＤＡにより承認された、完全ヒトｍＡｂである。パニツムマブは、ＡｍｇｅｎによりＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）という商標で上市されている。ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）は、ＩＶ注入用の５ｍｌ、１０ｍｌおよび１５ｍｌバイアル中に、２０ｍｇ／ｍｌのパニツ

ムマブ濃縮製剤としてパッケージされている。添付文書に従って調製する場合、最終的なパニツムマブ濃度は、１０ｍｇ／ｍｌを超えない。ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）は、静脈内注入として、１４日毎に、６ｍｇ／ｋｇの投与量で投与される。本明細書で使用する場合、用語「パニツムマブ」は、国際一般名「パニツムマブ（ＰＡＮＩＴＵＭＵＭＡＢ）」によって公知の、抗ヒト上皮成長因子受容体を含む。用語「パニツムマブ」は、Ａｍｇｅｎによりｖｅｃｔｉｂｉｘ（登録商標）という商標で上市されている製品、およびそのバイオシミラーに活性剤を含む。用語「パニツムマブ」は、米国特許第６，２３５，８８３号において記載されている、モノクローナル抗体を含む。用語「パニツムマブ」は、ＢｉｏＸｐｒｅｓｓ，ＳＡ（「ＢｉｏＸｐｒｅｓｓ」）により開発中のバイオシミラーＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）を含めた、バイオシミラーＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）製品中に活性剤を含む。

【０１２０】

ベリムマブ（ＢＥＮＬＹＳＴＡ（登録商標））は、Ｂ細胞活性化因子（ＢＡＦＦ）を阻害する、約１５１．８ｋＤａの分子量を有する、ヒトｍＡｂである。ベリムマブは、全身性エリテマトーデスの処置のために、米国、カナダおよび欧州において承認されている。ベリムマブは、１０ｍｇ／ｋｇ投与量でＩＶ注入により、ループス患者に現在投与されている。高分子量の低粘度タンパク質製剤は、ベリムマブを、好ましくは約４００ｍｇ／ｍＬ～約１，０００ｍｇ／ｍＬの濃度で含むことができる。好ましい範囲は、１ｍＬの体積中、４０～１００ｋｇ（約８０～２２０ｌｂｓ）の体重に基づいて、計算される。

【０１２１】

アブシキシマブ（ＲＥＯＰＲＯ（登録商標））は、Ｊａｎｓｓｅｎ Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ ＢＶにより製造され、Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ＆Ｃｏｍｐａｎｙ（「Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ」）により販売されている。アブシキシマブは、キメラヒト－マウスモノクローナル抗体７Ｅ３のＦａｂ断片である。アブシキシマブは、ヒト血小板の糖タンパク質（ＧＰ）ＩＩｂ／ＩＩＩａ受容体に結合し、フィブリノーゲン、フォンヴィレブランド因子および他の接着分子の結合を阻止することにより、血小板凝集を阻害する。アブシキシマブは、血小板および血管壁内皮細胞および平滑筋細胞に見いだされる、ビトロネクチン（αｖβ３）受容体にも結合する。アブシキシマブは、冠状動脈術中、およびその後に主に使用される、血小板凝集阻害剤である。アブシキシマブは、まず、０．２５ｍｇ／ｋｇのボーラスでＩＶ注入により、続いて、０．１２５ｍｃｇ／ｋｇ／分の１２時間の連続ＩＶ注入により投与される。

【０１２２】

トシツモマブ（ＢＥＸＸＡＲ（登録商標））は、濾胞性リンパ腫の処置のための薬物である。トシツモマブは、不死化マウス細胞から誘導される、ＩｇＧ２ａ抗ＣＤ２０ ｍＡｂである。トシツモマブは、非放射性ｍＡｂ、次いで放射性核種ヨウ素－１３１に共有結合している同じ抗体であるヨウ素（１３１Ｉ）トシツモマブという、逐次注入で投与される。臨床試験により、再発性の不応性濾胞性リンパ腫の患者における、トシツモマブ／ヨウ素トシツモマブレジメンの有効性が確立された。ＢＥＸＸＡＲ（登録商標）は、ＩＶ注入により、用量４５０ｍｇで、現在投与されている。

【０１２３】

アレムツズマブ（ＣＡＭＰＡＴＨ（登録商標）、ＭＡＢＣＡＭＰＡＴＨ（登録商標）またはＣＡＭＰＡＴＨ－１Ｈ（登録商標）として上市されており、また現在、ＬＥＭＴＲＡＤＡ（登録商標）としてさらに開発中である）は、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、およびＴ細胞リンパ腫の処置において使用される、ｍＡｂである。アレムツズマブは、多発性硬化症などのいくつかの自己免疫疾患の処置のために、臨床試験プロトコル下でも使用されている。アレムツズマブは約１４５．５ｋＤａの重量を有する。アレムツズマブは、Ｂ細胞慢性リンパ性白血病の患者に、３０ｍｇのＩＶ注入で毎日、投与されている。

【０１２４】

パリビズマブ（ＳＹＮＡＧＩＳ（登録商標））は、呼吸器合胞体ウイルスのＦタンパク

質のＡ抗原部位におけるエピトープを対象とする、ヒト化ｍＡｂである。小児集団における、２つの第ＩＩＩ相臨床試験において、パリビズマブにより、呼吸器合胞体ウイルス感染による入院リスクが５５％および４５％、低減された。パリビズマブは、１５ｍｇ／ｋｇのＩＭ注射により、１か月に１回、投与される。

【０１２５】

オファツムマブは、早期のＢリンパ球活性化を阻害すると思われる、ヒト抗ＣＤ２０ ｍＡｂである。オファツムマブは、ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ，ｐｌｃ（「ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ」）により、ＡＲＺＥＲＲＡ（登録商標）という商標で上市されている。ＡＲＺＥＲＲＡ（登録商標）は、ＩＶ注入用に、１００ｍｇ／５ｍＬおよび１，０００ｍｇ／５０ｍＬのオファツムマブを含有する、単回使用用バイアルで販売されている。オファツムマブは、慢性リンパ性白血病を処置するためにＦＤＡにより承認され、濾胞性非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、関節リウマチ、および再発寛解型多発性硬化症を処置できる可能性も示している。オファツムマブは、約１４９ｋＤａの分子量を有する。オファツムマブは、初期用量３００ｍｇでＩＶ注入により、次いで、毎週、２，０００ｍｇの注入により、現在、投与されている。本明細書で使用する場合、用語「オファツムマブ」は、国際一般名「オファツムマブ（ＯＦＡＴＵＭＵＭＡＢ）」により公知の、抗ＣＤ２０ ｍＡｂを含む。用語「オファツムマブ」は、ＡＲＺＥＲＲＡ（登録商標）という商標で上市されている製品、およびそのバイオシミラー中に活性剤を含む。用語「オファツムマブ」は、ＢｉｏＥｘｐｒｅｓｓにより開発中の、バイオシミラーＡＲＺＥＲＲＡ（登録商標）製品中に、活性剤を含んでいる。高分子量の低粘度液状タンパク質製剤は、オファツムマブを、好ましくは約３００ｍｇ／ｍＬ～約２，０００ｍｇ／ｍＬの濃度で含むことができる。

【０１２６】

トラスツズマブエムタンシン（米国では、ＫＡＤＣＹＬＡ（登録商標）として上市されているアドートラスツズマブエムタンシン）は、細胞傷害性剤であるメルタンシン（mertansine）（ＤＭ１（登録商標））に連結している、ｍＡｂトラスツズマブからなる、抗体－薬物コンジュゲートである。上で記載されているトラスツズマブは、ＨＥＲ２／ｎｅｕ受容体に結合することによって、がん細胞の成長を停止させる一方、メルタンシンは細胞に入り込み、微小管に結合することにより、細胞を破壊する。米国では、トラスツズマブエムタンシンは、再発性のＨＥＲ２陽性の転移性乳がんの処置に、特に承認された。トラスツズマブエムタンシンの複数の第ＩＩＩ相試験が計画されているか、または２０１４年において進行中である。トラスツズマブエムタンシンは、３．６ｍｇ／ｋｇのＩＶ注入により、現在、投与されている。高分子量の低粘度液状製剤は、トラスツズマブエムタンシンを、好ましくは約１４４ｍｇ／ｍＬ～約３６０ｍｇ／ｍＬの濃度で含むことができる。

【０１２７】

ペルツズマブ（ＰＥＲＪＥＴＡ（登録商標））は、ＨＥＲ２の二量体化を阻害する、ｍＡｂである。ペルツズマブは、２０１２年に、ＨＥＲ２陽性の転移性乳がんの処置のためにＦＤＡ承認を受けた。現在推奨されている、ペルツズマブの投与量は、ＩＶ注入により、４２０ｍｇ～８４０ｍｇである。高分子量の低粘度液状製剤は、ペルツズマブを、好ましくは約４２０ｍｇ／ｍＬ～約８４０ｍｇ／ｍＬの濃度で含むことができる。

【０１２８】

ダクリズマブは、ヒト化抗ＣＤ２５ ｍＡｂであり、臓器移植、とりわけ腎臓移植における拒絶を予防するために使用されている。この薬物はまた、多発性硬化症の処置について調査中である。ダクリズマブは、約１４３ｋＤａの分子量を有する。ダクリズマブは、ＺＥＮＡＰＡＸ（登録商標）としてＨｏｆｆｍａｎｎ－Ｌａ Ｒｏｃｈｅ，Ｌｔｄ．（「Ｒｏｃｈｅ」）により米国で上市されており、１ｍｇ／ｋｇのＩＶ注入により投与された。再発寛解型多発性硬化症を処置するために、ダクリズマブハイーイールドプロセス（Daclizumab High-Yield Process）（ＤＡＣ ＨＹＰ；ＢＩＩＢ０１９；Ｂｉｏｇｅｎ Ｉｄｅｃ（「Ｂｉｏｇｅｎ」）およびＡｂｂＶｉｅ，Ｉｎｃ．（「ＡｂｂＶｉｅ」））が、１か月に１回、１５０ｍｇの皮下注射として、第ＩＩＩ相臨床試験にある。高分子量の

低粘度液状製剤は、ダクリズマブを、好ましくは約４０ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬの濃度で含むことができる。

【０１２９】

エクリズマブ（ＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標））は、発作性夜間血色素尿症および非定型型溶血性尿毒症症候群などの、希な血液疾患の処置のために承認された、ヒト化ｍＡｂである。分子量約１４８ｋＤａを有するエクリズマブは、Ａｌｅｘｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ（「Ａｌｅｘｉｏｎ」）により開発中である。エクリズマブは、約６００ｍｇ～約１，２００ｍｇの量でＩＶ注入により投与される。高分子量の低粘度液状製剤は、エクリズマブを、好ましくは約５００ｍｇ／ｍＬ～約１，２００ｍｇ／ｍＬの濃度で含むことができる。

【０１３０】

トシリズマブ（ＡＣＴＥＭＲＡ（登録商標））は、インターロイキン－６受容体に対するヒト化ｍＡｂである。トシリズマブは、関節リウマチ（ＲＡ）、および小児におけるＲＡの深刻な形態である全身型若年性特発性関節炎を主に処置するための免疫抑制薬である。トシリズマブは、約６ｍｇ／ｋｇ～約８ｍｇ／ｋｇの用量で、ＩＶ注入により一般に、投与されている。高分子量の低粘度液状製剤は、トシリズマブを、好ましくは約２４０ｍｇ／ｍＬ～約８００ｍｇ／ｍＬの濃度で含むことができる。

【０１３１】

リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標））は、過剰数のＢ細胞、過活性Ｂ細胞、または機能異常性Ｂ細胞により特徴付けられる、様々な疾患を処置するために使用される、キメラ抗ＣＤ２０　ｍＡｂである。リツキシマブは、ホジキンリンパ腫、およびそのリンパ球優位型サブタイプを含めた、白血病およびリンパ腫などの、白血球系のがんを処置するために使用される。リツキシマブは、有効な関節リウマチ処置であることが示されている。リツキシマブは、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、および自己免疫貧血の困難な症例を処置するための、適応外で広く使用されている。

【０１３２】

リツキシマブは、米国では、ＢｉｏｇｅｎおよびＧｅｎｅｎｔｅｃｈによりＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）とういう商標で、および米国外では、Ｒｏｃｈｅにより、ＭＡＢＴＨＥＲＡ（登録商標）という商標で、共同で上市されている。ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）は、１００ｍｇ／１０ｍＬおよび５００ｍｇ／５０ｍＬを含有する、単回使用用バイアルで販売されている。ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）は、約３７５ｍｇ／ｍ^{2}のＩＶ注入により、通常、投与される。本明細書で使用する場合、用語「リツキシマブ」は、国際一般名／一般名「リツキシマブ（RITUXIMAB）」で公知の、抗ＣＤ２０　ｍＡｂを含む。リツキシマブは、米国特許第５，７３６，１３７号に記載されているｍＡｂを含む。リツキシマブは、ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）およびＭＡＢＴＨＥＲＡ（登録商標）という商標で上市されている製品、およびそのバイオシミラー中に活性剤を含む。

【０１３３】

高分子量の低粘度液状製剤は、リツキシマブを、好ましくは約４７５ｍｇ／ｍＬ～約８７５ｍｇ／ｍＬの濃度で含むことができる（５ｆｔ、４０ｋｇ～６ｆｔ、１００ｋｇの範囲のヒトに関して、Ｍｏｓｔｅｌｌｅｒの式から誘導される、１．３～２．３平方メートルの体表面積を使用して概算される）。濃度は、１ｍＬ製剤について計算されている。

【０１３４】

イピリムマブは、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ　Ｃｏｍｐａｎｙ（「Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ」）により開発された、ヒトｍＡｂである。ＹＥＲＶＯＹ（登録商標）として上市されている、イピリムマブは、黒色腫の処置に使用されており、かつ非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）、および転移性ホルモン不応性前立腺がんの処置のための臨床試験が行われている。イピリムマブは、３ｍｇ／ｋｇのＩＶ注入により、現在、投与されている。高分子量の低粘度液状製剤は、イピリムマブを、好ましくは約１２０ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬの濃度で含むことができる。

【０１３５】
ラキシバクマブ（ＡＢｔｈｒａｘ（登録商標））は、吸入炭疽の予防および処置が意図される、ヒトｍＡｂである。ラキシバクマブは、ＩＶ注入により、現在、投与されている。成人および５０ｋｇを超える小児において、示唆されている投与量は４０ｍｇ／ｋｇである。高分子量の低粘度液状製剤は、ラキシバクマブを、好ましくは約１，０００ｍｇ／ｍＬ～約４，０００ｍｇ／ｍＬの濃度で含むことができる。
【０１３６】
ニモツズマブ（ＴＨＥＲＡＣＩＭ（登録商標）、ＢＩＯＭＡＢ　ＥＧＦＲ（登録商標）、ＴＨＥＲＡＬＯＣ（登録商標）、ＣＩＭＡｈｅｒ（登録商標））は、頭頸部の扁平上皮癌、再発性または不応性の高悪性度悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、神経膠芽腫、およびびまん性内在性橋神経膠腫を処置するために使用されている、約１５１ｋＤａの分子量を有する、ヒト化ｍＡｂである。ニモツズマブは、毎週、約２００ｍｇのＩＶ注入により、通常、投与される。高分子量の低粘度液状製剤は、ニモツズマブを、好ましくは約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で含むことができる。
【０１３７】
ブレンツキシマブベドチン（ＡＤＣＥＴＲＩＳ（登録商標））は、古典型ホジキンリンパ腫および全身性未分化大細胞型リンパ腫において発現される、タンパク質ＣＤ３０を対象とする、抗体－薬物コンジュゲートである。ブレンツキシマブベドチンは、約１．８ｍｇ／ｋｇのＩＶ注入により投与されている。高分子量の低粘度液状製剤は、ブレンツキシマブベドチンを、好ましくは約８０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で含むことができる。
【０１３８】
イトリズマブ（ＡＬＺＵＭＡＢ（登録商標））は、Ｂｉｏｃｏｎにより開発されたヒト化ＩｇＧ１　ｍＡｂである。イトリズマブは、中程度から重度の乾癬の患者において、第ＩＩＩ相試験を成功裏に完了した。イトリズマブは、インドにおいて、販売承認を受けた。ＦＤＡ承認を受けるための申請は、提出されていない。
【０１３９】
Ｒｏｃｈｅにより、元々、開発され、Ｂｉｏｇｅｎとの提携契約でさらに開発された、オビヌツズマブ（ＧＡＺＹＶＡ（登録商標））は、慢性リンパ性白血病の処置に承認された、ヒト化抗ＣＤ２０　ｍＡｂである。オビヌツズマブはまた、様々なリンパ腫の患者を対象に、第ＩＩＩ相臨床試験において、調査中である。約１，０００ｍｇという投与量がＩＶ注入により、投与されている。
【０１４０】
セルトリズマブペゴル（ＣＩＭＺＩＡ（登録商標））は、約４０ｋＤａのポリエチレングリコール（ＰＥＧ２ＭＡＬ４０Ｋ）にコンジュゲートされている、ヒト腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦα）に対する特異性を有する、組換えヒト化抗体Ｆａｂ’断片である。セルトリズマブペゴルの分子量は、約９１ｋＤａである。
【０１４１】
粘度低下イオン性液体を用いて製剤化することができる、他の抗体治療薬は、Ｃｅｌｌｔｒｉｏｎ，Ｉｎｃ．（Ｃｅｌｌｔｒｉｏｎ）からのＣＴ－Ｐ６を含む。
【０１４２】
後期段階の試験および開発中の抗体治療薬
【０１４３】
抗体治療薬の後期段階の臨床開発（late-stage clinical development）への進展、および規制当局による審査は、迅速なペースで進んでいる。２０１４年には、臨床試験において、３００を超えるｍＡｂ、および後期段階の研究において評価を受けている、商業的に後援された３０の抗体治療薬がある。２種のｍＡｂ（ベドリズマブおよびラムシルマブ）に関する最初の上市申請が、ＦＤＡに最近提出された。Ａｍｇｅｎは、現在、追加的な試験の計画または患者の募集を含め、プラーク乾癬の患者において、ブロダルマブの使用に関する、複数の進行中の第ＩＩＩ相試験を後援している。ＸＢｉｏｔｅｃｈ，Ｉｎｃ

は、進行性がんまたは２型糖尿病の患者に対する、ＭＡＢｐ１（Ｘｉｌｏｎｉｘ）の２つの第Ｉ相臨床試験を後援している。ＭＡＢｐ１の追加の試験は、患者を募集しているところである。複数の試験がＭｅｄＩｍｍｕｎｅ，ＬＬＣ（「ＭｅｄＩｍｍｕｎｅ」）により後援され、モキセツモマブパスドトクス（moxetumomab pasudotox）による白血病の処置が進行中であるか、またはそのための患者を募集している。長期安全性および有効性研究が、慢性プラーク乾癬の処置のために、チルドラキズマブの使用が進行中である。様々ながんの処置のための、リロツムマブの使用に関する、複数の第ＩＩ相試験は、最近、完了した。

【０１４４】

少なくとも２８種のｍＡｂが、炎症または免疫学的障害、がん、高コレステロール、骨粗鬆症、アルツハイマー病、および感染症の処置のための第ＩＩＩ相研究が、現在行われているか、または最近完了した高分子量タンパク質である。第ＩＩＩ相試験にあるか、またはそれを最近完了したｍＡｂには、ＡＭＧ１４５、エロツズマブ、エプラツズマブ、ファルレツズマブ（ＭＯＲＡｂ－００３）、ガンテネルマブ（ＲＧ１４５０）、ゲボキズマブ、イノツズマブオゾガマイシン、イトリズマブ、イクセキズマブ、レブリキズマブ、メポリズマブ、ナプツモマブエスタフェナトクス、ネシツムマブ、ニボルマブ、オクレリズマブ、オナルツズマブ、ラコツモマブ、ラムシルマブ、レスリズマブ、ロモソズマブ、サリルマブ、セクキヌマブ、シルクマブ、ソラネズマブ、タバルマブおよびベドリズマブが含まれる。ｍＡｂ混合物（アクトクスマブおよびベズロトクスマブ）も、第ＩＩＩ相試験において評価中である。例えば、Reichert、MAbs　５巻：１～４頁、２０１３年を参照されたい。

【０１４５】

ベドリズマブは、Ｍｉｌｌｅｎｎｉｕｍ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ（「Ｍｉｌｌｅｎｎｉｕｍ」；武田薬品工業株式会社（「武田」）の子会社）により開発中のｍＡｂである。ベドリズマブは、安全で、中程度から重症な潰瘍性大腸炎の患者における、臨床的寛解を誘導および維持するのに非常に有効であることが見いだされた。第ＩＩＩ相臨床試験により、ベドリズマブが、クローン病および潰瘍性大腸炎の患者における、臨床的応答の誘導、および寛解の維持の目的に合致することが示された。長期臨床転帰を評価する研究により、患者のほぼ６０％が臨床的寛解に達したことが示されている。ベドリズマブの一般的な用量は、ＩＶ注入による６ｍｇ／ｋｇである。

【０１４６】

ラムシルマブは、固形腫瘍の処置のために開発中である、ヒトｍＡｂである。乳がん、転移性胃腺癌、非小細胞肺がん、および他のタイプのがんを処置するための第ＩＩＩ相臨床試験が、進行中である。ラムシルマブは、一部の第ＩＩＩ相試験において、ＩＶ注入により、約８ｍｇ／ｋｇで投入されている。

【０１４７】

リロツムマブは、肝細胞成長因子／分散因子の作用を阻害する、ヒトｍＡｂである。Ａｍｇｅｎにより開発されたリロツムマブが、固形腫瘍の処置として、第ＩＩＩ相試験にある。進行性または転移性食道がんの患者における、リロツムマブ処置のオープン第ＩＩＩ相研究により、ＩＶ注入による約１５ｍｇ／ｋｇのリロツムマブが投与される。

【０１４８】

やはりＡｍｇｅｎにより開発された、エボロクマブ（ＡＭＧ１４５）は、ＰＣＳＫ９に結合する、ｍＡｂである。エボロクマブは、高コレステロール血症および高脂血症に適応される。

【０１４９】

アリロクマブ（ＲＥＧＮ７２７）は、高コレステロール血症および急性冠症候群に適応される、Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．（「Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ」）およびＳａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ　Ｕ．Ｓ．ＬＬＣ（「Ｓａｎｏｆｉ」）からのヒトｍＡｂである。

【０１５０】

Ａｃｔｉｖｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ ＡＢ（「Ａｃｔｉｖｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ」）からの、ＡＢＲ－２１７６２０すなわちナプツモマブエスタフェナトクスは、腎細胞癌に適応される、ｍＡｂである。

【０１５１】

ＣＩＭＡＢ、ＳＡ（「ＣＩＭＡＢ」）；Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｏ Ｅｌｅａ Ｓ．Ａ．Ｃ．Ｉ．Ｆ．ｙ Ａからのラコツモマブは、非小細胞肺がんに適応される、ｍＡｂである。

【０１５２】

粘度低下イオン性液体を用いて製剤化され得る、他の抗体には、ボコシズマブ（ＰＦ－０４９５０６１５）およびタネズマブ；Ａｍｇｅｎからのガニツマブ、ブリナツモマブ、トレバナニブ；Ｃａｎｇｅｎｅ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎからの炭疽免疫グロブリン；ＭａｃｒｏＧｅｎｉｃｓ，Ｉｎｃ．からのテプリズマブ；Ｍｅｒｃｋ＆Ｃｏ（「Ｍｅｒｃｋ」）からのＭＫ－３２２２、ＭＫ－６０７２；Ｗｉｌｅｘ ＡＧからのギレンツキシマブ；Ｎａｖｉｄｅａ Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ（「Ｎａｖｉｄｅａ」）からのＲＩＧＳｃａｎ；ＰｆｉｚｅｒからのＰＦ－０５２８００１４；中外製薬株式会社（「中外」）からのＳＡ２３７；Ｊａｎｓｓｅｎ／Ｊｏｈｎｓｏｎ ａｎｄ Ｊｏｈｎｓｏｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｉｎｃ．（「Ｊ＆Ｊ」）からのグセルクマブ；Ｋｙｏｗａからの抗トロンビンガンマ（ＫＷ－３３５７）；およびＣｅｌｌｔｒｉｏｎからのＣＴ－Ｐ１０が含まれる。

【０１５３】

臨床試験の早期段階にある抗体

【０１５４】

多くのｍＡｂが臨床試験に最近入ったか、または入っている。それらは、好ましくは、約１２０ｋＤａ超、通常、約１４０ｋＤａ～約１８０ｋＤａの分子量を有するものをＩＶ注入により、現在、投与されているタンパク質を含むことができる。それらは、やはり臨床試験に入っているか、またはＦＤＡにより承認された、アルブミン－コンジュゲートされている薬物またはペプチドなどの、こうした高分子量タンパク質も含むことができる。Ａｍｇｅｎからの多数のｍＡｂが、現在、臨床試験にある。これらは、高分子量タンパク質、例えば、ＡｍｇｅｎおよびＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａにより共同で開発され、かつ現在、ループスの処置に関する第Ｉ相試験中の、ヒトモノクローナル抗体であるＡＭＧ５５７とすることができる。同様に、ＡＭＧ７２９は、Ａｍｇｅｎにより開発されており、かつ現在、ループスおよび関節リウマチの処置に関する第Ｉ相試験中の、ヒト化ｍＡｂである。さらに、ＡＭＧ１１０は、上皮細胞接着分子に対するｍＡｂである。ＡｍｇｅｎおよびＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａにより共同開発されたＡＭＧ１５７は、喘息の処置に関して、現在第Ｉ相にある、ヒトｍＡｂである。ＡＭＧ１６７は、オステオペニアの処置に関して、複数の第Ｉ相試験において評価されている、ヒト化ｍＡｂである。第Ｉ相の用量研究を完了し、かつ片頭痛および潮紅の処置に関して、現在、第ＩＩ相研究にある、ＡＭＧ３３４は、カルシトニン遺伝子関連ペプチドを阻害する、ヒトｍＡｂである。ＡＭＧ７８０は、内皮細胞選択的Ｔｉｅ２受容体と、そのリガンドであるＡｎｇ１およびＡｎｇ２との間の相互作用を阻害する、ヒト抗アンジオポエチンｍＡｂであり、がん処置としての第Ｉ相試験を最近、完了した。ＡＭＧ８１１は、全身性エリテマトーデスの処置として調査中の、インターフェロンガンマを阻害するヒトモノクローナル抗体である。ＡＭＧ８２０は、ｃ－ｆｍｓを阻害し、腫瘍関連性マクロファージ（ＴＡＭ）機能を低下させるヒトｍＡｂであり、がん処置として調査中である。ＡｍｇｅｎおよびＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａにより共同開発された、ＡＭＧ１８１は、アルファ４／ベータ７の作用を阻害する、ヒトｍＡｂであり、潰瘍性大腸炎およびクローン病の処置として、第ＩＩ相試験にある。

【０１５５】

多くのｍＡｂが、現在、自己免疫性障害の処置について、臨床試験にある。これらのｍＡｂは、高分子量の低粘度液状製剤中に含まれ得る。ＲＧ７６２４は、サイトカインのヒトインターロイキン－１７ファミリーに特異的かつ選択的に結合するよう設計されている

、完全ヒトｍＡｂである。自己免疫疾患に関して、ＲＧ７６２４を評価する第Ｉ相臨床試験が、進行中である。ＢＩＩＢ０３３は、多発性硬化症の処置に関して、現在、第ＩＩ相試験中である、Ｂｉｏｇｅｎによる抗ＬＩＮＧＯ－１　ｍＡｂである。

【０１５６】

高分子量タンパク質はまた、ループスの処置に関して、最近、第Ｉ相試験を完了した、Ａｒｇｏｓ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．により開発された、ＩＦＮアルファを標的とするｍＡｂであるＡＧＳ－００９も含むことができる。患者は、ＩＶ注入により、ＡＧＳ－００９を最大３０ｍｇ／ｋｇ投与される。ＡｂｂＶｉｅにより開発されたＢＴ－０６１が、関節リウマチの患者に関して、第ＩＩ相試験にある。セルトリズマブペゴル（ＣＩＭＺＩＡ（登録商標））は、強直性脊椎炎および若年性関節リウマチに関する第ＩＩ相試験にある、ｍＡｂである。抗ＩＬ－６　ｍＡｂである、クラザキズマブは、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂにより第ＩＩ相試験にある。

【０１５７】

ＣＮＴＯ－１３６（シルクマブ）およびＣＮＴＯ－１９５９は、Ｊａｎｓｓｅｎによる第ＩＩ相試験および第ＩＩＩ相試験を最近、完了したｍＡＢである。ダクリズマブ（Ｒｏｃｈｅにより、ＺＥＮＡＰＡＸ（登録商標）として以前に上市された）は、多発性硬化症の処置に関して、現在、ＡｂｂＶｉｅによる複数の第ＩＩＩ相試験中にあるか、または最近完了した。エプラツズマブは、ループスの処置に関する第ＩＩＩ相試験にある、ヒト化ｍＡｂである。カナキヌマブ（ＩＬＡＲＩＳ（登録商標））は、インターロイキン－１ベータを標的とする、ヒトｍＡｂである。カナキヌマブは、クリオピリン関連周期熱症候群（periodic　syndromes）の処置について承認された。カナキヌマブは、慢性閉塞性肺疾患、痛風および冠動脈疾患を処置できる可能性があるものとして、第Ｉ相試験中である。マブリリムマブは、関節リウマチの処置のために設計されている、ヒトｍＡｂである。Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　ＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙによりＣＡＭ－３００１として発見された、マブリリムマブは、ＭｅｄＩｍｍｕｎｅにより開発中である。

【０１５８】

ＭＥＤＩ－５４６およびＭＥＤＩ－５７０は、ループスの処置に関して、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａにより、現在、第Ｉ相および第ＩＩ相試験中である、ｍＡｂである。ＭＥＤＩ－５４６は、３００～１，０００ｍｇの定期的なＩＶ注入による第ＩＩ相研究において、投与されている。様々な適応症のために、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａにより開発中の別のｍＡｂであるＭＥＤＩ－５５１も、ＩＶ注入により、現在、投与されている。Ｎｏｖｏ　Ｎｏｒｄｉｓｋ　Ａ／Ｓ（「Ｎｏｖｏ　Ｎｏｒｄｉｓｋ」）により開発中の、Ｃ５ａＲ受容体を遮断するｍＡｂである、ＮＮ８２０９は、関節リウマチの処置に関する第ＩＩ相用量試験を完了した。ＮＮ８２１０は、Ｎｏｖｏ　Ｎｏｒｄｉｓｋにより開発中の、別の抗Ｃ５ａＲ　ｍＡｂであり、現在、第Ｉ相試験中である。ＩＰＨ２２０１（ＮＮ８７６５）は、炎症状態および自己免疫疾患の患者を処置するために、Ｎｏｖｏ　Ｎｏｒｄｉｓｋにより開発中の、ＮＫＧ２Ａを標的とするヒト化ｍＡｂである。ＮＮ８７６５は、最近、第Ｉ相試験を完了した。

【０１５９】

オロキズマブは、サイトカインＩＬ－６を強力に標的とする、ヒト化ｍＡｂである。ＩＬ－６は、いくつかの自己免疫経路および炎症経路に関与している。オロキズマブは、関節リウマチの処置に関する第ＩＩ相試験を完了した。ＴＲＸ４としても知られているオテリキシズマブは、Ｉ型糖尿病、関節リウマチ、および他の自己免疫疾患を処置するために開発中の、ｍＡｂである。オゾラリズマブは、第ＩＩ相試験を完了したヒト化ｍＡｂである。

【０１６０】

Ｐｆｉｚｅｒは、ループスの処置のために、ｍＡｂであるＰＤ－３６０３２４およびＰＦ－０４２３６９２１の第Ｉ相試験を現在、有している。リツキシマブバイオシミラーであるＰＦ－０５２８０５８６は、Ｐｆｉｚｅｒにより開発されたものであり、関節リウマチに関する第Ｉ相／第ＩＩ相試験中である。

【０１６１】
ロンタリズマブは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈにより開発中の、ヒト化ｍＡｂである。ロンタリズマブは、ループスの処置に関する第ＩＩ相試験を最近、完了した。ＳＡＲ１１３２４４（抗ＣＸＣＲ５）は、第Ｉ相試験中の、ＳａｎｏｆｉによるｍＡｂである。シファリムマブ（抗ＩＦＮアルファｍＡｂ）は、ループスの処置に関する第ＩＩ相試験中のｍＡｂである。

【０１６２】
高分子量の低粘度液状製剤は、様々な血液障害を処置するための臨床開発の早期段階にあるｍＡｂの１つを含むことができる。例えば、ベリムマブ（ＢＥＮＬＹＳＴＡ（登録商標））は、脈管炎の患者を対象とする第Ｉ相試験を最近、完了した。血液障害に関する試験の早期段階にある他のｍＡｂには、Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ ＧｍｂＨ「Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ」からのＢＩ－６５５０７５、Ｅｌｉ ＬｉｌｙからのフェロポーチンｍＡｂおよびヘプシジンｍＡｂ、およびＳｅｌｅｘｙｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｃｏｒｐ．（「Ｓｅｌｅｘｙｓ」）からのＳｅｌＧ１が含まれる。

【０１６３】
様々ながんおよび関連状態を処置するための開発の早期段階にある１種または複数のｍＡｂが、低粘度の高分子量液状製剤中に含まれ得る。Ｕｎｉｔｅｄ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎは、第Ｉ相試験中の２種のｍＡｂである８Ｈ９ ｍＡｂおよびｃｈ１４．１８ ｍＡｂを有している。ＡｂｂＶｉｅからのｍＡｂである、ＡＢＴ－８０６、エナバツズマブ、およびボロシキシマブが、開発の早期段階にある。Ａｃｔｉｎｉｕｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃは、ｍＡｂである、アクチマブ－Ａ（Ｍ１９５ ｍＡｂ）、抗ＣＤ４５ ｍＡｂ、およびイオマブ－Ｂに関する、早期段階の試験を実施した。Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．（「Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ」）はがんおよび関連状態に関する早期段階の試験中の、抗ＣＤ２２ ＡＤＣ（ＲＧ７５９３；ピナツズマブベドチン）、抗ＣＤ７９ｂ ＡＤＣ（ＲＧ７５９６）、抗ＳＴＥＡＰ１ ＡＤＣ（ＲＧ７４５０）、Ａｇｅｎｓｙｓ，Ｉｎｃ．（「Ａｇｅｎｓｙｓ」）からのＡＳＧ－５ＭＥおよびＡＳＧ－２２ＭＥ、抗体－薬物コンジュゲートであるＲＧ７４５８、およびボルセツズマブマフォドチンを含む、いくつかのｍＡｂを有する。ＡＬＴ－８３６、抗体－薬物コンジュゲートであるＲＧ７６００およびＤＥＤＮ６５２６Ａ、抗ＣＤ２２ ＡＤＣ（ＲＧ７５９３）、抗ＥＧＦＬ７ ｍＡｂ（ＲＧ７４１４）、抗ＨＥＲ３／ＥＧＦＲ ＤＡＦ ｍＡｂ（ＲＧ７５９７）、抗ＰＤ－Ｌ１ ｍＡｂ（ＲＧ７４４６）、ＤＦＲＦ４５３９Ａ、ＭＩＮＴ１５２６Ａを含む、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈからの早期がんの治療薬が、低粘度製剤中に含まれ得る。Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂは、抗ＣＸＣＲ４、抗ＰＤ－Ｌ１、ＩＬ－２１（ＢＭＳ－９８２４７０）、リリルマブおよびウレルマブ（抗ＣＤ１３７）として特定されているものを含む、がんの治療薬に関する、早期段階のｍＡｂを開発中である。がんの治療薬としての試験が早期段階にある他のｍＡｂには、Ａｐｅｉｒｏｎ Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ ＡＧからのＡＰＮ３０１（ｈｕ１４．１８－ＩＬ２）、ＡＶＥＯ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．（「ＡＶＥＯ」）からのＡＶ－２０３、ＡｌｐｈａＶａｘからのＡＶＸ７０１およびＡＶＸ９０１、Ｂａｘｔｅｒ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｉｎｃ．（「Ｂａｘｔｅｒ」）からのＢＡＸ－６９、Ｂａｙｅｒ ＨｅａｌｔｈＣａｒｅ ＡＧからのＢＡＹ７９－４６２０およびＢＡＹ２０－１０１１２、Ｎｏｖａｒｔｉｓ ＡＧからのＢＨＱ８８０、ＡＲＥＶＡ Ｍｅｄからの２１２－Ｐｂ－ＴＣＭＣトラスツズマブ、ＡｂＧｅｎｏｍｉｃｓ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＩｎｃからのＡｂＧｎ－７、およびＡｂｉｏｇｅｎ Ｐｈａｒｍａ Ｓ．ｐ．ＡからのＡＢＩＯ－０５０１（ＴＡＬＬ－１０４）が含まれる。

【０１６４】
粘度低下イオン性液体を用いて製剤化することができる他の抗体治療薬には、アルズマブ、ＧＡ１０１、ダラツムマブ、シルツキシマブ、ＡＬＸ－００６１、ＡＬＸ－０９６２、ＡＬＸ－０７６１、ビマグマブ（ＢＹＭ３３８）、ＣＴ－０１１（ピジリズマブ）、ア

クトクスマブ／ベズロトクスマブ（ＭＫ－３５１５Ａ）、ＭＫ－３４７５（ペムブロリズマブ）、ダロツズマブ（ＭＫ－０６４６）、イクルクマブ（ＩＭＣ－１８Ｆ１、ＬＹ３０１２２１２）、ＡＭＧ１３９（ＭＥＤＩ２０７０）、ＳＡＲ３３９６５８、デュピルマブ（ＲＥＧＮ６６８）、ＳＡＲ１５６５９７、ＳＡＲ２５６２１２、ＳＡＲ２７９３５６、ＳＡＲ３４１９、ＳＡＲ１５３１９２（ＲＥＧＮ４２１、エノチクマブ）、ＳＡＲ３０７７４６（ネスバクマブ）、ＳＡＲ６５０９８４、ＳＡＲ５６６６５８、ＳＡＲ３９１７８６、ＳＡＲ２２８８１０、ＳＡＲ２５２０６７、ＳＧＮ－ＣＤ１９Ａ、ＳＧＮ－ＣＤ３３Ａ、ＳＧＮ－ＬＩＶ１Ａ、ＡＳＧ１５ＭＥ、抗ＬＩＮＧＯ、ＢＩＩＢ０３７、ＡＬＸＮ１００７、テプロツムマブ、コンシズマブ、アンルキンズマブ（ＩＭＡ－６３８）、ポネズマブ（ＰＦ－０４３６０３６５）、ＰＦ－０３４４６９６２、ＰＦ－０６２５２６１６、エトロリズマブ（ＲＧ７４１３）、クイリズマブ、ラニビズマブ、ラムパリズマブ、オンクラクマブ、ゲンテネルマブ、クレネズマブ（ＲＧ７４１２）、ＩＭＣ－ＲＯＮ８（ナルナツマブ）、トレメリムマブ、バンチクツマブ、エエムシズマブ（eemcizumab）、オザネズマブ、マパツムマブ、トラロキヌマブ、ＸｍＡｂ５８７１、ＸｍＡｂ７１９５、シクスツムマブ（ＬＹ３０１２２１７）、ＬＹ２５４１５４６（ブロソズマブ）、オララツマブ（ＬＹ３０１２２０７）、ＭＥＤＩ４８９３、ＭＥＤＩ５７３、ＭＥＤＩ０６３９、ＭＥＤＩ３６１７、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＥＤＩ６４６９、ＭＥＤＩ０６８０、ＭＥＤＩ５８７２、ＰＦ－０５２３６８１２（ＡＡＢ－００３）、ＰＦ－０５０８２５６６、ＢＩ １０３４０２０、ＲＧ７１１６、ＲＧ７３５６、ＲＧ７１５５、ＲＧ７２１２、ＲＧ７５９９、ＲＧ７６３６、ＲＧ７２２１、ＲＧ７６５２（ＭＰＳＫ３１６９Ａ）、ＲＧ７６８６、ＨｕＭａｘＴＦＡＤＣ、ＭＯＲ１０３、ＢＴ０６１、ＭＯＲ２０８、ＯＭＰ５９Ｒ５（抗ｎｏｔｃｈ ２／３）、ＶＡＹ７３６、ＭＯＲ２０２、ＢＡＹ９４－９３４３、ＬＪＭ７１６、ＯＭＰ５２Ｍ５１、ＧＳＫ９３３７７６、ＧＳＫ２４９３２０、ＧＳＫ１０７０８０６、ＮＮ８８２８、ＣＥＰ－３７２５０／ＫＨＫ２８０４ ＡＧＳ－１６Ｍ８Ｆ、ＡＧＳ－１６Ｃ３Ｆ、ＬＹ３０１６８５９、ＬＹ２４９５６５５、ＬＹ２８７５３５８、およびＬＹ２８１２１７６が含まれる。

【０１６５】

粘度低下イオン性液体を用いて製剤化することができる他の早期段階にあるｍＡｂには、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａおよびＭｅｄＩｍｍｕｎｅからのベンラリズマブ、ＭＥＤＩ－８９６８、アニフロルマブ、ＭＥＤＩ７１８３、シファリムマブ、ＭＥＤＩ－５７５、トラロキヌマブ；Ｂｉｏｇｅｎ Ｉｄｅｃ／エーザイ株式会社（「エーザイ」）／ＢｉｏＡｒｃｔｉｃ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ ＡＢからのＢＡＮ２４０１；Ｂｉｏｇｅｎからの抗ＣＤ４０Ｌの一価ＰＥＧ化Ｆａｂ抗体断片であるＣＤＰ７６５７、抗ａｖＢ６ ｍＡｂであるＳＴＸ－１００、ＢＩＩＢ０５９、抗ＴＷＥＡＫ（ＢＩＩＢ０２３）およびＢＩＩＢ０２２；ＪａｎｓｓｅｎおよびＡｍｇｅｎからのフルラヌマブ；ＢｉｏＩｎｖｅｎｔ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ／ＧｅｎｅｎｔｅｃｈからのＢＩ－２０４／ＲＧ７４１８；Ｂｉｏｔｅｓｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ ＣｏｒｐｏｒａｔｉｏｎからのＢＴ－０６２（インダツキシマブラブタンシン）；Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ／ＸｅｎｃｏｒからのＸｍＡｂ；Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂからの抗ＩＰ１０；ＢＺＬ Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ ＬＬＣからのＪ５９１Ｌｕ－１７７；Ｃｅｌｌｄｅｘ ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓからのＣＤＸ－０１１（グレムバツムマブベドチン）、ＣＤＸ－０４０１；Ｃｒｕｃｅｌｌからのフォラビルマブ；第一三共株式会社からのチガツズマブ；エーザイからのＭＯＲＡｂ－００４、ＭＯＲＡｂ－００９（アマツキシマブ）；Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙからの ＬＹ２３８２７７０；ＥＭＤ Ｓｅｒｏｎｏ Ｉｎｃからの ＤＩ１７Ｅ６；Ｅｍｅｒｇｅｎｔ ＢｉｏＳｏｌｕｔｉｏｎｓ，Ｉｎｃ．からのザノリムマブ；ＦｉｂｒｏＧｅｎ，Ｉｎｃ．からのＦＧ－３０１９；Ｆｒｅｓｅｎｉｕｓ ＳＥ＆Ｃｏ．ＫＧａＡからのカツマキソマブ；Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈからのパテクリズマブ、ロンタリズマブ；Ｇｅｎｚｙｍｅ＆Ｓａｎｏｆｉからのフレソリムマブ；Ｇｉｌｅａｄからの ＧＳ－６６２４（シムツズマブ）；ＪａｎｓｓｅｎからのＣＮＴＯ－３２８、バピネウズマブ（ＡＡＢ－００１）、カルルマブ、ＣＮＴＯ－１３６；ＫａｌｏＢｉｏｓ Ｐｈ

armaceuticals, Inc.からのKB003；KyowaからのASKP1240；Labrys Biologics Inc.からのRN－307；Life Science Pharmaceuticalsからのエクロメキシマブ；Eli LillyからのLY2495655、LY2928057、LY3015014、LY2951742；MassBiologicsからのMBL－HCV1；MENTRIK Biotech, LLCからのAME－133v；Merck KGaAからのアビツズマブ；Merrimack PharmaceuticalsからのMM－121；Novartis AGからのMCS110、QAX576、QBX258、QGE031；Novartis AGおよびXOMA Corporation（「XOMA」）からのHCD122；Novo NordiskからのNN8555；Peregrine Pharmaceuticals, Inc.からのバビツキシマブ、コタラ；Progenics Pharmaceuticals, Inc.からのPSMA－ADC；Quest Pharmatech, Inc.からのオレゴボマブ；Regeneronからのファシヌマブ（REGN475）、REGN1033、SAR231893、REGN846；RocheからのRG7160、CIM331、RG7745；TaiMed Biologics Inc.からのイバリズマブ（TMB－355）；Theraclone SciencesからのTCN－032；TRACON Pharmaceuticals, Inc.からのTRC105；United Biomedical Inc.からのUB－421；Viventia Bio, Inc.からのVB4－845；AbbVieからのABT－110；Ablynxからのカプラシズマブ、オゾラリズマブ；CytoDyn, Inc.からのPRO140；Medarex, Inc.からのGS－CDA1、MDX－1388；AmgenからのAMG827、AMG888；TG Therapeutics Inc.からのウブリツキシマブ；Tolera Therapeutics, IncからのTOL101；ImmunoGen Inc.からのhuN901－DM1（ロルボツズマブメルタンシン）；Immunomedics, Inc.からのエプラツズマブY－90／ベルツズマブの組合せ物（IMMU－102）；Agenix, Limitedからの抗フィブリンmAb／3B6／22 Tc－99m；Alder Biopharmaceuticals, Inc.からのALD403；PfizerからのRN6G／PF－04382923；CG Therapeutics, Inc.からのCG201；KaloBios Pharmaceuticals／SanofiからのKB001－A；KyowaからのKRN－23；Immunomedics, Inc.からのY－90hPAM4；Morphosys AG&OncoMed Pharmacetuicals, Inc.からのタレキシツマブ；Morphosys AG&Novartis AGからのLFG316；Morphosys AG&JannsenからのCNTO3157、CNTO6785；Roche&中外からのRG6013；Merrimack Pharmaceuticals, Inc.（「Merrimack」）からのMM－111；GlaxoSmithKlineからのGSK2862277；AmgenからのAMG282、AMG172、AMG595、AMG745、AMG761；BioconからのBVX－20；CelltrionからのCT－P19、CT－P24、CT－P25、CT－P26、CT－P27、CT－P4；GlaxoSmithKlineからのGSK284933、GSK2398852、GSK2618960、GSK1223249、GSK933776A；Morphosys AG&Bayer AGからのアネツマブラブタンシン；Morphosys AG&Boehringer IngelheimからのBI－836845；Morphosys AG&Novartis AGからのNOV－7、NOV－8；MerrimackからのMM－302、MM－310、MM－141、MM－131、MM－151；Roche&Seattle GeneticsからのRG7882；Roche／GenentechからのRG7841；PfizerからのPF－06410293、PF－06438179、PF－06439535、PF－04605412、PF－05280586；RocheからのRG7716、RG7936、ゲンテネルマブ、RG74

４４；ＡｓｔｒａｚｅｎｅｃａからのＭＥＤＩ－５４７、ＭＥＤＩ－５６５、ＭＥＤＩ１８１４、ＭＥＤＩ４９２０、ＭＥＤＩ８８９７、ＭＥＤＩ－４２１２、ＭＥＤＩ－５１１７、ＭＥＤＩ－７８１４；Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂからのウロクプルマブ、ＰＣＳＫ９アドネクチン；ＦｉｖｅＰｒｉｍｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．からのＦＰＡ００９、ＦＰＡ１４５；ＧｉｌｅａｄからのＧＳ－５７４５；協和発酵キリン株式会社からのＢＩＷ－８９６２、ＫＨＫ４０８３、ＫＨＫ６６４０；Ｍｅｒｃｋ ＫＧａＡからのＭＭ－１４１；ＲｅｇｅｎｅｒｏｎからのＲＥＧＮ１１５４、ＲＥＧＮ１１９３、ＲＥＧＮ１４００、ＲＥＧＮ１５００、ＲＥＧＮ１９０８－１９０９、ＲＥＧＮ２００９、ＲＥＧＮ２１７６－３、ＲＥＧＮ７２８；ＳａｎｏｆｉからのＳＡＲ３０７７４６；Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓからの ＳＧＮ－ＣＤ７０Ａ；Ａｂｌｙｎｘからの ＡＬＸ－０１４１、ＡＬＸ－０１７１；Ｉｍｍｕｎｏｍｅｄｉｃｓ，Ｉｎｃ．からのミラツズマブ－ＤＯＸ、ミラツズマブ、ＴＦ２；ＭｉｌｌｅｎｎｉｕｍからのＭＬＮ０２６４；ＡｂｂＶｉｅからのＡＢＴ－９８１；ＡｂＧｅｎｏｍｉｃｓ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｃ．からのＡｂＧｎ－１６８Ｈ；ＡＶＥＯからのフィクラツズマブ；ＢｉｏＩｎｖｅｎｔ ＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌからのＢＩ－５０５；Ｃｅｌｌｄｅｘ ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓからのＣＤＸ－１１２７、ＣＤＸ－３０１；Ｃｅｌｌｅｒａｎｔ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｉｎｃ．からのＣＬＴ－００８；Ｃｉｒｃａｄｉａｎからの ＶＧＸ－１００；第一三共株式会社からのＵ３－１５６５；Ｄｅｋｋｕｎ Ｃｏｒｐ．からのＤＫＮ－０１；Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙからのフランボツマブ（ＴＹＲＰ１タンパク質）、ＩＬ－１β抗体、ＩＭＣ－ＣＳ４；Ｅｌｉ ＬｉｌｌｙおよびＩｍＣｌｏｎｅ、ＬＬＣからのＶＥＧＦＲ３ ｍＡｂ、ＩＭＣ－ＴＲ１（ＬＹ３０２２８５９）；Ｅｌｕｓｙｓ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｉｎｃ．からのアンチム；Ｇａｌａｘｙ Ｂｉｏｔｅｃｈ ＬＬＣからのＨｕＬ２Ｇ７；ＩｍｍｕｎｏＧｅｎ Ｉｎｃ．からのＩＭＧＢ８５３、ＩＭＧＮ５２９；ＪａｎｓｓｅｎからのＣＮＴＯ－５、ＣＮＴＯ－５８２５；化血研からのＫＤ－２４７；ＫａｌｏＢｉｏｓ ＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓからのＫＢ００４；ＭａｃｒｏＧｅｎｉｃｓ，Ｉｎｃ．からのＭＧＡ２７１、ＭＧＡＨ２２；ＭｏｒｐｈｏＳｙｓ ＡＧ／ＸｅｎｃｏｒからのＸｍＡｂ５５７４；Ｎｅｏｇｅｎｉｘ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．からのエンシツキシマブ（ＮＰＣ－１Ｃ）；Ｎｏｖａｒｔｉｓ ＡＧおよびＸＯＭＡからのＬＦＡ１０２；Ｎｏｖａｒｔｉｓ ＡＧからのＡＴＩ３５５；Ｓａｎｔａｒｕｓ Ｉｎｃ．からのＳＡＮ－３００；ＳｅｌｅｘｙｓからのＳｅｌＧ１；Ｔａｒｇａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｃｏｒｐ．からのＨｕＭ１９５／ｒＧｅｌ；Ｔｅｖａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ Ｌｔｄ．（「Ｔｅｖａ」）およびＶａｃｃｉｎｅｘ Ｉｎｃ．からのＶＸ１５；Ｔｈｅｒａｃｌｏｎｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓからの ＴＣＮ－２０２；ＸｅｎｃｏｒからのＸｍＡｂ２５１３、ＸｍＡｂ５８７２；ＸＯＭＡおよび米国国立アレルギー感染症研究所からのＸＯＭＡ３ＡＢ；ＭａｂＶａｘ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓからの神経芽細胞腫抗体ワクチン；ＣｙｔｏＤｙｎ，Ｉｎｃ．からのサイトリン；Ｅｍｅｒｇｅｎｔ ＢｉｏＳｏｌｕｔｉｏｎｓ Ｉｎｃ．からのトラヴィキサ（Thravixa）；およびＣｙｔｏｖａｎｃｅ ＢｉｏｌｏｇｉｃｓからのＦＢ３０１；ＪａｎｓｓｅｎおよびＳａｎｏｆｉからの狂犬病ｍＡｂ；Ｊａｎｓｓｅｎからのものであり、米国国立衛生研究所により一部、資金提供されているインフルエンザｍＡｂ；Ｍａｐｐ Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ，Ｉｎｃ．からのＭＢ－００３およびＺＭａｐｐ；およびＤｅｆｙｒｕｓ Ｉｎｃ．からのＺＭａｂが含まれる。

【０１６６】

他のタンパク質治療薬

【０１６７】

タンパク質は、酵素、融合タンパク質、ステルスまたはＰＥＧ化タンパク質、ワクチン、または他には生物活性なタンパク質（またはタンパク質混合物）とすることができる。用語「酵素」とは、本明細書で使用する場合、標的分子の所望の産物への生化学的変換を触媒する、タンパク質またはその機能性断片を指す。

【０１６８】

薬物としての酵素は、少なくとも２つの重要な特徴を有する。すなわちｉ）多くの場合、高い親和性および特異性でその標的に結合して作用すること、およびｉｉ）触媒的であり、複数の標的分子を所望の産物に変換することである。ある特定の実施形態では、タンパク質は、本明細書で定義されている通り、ＰＥＧ化され得る。

【０１６９】

用語「融合タンパク質」とは、本明細書で使用する場合、２種の個別のタンパク質をコードする、２種の異なる遺伝子から作られる、タンパク質を指す。融合タンパク質は、当業者に公知の組換えＤＮＡ技法により一般的に産生される。２種のタンパク質（またはタンパク質断片）は、共有結合で一緒に融合されて、両方の親タンパク質からの特性を示す。

【０１７０】

いくつかの融合タンパク質が、上市されている。

【０１７１】

ＥＮＢＲＥＬ（登録商標）（エタネルセプト）は、ＴＮＦを競合的に阻害する、Ａｍｇｅｎにより上市されている融合タンパク質である。

【０１７２】

抗血友病因子のＦｃ融合タンパク質である、ＥＬＯＣＴＡＴＥ（登録商標）（組換え体）は、血友病Ａ（先天性第ＶＩＩＩ因子欠損）の成人および小児において、出血エピソードの制御および予防、周術期管理、出血エピソードを予防するかまたはその頻度を低減するための日常的な予防に適応される、組換えＤＮＡに由来する、抗血友病因子である。

【０１７３】

ＥＹＬＥＡ（登録商標）（アフリベルセプト）は、硝子体内投与のための等浸透圧溶液として製剤化されている、ヒトＩｇＧ１のＦｃ部分に融合したヒトＶＥＧＦ受容体１および２の細胞外ドメインの一部からなる組換え融合タンパク質である。ＥＹＬＥＡ（アフリベルセプト）は、硝子体内投与のための等浸透圧溶液として製剤化されている、ヒトＩｇＧ１のＦｃ部分に融合したヒトＶＥＧＦ受容体１および２の細胞外ドメインの一部からなる組換え融合タンパク質である。アフリベルセプトは、タンパク質の分子量が９７キロダルトン（ｋＤａ）を有する二量体の糖タンパク質であり、かつ全分子質量のさらに１５％を構成するグリコシル化を含有しており、結果として全分子量が１１５ｋＤａになる。アフリベルセプトは、組換えチャイニーズハムスターの卵巣（ＣＨＯ）細胞において産生され、Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎにより上市されている。

【０１７４】

凝固第ＩＸ因子のＦｃ融合タンパク質である、ＡＬＰＲＯＬＩＸ（商標）（組換え体）は、血友病Ｂの成人および小児において、出血エピソードの制御および予防、周術期管理、出血エピソードを予防するかまたはその頻度を低減するための日常的な予防に適応される、組換えＤＮＡに由来する、凝固第ＩＸ因子濃縮製剤である。

【０１７５】

ペグロチカーゼ（ＫＲＹＳＴＥＸＸＡ（登録商標））は、Ｓａｖｉｅｎｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．により開発された、重度の処置不応性の慢性痛風の処置のための薬物であり、この適応症に最初に承認された薬物である。ペグロチカーゼは、分子量約４９７ｋＤａを有する、ＰＥＧ化されている組換えブタ様ウリカーゼである。ペグロチカーゼは、約８ｍｇ／ｋｇのＩＶ注入により、現在、投与されている。高分子量の低粘度液状製剤は、ペグロチカーゼを、好ましくは約３００ｍｇ／ｍＬ～約８００ｍｇ／ｍＬの濃度で含むことができる。

【０１７６】

アルテプラーゼ（ＡＣＴＩＶＡＳＥ（登録商標））は、組換えＤＮＡ技術により産生された、組織プラスミノーゲン活性化因子である。アルテプラーゼは、５２７個のアミノ酸を含む精製された糖タンパク質であり、ヒト黒色腫細胞系から得られる、天然のヒト組織型プラスミノーゲン活性化因子に対する、相補的ＤＮＡ（ｃＤＮＡ）を使用することにより合成される。アルテプラーゼは、卒中の症状の直後に、約１００ｍｇのＩＶ注入により

投与される。一部の実施形態では、好ましくは約１００ｍｇ／ｍＬの濃度で、アルテプラーゼを含有する低粘度製剤が提供される。

【０１７７】

グルカルピターゼ（ＶＯＲＡＸＡＺＥ（登録商標））は、損傷した腎臓機能を有するがん患者の処置の間の、高レベルのメトトレキセート（少なくとも１ｍｉｃｒｏｍｏｌ／Ｌとして定義）の処置のためのＦＤＡが承認した薬物である。グルカルピターゼは、約５０ＩＵ／ｋｇの単回用量で、ＩＶにより投与される。一部の実施形態では、グルカルピターゼを含有する低粘度製剤が提供される。

【０１７８】

アルグルコシダーゼアルファ（ＬＵＭＩＺＹＭＥ（登録商標））は、希なリソソーム貯蔵障害である、ポンペ病（ＩＩ型糖原病）の処置のための、酵素置換療法のオーファンドラッグである。アルグルコシダーゼアルファは、分子量約１０６ｋＤａを有しており、約２０ｍｇ／ｋｇのＩＶ注入により、現在、投与されている。一部の実施形態では、好ましくは濃度約１００ｍｇ／ｍＬ～約２，０００ｍｇ／ｍＬを有する、アルグルコシダーゼアルファの低粘度医薬製剤が提供される。

【０１７９】

ウシペガデマーゼ（Pegdamase bovine）（ＡＤＡＧＥＮ（登録商標））は、アデノシンデアミナーゼの欠損と関連する、重症複合型免疫不全症（ＳＣＩＤ）の処置のための酵素置換療法に使用される、修飾酵素である。ウシペガデマーゼは、ウシの腸に由来するアデノシンデアミナーゼ酵素に共有結合で結合している、モノメトキシポリエチレングリコール（ＰＥＧ）（分子量５，０００Ｄａ）の様々な鎖のコンジュゲートである。

【０１８０】

α－ガラクトシダーゼは、糖脂質であるグロボトリアオシルセラミド（ＧＬ－３）の加水分解を触媒して、ガラクトースおよびセラミドジヘキソシドにする、リソソーム酵素である。ファブリー病は、α－ガラクトシダーゼの正常以下の酵素活性、およびその結果であるＧＬ－３の蓄積を特徴とする、希な遺伝性リソソーム蓄積症である。アガルシダーゼアルファ（ＲＥＰＬＡＧＡＬ（登録商標））は、ヒト細胞系により産生される、ヒトα－ガラクトシダーゼＡ酵素である。アガルシダーベータ（ＦＡＢＲＡＺＹＭＥ（登録商標））は、ＣＨＯ細胞系において発現する、組換えヒトα－ガラクトシダーゼである。レプラガルは、ファブリー病の処置、およびゴーシェ病の処置（適応外）のために、静脈内注入により、１週間おきに０．２ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ＦＡＢＲＡＺＹＭＥ（登録商標）は、ＩＶ注入により、１週間おきに１．０ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与される。他のリソソーム酵素も使用することができる。例えば、タンパク質は、ＵＳ２０１２／０１４８５５６において記載されている、リソソーム酵素とすることができる。

【０１８１】

ラスブリカーゼ（ＥＬＩＴＥＫ（登録商標））は、腫瘍の溶解およびその後の血漿尿酸の上昇をもたらすことが予期される、抗がん療法を受けている、白血病、リンパ腫および固形悪性腫瘍の小児および成人患者における、血漿尿酸レベルの初期管理を適応とする、組換え尿酸オキシダーゼである。ＥＬＩＴＥＫ（登録商標）は、０．２ｍｇ／ｋｇの投与量でＩＶ注入により、毎日投与される。

【０１８２】

イミグルセラーゼ（ＣＥＲＥＺＹＭＥ（登録商標））は、ヒトβ－グルコセレブロシダーゼの組換えアナログである。初期投与量は、２．５Ｕ／ｋｇ体重で１週間に３回から６０Ｕ／ｋｇで２週間毎に１回の範囲である。ＣＥＲＥＺＹＭＥ（登録商標）は、ＩＶ注入により投与される。

【０１８３】

パクリタキセルがコンジュゲートしたアルブミンであるアブラキサンは、転移性乳がん、非小細胞肺がん、および末期のすい臓がんに承認を受けている。

【０１８４】

タリグルセラーゼアルファ（ＥＬＥＹＳＯ（登録商標））は、Ｉ型ゴーシェ病の長期酵

素置換療法に適応される、加水分解性リソソームグルコセレブロシド特異的酵素である。推奨される用量は、６０Ｕ／ｋｇ体重で、静脈内注入により、２週間毎に１回、投与される。

【０１８５】

ラロニダーゼ（ＡＬＤＵＲＡＺＹＭＥ（登録商標））は、ＣＨＯ細胞系により産生される、ヒト酵素α－Ｌ－イズロニダーゼの多形変異体である。推奨されるＡＬＤＵＲＡＺＹＭＥ（登録商標）の投与量レジメンは、０．５８ｍｇ／ｋｇで、静脈内注入として毎週１回、投与される。

【０１８６】

エロスファーゼアルファ（ＶＩＭＩＺＩＭ（登録商標））は、ＢｉｏＭａｒｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ（「ＢｉｏＭａｒｉｎ」）によりＣＨＯ細胞系によって産生される、ヒトＮ－アセチルガラクトサミン－６－スルファターゼである。エロスファーゼアルファは、ＩＶＡ型ムコ多糖症の処置に、２０１４年２月１４日にＦＤＡにより承認された。エロスファーゼアルファは、２ｍｇ／ｋｇの投与量で、静脈内注入により、毎週投与される。

【０１８７】

粘度低下イオン性液体を用いて製剤化することができる他のバイオロジックスには、黒脚病菌アスパラギナーゼ（asparaginase erwinia chrysanthemi）（ＥＲＷＩＮＡＺＥ（登録商標））、インコボツリヌムトキシンＡ（ＸＥＯＭＩＮ（登録商標））、ＥＰＯＧＥＮ（登録商標）（エポエチンアルファ）、ＰＲＯＣＲＩＴ（登録商標）（エポエチンアルファ）、ＡＲＡＮＥＳＰ（登録商標）（ダルベポエチンアルファ）、ＯＲＥＮＣＩＡ（登録商標）（アバタセプト）、ＢＡＴＡＳＥＲＯＮ（登録商標）（インターフェロンベータ－１ｂ）、ＮＡＧＬＡＺＹＭＥ（登録商標）（ガルスルファーゼ）；ＥＬＡＰＲＡＳＥ（登録商標）（イデュルスルファーゼ）；ＭＹＯＺＹＭＥ（登録商標）（ＬＵＭＩＺＹＭＥ（登録商標）、アルグコシダーゼアルファ）；ＶＰＲＩＶ（登録商標）（ベラグルセラーゼ）、アボボツリヌムトキシンＡ（abobotulinumtoxin A）（ＤＹＳＰＯＲＴ（登録商標））；ＢａｘｔｅｒからのＢＡＸ－３２６、オクトコグアルファ；ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅからのシンクリア；Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙからのリプロタマーゼ；ＡｕｘｉｌｉｕｍおよびＢｉｏＳｐｅｃｉｆｉｃｓ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｃｏｒｐ．からのXiaflex（クロストリジウムヒストリチクムのコラゲナーゼ（collagenase clostridium histolyticum））；Ｓｗｅｄｉｓｈ Ｏｒｐｈａｎ Ｂｉｏｖｉｔｒｕｍ ＡＢからのアナキンラ；Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂからのメトレレプチン；Ｂｉｏｇｅｎからのアボネックス、プレグリディ（ＢＩＩＢ０１７）；Ｎｏｖｏ Ｎｏｒｄｉｓｋからの ＮＮ１８４１、ＮＮ７００８；ＫｙｏｗａからのＫＲＮ３２１（ダルベポエチンアルファ）、ＡＭＧ５３１（ロミプロスチム）、ＫＲＮ１２５（ペグフィルグラスチム）、ＫＷ－０７６１（モガムリズマブ）；Ｉｎｓｐｉｒａｔｉｏｎ ＢｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓからのＩＢ１００１；Ｃａｎｙｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｇｒｏｕｐからのイプリバスクが含まれる。

【０１８８】

開発中のタンパク質治療薬

【０１８９】

Ｖｅｒｓａｒｔｉｓ，Ｉｎｃ．のＶＲＳ－３１７は、ＸＴＥＮ半減期延長技術を利用する、組換えヒト成長ホルモン（ｈＧＨ）融合タンパク質である。ＶＲＳ－３１７は、ｈＧＨ欠損患者にとって、必要なｈＧＨ注射の頻度を低減することを狙いとするものである。ＶＲＳ－３１７は、その有効性を非誘導化ｈＧＨの毎日の注射と比較した第ＩＩ相研究を、陽性結果をもって完了した。第ＩＩＩ相研究が計画されている。

【０１９０】

ビブリオリシンは、グラム陰性海洋微生物である、Ｖｉｂｒｉｏ ｐｒｏｔｅｏｌｙｔｉｃｕｓにより分泌される、タンパク質分解酵素である。このエンドプロテアーゼは、タンパク質の疎水性領域に対して特異的な親和性を有しており、タンパク質を疎水性アミノ

酸の付近で切断することができる。ビブリオリシンは、火傷の清浄化および／または処置のために、ＢｉｏＭａｒｉｎにより、現在、調査が行われている。ビブリオリシン製剤は、特許ＷＯ０２／０９２０１４に記載されている。

【０１９１】

ＰＥＧ－ＰＡＬ（ＰＥＧ化組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼまたは「ＰＡＬ」）は、酵素のフェニルアラニンヒドロキシラーゼ（ＰＡＨ）の欠乏により引き起こされる、遺伝性の代謝性疾患である、フェニルケトン尿症（ＰＫＵ）の処置のための、治験が行われている酵素置換療法である。ＰＥＧ－ＰＡＬは、血液中フェニルアラニン（Ｐｈｅ）レベルが、ＫＵＶＡＮ（登録商標）により適切に制御されない、患者を処置できる可能性があるものとして開発中のものである。ＰＥＧ－ＰＡＬは、現在、ＫＵＶＡＮ（登録商標）に適切に応答しない患者を処置するための、第２相臨床開発中にある。

【０１９２】

粘度低下イオン性液体を用いて製剤化することができる、他のタンパク質治療薬には、アルプロリクス／ｒＦＩＸＦｃ、エロクテート／ｒＦＶＩＩＩＦｃ、ＢＭＮ－１９０；ＢＭＮ－２５０；ラマザイム；ガラザイム；ＺＡ－０１１；セベリパーゼアルファ；ＳＢＣ－１０３；およびＨＧＴ－１１１０が含まれる。さらに、ＸＴＥＮ半減期延長技術を含んでいる融合タンパク質であって、以下を含むがそれに限定されない融合タンパク質：ＶＲＳ－３１７　ＧＨ－ＸＴＥＮ；第ＶＩＩａ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子；ＰＦ０５２８０６０２、ＶＲＳ－８５９；エクセナチド－ＸＴＥＮ；ＡＭＸ－２５６；ＧＬＰ２－２Ｇ／ＸＴＥＮ；およびＡＭＸ－１７９フォレート－ＸＴＥＮ－ＤＭ１が、粘度低下イオン性液体を用いて製剤化することができる。

【０１９３】

粘度低下イオン性液体を用いて製剤化することができる他の後期段階にあるタンパク質治療薬には、ＣｕｒｅＭａｒｋ　ＬＬＣからのＣＭ－ＡＴ；Ｎｏｖｏ　Ｎｏｒｄｉｓｋからの ＮＮ７９９９、ＮＮ７０８８、リラグルチド（ＮＮ８０２２）、ＮＮ９２１１、セマグルチド（ＮＮ９５３５）；ＡｍｇｅｎからのＡＭＧ３８６、フィルグラスチム；ＣＳＬ　Ｂｅｈｒｉｎｇからの ＣＳＬ－６５４、第ＶＩＩＩ因子；Ｎｏｖａｒｔｉｓ　ＡＧからのＬＡ－ＥＰ２００６（ペグフィルグラスチムバイオシミラー）；ＣＥＬ－ＳＣＩ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎからのムルチキン（白血球インターロイキン）；Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙからの ＬＹ２６０５５４１、テリパラチド（組換えＰＴＨ１－３４）；Ｎｕｒｏｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．からのＮＵ－１００；Ｓｉｇｍａ－Ｔａｕ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．からのカラスパルガーゼペゴル；Ｐｏｌａｒｉｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．からのＡＤＩ－ＰＥＧ－２０；ＢｉｏＭａｒｉｎからのＢＭＮ－１１０、ＢＭＮ－７０２；Ｍｏｌｍｅｄ　Ｓ．ｐ．Ａ．からのＮＧＲ－ＴＮＦ；Ｐｈａｒｍｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐ／Ｓａｎｔａｒｕｓ　Ｉｎｃ．からの組換えヒトＣ１エステラーゼ阻害剤；ＬＧ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　ＬＴＤからのソマトロピンバイオシミラー；ＮＰＳ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．からのＮａｔｐａｒａ；旭化成株式会社からのＡＲＴ１２３；ＢａｘｔｅｒからのＢＡＸ－１１１；Ｉｎｓｐｉｒａｔｉｏｎ　ＢｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓからのＯＢＩ－１；Ｏｃｔａｐｈａｒｍａ　ＡＧからのウィレート（Ｗｉｌａｔｅ）；Ａｇｅｎｎｉｘ　ＡＧからのタラクトフェリンアルファ；Ｌｕｎｄｂｅｃｋからのデスモテプラーゼ；Ｓｈｉｒｅからのシンライズ（Ｃｉｎｒｙｚｅ）；ＲｏｃｈｅおよびＥｘｅｌｉｘｉｓ，Ｉｎｃ．からのＲＧ７４２１（RG7421 and Roche and Exelixis, Inc.）；Ｎｏｖａｒｔｉｓ　ＡＧからのミドスタウリン（ＰＫＣ４１２）；Ｂａｙｅｒ　ＡＧからのダモクトコグアルファペゴル（Damoctocog alfa pegol）、ＢＡＹ８６－６１５０、ＢＡＹ９４－９０２７；Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂからのペグインターフェロンラムダ－１ａ、Nulojix（ベラタセプト）；Ｍｅｒｃｋ　ＫＧａＡからのPergoveris、コリフォリトロピンアルファ（ＭＫ－８９６２）；Ｂｉｏｇｅｎからの組換え凝固第ＩＸ因子　Ｆｃ融合タンパク質（ｒＦＩＸＦｃ；ＢＩＩＢ０２９）および組換え凝固第ＶＩＩＩ因子　Ｆｃ融合タンパク質（ｒＦＶＩＩＩＦｃ；ＢＩＩＢ０３１）；およびＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａからのMyaleptが含まれる。

【０１９４】
粘度低下水性イオン性液体を用いて製剤化することができる、別の早期段階にあるタンパク質バイオロジックスには、Ｈｅｍｉｓｐｈｅｒｘ ＢｉｏＰｈａｒｍａ，Ｉｎｃ．からのアルフェロンＬＤＯ；Ｓｔｅｍｌｉｎｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．からのＳＬ－４０１；Ｐｒｏｔａｌｉｘ Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．からのＰＲＸ－１０２；化血研／帝人ファーマ株式会社からのＫＴＰ－００１；Ｂａｙｅｒ ＡＧからのVericiguat；ＢｉｏＭａｒｉｎからのＢＭＮ－１１１；ＪａｎｓｓｅｎからのＡＣＣ－００１（ＰＦ－０５２３６８０６）；Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙからの ＬＹ２５１０９２４、ＬＹ２９４４８７６；Ｎｏｖｏ Ｎｏｒｄｉｓｋからの ＮＮ９９２４；Ｅｘｓｕｌｉｎからの ＩＮＧＡＰペプチド；ＡｂｂｖｉｅからのＡＢＴ－１２２；ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａからのＡＺＤ９４１２；Ｂｉｏｇｅｎからのニューブラスチン（NEUBLASTIN）（ＢＧ００００１０）；Ｃｅｌｇｅｎｅ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎからのラスパテルセプト（Luspatercept）（ＡＣＥ－５３６）、ソタテルセプト（Sotatercept）（ＡＣＥ－０１１）；ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅからのPRAME免疫療法薬；Ｍｅｒｃｋ ＫＧａＡからのプロヴァメル酢酸塩（Plovamer acetate）（ＰＩ－２３０１）；Ｓｈｉｒｅからのプレミプレックス（６０７）；ＢｉｏＭａｒｉｎからのＢＭＮ－７０１；エーザイからのOntak；Ｈａｌｏｚｙｍｅ，Ｉｎｃ．からのｒＨｕＰＨ２０／インスリン；ＰｈａｓｅＢｉｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．からのＰＢ－１０２３；Ａｌｖｉｎｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ．およびＡｂｂｖｉｅからのＡＬＶ－００３；Ｎｏｖｏ Ｎｏｒｄｉｓｋからの ＮＮ８７１７；Ｐｒｏｔｅｏｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｉｎｃ．からのＰＲＴ－２０１；Ｈａｌｏｚｙｍｅ，Ｉｎｃ．からのＰＥＧＰＨ２０；アステラス製薬からのＡｍｅｖｉｖｅ（登録商標）アレファセプト；Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎからの Ｆ－６２７；Ａｌｌｅｒｇａｎ，Ｉｎｃ．からのＡＧＮ－２１４８６８（センレボターゼ（senrebotase））；ＢａｘｔｅｒからのＢＡＸ－８１７；Ｐｏｒｔｏｌａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．からのＰＲＴ４４４５；Ｖｅｎｔｒｉａ ＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅからのＶＥＮ１００；Ｔａｍｉｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｃ．からのオンコナーゼ／ランピルナーゼ；Ｍｅｄｔｒｏｎｉｃ，Ｉｎｃ．からのインターフェロンアルファ－２ｂインフュージョン；Ｓｙｎａｇｅｖａ ＢｉｏＰｈａｒｍａからのセベリパーゼアルファ；ＩＲＸ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．からのＩＲＸ－２；ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅからのＧＳＫ２５８６８８１；生化学工業株式会社からのＳＩ－６６０３；ＡｌｅｘｉｏｎからのＡＬＸＮ１１０１、アスフォターゼアルファ；ＳｈｉｒｅからのＳＨＰ６１１、ＳＨＰ６０９（エラプラーゼ、イデュルスルファーゼ）；ＰｆｉｚｅｒからのＰＦ－０４８５６８８４、ＰＦ－０５２８０６０２；Ａｃｃｅｌｅｒｏｎ ＰｈａｒｍａからのＡＣＥ－０３１、ダランテルセプト（Dalantercept）；Ａｌｔｏｒ ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅ Ｃｏｒｐ．からのＡＬＴ－８０１；ＢｉｏＡｘｏｎｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．からのＢＡ－２１０；ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅからのＷＴ１免疫療法薬；ＳａｎｏｆｉからのＧＺ４０２６６６；Ｍｅｒｃｋ ＫＧａＡからのＭＳＢ００１０４４５、アタシセプト；Ｂａｙｅｒ ＡＧからのロイキン（Leukine）（サルグラモスチム）；ＢａｘｔｅｒからのＫＵＲ－２１１；ＣａｒｄｉｏＶａｓｃｕｌａｒ ＢｉｏＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｉｎｃ．からの線維芽細胞成長因子－１；Ｈａｎｍｉ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｃｏ．，ＬＴＤ／Ｓｐｅｃｔｒｕｍ ＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓからのＳＰＩ－２０１２；Ｍｅｒｃｋ ＫＧａＡからのＦＧＦ－１８（スプリフェルミン）；ＭｅｒｃｋからのＭＫ－１２９３；ＨａｎＡｌｌ Ｂｉｏｐｈａｒｍａからのインターフェロン－アルファ－２ｂ；Ｃｙｔｈｅｒｉｓ ＳＡからのＣＹＴ１０７；Ｒｅｖａｎｃｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．からのＲＴ００１；ＡｚｔｒａＺｅｎｅｃａからのＭＥＤＩ６０１２；Ｂｉｏｇｅｎからの Ｅ２６０９；ＢｉｏＭａｒｉｎからのＢＭＮ－１９０、ＢＭＮ－２７０；Ａｃｃｅｌｅｒｏｎ ＰｈａｒｍａからのＡＣＥ－６６１；Ａｍｇｅｎからの ＡＭＧ８７６；ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅからのＧＳＫ３０５２２３０；ＲｏｃｈｅからのＲＧ７８１３；ＳａｎｏｆｉからのＳＡＲ３４２４３４、ランタス；Ａｌｌｏｚｙｎｅ Ｉｎｃ．からのＡＺ

０１；Ａｍｂｒｘ，Ｉｎｃ．からのＡＲＸ４２４．；ＦｉｖｅＰｒｉｍｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．からのＦＰ－１０４０、ＦＰ－１０３９；Ｍｅｒｃｋ ＫＧａＡからのＡＴＸ－ＭＳ－１４６７；Ａｍｕｎｉｘ Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ Ｉｎｃ．からのＸＴＥＮ融合タンパク質；Ｃｌｅｖｅｌａｎｄ ＢｉｏＬａｂｓ，Ｉｎｃ．からのエントリモド（entolimod）（ＣＢＬＢ５０２）；ＳｈｉｒｅからのＨＧＴ２３１０；Ｈａｎｍｉ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｃｏ．、ＬＴＤからのＨＭ１０７６０Ａ；ＡｌｅｘｉｏｎからのＡＬＸＮ１１０２／ＡＬＸＮ１１０３；ＣＳＬ ＢｅｈｒｉｎｇからのＣＳＬ－６８９、ＣＳＬ－６２７；Ａｃｏｒｄａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．からのグリア成長因子２；Ｎｅｐｈｒｘ ＣｏｒｐｏｒａｔｉｏｎからのＮＸ００１；Ｎｏｖｏ ＮｏｒｄｉｓｋからのＮＮ８６４０、ＮＮ１４３６、ＮＮ１９５３、ＮＮ９９２６、ＮＮ９９２７、ＮＮ９９２８；ＥＭＤ ＳｅｒｏｎｏからのＮＨＳ－ＩＬ１２；ＺＺ Ｂｉｏｔｅｃｈ ＬＬＣからの３Ｋ３Ａ－ＡＰＣ；ＰｈａｓｅＢｉｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．からのＰＢ－１０４６；株式会社アールテック・ウエノからのＲＵ－１０１；Ａｄｏｃｉａからのインスリンリスプロ／ＢＣ１０６；Ｉｃｏｎｉｃ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．からのｈｌ－ｃｏｎ１；Ｐｒｏｔａｌｉｘ ＢｉｏＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ＩｎｃからのＰＲＴ－１０５；ＰｆｉｚｅｒからのＰＦ－０４８５６８８３、ＣＶＸ－０９６；ＡｌｐｈａＣｏｒｅ Ｐｈａｒｍａ ＬＬＣからのＡＣＰ－５０１；ＢａｘｔｅｒからのＢＡＸ－８５５；Ｃｅｌｌｄｅｘ ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓからのＣＤＸ－１１３５；Ｐｒｏｍｅｄｉｏｒ，Ｉｎｃ．からのＰＲＭ－１５１；Ｔｈｒｏｍｂｏｌｙｔｉｃ Ｓｃｉｅｎｃｅ ＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌからのＴＳ０１；Ｔｈｒｏｍｂｏｔａｒｇｅｔｓ Ｃｏｒｐ．からのＴＴ－１７３；Ｑｕｉｎｔｅｓｓｅｎｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．からのＱＢＩ－１３９；Ｇｌｅｎｍａｒｋ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓからのバテリズマブ（Vatelizumab）、ＧＢＲ５００、ＧＢＲ６００、ＧＢＲ８３０およびＧＢＲ９００；およびＣｙｔｉｍｍｕｎｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．からのＣＹＴ－６０９１が含まれる。

【０１９５】

他の生物学的薬剤

【０１９６】

粘度低下イオン性液体を用いて製剤化され得る他の生物学的薬物には、ＰｆｉｚｅｒからのＰＦ－０５２８５４０１、ＰＦ－０５２３１０２３、ＲＮ３１７（ＰＦ－０５３３５８１０）、ＰＦ－０６２６３５０７、ＰＦ－０５２３０９０７、Ｄｅｋａｖｉｌ、ＰＦ－０６３４２６７４、ＰＦ０６２５２６１６、ＲＧ７５９８、ＲＧ７８４２、ＲＧ７６２４ｄ、ＯＭＰ５４Ｆ２８、ＧＳＫ１９９５０５７、ＢＡＹ１１７９４７０、ＩＭＣ－３Ｇ３、ＩＭＣ－１８Ｆ１、ＩＭＣ－３５Ｃ、ＩＭＣ－２０Ｄ７Ｓ、ＰＦ－０６４８０６０５、ＰＦ－０６６４７２６３、ＰＦ－０６６５０８０８、ＰＦ－０５３３５８１０（ＲＮ３１７）　ＰＤ－０３６０３２４、ＰＦ－００５４７６５９；ＭｅｒｃｋからのＭＫ－８２３７；ＢｉｏｇｅｎからのＢＩ０３３；ＳａｎｏｆｉからのＧＺ４０２６６５、ＳＡＲ４３８５８４／ＲＥＧＮ２２２２；ＩｍＣｌｏｎｅ ＬＬＣからのＩＭＣ－１８Ｆ１、およびイクルクマブ（Icrucumab）、ＩＭＣ－３Ｇ３；Ｎｏｖｏ Ｎｏｒｄｉｓｋからのライゾデグ（Ryzodeg）、トレシーバ、Xultophy；Ｓａｎｏｆｉからのトウジェオ（Toujeo）（Ｕ３００）、リキシラン（LixiLan）、リキスミア（リキセナチド）；ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅからのＭＡＧＥ－Ａ３免疫療法薬；Ｍｅｒｃｋ ＫＧａＡからのテセモチド；Ｎｏｖａｒｔｉｓ ＡＧからのセレラキシン（ＲＬＸ０３０）；エリスロポエチン；ペグフィルグラスチム；Ｅｌｉ ＬｉｌｌｙからのＬＹ２９６３０１６、デュラグルチド（ＬＹ２１８２９６５）；およびＢｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍからのインスリングラルギンが含まれる。

【０１９７】

Ｂ．イオン性液体

【０１９８】

低分子量および／または高分子量タンパク質を含む液状タンパク質製剤の粘度は、１種

または複数の粘度低下イオン性液体の添加により低下する。この医薬製剤は、有効量の１種または複数の粘度低下イオン性液体を添加することによって、非ニュートン流体からニュートン流体に変換され得る。

【０１９９】

イオン性液体の塩

【０２００】

イオン性液体は塩とすることができる。代表的なイオン性液体塩には、Ｎ，Ｎ－ジアルキル－イミダゾリウム系を含めた、イミダゾリウム陽イオンとの塩が含まれる。イオン性液体には、Ｎ－アルキルピリジニウム塩、Ｎ－アルキルピロリジニウム塩、およびＮ－アルキルピペリジニウム塩を含めた、Ｎ－アルキル化不飽和または飽和窒素含有複素環式陽イオンとの塩が含まれる。好ましい実施形態では、イオン性液体は、薬学的に許容され、水と混和するものである。

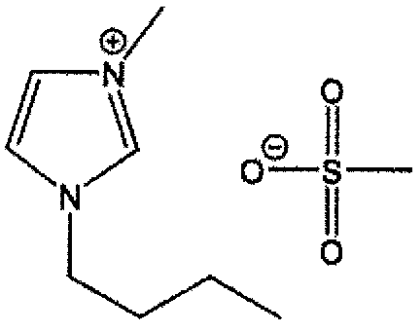
【０２０１】

一部の実施形態では、本イオン性液体は、２～５０個の炭素原子、３～３０個の炭素原子、または４～１２個の炭素原子を有する、１つまたはのアルキル、ヘテロアルキル、アルケニルまたはアルキニル置換基複数を有する陽イオン性複素環式基を有する、陽イオン性構成物を含有する。適切な陰イオン性構成物には、好ましくは１～２０個または１～１２個の炭素原子を有する、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、炭素環式または複素環式基の１つまたは複数により任意選択で置換されている、複数のハライドイオン、硫酸陰イオン、スルホン酸陰イオン、亜硫酸陰イオン、スルフィン酸陰イオン、リン酸陰イオン、ホスホン酸陰イオン、亜リン酸陰イオン、亜ホスホン酸陰イオン、炭酸陰イオンおよびカルボン酸陰イオンが含まれる。例示的な陰イオン性構成物には、クロリド、ブロミド、メチルホスフェート、メチル－エチル－ホスフェート、メチルサルフェート、メチルスルホネート、ホルメート、アセテート、ブチレート、シトレート、カーボネート、メチルカーボネート、およびラクテートが含まれる。陽イオン性複素環式基は飽和または不飽和であり得る。飽和陽イオン性複素環式基には、ピロリジニウム、オキサゾリジニウム、ピペリジニウム、ピペラジニウム、モルホリニウム、チオモルホリニウムおよびアゼパニウム基などが含まれる。不飽和陽イオン性複素環式基には、ピロリニウム、イミダゾリニウム、１，２，３－トリアゾリウム、１，２，４－トリアゾリウム、チアゾリウム、１，２，４－ジチアゾリウム、１，４，２－ジチアゾリウム、テトラゾリウム、ピラゾリニウム、オキサゾリニウム、ピリジニウムおよびアゼピニウム基などが含まれる。陽イオン性複素環式基は２つ、３つ、４つまたはそれ超の縮合環を有する、縮合環構造とすることができる。陽イオン性複素環式基は、ベンゾオキサゾリウム、ベンゾチアゾリウム、ベンゾトリアゾリウム、ベンゾイミダゾリウムおよびインドリウム基などの二環式陽イオン性複素環とすることができる。陽イオン性複素環式基は、ヒドロキシル、ならびに１～３０個、好ましくは３～２０個の炭素原子を有する、置換されているおよび無置換のアルコキシ、ヘテロアルコキシ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニルおよびアルキニル基を含めた、１つまたは複数の追加の置換基により置換され得る。

【０２０２】

イオン性液体は、以下に示されている構造を有する、１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムメタンスルホネート（ＢＭＩ　Ｍｅｓ）またはその誘導体とすることができる。

【化１】



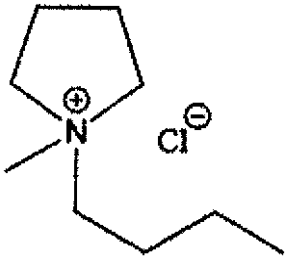
【０２０３】

ＢＭＩ　Ｍｅｓの誘導体は、例えば、メタンスルホネート構成物を他の陰イオン性構成物に代えて置換する、１個または複数の炭素をヘテロ原子により置き換える、Ｎ－ブチルまたはＮ－メチル基を１つまたは複数の高次Ｎ－アルキル基により置き換える、１個または複数の炭素原子に追加の置換基を結合させる、またはそれらの組合せにより得ることができる。例示的な陰イオン性構成物は、上に記載されている。例示的なヘテロ原子には、Ｎ、Ｏ、ＰおよびＳが含まれる。例示的な高次Ｎ－アルキル基には、１～３０個の炭素原子、好ましくは１～１２個の炭素原子を含有する、置換されているおよび無置換のＮ－アルキルおよびＮ－ヘテロアルキル基が含まれる。高次Ｎ－アルキル基の例には、Ｎ－エチル、Ｎ－プロピル、Ｎ－ブチル、Ｎ－ｓｅｃ－ブチルおよびＮ－ｔｅｒｔ－ブチルが含まれる。追加的な置換基には、ヒドロキシル、ならびに１～３０個、好ましくは３～２０個の炭素原子を有する、置換されているおよび無置換のアルコキシ、ヘテロアルコキシ、アルキル、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアルキル、アルケニルおよびアルキニル基が含まれ得る。

【０２０４】

イオン性液体は、以下に示されている構造を有する、１－ブチル－１－メチルピロリジニウムクロリド（ＢＭＰクロリド）またはその誘導体とすることができる。

【化２】



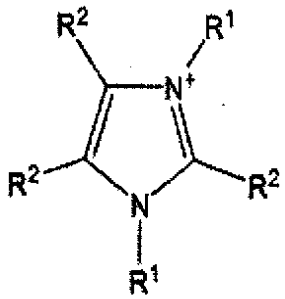
【０２０５】

ＢＭＰクロリドの誘導体は、例えば、クロリド構成物を他の陰イオン性構成物に代えて置換する、１個または複数の環炭素をヘテロ原子により置き換える、Ｎ，Ｎ－ブチル－メチル基を１つまたは複数の高次Ｎ，Ｎ－ジアルキル基により置き換える、炭素原子に１つまたは複数の追加の置換基を結合させる、またはそれらの組合せにより得ることができる。例示的な陰イオン性構成物は、上に記載されているものが含まれる。例示的なヘテロ原子には、Ｎ、Ｏ、ＰおよびＳが含まれる。例示的な高次Ｎ，Ｎ－ジアルキル基には、２～３０個の炭素原子、好ましくは３～１２個の炭素原子を含有する、線状、分岐状および環式Ｎ－アルキルおよびＮ－ヘテロアルキル基が含まれる。高次Ｎ，Ｎ－ジアルキル基の例には、Ｎ－エチル－Ｎ－メチル；Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチル；Ｎ－ブチル－Ｎ－メチル；Ｎ，Ｎ－ジエチル；Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピル；Ｎ，Ｎ－ジイソプロピル基などが含まれる。追加的な置換基には、ヒドロキシル、ならびに１～３０個、好ましくは３～２０個の炭素原子を有する、置換されているおよび無置換のアルコキシ、ヘテロアルコキシ、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルケニルおよびアルキニル基が含まれ得る。

【０２０６】

一部の実施形態では、本イオン性液体は、式Ｉによる構造を有する陽イオン性構成物を含有し、ここで、$Ｒ^{1}$の各出現は、水素、ならびに１～３０個の炭素原子、３～２０個の炭素原子または４～１２個の炭素原子を有する、置換されているおよび無置換のアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アラルキル、アルケニルおよびアルキニル基から独立して選択され、$Ｒ^{2}$の各出現は、水素、ハライド、ヒドロキシル、ならびに１～３０個の炭素原子、３～２０個の炭素原子または４～１２個の炭素原子を有する、置換されているおよび無置換のアルコキシ、ヘテロアルコキシ、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルケニルおよびアルキニル基から独立して選択される。一部の実施形態では、$Ｒ^{1}$または$Ｒ^{2}$の少なくとも１つ、少なくとも２つ、または少なくとも３つの出現は、水素ではない。

【化３】



式Ｉ

【０２０７】

$Ｒ^{2}$はまた、水素、$Ｒ^{1}$、－ＯＨ、$ＮＨ_{2}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、$－ＮＯ_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）$Ｒ^{4a}$、－Ｃ（＝$ＮＲ^{4a}$）$Ｒ^{4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$ＯＲ^{4}$、－ＯＣ（＝Ｏ）$Ｒ^{4}$、－ＯＣ（＝Ｏ）$ＯＲ^{4}$、$－ＳＯ_{3}Ｈ$、$－ＳＯ_{2}Ｎ（Ｒ^{4a}）_{2}$、$－ＳＯ_{2}Ｒ^{4}$、$－ＳＯ_{2}ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4}$、$－ＰＯ_{3}Ｈ_{2}$、$－Ｒ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｎ（Ｒ^{4a}）_{2}$、－ＮＨＣ（＝$ＮＲ^{4a}$）ＮＨ－ＣＮ、$－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4}$、$－ＮＲ^{4a}ＳＯ_{2}Ｒ^{4}$、$－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）ＮＲ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｎ（Ｒ^{4a}）_{2}$、$－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4a}）_{2}$、$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）$Ｎ（Ｒ^{4a}）_{2}$、$－ＯＲ^{4}$、$－ＳＲ^{4a}$および$－Ｎ（Ｒ^{4a}）_{2}$から独立して選択されることができ、

$Ｒ^{1}$は、$Ｃ_{1～12}$アルキル、$Ｃ_{3～12}$シクロアルキル、$Ｃ_{6～12}$アリール、$Ｃ_{1～12}$ヘテロアリールおよび$Ｃ_{2～12}$ヘテロシクリルから独立して選択され、

$Ｃ_{1～12}$アルキルはそれぞれ、$Ｃ_{3～12}$シクロアルキル、$Ｃ_{6～12}$アリール、$Ｃ_{1～12}$ヘテロアリール、$Ｃ_{2～12}$ヘテロシクリル、－ＯＨ、$ＮＨ_{2}$、（＝Ｏ）、（＝$ＮＲ^{4a}$）、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、$－ＮＯ_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）$Ｒ^{4a}$、－Ｃ（＝$ＮＲ^{4a}$）$Ｒ^{4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$ＯＲ^{4}$、－ＯＣ（＝Ｏ）$Ｒ^{4}$、－ＯＣ（＝Ｏ）$ＯＲ^{4}$、$－ＳＯ_{3}Ｈ$、$－ＳＯ_{2}Ｎ（Ｒ^{4a}）_{2}$、$－ＳＯ_{2}Ｒ^{4}$、$－ＳＯ_{2}ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4}$、$－ＰＯ_{3}Ｈ_{2}$、$－Ｒ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｎ（Ｒ^{4a}）_{2}$、－ＮＨＣ（＝$ＮＲ^{4a}$）ＮＨ－ＣＮ、$－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4}$、$－ＮＲ^{4a}ＳＯ_{2}Ｒ^{4}$、$－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）ＮＲ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｎ（Ｒ^{4a}）_{2}$、$－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4a}）_{2}$、$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）$Ｎ（Ｒ^{4a}）_{2}$、$－ＯＲ^{4}$、$－ＳＲ^{4a}$または$－Ｎ（Ｒ^{4a}）_{2}$により、１回または複数回、置換されていてもよく、

$Ｃ_{3～12}$シクロアルキルはそれぞれ、$Ｃ_{1～12}$アルキル、$Ｃ_{6～12}$アリール、$Ｃ_{1～12}$ヘテロアリール、$Ｃ_{2～12}$ヘテロシクリル、－ＯＨ、$ＮＨ_{2}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、$－ＮＯ_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）$Ｒ^{4a}$、－Ｃ（＝$ＮＲ^{4a}$）$Ｒ^{4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$ＯＲ^{4}$、－ＯＣ（＝Ｏ）$Ｒ^{4}$、－ＯＣ（＝Ｏ）$ＯＲ^{4}$、$－ＳＯ_{3}Ｈ$、$－ＳＯ_{2}Ｎ（Ｒ^{4a}）_{2}$、$－ＳＯ_{2}Ｒ^{4}$、$－ＳＯ_{2}ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4}$、$－ＰＯ_{3}Ｈ_{2}$、$－Ｒ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｎ（Ｒ^{4a}）_{2}$、－ＮＨＣ（＝$ＮＲ^{4a}$）ＮＨ－

ＣＮ、－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4a}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）ＮＲ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－ＯＲ^{4}、－ＳＲ^{4a}または－Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$により、１回または複数回、置換されていてもよく、

Ｃ$_{6～12}$アリールはそれぞれ、Ｃ$_{1～12}$アルキル、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～12}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2～12}$ヘテロシクリル、－ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4a}、－Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｒ^{4}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{4}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{4}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{4}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4}、－ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、－Ｒ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^{4a}）ＮＨ－ＣＮ、－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4a}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）ＮＲ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－ＯＲ^{4}、－ＳＲ^{4a}、または－Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$により、１回または複数回、置換されていてもよく、

Ｃ$_{1～12}$ヘテロアリールはそれぞれ、Ｃ$_{1～12}$アルキル、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～12}$アリール、Ｃ$_{2～12}$ヘテロシクリル、－ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4a}、－Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｒ^{4}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{4}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{4}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{4}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4}、－ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、－Ｒ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^{4a}）ＮＨ－ＣＮ、－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4a}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）ＮＲ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－ＯＲ^{4}、－ＳＲ^{4a}、または－Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$により、１回または複数回、置換されていてもよく、

Ｃ$_{2～12}$ヘテロシクリルはそれぞれ、Ｃ$_{1～12}$アルキル、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～12}$アリール、Ｃ$_{1～12}$ヘテロアリール、－ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4a}、－Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｒ^{4}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{4}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{4}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{4}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4}、－ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、－Ｒ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^{4a}）ＮＨ－ＣＮ、－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4a}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）ＮＲ^{4a}Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－ＮＲ^{4a}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$、－ＯＲ^{4}、－ＳＲ^{4a}、または－Ｎ（Ｒ^{4a}）$_{2}$により、１回または複数回、置換されていてもよく、

Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1～12}$アルキル、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～12}$アリール、Ｃ$_{1～12}$ヘテロアリールおよびＣ$_{2～12}$ヘテロシクリルから独立して選択され、これらはそれぞれ、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$または－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$により、１回または複数回、置換されていてもよく、

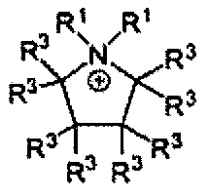
Ｒ^{4a}は、Ｒ^{4}または水素であってもよく、

Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{4a}基のいずれか２つまたはそれ超が、一緒になって環を形成していてもよい。

【０２０８】

一部の実施形態では、本イオン性液体は、式ＩＩによる構造を有する陽イオン性構成物

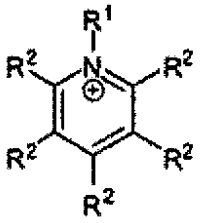
【化４】



式 (II)

（式中、上で定義されているＲ[1]、およびＲ[3]は、上で定義されているＲ[2]であるか、または同一炭素原子上の２つのＲ[3]置換基は一緒になって、（＝Ｏ）、（＝ＮＲ[4a]）または（＝ＣＲ[2]$_2$）を形成してもよい、のいずれかであってよい）を含有する。本イオン性液体は、式ＩＩＩによる構造を有する陽イオン性構成物

【化５】



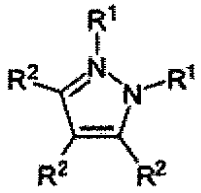
式 (III)

（式中、Ｒ[1]およびＲ[2]は、上で定義されている通りである）
を含有することもできる。

【０２０９】

一部の実施形態では、本イオン性液体は、式ＩＶによる構造を有する陽イオン性構成物

【化６】



式 (IV)

（式中、Ｒ[1]およびＲ[2]は、上で定義されている通りである）
を含有する。

【０２１０】

一部の実施形態では、本イオン性液体は、式Ｖ～ＩＸのいずれか１つによる構造を有する陽イオン性構成物を含有し、Ａの各出現は、Ｃ、Ｎ、Ｏ、ＳおよびＰから独立して選択され、破線

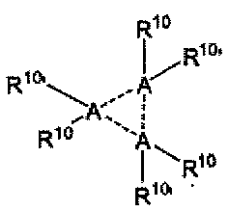
【化７】

(------)

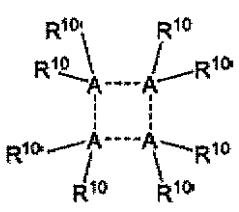
はそれぞれ、単結合、二重結合または三重結合とすることができ、Ｒ[10]およびＲ[10']はそれぞれ、個別に用いる場合、存在しない、Ｈ、ヒドロキシル、ハライド、ならびに１～３０個の炭素原子、２～２０個の炭素原子または３～１２個の炭素原子を有する、置換されているおよび無置換のアルコキシ、ヘテロアルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、アルケニルおよびアルキニル基から独立して選択されるか、または同一原子に結合して一緒になる場合、Ｒ[10]およびＲ[10']はそれぞれ＝Ｏであるか、もしくはそれらが結合している原子と一緒になって、２～３０個、好ましくは３～１２個の炭素原子を有する炭素環または複素環を形成し、但し、Ａの少なくとも１つの出現が、正の形式電荷を有する場合に限る。好ましい実施形態では、Ｒ[10]またはＲ[10']の少なくとも１つの出現は、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、または少なくとも５個の炭素原子を有する。例示的なアルキル基には、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ヘキシル、オクチルおよびデシル基が含まれる。例示的なヘテロアル

キル基には、シアノエチル、シアノブチルおよびシアノプロピル基が含まれる。例示的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシおよびブトキシ基が含まれる。

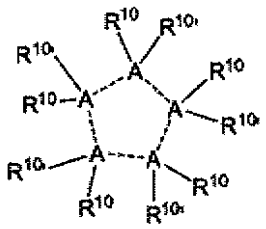
【化８】



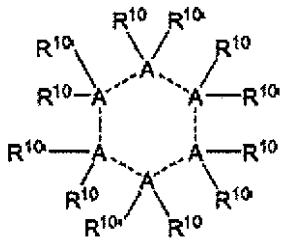
式 V



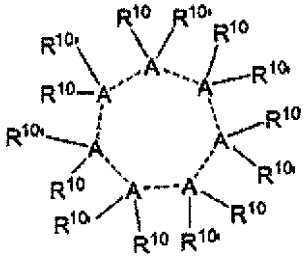
式 VI



式 VII



式 VIII



式 IX

【０２１１】

一部の実施形態では、本イオン性液体は、式Ｖ～ＩＸのいずれか１つによる構造を有する陽イオン性構成物を含有し、Ａの少なくとも１つの出現は、正の形式電荷を有する窒素原子であり、残りのＡは、それぞれ、Ｃ、Ｎ、Ｏ、ＳおよびＰから独立して選択され、破線

【化９】

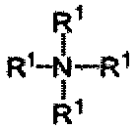


はそれぞれ、単結合または二重結合であり、Ｒ^{10}およびＲ^{10}’はそれぞれ、個別に用いる場合、存在しない、Ｈ、ヒドロキシル、ハライド、ならびに１～３０個の炭素原子、２～２０個の炭素原子または３～１２個の炭素原子を有する、置換されているおよび無置換のアルコキシ、ヘテロアルコキシ、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルケニルおよびアルキニル基から独立して選択されるか、または同一原子に結合して一緒になる場合、Ｒ^{10}およびＲ^{10}’はそれぞれ＝Ｏであるか、もしくはそれらが結合している原子と一緒になって、１～３０個、好ましくは３～１２個の炭素原子を有する炭素環または複素環を形成する。好ましい実施形態では、Ｒ^{10}またはＲ^{10}’の少なくとも１つの出現は、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、または少なくとも５個の炭素原子を有する。例示的なアルキル基には、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、オクチルおよびデシル基、ならびにそれらの異性体が含まれる。例示的なヘテロアルキル基には、シアノブチルおよびシアノプロピル基が含まれる。例示的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシおよびブトキシ基が含まれる。

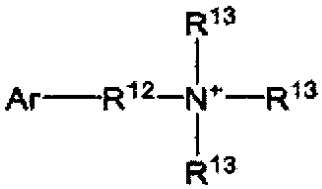
【０２１２】

イオン性液体はアンモニウム塩

【化１０】

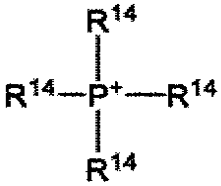


（式中、R^{1}は、上で定義されている通りである）
とすることができる。
【０２１３】
一部の実施形態では、本イオン性液体は、式ＸＩによる構造を有する陽イオン性構成物を含有し、ここで、Ａｒは、置換されているかまたは無置換のアリール基であり、R^{12}は存在しないか、または１～３０個の炭素原子、３～２０個の炭素原子または４～１２個の炭素原子を有する、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アラルキル、アルケニルまたはアルキニル基のいずれかであり、R^{13}の各出現は、水素、ならびに１～３０個の炭素原子、３～２０個の炭素原子、または４～１２個の炭素原子を有する、置換されているおよび無置換のアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アラルキル、アルケニルおよびアルキニル基から独立して選択される。一部の実施形態では、本イオン性液体は、式ＸＩによる構造を有する、陽イオン性構成物を含有し、Ａｒは、置換されているかまたは無置換のベンジル基であり、R^{12}は、置換されているかもしくは無置換のC_{1}～C_{12}アルキル基であるか、またはその両方である。一部の実施形態では、式ＸＩの化合物は、－ＣＯＯＨ、－SO_3Hおよび－PO_3H_2から選択される、少なくとも１つの基の存在により特徴付けられる。
【化１１】



式 XI

【０２１４】
イオン性液体はホスホニウム塩とすることができる。一部の実施形態では、本イオン性液体は、式ＸＩＩによる構造を有する陽イオン性構成物を含有し、ここで、R^{14}の各出現は、水素、ならびに１～３０個の炭素原子、３～２０個の炭素原子または４～１２個の炭素原子を有する、置換されているおよび無置換のアルコキシ、ヘテロアルコキシ、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルケニルおよびアルキニル基から独立して選択され、R^{14}の少なくとも１つ、少なくとも２つまたは少なくとも３つの出現は水素ではない。一部の実施形態では、R^{14}の少なくとも１つの出現は、２～３０個の炭素原子または４～１２個の炭素原子を有する、アリール、アラルキルまたはアラルコキシ基である。一部の実施形態では、式ＸＩＩの化合物は、－ＣＯＯＨ、－SO_3Hおよび－PO_3H_2から選択される、少なくとも１つの基の存在により特徴付けられる。
【化１２】

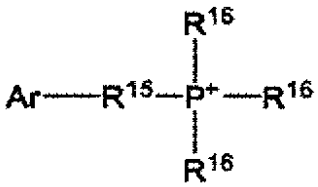


式 XII

【０２１５】
一部の実施形態では、本イオン性液体は、式ＸＩＩＩによる構造を有する陽イオン性構成物を含有し、ここで、Ａｒは、置換されているかまたは無置換のアリール基であり、R^{15}は存在しないか、または２～３０個の炭素原子、３～２０個の炭素原子または４～１

２個の炭素原子を有する、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルケニルまたはアルキニル基のいずれかであり、R^{16}の各出現は、水素、ならびに１～３０個の炭素原子、３～２０個の炭素原子または４～１２個の炭素原子を有する、置換されているおよび無置換のアルコキシ、ヘテロアルコキシ、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルケニルおよびアルキニル基から独立して選択される。一部の実施形態では、本イオン性液体は、式ＸＩＩＩによる構造を有する、陽イオン性構成物を含有し、Ａｒは、置換されているかまたは無置換のベンジル基であり、R^{15}は、置換されているかもしくは無置換のC_1～C_{12}アルキル基であるか、またはその両方である。一部の実施形態では、式ＸＩＩＩの化合物は、－ＣＯＯＨ、－SO_3Hおよび－PO_3H_2から選択される、少なくとも１つの基の存在により特徴付けられる。

【化１３】



式 XIII

【０２１６】

本イオン性液体は、式ＸＩＶによる構造

【化１４】



式 XIV

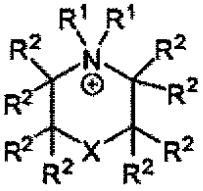
（式中、R^1およびR^2は、上で定義されている通りである）

を有するグアニジニウム塩とすることができる。

【０２１７】

本イオン性液体は、式ＸＶによる構造

【化１５】



式 XV

（式中、R^1およびR^2は、上で定義されている通りであり、Ｘは、Ｏ、Ｓ、SO_2、NR^1または$C(R^2)_2$とすることができる）

を有する塩とすることができる。

【０２１８】

イオン性液体は、１－アリル－３－メチルイミダゾリウムビス（トリフルオロメチルスルホニル）；１－アリル－３－メチルイミダゾリウムブロミド；１－アリル－３－メチルイミダゾリウムクロリド；１－アリル－３－メチルイミダゾリウムジシアンアミド；１－アリル－３－メチルイミダゾリウムイオジド；１－ベンジル－３－メチルイミダゾリウムクロリド；１－ベンジル－３－メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート；１－ベンジル－３－メチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート；１，３－ビス（シアノメチル）イミダゾリウムビス（トリフルオロメチルスルホニル）イミド；１，３－ビス（シアノメチル）イミダゾリウムクロリド；１－ブチル－２，３－ジメチルイミダゾリウムク

ロリド；１－ブチル－２，３－ジメチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート；１－ブチル－２，３－ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムアセテート；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムビス（トリフルオロメチルスルホニル）イミド；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムブロミド；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムクロリド；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムジブチルホスフェート；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムジシアンアミド；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムヘキサフルオロアンチモネート；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムハイドロジェンサルフェート；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムイオジド；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムメタンスルホネート；１－ブチル－３－メチル－イミダゾリウムメチルカーボネート；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムメチルサルフェート；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムニトレート；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムオクチルサルフェート；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムテトラクロロアルミネート；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムチオシアネート；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムトシレート；１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホネート；１－（３－シアノプロピル）－３－メチルイミダゾリウムビス（トリフルオロメチルスルホニル）アミド；１－（３－シアノプロピル）－３－メチルイミダゾリウムクロリド；１－（３－シアノプロピル）－３－メチルイミダゾリウムジシアンアミド；１－デシル－３－メチルイミダゾリウム；１－デシル－３－メチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート；１，３－ジエトキシイミダゾリウムビス（トリフルオロメチルスルホニル）イミド；１，３－ジエトキシイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート；１，３－ジヒドロキシイミダゾリウムビス（トリフルオロメチルスルホニル）イミド；１，３－ジヒドロキシ－２－メチルイミダゾリウムビス（トリフルオロメチルスルホニル）イミド；１，３－ジメトキシイミダゾリウムビス（トリフルオロメチルスルホニル）イミド；１，３－ジメトキシイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート；１，３－ジメトキシ－２－メチルイミダゾリウムビス（トリフルオロメチルスルホニル）イミド；１，３－ジメトキシ－２－メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート；１，３－ジメチルイミダゾリウムジメチルホスフェート；１，３－ジメチルイミダゾリウムメタンスルホネート；１，３－ジメチルイミダゾリウムメチルサルフェート；１，２－ジメチル－３－プロピルイミダゾリウムビス（トリフルオロメチルスルホニル）イミド；１－ドデシル－３－メチルイミダゾリウムイオジド；１－エチル－２，３－ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート；１－エチル－２，３－ジメチルイミダゾリウムクロリド；１－エチル－２，３－ジメチルイミダゾリウムエチルサルフェート；１－エチル－２，３－ジメチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムアセテート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムアミノアセテート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウム（Ｓ）－２－アミノプロピオネート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムビス（ペンタフルオロエチルスルホニル）イミド；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムブロミド；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムクロリド；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムジブチルホスフェート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムジシアンアミド；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムジエチルホスフェート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムエチルサルフェート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムハイドロジェンカーボネート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムハイドロジェンサルフェート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムハイドロオキサイド；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムイオジド；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムＬ－（＋）－ラクテート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムメタンスルホネート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムメチルサルフェート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムニトレート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムテトラクロロアルミネート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムテトラクロロアルミネート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムテトラフルオロ

ボレート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウム１，１，２，２－テトラフルオロエタンスルホネート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムチオシアネート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムトシレート；１－エチル－３－メチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホネート；１－ヘキシル－３－メチルイミダゾリウムビス（トリフルオロメチルスルホニル）イミド（1-hexyl-3-methylimidazolium bis(trifluormethylsulfonyl)imide）；１－ヘキシル－３－メチルイミダゾリウムクロリド；１－ヘキシル－３－メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート；１－ヘキシル－３－メチルイミダゾリウムイオジド；１－ヘキシル－３－メチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート；１－ヘキシル－３－メチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホネート；１－（２－ヒドロキシエチル）－３－メチルイミダゾリウムジシアンアミド；１－メチルイミダゾリウムクロリド；１－メチルイミダゾリウムハイドロジェンサルフェート；１－メチル－３－オクチルイミダゾリウムクロリド；１－メチル－３－オクチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート；１－メチル－３－オクチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート；１－メチル－３－オクチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホネート；１－メチル－３－プロピルイミダゾリウムイオジド；１－メチル－３－プロピルイミダゾリウムメチルカーボネート；１，２，３－トリメチルイミダゾリウムメチルサルフェートなどのイミダゾリウム塩；それらの誘導体、およびそれらの組合せとすることができる。誘導体には、陰イオン性構成物を他の陰イオン性構成物に代えて置換すること、１個または複数の炭素をヘテロ原子により置き換えること、Ｎ－アルキル基を１つまたは複数の高次Ｎ－アルキル基により置き換えること、またはそれらの組合せが含まれ得る。例示的な陰イオン性構成物およびヘテロ原子は、上に記載されている。例示的な高次Ｎ－アルキル基には、１～３０個の炭素原子、好ましくは２～１２個の炭素原子を含有する、線状および分岐状Ｎ－アルキルならびにＮ－ヘテロアルキル基が含まれ得る。高次Ｎ－アルキル基の例には、Ｎ－エチル、Ｎ－プロピル、Ｎ－イソプロピル（iospropyl）、Ｎ－ブチル、Ｎ－ｓｅｃ－ブチルおよびＮ－ｔｅｒｔ－ブチルが含まれる。

【０２１９】

イオン性液体は、１－ブチル－１－メチルピロリジニウムビス（トリフルオロメチルスルホニル）イミド；１－ブチル－１－メチルピロリジニウムブロミド；１－ブチル－１－メチルピロリジニウムクロリド；１－ブチル－１－メチルピロリジニウムジシアンアミド；１－ブチル－１－メチルピロリジニウムヘキサフルオロホスフェート；１－ブチル－１－メチルピロリジニウムイオジド；１－ブチル－１－メチルピロリジニウムメチルカーボネート；１－ブチル－１－メチルピロリジニウムテトラフルオロボレート；１－ブチル－１－メチルピロリジニウムトリフルオロメタンスルホネート；１－エチル－１－メチルピロリジニウムビス（トリフルオロメチルスルホニル）イミド；１－エチル－１－メチルピロリジニウムブロミド；１－エチル－１－メチルピロリジニウムヘキサフルオロホスフェート；１－エチル－１－メチルピロリジニウムテトラフルオロボレートなどのピロリジニウム塩；それらの誘導体、およびそれらの組合せとすることができる。誘導体には、陰イオン性構成物を他の陰イオン性構成物に代えて置換すること、１個または複数の炭素をヘテロ原子により置き換えること、Ｎ－アルキル基またはＮ－メチル基を１つまたは複数の高次Ｎ－アルキル基により置き換えること、またはそれらの組合せが含まれ得る。例示的な陰イオン性構成物、ヘテロ原子および高次Ｎ－アルキル基は、上に記載されている。

【０２２０】

双性イオン性液体

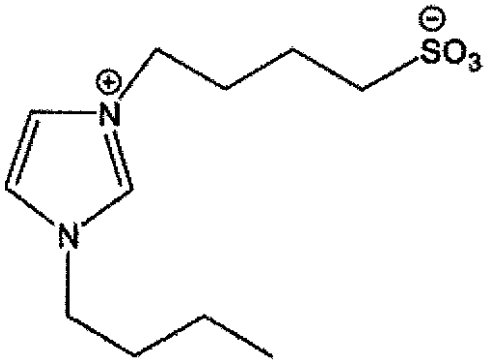
【０２２１】

イオン性液体は、双性イオン（すなわち分子内塩（internal salt））、例えば、４－（３－ブチル－１－イミダゾリオ）－１－ブタンスルホネート；３－（１－メチル－３－イミダゾリオ）プロパンスルホネート；４－（３－メチル－１－イミダゾリオ）－１－ブタンスルホネート；または３－（トリフェニルホスホニオ）プロパン－１－スルホネートとすることができる。

【０２２２】

双性イオン性液体は、以下に示されている構造を有する、４－（３－ブチル－１－イミダゾリオ）－１－ブタンスルホネート（ＢＩＭ）またはその誘導体とすることができる。

【化１６】



【０２２３】

ＢＩＭの誘導体には、スルホン酸基を異なる陰イオン性置換基に代えて置換すること、１個または複数の炭素をヘテロ原子により置き換えること、Ｎ－ブチル基を１つまたは複数の低次もしくは高次Ｎ－アルキル基により置き換えること、１個または複数の炭素原子に追加の置換基を結合させること、またはそれらの組合せが含まれ得る。例示的な陰イオン性置換基には、硫酸イオン［－ＯＳＯ$_3^-$］、スルホン酸イオン［－ＳＯ$_3^-$］、亜硫酸イオン［－ＯＳＯ$_2^-$］、スルフィン酸イオン［－ＳＯ$_2^-$］、リン酸イオン［－ＯＰ（ＯＨ）Ｏ$_2^-$］、アルキルリン酸イオン［－ＯＰ（ＯＲ^2）Ｏ$_2^-$］、ホスホン酸イオン［－Ｐ（ＯＨ）Ｏ$_2^-$］、アルキルホスホン酸イオン［－Ｐ（ＯＲ^2）Ｏ$_2^-$］、亜リン酸イオン［－ＯＰ（ＯＨ）Ｏ$^-$］、アルキル亜リン酸イオン［－ＯＰ（ＯＲ^2）Ｏ$^-$］、亜ホスホン酸イオン［－Ｐ（ＯＨ）Ｏ$^-$］、アルキル亜ホスホン酸イオン［－Ｐ（ＯＲ^2）Ｏ$^-$］、炭酸イオン［－ＯＣＯ$_2^-$］およびカルボン酸イオン［－ＣＯ$_2^-$］が含まれ、Ｒ^{2}は、上で定義されている通りである。例示的なヘテロ原子および高次Ｎ－アルキル基は、上で記載されている。追加的な置換基には、ヒドロキシル、ならびに１～３０個、好ましくは３～１２個の炭素原子を有する、置換されているおよび無置換のアルコキシ、ヘテロアルコキシ、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルケニルおよびアルキニル基が含まれ得る。

【０２２４】

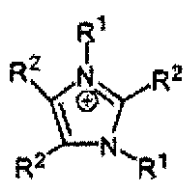
一部の実施形態では、本イオン性液体は、陽イオン性複素環式置換基と、２～５０個の炭素原子、３～３０個の炭素原子または４～１２個の炭素原子を有する、置換されているまたは無置換のアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アラルキル、アルケニルまたはアルキニル基により結合している陰イオン性置換基とを含有する双性イオンである。陽イオン性複素環式置換基は、飽和または不飽和であり得る。例には、ピロリジニウム、イミダゾリニウム、オキサゾリジニウム、ピペリジニウム、ピペラジニウム、モルホリニウム、チオモルホリニウム、アゼパニウム、ピロリニウム、１，２，３－トリアゾリウム、１，２，４－トリアゾリウム、チアゾリウム、１，２，４－ジチアゾリウム、１，４，２－ジチアゾリウム、テトラゾリウム、ピラゾリニウム、オキサゾリニウム、ピリジニウム、およびアゼピニウム基が含まれる。陽イオン性複素環式置換基は、２つまたはそれ超の縮合環を有する、縮合環構造とすることができる。陽イオン性複素環式置換基は、ベンゾオキサゾリウム、ベンゾチアゾリウム、ベンゾトリアゾリウム、ベンゾイミダゾリウムおよびインドリウムなどの二環式陽イオン性複素環とすることができる。陽イオン性複素環式置換基は、１つまたは複数の追加の置換基により、さらに置換され得る。例示的な陰イオン性置換基には、硫酸イオン［－ＯＳＯ$_3^-$］、スルホン酸イオン［－ＳＯ$_3^-$］、亜硫酸イオン［－ＯＳＯ$_2^-$］、スルフィン酸イオン［－ＳＯ$_2^-$］、リン酸イオン［－ＯＰ（ＯＨ）Ｏ$_2^-$］、アルキルリン酸イオン［－ＯＰ（ＯＲ^2）Ｏ$_2^-$］、ホスホン酸イオン［－Ｐ（ＯＨ）Ｏ$_2^-$］、アルキルホスホン酸イオン［－Ｐ（ＯＲ^2）Ｏ$_2^-$］、亜リン酸イオン［－ＯＰ（ＯＨ）Ｏ$^-$］、アルキル亜リン酸イオン［－ＯＰ（ＯＲ^2）Ｏ$^-$］、

亜ホスホン酸イオン［－Ｐ（ＯＨ）Ｏ$^{-}$］、アルキル亜ホスホン酸イオン［－Ｐ（ＯＲ^{2}）Ｏ$^{-}$］、炭酸イオン［－ＯＣＯ$_{2}^{-}$］およびカルボン酸イオン［－ＣＯ$_{2}^{-}$］が含まれ、Ｒ^{2}は、上に記載されている通りである。

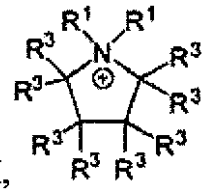
【０２２５】

一部の実施形態では、本イオン性液体は、式ＸＶＩ、ＸＶＩＩ、ＸＶＩＩＩまたはＸＩＶによる構造

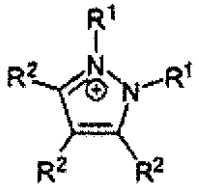
【化１７】



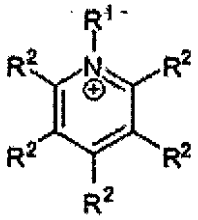
式 XVI,



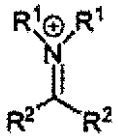
式 XVII,



式 XVIII,



式 XVIV,



式 XX,



式 XXI

を有する、双性イオンであって、式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、上で定義されている通りであり、但し、式ＸＶＩ、ＸＶＩＩ、ＸＶＩＩＩ、ＸＶＩＶ、ＸＸおよびＸＸＩの化合物はそれぞれ、少なくとも１つの－ＣＯＯＨ、－ＳＯ$_{3}$Ｈまたは－ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$置換基を含有することを条件とする。

【０２２６】

Ｃ．賦形剤

【０２２７】

液状タンパク質製剤に有用な、広範囲の医薬品用賦形剤が、当業者に公知である。それらは、液状溶媒または共溶媒などの１種または複数の添加物；マンニトール、トレハロース、スクロース、ソルビトール、フルクトース、マルトース、ラクトースまたはデキストランなどの糖または糖アルコール；ＴＷＥＥＮ（登録商標）２０、６０または８０（ポリソルベート２０、６０または８０）などの界面活性剤；緩衝剤；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、第三級アンモニウム塩およびクロルヘキシジンジアセテートなどの保存剤；ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）などの担体；アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウムおよびメチオニンなどの酸化防止剤；ＥＤＴＡまたはクエン酸などのキレート剤；または水溶性ポリエステルなどの生分解性ポリマー；凍結保護剤（cryoprotectant）；凍結乾燥保護剤；増量剤；および安定化剤を含む。

【０２２８】

Remington：「The Science and Practice of Pharmacy」第２０版、Alfonso R. Gennaro、編、Lippincott Williams & Wilkins（２０００年）において記載されているものなどの、他の薬学的に許容される担体、賦形剤または安定剤もまた、本明細書に記載されているタンパク質製剤に含まれ得るが、但し、それらは、製剤の所望の特徴に悪影響を及ぼさないことを条件とする。

【０２２９】

本明細書に記載されている粘度低下剤は、１種または複数の他のタイプの粘度低下剤、例えば、Arsia Therapeuticsにより「LIQUID PROTEIN FORMULATIONS CONTAINING ORGANOPHOSPHATES」と題して共同出願されているＰＣＴ出願において記載されている、有機

ホスフェート；Arsia Therapeuticsにより「LIQUID PROTEIN FORMULATIONS CONTAINING WATER SOLUBLE ORGANIC DYES」と題して共同出願されているＰＣＴ出願において記載されている、水溶性有機色素；Arsia Therapeuticsにより「LIQUID PROTEIN FORMULATIONS CONTAINING VISCOSITY-LOWERING AGENTS」と題して共同出願されているＰＣＴ出願において記載されている、疎水性化合物、多数のＧＲＡＳ（安全なものと一般に見なされている、米国食品医薬品局の化合物リスト）、および注射可能な不活性成分、およびＦＤＡにより承認された治療薬などの、通常、かさ高い極性有機化合物と組み合わせることができる。

【０２３０】

ＩＩＩ．作製方法

【０２３１】

製剤化される、ｍＡｂなどのタンパク質は、当技術分野で周知の、タンパク質をコードする１種または複数の核酸配列を含有するベクターを用いて、形質転換またはトランスフェクトした細胞を培養することによる、または合成技法（組換え技法およびペプチド合成、またはこれらの技法の組合せなど）によるなどの、任意の公知の技法によって産生することができ、またはタンパク質の内因性供給源から単離することができる。

【０２３２】

製剤化されるタンパク質の精製は、例えば、エタノールまたは硫酸アンモニウムによる沈殿、逆相ＨＰＬＣ、シリカまたは陽イオン交換樹脂（例えば、ＤＥＡＥ－セルロース）のクロマトグラフィー、透析、クロマトフォーカシング、夾雑物を除去するためのプロテインＡ　ＳＥＰＨＡＲＯＳＥ（登録商標）カラム（例えば、ＳＥＰＨＡＤＥＸ（登録商標）Ｇ－７５）を使用するゲルろ過、エピトープタグ付き形態に結合させるための金属キレート形成カラム、および限外ろ過／ダイアフィルトレーション（非限定例には、遠心ろ過およびタンジェンシャルフローろ過（ＴＦＦ）が含まれる）などの、当技術分野で公知の任意の適切な技法により行うことができる。

【０２３３】

０．０１０Ｍ～１．０Ｍ、好ましくは０．０５０Ｍ～０．５０Ｍ、最も好ましくは０．１０Ｍ～０．３０Ｍなどの、粘度を低下させる濃度でイオン性液体が含まれると、薬学的に活性なｍＡｂの溶液を、タンジェンシャルフローろ過、遠心濃縮および透析を含むがこれらに限定されない、当業者に公知の一般的な方法を使用して精製および／またはより高い濃度のｍＡｂに濃縮することが可能になる。

【０２３４】

一部の実施形態では、低粘度の濃縮タンパク質製剤の調製および製造において、タンパク質の凍結乾燥製剤が提供および／または使用される。一部の実施形態では、粉末形態の凍結乾燥前のタンパク質は、水溶液中に溶解することによって再構成される。この実施形態では、本液状製剤は、バイアルまたは混合プレフィルドシリンジ（pre-filled mixing syringe）などの特定の投与量単位の容器に充填され、任意選択で、凍結乾燥保護剤、保存剤、酸化防止剤および他の通常の薬学的に許容される賦形剤と一緒に凍結乾燥され、次に、使用する直前まで、無菌保管条件下で保管され、使用する時点で、規定体積の希釈剤を用いて再構成され、この液体は所望の濃度および粘度にされる。

【０２３５】

本明細書に記載されている製剤は、当業者に公知の、任意の適切な方法により保管されてもよい。保管するためのタンパク質製剤を調製する方法の非限定例には、液状タンパク質製剤の凍結法、凍結乾燥法および噴霧乾燥法が含まれる。一部の場合、本凍結乾燥製剤は、約－８０℃において、または液体窒素中などの零度以下の温度で保管するために凍結される。一部の場合、凍結乾燥した製剤または水性製剤は、２～８℃で保管される。

【０２３６】

注射前に、凍結乾燥製剤を再構成するために有用な希釈剤の非限定例には、滅菌水、注射用静菌水（ＢＷＦＩ）、ｐＨ緩衝溶液（例えば、リン酸緩衝食塩水）、滅菌食塩液、リンゲル液、デキストロース溶液、または塩および／もしくは緩衝剤の水溶液が含まれる。

一部の場合、本製剤は、噴霧乾燥されて、次に保管される。

【０２３７】

ＩＶ．それを必要とする個体への投与

【０２３８】

以下に限定されないが、再構成された製剤を含むタンパク質製剤は、それを必要とするヒトに、１８～３２ゲージの針（任意選択で、薄壁針）を使用し、約５ｍＬ未満、約３ｍＬ未満、好ましくは約２ｍＬ未満、より好ましくは約１ｍＬ未満の体積で、筋肉内注射、腹腔内（すなわち、体腔内）注射、脳脊髄内注射または皮下注射により投与される。

【０２３９】

ｍＡｂなどのタンパク質の適切な投与量（「治療有効量」）は、処置される状態、疾患または状態の重症度および経過（タンパク質が、予防または治療目的のどちらかで投与されるかに関わらない）、以前の治療法、患者の病歴およびタンパク質に対する応答、使用されるタンパク質のタイプ、および担当医の判断に依存する。タンパク質は、単独処置として、または別の薬物もしくは治療法と組み合わせ、単回注射で１度にもしくは複数回注射で、または一連の処置にわたって、好適に投与される。

【０２４０】

注射が注射部位において刺激の有意な徴候を引き起こさないよう、投与製剤は設計され、例えば、この場合、一次刺激インデックスは、ドレイズ評点システムを使用して評価した場合、３未満である。代替的な実施形態では、注射は、等体積の生理食塩水の注射と比較した場合、肉眼的に類似のレベルの刺激を引き起こす。別の実施形態では、タンパク質の生体利用能は、同じ様式で投与される、粘度低下イオン性液体（複数可）を含まないがそれ以外は同じ製剤と比べた場合、より高い。別の実施形態では、本製剤は、静脈内注入によりほぼ同じ用量で投与されたタンパク質と、少なくとも、ほぼ同程度に薬学的に有効である。

【０２４１】

好ましい実施形態では、本製剤が注射されて、高いレベルの治療用タンパク質が生じる。例えば、ＡＵＣ値は、同じ様式で投与された、粘度低下イオン性液体（複数可）を含まないがそれ以外は同じ製剤について算出されたＡＵＣ値よりも、少なくとも１０％、好ましくは少なくとも２０％高くなり得る。

【０２４２】

粘度低下剤は、生体利用能にも影響を及ぼし得る。例えば、タンパク質の生体利用率は、同じ様式で投与された、粘度低下イオン性液体を含まないがそれ以外は同じ製剤の生体利用率よりも、少なくとも１．１倍、好ましくは少なくとも１．２倍になり得る。

【０２４３】

粘度低下剤は、薬物動態にも影響を及ぼし得る。例えば、ＳＣ注射またはＩＭ注射後のC_{MAX}は、ほぼ等量で静脈内投与された、薬学的に有効な用量のC_{MAX}よりも、少なくとも１０％、好ましくは少なくとも２０％小さい。

【０２４４】

一部の実施形態では、本タンパク質は、粘度低下イオン性液体（複数可）を含まないが、それ以外は同じ製剤よりも、高い投与量および少ない頻度で投与される。

【０２４５】

より低い粘度の製剤は、それほど射出力を必要としない。例えば、射出力は、同じ様式で投与された、粘度低下イオン性液体を含まないがそれ以外は同じ製剤の場合の射出力よりも、少なくとも１０％、好ましくは少なくとも２０％低い。一実施形態では、注射は２７ゲージの針を用いて投与され、この射出力は、３０Ｎ未満である。製剤は、大部分の場合、非常に小さなゲージの針、例えば、ゲージ２７～３１の間、通常、ゲージ２７、２９または３１を使用して投与することができる。

【０２４６】

本粘度低下イオン性液体を使用して、皮下注射または筋肉内注射用の液状医薬製剤を作製するための、再構成に適した、投与量単位製剤を調製することができる。この投与量単

位は、１種または複数のタンパク質の乾燥粉末、１種または複数の粘度低下イオン性液体、および他の賦形剤を含有することができる。このタンパク質は、薬学的に許容される溶媒中で再構成された後、得られた製剤が、１ｍＬあたり、約１００ｍｇ～約２，０００ｍｇ（ｍｇ／ｍＬ）のタンパク質濃度を有するよう、投与量単位中に存在している。こうした再構成された製剤は、２５℃において、約１ｃＰ～約５０ｃＰの絶対粘度を有することができる。

【０２４７】

低粘度製剤は溶液としてまたは投与量単位の形態で提供することができ、投与量単位の形態の場合、タンパク質は、１つのバイアル中で粘度低下剤および他の賦形剤と一緒にしてまたは一緒にしないで凍結乾燥され、粘度低下剤および他の賦形剤を含むまたは含まない溶媒が第２のバイアルで提供される。この実施形態では、溶媒は、均一な混合および溶解を確実にするため、注射の直前またはその時に、タンパク質に加えられる。

【０２４８】

粘度低下イオン性液体（複数可）は、皮下、筋肉内または他のタイプの注射により投与した場合、毒性の有意な徴候および／または毒性の非可逆的な徴候を引き起こさない濃度で、製剤中に存在する。本明細書で使用する場合、「毒性の有意な徴候」には、中枢神経系に対する損傷、不妊、不整脈、心筋症、心筋梗塞および心不全またはうっ血性心不全、腎不全、肝不全、呼吸困難および死亡などの深刻な心毒性の徴候を伴って起こるものなどの、中毒、嗜眠、行動修飾が含まれる。

【０２４９】

好ましい実施形態では、本製剤は、毎日２回、毎日１回、毎週２回、毎週１回、または毎月１回以下、投与した場合、有意な刺激を引き起こさない。本タンパク質製剤は、ドレイズ評点システムを使用して評価した場合、３未満、２未満または１未満の一次刺激インデックスにより測定される通り、注射部位における刺激の有意な徴候を引き起こさない投与を行うことができる。本明細書で使用する場合、「刺激の有意な徴候」には、１０ｃｍより大きい、５ｃｍより大きい、または２．５ｃｍより大きい直径を有する注射の部位において、紅斑、赤みおよび／または腫れ、注射部位における壊死、注射部位における剥脱性皮膚炎、ならびに日常活動の妨げとなるおよび／または医療的注意もしくは入院を必要とする深刻な疼痛が含まれる。一部の実施形態では、タンパク質製剤の注射は、等体積の生理食塩水の注射と比較した場合、肉眼的に類似のレベルの刺激を引き起こす。

【０２５０】

本タンパク質製剤は、皮下注射または筋肉内注射により投与された場合、粘度低下イオン性液体（複数可）を含まないが他は同じタンパク質製剤と比べて、生体利用能の増加を示し得る。「生体利用能」とは、ｍＡｂなどの生物活性種が、循環または作用部位に達する程度および速度を指す。ＳＣ注射またはＩＭ注射の場合、全体的な生体利用能は、粘度低下イオン性液体（複数可）を含まないが、他は同じ製剤と比べて増加し得る。「生体利用率」とは、静脈内投与された用量に関して決定される、循環に入る生物活性種の投与された用量の割合を指す。生体利用能を測定する方法の１つは、時間の関数として血漿中濃度をプロットしたものにおける、「曲線下面積」（ＡＵＣ）を比較することによる。ＡＵＣは、例えば、線形台形公式を使用して、算出することができる。「AUC_{∞}」とは、本明細書で使用する場合、時間０から血漿中濃度がベースラインレベルに戻る時間までの血漿中濃度曲線下面積を指す。「AUC_{0-t}」とは、本明細書で使用する場合、時間０から時間ｔ後、例えば、ベースラインに到達する時間までの、血漿中濃度曲線下面積を指す。時間は、通常、日数で測定されるが、文脈によって明らかな通り、時間もやはり使用することができる。例えば、ＡＵＣは、同じ様式で投与した、粘度低下イオン性液体（複数可）を含まないがそれ以外は同じ製剤と比べると、１０％、２０％、３０％、４０％または５０％超大きくなり得る。

【０２５１】

本明細書で使用する場合、「t_{max}」とは、投与後、血漿中濃度が最大値に到達する時間を指す。

【０２５２】
本明細書で使用する場合、「C_{max}」とは、用量を投与した後、およびその後の用量を投与する前の、最大血漿中濃度を指す。
【０２５３】
本明細書で使用する場合、「C_{min}」または「C_{trough}」とは、用量を投与した後、およびその後の用量を投与する前の、最少血漿中濃度を指す。
【０２５４】
ＳＣ注射またはＩＭ注射後のC_{max}は、静脈内投与された用量のC_{max}よりも、例えば、少なくとも１０％、より好ましくは少なくとも２０％小さくなり得る。このC_{max}の低下は、毒性の低下をもたらし得る。
【０２５５】
薬物動態パラメータおよび薬力学パラメータは、種全体で、当業者に公知の手法を使用して概算され得る。抗体治療薬の薬物動態および薬力学は、特異的抗体に基づいて、かなり異なり得る。承認されたマウスのｍＡｂは、ヒトにおいて約１日の半減期を有することが示された一方、ヒトｍＡｂは、通常、約２５日の半減期を有する（Waldmannら、Int. Immunol.、２００１年、１３巻：１５５１～１５５９頁）。抗体治療薬の薬物動態および薬力学は、投与経路に基づいて、かなり異なり得る。ＩｇＧのＩＭ注射またはＳＣ注射の後、最大血漿中濃度に到達する時間は、通常、２～８日間の範囲であるが、より短いまたはより長い時間になることもある（Wangら、Clin. Pharm. Ther.、２００８年、８４巻（５号）：５４８～５５８頁）。抗体治療薬の薬物動態および薬力学は、製剤に基づいて、かなり異なり得る。
【０２５６】
本低粘度タンパク質製剤により、粘度低下イオン性液体（複数可）を含まないそうしたタンパク質製剤と比べて、投与の適応性の増加、および投与頻度の低減が可能になる。一部の実施形態では、注射１回あたりに投与される投与量を複数倍に増加することにより、投与頻度は、例えば、２週間毎に１回から６週間毎に１回に低減することができる。以下に限定されないが、再構成された製剤を含むタンパク質製剤は、加熱されたおよび／または自己混合式シリンジまたはオートインジェクターを使用して、投与することができる。本タンパク質製剤は、シリンジに充填する前に、個別の加温ユニット中で予め加熱することもできる。
【０２５７】
ｉ．　加熱シリンジ
【０２５８】
加熱シリンジ（heated　syringe）は、シリンジウォーマーを使用して、予め加熱されている標準シリンジとすることができる。このシリンジウォーマーは、その各々がタンパク質製剤を含有するシリンジを受け入れることができる１つまたは複数の開口部、および使用前にシリンジを特定の（通常、周囲温度超）温度で加温および維持するための手段を一般に有している。これを、本明細書では、事前加熱シリンジ（pre-heated　syringe）と呼ぶ。適切な加熱シリンジウォーマーには、Ｖｉｓｔａ　Ｄｅｎｔａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ　ａｎｄ　Ｉｎｔｅｒ－Ｍｅｄから入手可能なものが含まれる。ウォーマーは、様々なサイズのシリンジを収容すること、および、通常、１℃以内で、最大約１３０℃までの任意の温度まで加熱することが可能である。一部の実施形態では、シリンジは、所望の温度に維持されている水浴器（water　bather）などの加熱浴中で予め加熱される。
【０２５９】
加熱シリンジは、自己加熱式シリンジとすることができ、すなわち、特定の温度において、シリンジ内部の液状製剤を加熱および維持することができる。自己加熱式シリンジはまた、それに加熱用デバイスが取り付けられている、標準的な医療用シリンジとすることもできる。シリンジに取り付けることが可能な適切な加熱用デバイスには、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ、MOのＷａｔｌｏｗ　Ｅｌｅｃｔｒｉｃ　Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ　Ｃｏ．から入手可能なシリンジ－ヒーターまたはシリンジヒーターテープ、およびＨａｍｄｅｎ、

ＣＴのＷａｒｎｅｒ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓから入手可能な、ＳＷ－６１モデルのシリンジウォーマーなどの、シリンジヒーターブロック、ステージヒーターおよびインラインかん流式ヒーターが含まれる。ヒーターは、セントラルコントローラー、例えば、Ｗａｒｎｅｒ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓから入手可能な、ＴＣ－３２４ＢまたはＴＣ－３４４Ｂモデルのヒーターコントローラーにより制御することができる。

【０２６０】

加熱シリンジは、指定温度、または指定温度の１℃以内、２℃以内もしくは５℃以内に、液状タンパク質製剤を維持する。加熱シリンジは、タンパク質製剤が、その温度において十分に安定である限り、タンパク質製剤を室温から、最大約８０℃まで、最大約６０℃まで、最大約５０℃まで、または最大約４５℃までの任意の温度に維持することができる。加熱シリンジは、タンパク質製剤を、２０℃～６０℃の間、２１℃～４５℃の間、２２℃～４０℃の間、２５℃～４０℃の間、または２５℃～３７℃の間の温度に維持することができる。注射の間、タンパク質製剤を高温で維持することによって、この液状製剤の粘度が低下し、製剤中のタンパク質の溶解度が増加するか、またはそれらの両方となる。

【０２６１】

ｉｉ．自己混合式シリンジ

【０２６２】

シリンジは、自己混合式とすることができるか、またはミキサーを取り付けることができる。ミキサーは、静的ミキサーまたは動的ミキサーとすることができる。静的ミキサーの例には、米国特許第５，８１９，９８８号、同第６，０６５，６４５号、同第６，３９４，３１４号、同第６，５６４，９７２号および同第６，６９８，６２２号に開示されているものが含まれる。一部の動的ミキサーの例には、米国特許第６，４４３，６１２号および同第６，４５７，６０９号、ならびに米国特許出願公開番号ＵＳ２００２／０１９００８２号に開示されているものが含まれ得る。シリンジは、液状タンパク質製剤の構成成分を混合するための複数のバレル（barrel）を含むことができる。米国特許第５，８１９，９９８号には、２種の構成成分である粘性物質を混合するための２つのバレルおよび混合用チップを有するシリンジを記載している。

【０２６３】

ｉｉｉ．オートインジェクターおよびタンパク質製剤のプレフィルドシリンジ

【０２６４】

本液状タンパク質製剤は、プレフィルドシリンジのオートインジェクターまたは無針注射デバイスを使用して投与することができる。オートインジェクターは、交換可能なプレフィルドカートリッジを保持するための、携帯型の、多くの場合、ペン様のカートリッジホルダー、およびプレフィルドカートリッジから投与量の液状薬物を皮下または筋肉内に注射するための、バネに基づくまたは類似のメカニズムを含む。オートインジェクターは、通常、自己投与、または訓練を受けていない職員により投与するよう設計されている。オートインジェクターは、プレフィルドカートリッジから単回投与量または複数回投与量のいずれかを投薬するために利用可能である。オートインジェクターは、とりわけ、注射の深さ、注射速度などを含めた、様々な使用者の設定にすることが可能である。他の注射システムには、米国特許第８，５００，６８１号に記載されているものが含まれ得る。

【０２６５】

凍結乾燥したタンパク質製剤は、プレフィルドシリンジまたは単位用量シリンジ中で提供することができる。米国特許第３，６８２，１７４号、同第４，１７１，６９８号および同第５，５６９，１９３号は、注射直前に混合することができる、乾燥製剤および液体を事前に充填することができる、２つのチャンバを含有する、滅菌シリンジを記載している。米国特許第５，７７９，６６８号は、医薬組成物の凍結乾燥、再構成および投与のためのシリンジシステムを記載している。一部の実施形態では、本タンパク質製剤は、投与前にシリンジ中で再構成されて、単回の皮下注射または筋肉内注射として投与される、プレフィルドシリンジまたは単位用量シリンジ中の、凍結乾燥形態で供給される。単位用量の凍結乾燥した薬物を送達するためのオートインジェクターは、ＷＯ２０１２／０１０，

８３２に記載されている。Ｓａｆｅ　Ｃｌｉｃｋ　Ｌｙｏ（商標）（Ｆｕｔｕｒｅ　Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｌｔｄ．、Ｏｘｆｏｒｄ、英国）により上市されている）などのオートインジェクターが、単位用量のタンパク質製剤を投与するために使用することができ、この場合、この製剤は、凍結乾燥形態で保管され、投与直前に再構成される。一部の実施形態では、本タンパク質製剤は、凍結乾燥した薬物用の単位用量カートリッジ中で提供される（時として、Ｖｅｔｔｅｒカートリッジと呼ばれる）。適切なカートリッジの例には、米国特許第５，３３４，１６２号および同第５，４５４，７８６号に記載されているものが含まれ得る。

【０２６６】

Ｖ．精製および濃縮方法

【０２６７】

本粘度低下イオン性液体はまた、タンパク質の精製および濃縮を支援するために使用することもできる。タンパク質溶液の粘度を低下させる有効量の本粘度低下イオン性液体（複数可）および賦形剤を、タンパクに加える。例えば、本粘度低下剤は、約０．０１Ｍ～約１．０Ｍの間、好ましくは約０．０１Ｍ～約０．５０Ｍの間、および最も好ましくは約０．０１Ｍ～約０．２５Ｍの間の濃度まで加えられる。

【０２６８】

次に、タンパク質を含有する粘度低下イオン性液体溶液は、限外ろ過／ダイアフィルトレーション、タンジェンシャルフローろ過、遠心濃縮、および透析からなる群から選択される方法を使用して、精製または濃縮される。

【実施例】

【０２６９】

上記は、以下の非限定実施例によって、さらに理解される。

【０２７０】

十分に混合したｍＡｂ水溶液の粘度はすべて、２５℃で５分間の平衡後（特に示されていない限り）、ｍＶＲＯＣマイクロ流体粘度計（ＲｈｅｏＳｅｎｓｅ）またはＤＶ２Ｔ円錐平板粘度計（Ｂｒｏｏｋｆｉｅｌｄ；「Ｃ＆Ｐ」）のいずれかを使用して測定した。ｍＶＲＯＣ粘度計は、チップ「Ａ」または「Ｂ」を備えており、これらのチップはそれぞれ、５０ミクロンのチェネルを有して製造されている。通常、０．１０ｍＬのタンパク質溶液を、上記のチップに取り付けられている気密microlab instrumentシリンジ（Ｈａｍｉｌｔｏｎ；１００μＬ）に戻し充填し（back-loaded）、複数の流速、すなわち各チップの最大圧力の約２０％、４０％および６０％で測定した。例えば、約５０ｃＰの試料は、粘度が安定化するまで（通常、少なくとも３０秒後）、約１０，２０および３０μＬ／分（チップ「Ａ」では、それぞれ、約１８０、３５０および５３０s^{-1}）で測定することになると思われる。次に、平均絶対粘度および標準偏差を、少なくともこれら３つの測定値から算出した。Ｃ＆Ｐ粘度計に、ＣＰＥ４０またはＣＰＥ５２のスピンドル（それぞれ、０．８°および３．０°の円錐角）を装着し、０．５０ｍＬの試料を、２～４００s^{-1}の間の複数のせん断速度で測定した。具体的には、試料は、少なくとも１０％のトルクを与えるせん断速度で開始して、機器のトルクが１００％に到達するまで継続し、それぞれ、２２．５８、２４．３８、２６．２５、２８．１３、３０、３１．８８、４５、６７．５、９０、１１２．５、１３５、１５７．５、１８０、２０２．５、２４７、２７０、２９２．５、３１５、３３７．５、３６０、３８２、４００s^{-1}で、３０秒間、測定した。次に、外挿したゼロせん断粘度を、ＤＶ２Ｔ円錐平板粘度計で測定した試料に関して、動的粘度対せん断速度のプロットから決定した。報告されている外挿したゼロせん断粘度は、少なくとも３つの測定値の平均および標準偏差である。

【０２７１】

（実施例１）

イオン性液体は、バイオシミラーＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）の濃縮水溶液の粘度を低下させる。

【０２７２】

材料および方法

医薬品用賦形剤（ポリソルベート２０、リン酸およびクエン酸緩衝液、マンニトールおよびＮａＣｌ）を含有する、商業的に得たバイオシミラーＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）を精製した。まず、ＤＥＴＥＲＧＥＮＴ－ＯＵＴ（登録商標）ＴＷＥＥＮメディカラム（Ｇ－Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して、ポリソルベート２０を除去した。次に、得られた溶液を、２０ｍＭのリン酸ナトリウム緩衝液（ＰＢ）または２０ｍＭの粘度低下性イオン性液体溶液に十分に緩衝液交換し、Ｊｕｍｂｏｓｅｐ遠心濃縮器（Ｐａｌｌ　Ｃｏｒｐ．）で、１０ｍＬ未満の最終体積まで濃縮した。４－エチル－４－メチルモルホリニウムメチルカーボネート（ＥＭＭＣ）を含有する試料の場合、タンパク質は、２ｍＭのＰＢ（ｐＨ７．０）に完全に緩衝液交換した。２０ｍＭのＰＢ（ＰＢ対照試料）または２０ｍＭの粘度低下性イオン性液体に緩衝液交換した試料の場合、採集したタンパク質溶液を冷凍乾燥した。タンパク質および緩衝塩または粘度低下性イオン性液体剤を含有する、乾燥タンパク質ケーキを、約０．１０～１．３０ｍＬの最終体積まで再構成した。これらの試料を、適宜、ＰＢの最終濃度を０．２５Ｍに、および以下の表に示されている粘度低下性イオン性液体の最終濃度にするのに十分な、追加のＰＢ（ｐＨ７．０）または粘度低下性イオン性液体（ｐＨ７．０）を使用して再構成した。２ｍＭのＰＢに緩衝液交換した試料を、まずアリコートに分けた。次に、適量の粘度低下性イオン性液体の溶液（ｐＨ７．０）を、それぞれのアリコートに加え、それにより水による再構成の際の最終賦形剤の濃度を０．１～０．５Ｍにした。次に、タンパク質溶液を冷凍乾燥した。タンパク質および粘度低下性イオン性液体（および、無視できる量の緩衝塩）を含有する乾燥タンパク質ケーキを再構成して、最終体積約０．１ｍＬおよび以下の表に示されている粘度低下性イオン性液体の濃度にした。溶液中のｍＡｂの最終濃度は、実験的に決定した吸光係数１．７Ｌ／ｇ・ｃｍを使用して、２８０ｎｍにおける吸光度により決定し、報告されている粘度は、ＲｈｅｏＳｅｎｓｅ　ｍＶＲＯＣマイクロ流体粘度計で測定した。

【０２７３】

結果

【０２７４】

表１におけるデータは、バイオシミラーＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）の水溶液の粘度は、０．２０～０．５０Ｍの粘度低下性イオン性液体の存在下では、最大６．５倍（リン酸緩衝化試料との比較）、低下させ得ることを実証している。粘度低下性イオン性液体の非存在下における２００ｃＰを超える粘度は、０．２０Ｍ～０．５０Ｍの粘度低下性イオン性液体を添加することにより、５０ｃＰ未満に低下した。この実施例では、粘度低下の大きさは、一部の場合、粘度低下性イオン性液体の濃度に依存することが分かる。粘度低下性イオン性液体の濃度が増加するにつれて、粘度低下が高まる（すなわち、粘度が低下する）。

【０２７５】

【表１】

表 1. 25℃および pH7 における、様々な濃度のイオン性液体(「IL」)の存在下での、バイオシミラーAVASTIN(登録商標)の水溶液の粘度

イオン性液体*	[IL] (M)	[タンパク質] (mg/mL)	粘度(cP)
PB	0.25	215	213 ± 10
PB	0.25	235	398 ± 4
BIM	0.2	215	61.8 ± 0.3
BIM	0.4	215	47.3 ± 2.3
BIM	0.5	215	41.9 ± 0.8
BIM	0.5	226	64.3 ± 3.7
BMI Mes	0.4	214	36.3 ± 0.2
BMI Mes	0.5	221	46.5 ± 1.7
BMI Mes	0.4	229	69.2 ± 5.2
BMI Mes	0.5	230	82.0 ± 3.0
BMP クロリド	0.5	213	42.0 ± 1.2
BMP クロリド	0.4	227	63.0 ± 8.4
BMP クロリド	0.5	230	60.8 ± 0.1
EMMC	0.4	217	38.7 ± 0.3

*PB=リン酸緩衝液;BIM= 4-(3-ブチル-1-イミダゾリオ)-1-ブタンスルホネート;BMI Mes= 1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムメタンスルホネート; BMP クロリド=1-ブチル-1-メチルピロリジニウム;EMMC=4-エチル-4-メチルモルホリニウムメチルカーボネート

【０２７６】

（実施例２）

イオン性液体は、バイオシミラーＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）の濃縮水溶液の粘度を低下させる。

【０２７７】

材料および方法

【０２７８】

医薬品用賦形剤（クエン酸緩衝液、ＮａＣｌおよびＴｗｅｅｎ８０）を含有する、商業的に得たバイオシミラーＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）を、上の実施例１に記載されている

通り、精製、緩衝液交換、濃縮、乾燥、再構成、および分析（１．７Ｌ／ｇ・ｃｍの吸光係数を使用）した。粘度は、チップ「Ａ」または「Ｂ」を備えたＲｈｅｏＳｅｎｓｅ ｍＶＲＯＣマイクロ流体粘度計を使用して測定した。

【０２７９】

結果

【０２８０】

表２におけるデータは、バイオシミラーＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）の水溶液の粘度は、０．４０～０．５０Ｍの粘度低下性イオン性液体の存在下では、ＰＢ試料に比べて、最大８．５倍、低下し得ることを実証している。

【０２８１】

【表２】

表 2. 25℃および pH7 における、様々な濃度のイオン性液体 BIM の存在下での、バイオシミラーRITUXAN(登録商標)の水溶液の粘度(cP)

[タンパク質] (mg/mL)	PB 0.25 M	0.40 M BIM	0.50 M BIM
213 ± 4	636 ± 32	75.4 ± 1.0	83.9 ± 0.8
203 ± 4	251 ± 1	65.4 ± 0.4	n.d.
191 ± 2	n.d.	43.9 ± 1.6	n.d.

PB=リン酸緩衝液;BIM= 4-(3-ブチル-1-イミダゾリオ)-1-ブタンスルホネート;

n.d.=未測定

【０２８２】

（実施例３）

イオン性液体は、ＴＹＳＡＢＲＩ（登録商標）の濃縮水溶液の粘度を低下させる。

【０２８３】

材料および方法

【０２８４】

医薬品用賦形剤（リン酸ナトリウム緩衝液、ＮａＣｌ、ポリソルベート８０）を含有する、商業的に得たＴＹＳＡＢＲＩ（登録商標）を、上の実施例１に記載されている通り、緩衝液交換、濃縮、乾燥、再構成、および分析（１．５Ｌ／ｇ・ｃｍの吸光係数を使用）した。粘度は、チップ「Ａ」または「Ｂ」を備えたＲｈｅｏＳｅｎｓｅ ｍＶＲＯＣマイクロ流体粘度計を使用して測定した。

【０２８５】

結果

【０２８６】

表３におけるデータは、ＴＹＳＡＢＲＩ（登録商標）の水溶液の粘度は、０．１０ＭのＥＭＭＣの存在下では、最大７倍、低下し得ることを実証している。

【０２８７】

【表３】

表 3. 25℃および pH7 における、様々な賦形剤の存在下での、TYSABRI(登録商標)の水溶液の粘度(cP)

イオン性液体	[IL] (M)	[タンパク質] (mg/mL)	粘度 (cP)
PB	0.25	237	182 ± 6
Arg HCl	0.25	228	37 ± 0.1
BIM	0.4	234	43.6 ± 1.1
BMI Mes	0.4	232	35.2 ± 5.0
BMP クロリド	0.4	249	42.7 ± 1.9
EMMC	0.1	232	24.7 ± 0.3

PB=リン酸緩衝液;Arg-HCl=アルギニン-HCl;BIM= 4-(3-ブチル-1-イミダゾリオ)-1-ブタンスルホネート;BMI Mes= 1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムメタンスルホネート; BMP クロリド=1-ブチル-1-メチルピロリジニウム Cl;EMMC=4-エチル-4-メチルモルホリニウムメチルカーボネート

【０２８８】

（実施例４）

４－（３－ブチル－１－イミダゾリオ）－１－ブタンスルホネートにより、濃縮ＲＥＭＩＣＡＤＥ（登録商標）およびＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）溶液の粘度が低下する。

【０２８９】

材料および方法

【０２９０】

医薬品用賦形剤（スクロース、ポリソルベート８０、リン酸ナトリウム緩衝液）を含有する、商業的に得たＲＥＭＩＣＡＤＥ（登録商標）を、処方情報シートにおける指示に従い調製した。医薬品用賦形剤を含有する、商業的に得たＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）を、処方情報シートにおける指示に従い調製した。続いて、上の実施例１に記載されている通り、この水性タンパク質製剤を精製、緩衝液交換、濃縮、乾燥、再構成、および分析（ＲＥＭＩＣＡＤＥ（登録商標）の場合、１．４Ｌ／ｇ・ｃｍ、およびＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）の場合、１．２５Ｌ／ｇ・ｃｍの吸光係数を使用）した。タンパク質は、リン酸緩衝液により、または０．５０Ｍの４－（３－ブチル－１－イミダゾリオ）－１－ブタンスルホネート（ＢＩＭ）のいずれかを用いて製剤化した。粘度は、チップ「Ａ」または「Ｂ」を備えたＲｈｅｏＳｅｎｓｅ　ｍＶＲＯＣマイクロ流体粘度計を使用して測定した

。
【０２９１】
結果
【０２９２】
表４における結果は、ＢＩＭが、試験したｍＡｂの濃縮水溶液の両方の粘度を低下させるのに有効であることを実証している。ここで試験したタンパク質では、０．５０ＭのＢＩＭによる粘度低下は、最大２２倍である。
【０２９３】
【表４】

表 4. 25℃および pH7 における、BIM を含むおよび含まない、REMICADE(登録商標)およびVECTIBIX(登録商標)の水溶液の粘度(cP)

タンパク質	[タンパク質] (mg/mL)	賦形剤	
		0.25 M PB	0.50 M BIM
		粘度 (cP)	
REMICADE (登録商標)	222 ± 6	1557 ± 22	71.2 ± 2.9
VECTIBIX (登録商標)	291 ± 3	328 ± 12	170 ± 2
	233 ± 4	38.7 ± 1.8	51.1 ± 3.7

【０２９４】
（実施例５）
イオン性液体は、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）の濃縮水溶液の粘度を低下させる。
【０２９５】
材料および方法
【０２９６】
医薬品用賦形剤（ヒスチジン緩衝液、トレハロース、ポリソルベート２０）を含有する、商業的に得たＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）を、処方情報シートにおける指示に従い調製した。上の実施例１に記載されている通り、この水性タンパク質製剤を、緩衝液交換、濃縮、乾燥、再構成、および分析（１．５Ｌ／ｇ・ｃｍの吸光係数を使用）した。このタンパク質は、リン酸緩衝液、または以下に列挙されている表中の濃度の様々な粘度低下性イオン性液体のいずれかを用いて製剤化した。粘度は、チップ「Ａ」または「Ｂ」を備えたＲｈｅｏＳｅｎｓｅ　ｍＶＲＯＣマイクロ流体粘度計を使用して測定した。
【０２９７】
表５における結果は、粘度低下性イオン性液体が、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）の濃縮水溶液の粘度を低下させるのに有効であることを実証している。ＥＭＭＣは、０．１０Ｍで存在すると、ほとんど３倍、粘度を低下させ得る。
【０２９８】

【表５】

表 5. 25℃および pH7 における、様々な濃度のイオン性液体(IL)の存在下での、HERCEPTIN(登録商標)の水溶液の粘度

粘度低下性イオン性液体*	[IL] (M)	[タンパク質] (mg/mL)	粘度(cP)
PB	0.25	253	172 ± 4
PB	0.25	218	71.6 ± 3.9
BIM	0.40	255	97.9 ± 3.5
BIM	0.40	223	43.8 ± 0.4
BMI Mes	0.40	227	47.8 ± 1.0
BMP クロリド	0.40	244	99.2 ± 2.2
BMP クロリド	0.40	210	55.6 ± 2.0
EMMC	0.10	253	60.2 ± 4.3

PB=リン酸緩衝液;BIM= 4-(3-ブチル-1-イミダゾリオ)-1-ブタンスルホネート;BMI Mes= 1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムメタンスルホネート; BMP クロリド= 1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリド;EMMC=4-エチル-4-メチルモルホリニウムメチルカーボネート

【０２９９】

（実施例６）

バイオシミラーＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）の水溶液についての、粘度低下効果のイオン性液体濃度に対する依存性

【０３００】

医薬品用賦形剤（リン酸緩衝液、塩化ナトリウム、ポリソルベート８０）を含有する、商業的に得たバイオシミラーＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）を、上の実施例１に記載されている通り、緩衝液交換、濃縮、乾燥、再構成、および分析（１．４Ｌ／ｇ・ｃｍの吸光係数を使用）した。このタンパク質は、リン酸緩衝液、または様々な濃度のＢＩＭのいずれかを用いて製剤化した。粘度は、チップ「Ａ」または「Ｂ」を備えたＲｈｅｏＳｅｎｓｅ ｍＶＲＯＣマイクロ流体粘度計を使用して測定した。

【０３０１】

表６における結果は、粘度低下性イオン性液体ＢＩＭは、最大約０．５０Ｍまで用量依存的に、バイオシミラーＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）の濃縮水溶液の粘度を低下させるのに有効であり、この段階で、ＢＩＭの効果は、有効性が徐々に低下することを実証している。このことは、一部の実施形態では、粘度低下性イオン性液体の最適濃度が存在することを実証している。

【０３０２】

【表６】

表 6. 25℃および pH7 における、様々な濃度の BIM の存在下での、バイオシミラー ERBITUX(登録商標)の水溶液の粘度

[BIM]、M	[バイオシミラー ERBITUX(登録商標)]、mg/mL	粘度、cP
0	280	3630
0.3	263	96.8 ± 2.2
0.4	270	86.7 ± 2.1
0.5	257	75.0 ± 0.3
0.75	263	148 ± 2
1.0	279	145 ± 2
1.5	267	347 ± 5

【０３０３】

（実施例７）

粘度低下は、皮下注射した場合に、毒性の徴候を示さない。

【０３０４】

１１週齢のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラット３０匹を、それぞれ５匹のラットからなる６つの群に分けた（３群が生理食塩水の対照群、および３群がＢＩＭ群）。以下のスケジュールに従い、これらのラットに内毒素不含のリン酸緩衝食塩水、または０．２５ＭのＢＩＭのいずれかを０．５ｍＬ、皮下注射した：各条件からの１群に、１日目に１回、注射し、次に、１時間後に犠牲にした；各条件からの１群に、１日目に１回、および２日目に１回、注射し、次に、２番目の注射の２４時間後に、犠牲にした；および、各条件からの１群に、１日目に１回、２日目に１回、および３日目に１回、注射し、次に、３番目の注射の２４時間後に、犠牲にした。

【０３０５】

投与前、投与直後、投与の１時間および４時間後（±１５分）、ならびにその後、毎日、いかなる薬理的毒物学的徴候に関する臨床的観察を記録した。注射部位において、刺激がある場合、投与前、投与直後、投与の１時間後（±１５分）、および犠牲前に、ドレイズ評価得点を使用して得点化した。

【０３０６】

総合的に、生理食塩水およびＢＩＭの注射の観察される結果は、本研究の経過全体を通して、肉眼的に類似していた。刺激がないから浮腫を伴うわずかな刺激が引き起こされたどちらも、様々な時間点において、０～２の得点である。わずかな刺激の始まりは、生理食塩水対照およびＢＩＭの２回目の皮下注射後に発生したようであった。注射部位の顕微鏡による検査により、４日目までにもはや明確ではない、ＢＩＭによる非常にわずかな、臨床的には重要ではない、刺激作用が示唆される。

【０３０７】

上で特段明確に定義しない限り、本明細書において使用されている技術用語および科学

用語はすべて、当業者により一般に理解されているものと同じ意味を有する。当業者は、型通りの実験だけを使用して、本明細書に記載されている本発明の具体的な実施形態に対する、多くの等価物を認めるか、または確認する。こうした等価物は、以下の特許請求の範囲により包含されることが意図されている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　47/20	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/20	
Ａ６１Ｋ　47/26	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	
Ａ６１Ｋ　47/32	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32	
Ａ６１Ｋ　38/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/00	
Ａ６１Ｋ　38/43	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/43	
Ａ６１Ｋ　39/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/00　Ｇ	
Ａ６１Ｋ　47/60	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/60	
Ａ６１Ｋ　39/395	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395　Ｍ	
Ａ６１Ｐ　35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ　43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00　１２１	
Ａ６１Ｐ　25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ　37/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	

(31)優先権主張番号　61/943,197
(32)優先日　平成26年2月21日(2014.2.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　61/946,436
(32)優先日　平成26年2月28日(2014.2.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　61/988,005
(32)優先日　平成26年5月2日(2014.5.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/008,050
(32)優先日　平成26年6月5日(2014.6.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/026,497
(32)優先日　平成26年7月18日(2014.7.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/030,521
(32)優先日　平成26年7月29日(2014.7.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(74)代理人　230113332
弁護士　山本　健策
(72)発明者　アリシャ　ケイ.　ウェイト
アメリカ合衆国　ワシントン　９８０１２,　ミル　クリーク,　エスイー,　２５ティーエイチ　ドライブ　１５５２２
(72)発明者　アリッサ　エム.　ラーソン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９２６２９,　デイナ　ポイント,　パーチ　ドライブ　２５０８６
(72)発明者　ロバート　エス.　ランガー

アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２４５９，　ニュートン，　モントベール　ロード　９８
(72)発明者　アレクサンダー　エム．　クリバノフ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１１０，　ボストン，　イースト　インディア　ロウ　８５，　アパートメント　２３エー
(72)発明者　ケビン　ラブ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２２１５，　ボストン，　コモンウェルス　アベニュー　４０３　ナンバー５アール
(72)発明者　アラン　クレーン
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２４６８，　ワバン，　クイドニック　ロード　２５

Ｆターム(参考)　4C076 AA12 AA30 BB15 BB16 CC01 CC07 CC27 DD05 DD09 DD38
DD60G EE06 EE23 EE49 EE59 FF04 FF12 FF14 FF17 FF68
4C084 AA01 AA02 AA03 BA42 DC01 MA02 MA05 MA17 MA44 MA65
MA66 NA05 NA10 NA20 ZC751
4C085 AA13 AA14 BB11 CC23 DD84 EE01 EE03 EE05 GG03 GG04

【外国語明細書】
2019142985000001.pdf