

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6885875号
(P6885875)

(45) 発行日 令和3年6月16日(2021.6.16)

(24) 登録日 令和3年5月17日(2021.5.17)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 38/17 (2006.01)	A 6 1 K 38/17
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00

請求項の数 11 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-550999 (P2017-550999)	(73) 特許権者	504104899
(86) (22) 出願日	平成27年12月17日 (2015.12.17)		アレス トレーディング ソシエテ アノ ニム
(65) 公表番号	特表2018-501311 (P2018-501311A)		スイス連邦 CH-1170 オーボンヌ ゾーヌ アンデュストリエル ドゥル リエッタ
(43) 公表日	平成30年1月18日 (2018.1.18)	(74) 代理人	100099759
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/080326		弁理士 青木 篤
(87) 国際公開番号	W02016/102328	(74) 代理人	100077517
(87) 国際公開日	平成28年6月30日 (2016.6.30)		弁理士 石田 敬
審査請求日	平成30年12月17日 (2018.12.17)	(74) 代理人	100087871
(31) 優先権主張番号	14199871.6		弁理士 福本 積
(32) 優先日	平成26年12月22日 (2014.12.22)	(74) 代理人	100087413
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 液体医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

20 ~ 約 70 mg / mL のエタネルセプト又はエタネルセプトと90%以上のタンパク質配列同一性を共有するバイオシミラー；

10 ~ 40 mM の緩衝系であって、リン酸緩衝系及び/又はクエン酸緩衝系である、緩衝系；

20 ~ 150 mM の塩化ナトリウム；

3.5 ~ 4.5 wt % のスクロース；及び

リシンとプロリンの組み合わせ；

を含み、ここで、

液体医薬組成物は、pH 6.1 ~ 6.5 の pH を有し；

液体医薬組成物は、アルギニンを含まないか、又は最大で0.1 mM の濃度でアルギニンを含むかのいずれかであり；

液体医薬組成物は、含硫アミノ酸を含まないか、又は最大で0.1 mM の濃度で含硫アミノ酸を含むかのいずれかであり；及び

液体医薬組成物は、含窒素キレート剤を含まないか、又は最大で0.1 mM の濃度で含窒素キレート剤を含むかのいずれかである、

液体医薬組成物。

【請求項2】

前記液体医薬組成物がリシンとプロリンの両方を含み、リシン対プロリンのモル比が、

2 : 1 ~ 1 : 2 である、請求項 1 に記載の液体医薬組成物。

【請求項 3】

プロリンと組み合わせられる、リシンを、10 ~ 40 mM の合計濃度で含む、請求項 1 又は 2 に記載の液体医薬組成物。

【請求項 4】

リン酸緩衝系を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の液体医薬組成物。

【請求項 5】

スクロースと塩化ナトリウムのモル濃度が、方程式 (1) :

$$[\text{安定化剤}]_{\text{mo}_l} * [\text{等張化剤}]_{\text{mo}_l} = A_{\text{mo}_l} * 2^n \quad \text{方程式 (1)}$$

[式中、

[安定化剤]_{mo_l} は、スクロースのモル濃度であり；

[等張化剤]_{mo_l} は、塩化ナトリウムのモル濃度であり；

A_{mo_l} は、ベースラインモル濃度定数であり；そして

n は、任意の正又は負の数であり；

ここで、A_{mo_l} は、2000 ~ 4000 mM² であり；そして

n は、-2 ~ +2 である]

によって関連付けられる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の液体医薬組成物。

【請求項 6】

前記液体医薬組成物が：

- 40 ~ 60 mg / mL のエタネルセプト；
- リン酸緩衝系又はクエン酸緩衝系から選択される、20 ~ 30 mM の緩衝系；
- 40 ~ 120 mM の塩化ナトリウム；
- 3.5 ~ 4.5 wt % のスクロース；及び
- 注射用水、

を含み、

ここで、前記組成物は、pH 6.1 ~ 6.5 の pH を有し；

ここで、前記組成物は、

- 10 ~ 15 mM のリシンと 10 ~ 15 mM のプロリンの組み合わせ、

を含み；及び

ここで、前記組成物は、アルギニンを含まないか、又は最大で 0.1 mM の濃度でアルギニンを含むかのいずれかであり；

ここで、前記組成物は、含硫アミノ酸を含まないか、又は最大で 0.1 mM の濃度で含硫アミノ酸を含むかのいずれかであり；

ここで、前記組成物は、非イオン性界面活性剤を含まないか、又は最大で 0.1 mM の合計濃度で 1 種以上の前記界面活性剤を含むかのいずれかであり；及び

前記組成物は、含窒素キレート剤を含まないか、又は最大で 0.1 mM の濃度で含窒素キレート剤を含むかのいずれかである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の液体医薬組成物。

【請求項 7】

前記液体医薬組成物が：

- 40 ~ 60 mg / mL のエタネルセプト；
- リン酸緩衝系又はクエン酸緩衝系から選択される、20 ~ 30 mM の緩衝系；
- 40 ~ 120 mM の塩化ナトリウム；
- 3.5 ~ 4.5 wt % のスクロース；及び
- 注射用水、

を含み、

ここで、前記組成物は、pH 6.2 ~ 6.4 の pH を有し；及び

ここで、前記組成物は、

- 10 ~ 15 mM のリシンと 10 ~ 15 mM のプロリンの組み合わせ

を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の液体医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

前記液体医薬組成物が：

- 50 mg / mL 又は 25 mg / mL のエタネルセプト；
- 25 mM のリン酸緩衝系；
- 50 mM の塩化ナトリウム；
- 4 wt % のスクロース；
- 12.5 mM のリシン；
- 12.5 mM のプロリン；及び
- 注射用水、

を含み、

10

ここで、当該組成物が 6.3 の pH を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の液体医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の液体医薬組成物を含む、薬物送達デバイス（例えば、充填済みシリンジ、ペン、又は静脈内バッグ）。

【請求項 10】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の液体医薬組成物。

【請求項 11】

関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、斑状乾癬、及び / 又は強直性脊椎炎の治療に使用するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の液体医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規液体タンパク質製剤に関する。特に、本発明は、エタネルセプトの液体医薬組成物、当該組成物の製造方法、当該組成物を含有するキット、当該組成物を含むパッケージ、当該パッケージを製造する方法、及び当該組成物及び / 又はパッケージを使用する処置方法に関する。

【背景技術】

【0002】

関節リウマチ（若年性関節リウマチを含む）、乾癬性関節炎、斑状乾癬、及び強直性脊椎炎などの腫瘍壊死因子 - アルファ（TNF - ）関連自己免疫疾患の処置は、エタネルセプト（ENBREL（登録商標）、Amgen、Wyeth） - CAS 登録番号：185243-69-0；CAS 名：236-467-免疫グロブリン G1（ヒト g1 鎖 Fc フラグメント）との 1-235-腫瘍壊死因子受容体（ヒト）融合タンパク質などの FDA によって承認された薬物の使用で達成された。特に、エタネルセプトは、ヒト免疫グロブリン G1 の Fc 部分に連結されたヒト可溶性 TNF 受容体 p75 を含む組み換え融合タンパク質であって、そしてそれは、その Fc フラグメントのシステイン残基を介して二量化して、免疫グロブリンのような構造物を形成する。その調製及び使用は、WO91/03553、WO9406476、及び US5605690（すべて Immunex）を含めた文献に以前に記載されており、一方、臨床用途は、B. Goffe, J. C. Cather, J. Am. Acad. Dermatol. 49, S105-S111 (2003); S. Nanda, J. M. Bathon, Expert Opin. Pharmacother. 5, 1175-1186 (2004) で概説されている。エタネルセプトの TNF - 抑制特性が、その臨床効果の原因であると考えられる。

30

40

【0003】

初めは、貯蔵安定性の問題から、エタネルセプト（Enbrel（登録商標））は、皮下注射前に、0.9% のベンジルアルコールを含有する提供された注射用滅菌水 1 mL を用いて再構成するための、無菌の、白色の、保存料を含まない凍結乾燥粉末として多重使用バイアル内に入れて、開業医及び / 又は患者に提供された。再構成された溶液は、約 7.4 の pH を有し、透明で無色であった。それぞれのバイアルには、25 mg のエタネルセプト、40 mg のマンニトール、10 mg のスクロース、及び 1.2 mg のトロメタミ

50

ンが含まれていた。

【0004】

しかしながら、開業医やエンドユーザーにとっての再構成の不便さの問題から、皮下注射によるエタネルセプトの投与にそのまま使用できる使い捨ての充填済みシリンジ内に一定期間保存できる、より安定した液体製剤が開発された(WO03/072060 - Immunexを参照のこと)。エタネルセプト(Enbrel(登録商標))の斯かる液体製剤は、50mg/mLのエタネルセプト、1% w/vのスクロース、100mMの塩化ナトリウム、25mMのリン酸ナトリウム、25mMのL-塩酸アルギニンの水溶液を含み、約6.3のpHを有する。WO03/072060で説明されたように、L-アルギニンの存在は、エタネルセプト融合タンパク質の安定性及び保存性、特に凝集を予防するのに不可欠であると考えられた。WO03/072060には、エタネルセプトの抗凝集物質としてのL-アルギニンの有効性を例示するための、サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)、疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)、ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)を含めた、様々な分析が記載されている。

10

【0005】

エタネルセプトの実行可能、且つ、安定した代替液体製剤の分かりにくさが、さまざまな研究者の間で興味を刺激した。例えば、WO2011141926(Intas)などのより最近の公開広報には、とりわけ界面活性剤やキレート剤を含めた賦形剤の複合アレイを用いた代替エタネルセプト液体製剤が記載されている。WO2012165914(LG Life Sciences)には、含硫アミノ酸がエタネルセプトの見込みがある安定化剤であるとみなされた代替エタネルセプト液体製剤が記載されている。WO2013006454(Biogen)には、L-アルギニンが高塩類含有量によって置換される別の代替エタネルセプト液体製剤が記載されている。

20

【0006】

この領域での著しい量の調査活動にもかかわらず、安定し、且つ、実行可能なアルギニン不含製剤は、確かに斯かる製剤の安定性に作用する因子のデリケートな相互作用に起因するが、まだ非常に分かりにくいままである。しかしながら、L-アルギニンは、アナフィラキシー、高塩素血症代謝性アシドーシス、脳水腫、高カリウム血症、特定の他のクラスの薬剤(例えば、シルデナフィル/Viagra(登録商標)などのホスホジエステラーゼ阻害剤)との不和合性、腹部膨満、下痢症状、血尿、蕁麻疹、ホルモンの変化、血中尿素窒素、血中クレアチン及び血清クレアチニンの上昇、(例えば、喘息または嚢胞性繊維症に罹患している人の)増強された炎症反応、脚の不穏状態、背痛、吐き気、寝汗及び潮紅(例えば、アルギニン禁断症状を伴う)、しびれ感(特にアルギニン含有注射が原因で)、皮疹、ヘマトクリットの低減、重度の組織損傷(特にアルギニン含有注射が原因で)、胃及び腸の不快症状、全身的酸中毒、並びに静脈刺激、を含めた、その周知の副作用を考慮すると、特に注射製剤において、避けられるのが好ましい。

30

【0007】

従って、エタネルセプトの改善された又は代替の液体製剤には需要が存在する。何らかの新規製剤が、1つ以上の上記問題及び/又は1つ以上の当該技術分野で内在する問題を解決するのが望ましく、それらの問題を1つ以上解決するのが適切であり得る。望ましくは、任意の新処方、他の問題の出現を回避するかまたは最小限にする。望ましくは、本分野の問題は、製剤の複雑性を低下しながら解決され得る。

40

【発明の概要】

【0008】

本発明の第一の側面において、液体医薬組成物が提供され、当該組成物は、エタネルセプト(好適にはその任意のバイオシミラーを含む);緩衝系(又は緩衝剤);等張化剤;及び糖安定化剤を含有する。当該組成物は、好適には、液体医薬組成物に関連して本明細書中で規定する任意の1つ以上の追加の成分(例えば1若しくは複数の特定のアミノ酸を含み;アルギニンを除く、など)を、本明細書中に示す任意の量、濃度又は形態で含有す

50

る（又は除く）。当該組成物は、好適には、液体医薬組成物に関連して本明細書中に記載の1つ以上のパラメーター又は特性（例えばpH、浸透圧、凝集性、断片化、タンパク質アンフォールディング、濁度（turbidity）など）を呈する。

【0009】

本発明の第二の側面において、本発明の液体医薬組成物を含むパッケージ（例えば充填済みシリンジ、ペン、静脈内バッグ、又は上記のいずれかを含むパッケージ/容器）が提供される。

【0010】

本発明の第三の側面において、本発明の液体医薬組成物を含む薬物送達デバイス（例えば充填済みシリンジ若しくはペン、又は静脈内バッグ）が提供される。

10

【0011】

本発明の第四の側面において、薬物送達デバイス、（任意でパッケージ又は容器に納められる）本明細書中に規定される液体医薬組成物（又は再構成されるときには、液体医薬組成物を一緒に作り出す、2以上はその部分）、及び任意で液体医薬組成物の投与（例えば皮下投与）に関する指示の説明、を含む部分のキットが提供される。

【0012】

本発明の第五の側面において、液体医薬組成物の製造方法が提供され、当該方法は、（好適には、任意のそのバイオシミラーも含めた）エタネルセプト；緩衝系（又は緩衝剤）；等張化剤；及び糖安定化剤；及び任意で本明細書中で液体医薬組成物に関連して規定する1つ以上の成分を、任意の量、濃度、又は規定される形態で共に混合する工程；及び任意で液体医薬組成物に関連して本明細書中に示す1つ以上の任意のパラメーター（例えばpH、浸透圧）を調整する工程、を含む。

20

【0013】

本発明の第六の側面において、本明細書中に規定する液体医薬組成物の製造方法によって取得可能な、取得される、又は直接取得される、液体医薬組成物が提供される。

【0014】

本発明の第七の側面において、パッケージ又は薬物送達デバイスの製造方法が提供され、当該方法は、パッケージ又は薬物送達デバイス内に本明細書中に規定する液体医薬組成物を納める工程を含む。

【0015】

本発明の第八の側面において、本明細書中に規定するパッケージ又は薬物送達デバイスの製造方法によって取得可能な、取得される、又は直接取得される、パッケージ又は薬物送達デバイスが提供される。

30

【0016】

本発明の第九の側面において、疾患又は医学的障害の治療を要する患者の疾患又は医学的障害を治療する方法が提供され、当該方法は、本明細書中に規定する治療有効量の液体医薬組成物を患者に投与する工程を含む。

【0017】

本発明の第十の側面において、治療に使用する本明細書中に規定する液体医薬組成物が提供される。

40

【0018】

本発明の第十一の側面において、疾患又は障害の治療のための医薬の製造における本明細書中に規定する液体医薬組成物の使用が提供される。

【0019】

本発明の第十二の側面において、腫瘍壊死因子 - アルファ（TNF - ）関連自己免疫疾患の治療を要する患者の当該疾患を治療する方法が提供され、当該方法は、本明細書中に規定する治療有効量の液体医薬組成物を患者に投与する工程を含む。

【0020】

本発明の第十三の側面において、腫瘍壊死因子 - アルファ（TNF - ）関連自己免疫疾患の治療に用いる本明細書中に規定する液体医薬組成物が提供される。

50

【 0 0 2 1 】

本発明の第十四の側面において、腫瘍壊死因子 - アルファ (T N F -) 関連自己免疫疾患の治療のための医薬の製造における本明細書中に規定する液体医薬組成物の使用が提供される。

【 0 0 2 2 】

本発明の第十五の側面において、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、斑状乾癬及び/又は強直性脊椎炎の治療を要する患者におけるそれらの疾患を治療する方法が提供され、当該方法は、本明細書中に規定する治療有効量の液体医薬組成物を患者に投与する工程を含む。

【 0 0 2 3 】

本発明の第十六の側面において、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、斑状乾癬、及び/又は強直性脊椎炎の治療に用いる本明細書中に規定する液体医薬組成物が提供される。

【 0 0 2 4 】

本発明の第十七の側面において、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、斑状乾癬、及び/又は強直性脊椎炎の治療のための医薬の製造における本明細書中に規定する液体医薬組成物の使用が提供される。

【 0 0 2 5 】

更なる側面において、本発明は、液体医薬組成物、パッケージ、薬物送達デバイス、部分のキット、液体医薬組成物を製造する方法、使用のための液体医薬組成物、及び医薬の製造のための液体医薬組成物の使用を提供し、本質的には本明細書中に規定されている(上記二十個の側面のいずれかに含まれる)が、「エタネルセプト」(及びそのバイオシミラー)に固有であるというよりも、本発明は、任意の T N F - 阻害タンパク質(融合タンパク質を含む)抗体(抗 T N F - 抗体)、抗体フラグメント、又は任意のそのバイオシミラーが利用され得て(従って関連すると規定される)、但し最も好適にはヒト T N F - 活性を阻害する融合タンパク質である。好適には、当該融合タンパク質は、治療的に有効な医薬であり(少なくとも治療を要する患者に適切な量が投与されたとき)(又はそのバイオシミラー - 下記エタネルセプトに関連するバイオシミラーの定義を参照されたい。全ての T N F - 阻害タンパク質を等しく利用している)、好適には、F D A の認可を受けたものである。このように、本願における「エタネルセプト」の言及は、それと適合しない限り、本発明のこれらの追加の側面の目的で、任意の T N F - 阻害タンパク質についての言及と解釈され得る(これが相対量又は絶対量、濃度、パラメーター、又は特性に関連するか否か、又はこれが特定の定義、例えば何がバイオシミラーを構成するか等に関連するか否か)。

【 0 0 2 6 】

本発明のこれらの更なる側面の一つは、T N F - 阻害タンパク質(好適にはその任意のバイオシミラーを含む);緩衝系(又は緩衝剤);等張化剤;及び糖安定化剤;を含有する液体医薬組成物を提供し、当該組成物は、任意で、本明細書中で液体医薬組成物に関連して規定される1つ以上の任意の追加の成分を、任意で、本明細書中で言及する任意の量、濃度又は形態で含み(又は除き)(例えば1若しくは複数の特定のアミノ酸を含み;アルギニンを除く);そして当該組成物は、任意で、本明細書中で液体医薬組成物に関連して示す任意の1つ以上のパラメーター又は特性(例えばp H、浸透圧、凝集性、断片化、タンパク質アンフォールディング、濁度)を呈する。

【 0 0 2 7 】

好適には、T N F - 阻害タンパク質は、炎症を治療する。好適には、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、斑状乾癬、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患、乾癬、汗腺膿瘍、及び難治性喘息を治療するために、T N F - 阻害タンパク質が使用されていてもよい。特定の実施形態において、T N F - 阻害タンパク質は、融合タンパク質及びモノクローナル抗体から選択される。特定の実施形態において、融合タンパク質はエタネルセプトである。特定の実施形態において、モノクローナル抗体は、インフリキシマブ、ア

10

20

30

40

50

ダリムマブ及びセルトリズマブ・ペゴルから成る群から選択される。

【0028】

本発明のいずれかの特定の側面に関連して記載される、任意の、適切な、及び好ましい特徴を含むいずれかの特徴は、本発明のいずれかの他の側面の、任意の、適切な、及び好ましい特徴を含む特徴でもあり得る。

【発明を実施するための形態】

【0029】

発明の詳細な説明
定義

特に明記しない限り、本明細書及び特許請求の範囲で用いる下記の用語は、下記に示す意味で用いられている。

【0030】

当該明細書の記載及び特許請求の範囲を通じて、「含む」及び「含有する」という言葉、並びにそれらの変化形は、「含むが、これだけに限定されるものではないこと」を意味し、且つ、それらは、他の部分、付加物、成分、整数又はステップを排除することを意図しない（排除しない）。

当該明細書の記載及び特許請求の範囲を通じて、文脈が別段求めていない限り、単数形は複数形を包含する。特に、明細書は、不定冠詞が使用されている場合には、文脈が別段求めていない限り、明細書は、複数並びに単数を含めると理解されるべきである。

【0031】

本発明に関する特定の態様、実施形態又は実施例に関して記載される特性、整数、特徴、化合物、化学残基又は基は、それと非互換でない限り、本明細書中に記載したその他の態様、実施形態又は実施例にも適用可能であると理解されるべきである。（添付の特許請求の範囲、要約及び図面も含めて）当該明細書に開示された特性のすべて、及び/又はそうして開示されたあらゆる方法若しくはプロセスのステップのすべては、斯かる特徴及び/又はステップの少なくとも一部が互いに排他的である組み合わせを除いて、任意の組み合わせに組み合わせられてもよい。本発明は、いずれの上記実施形態の詳細にも制限されない。本発明は、（任意の添付の特許請求の範囲、要約及び図面も含めた）当該明細書で開示した特徴のいずれかの新規なもの又はいずれかの新規な組み合わせ、或いは、そのように開示したいずれかの方法又はプロセスのステップの、いずれかの新規なもの又はいずれかの新規な組み合わせまで拡張される。

【0032】

読者の興味は、本出願に関するこの明細書と同時に又はそれより先に出願された、及びこの明細書に関して閲覧のために公開される、すべての書類及び文献に向けられ、そして、斯かる書類及び文献すべての内容を参照により本明細書に援用する。

【0033】

誤解を避けるために、「背景技術」の見出しでこの明細書の初めの方に記載された情報が本発明に関連していて、且つ、本発明の開示の一部として読まれるべきであることが、これにより述べられている。

【0034】

好適には、別段の記述がない限り、参照事項が気圧及び/又は温度に依存する可能性がある物質（例えば、液体、気体など）のパラメーター（例えば、pH、 pK_a など）又は状況について述べられる場合、更なる明確化が存在しない際に好適には、斯かる参照事項は、標準的な周囲温度及び気圧（SATP）における前記パラメーターを指す。SATPは、 298.15 K （ 25 、 77° F ）の温度及び 100 kPa （ 14.504 psi 、 0.987 atm ）の絶対気圧である。

【0035】

別段の記述がない限り、本明細書中の「平均」値へのあらゆる言及が、平均値に関連することを意図している。

【0036】

本明細書中の「エタネルセプト (etanercept)」への言及としては、E n b r e l (登録商標)として市販の薬剤物質、並びにW O 9 1 / 0 3 5 5 3 及びW O 9 4 0 6 4 7 6 及びU S 5 6 0 5 6 9 0 (すべてImmunex) 及び当該技術分野の他の場面で規定されるエタネルセプト、そして、そのバイオシミラーを含む。エタネルセプトは、I g G 1 の F c 部分にそれぞれ連結された75キログルトンの2つの可溶性ヒトT N F 受容体の組み合わせから形成されたホモ二量体融合タンパク質である。エタネルセプトは、組み換えDNAによって好適には作製される。これは、好適にはI g G 1 抗体のF c 部分にT N F 受容体を融合する。関連組み換えDNAは、可溶性T N F 受容体2 (すなわち、T N F - に結合する受容体) に関するヒト遺伝子をコードするDNA配列; そしてまた、I g G 1 のF c 部分に関するヒト遺伝子をコードするDNA配列を単離し; その後、これらの2つのDNA配列を結びつけることによって作製されてもよい。次に、連結されたDNA配列が発現されて、I g G 1 F c のタンパク質に連結されたT N F 受容体2の可溶性フラグメントのタンパク質配列を含むタンパク質を得る。エタネルセプトの単量体成分に関する配列表、及びその結晶形を形成する方法もまた、U S 7 2 7 6 4 7 7 (配列番号4としてその中で同定されている) で開示されている。2つの単量体の免疫グロブリン部分の間に形成される3つのジスルフィド結合によって単量体が1つに保持されるとき、これらの融合タンパク質の二量体が形成された。

【0037】

「エタネルセプト」は、エタネルセプトに関連する技術分野に開示のタンパク質配列と、75%以上、80%以上、好適には85%以上、好適には90%以上、好適には95%以上、好適には96%以上、好適には97%以上、好適には98%以上、又は最も好適には99%以上のタンパク質配列同一性を共有し得る、バイオシミラーを含み得る。あるいは、又は加えて、「エタネルセプト」は、エタネルセプトに関連する技術分野に開示のタンパク質配列と、75%以上、80%以上、好適には85%以上、好適には90%以上、好適には95%以上、好適には96%以上、好適には97%以上、好適には98%以上、又は最も好適には99%以上のタンパク質配列相同性を呈する、バイオシミラーを含み得る。あるいは、又は加えて、バイオシミラーは、タンパク質配列が実質的に同一、又は上記で特定した範囲で異なるものであるとしても、(僅かに)異なる糖化プロフィールを有し得る。

【0038】

本明細書中で、本発明の方法及び組成物で用いられたエタネルセプトは、好適には「実質的に精製されており」、該エタネルセプトが、それが天然に生じた環境又はそれが作製された環境内に存在する他のポリペプチドを実質的に含まないポリペプチドであることを好適には意味し; 実質的に精製されたポリペプチドの調製は、そのポリペプチドの少なくとも90重量% (少なくとも95%、少なくとも98%、又は少なくとも99重量%) を含んでおり、ここで、ポリペプチドの重量には、いずれかの炭水化物、脂質、又はポリペプチドに共有結合された他の残基が含まれる。実質的に精製されたポリペプチド製剤は、グリコシル化反応又は他の翻訳後修飾の程度及びタイプに関して、或いは、立体構造又は多量体化の程度に関して、調製の範囲内のポリペプチド分子のバリエーションを含み得る。

【0039】

「バイオシミラー」(別名バイオ後続品)は本分野で周知であり、当業者は、如何なる場合に薬剤物質がエタネルセプトのバイオシミラーと見なされ得るかを容易に理解し得る。更に、そのような「バイオシミラー」は、そのような「バイオシミラー」が公開市場で販売される前に、販売のために「バイオシミラー」として公的に認可される必要があり得る。「バイオシミラー」は、一般に、製造承認によって既に公的に許可された「革新者バイオ医薬製品 (innovator biopharmaceutical product) 」(「生物製剤」は、生きている生物によって生産される、又は生きている生物に由来する、又は組み換えDNA又はコントロールされた遺伝子発現手段を通じて生産された薬剤物質を意味する) の後続版 (一般に供給元が異なる) を記載するのに用いられる。生物製剤は高度な分子的複雑性を有し

10

20

30

40

50

ており、一般に製造プロセスの変化（例えば異なる細胞系統を生産に用いるなど）に敏感で、後続品の製造者が、先行者の分子クローン、細胞バンク、製造プロセスに関するノウハウへの、又は活性な薬剤物質自体（革新者の市販の薬物製品のみ）へのアクセスを有しないため、「バイオシミラー」が、革新者の薬物製品と全く同一であるとは限らない。

【0040】

様々なモル計算（例えばエタネルセプトと本発明の液体医薬組成物の他の成分との間のモル比）のため、CASデータベースのCAS登録番号185243-69-0、「エタネルセプト」に開示された詳細に基づいて、分子式は $C_{2224}H_{3475}N_{621}O_{698}S_{36}$ としてエタネルセプトの分子量が51234.90 g/molと求められた（参照分子量）。従って、50 mg/mLのエタネルセプトを含有する液体医薬組成物は、エタネルセプトの0.976 mM（又は976 μM）とみなされる。これは、実際の分子量に影響し得る、本発明の範囲内に含まれるエタネルセプトのバイオシミラーの性質や糖化のレベルに関して、何らかの限定を意図するものではない。しかしながら、バイオシミラーが異なる分子量を有する場合に、上記参照分子量は、好適には、本明細書中で言及される何らかのモルの規定の範囲内にそのようなバイオシミラーが納まるかどうかを評価する目的で使用されるべきである。従って、当該バイオシミラーの既知の重量におけるモルの数が、上記参照分子量を用いて、本発明の目的の為に計算されるべきである。

【0041】

ここで、「緩衝液 (buffer)」又は「緩衝溶液 (buffer solution)」は、酸（通常は弱酸、例えばリン酸又は1若しくは複数のリン酸水素種）及びその共役塩基（例えばリン酸塩、例えばリン酸ナトリウム又はその誘導體）の混合物、又は塩基（通常は弱塩基、例えばヒスチジン）及びその共役酸（例えば水素化ヒスチジン塩）の混合物を含有する、一般に水性の溶液を意味する。「緩衝溶液」のpHは、「緩衝剤 (buffer agent)」によって付与される「緩衝作用 (buffering effect)」のため、少量の強酸又は塩基の添加によって僅かに変化し得る。

【0042】

「緩衝系 (buffer system)」は、1種以上の緩衝剤 (buffer agent) 及び/又はその共役酸/塩基を含有し、より好適には、1種以上の緩衝剤及びその共役酸/塩基を含有する。他に言及が無い限り、本明細書中で「緩衝系」に関連して言及する濃度は、好適には、緩衝剤及び/又はその共役酸/塩基の組み合わせの濃度を意味する。言い換えると、本明細書中で「緩衝系」に関連して言及する濃度は、好適には、関連する全ての緩衝種（すなわち、互いに動的平衡状態にある種、例えば（単数若しくは複数の）ホスフェート/リン酸）の組み合わせの濃度を意味する。所定のリン酸及び/又はヒスチジン緩衝系の濃度とは、一般に、ヒスチジン、並びにホスフェート（単数若しくは複数）及び/又はリン酸（単数若しくは複数）のイミダゾリウム形態との組み合わせ濃度に関する。リン酸緩衝系 (phosphate buffer system) の場合には、斯かる濃度は、通常、（すべてのリン酸水素塩、例えば、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、及び/又はリン酸三水素塩を含めた）リン酸塩の入力量を参照することによって簡単に計算できる。ヒスチジンの場合には、斯かる濃度は、通常、ヒスチジン又はその塩の入力量を参照することによって簡単に計算できる。関連する緩衝系を含有する組成物の総pHは、一般に、関連する緩衝種のそれぞれの平衡濃度の反映である（すなわち、緩衝剤とその共役酸/塩基とのバランス）。

【0043】

「緩衝剤 (buffering agent)」は、緩衝液又は緩衝溶液の酸又は塩基成分（通常は弱酸又は弱塩基）を意味する。緩衝剤は、溶液のpHを所定の値に又はその付近に維持するのを助け、緩衝剤は、一般に、所定の値を補うように選択される。緩衝剤は、好適には、特に、緩衝剤が適切な量（所望の所定のpHに依存する）のその対応する「共役酸/塩基」と混合される（そして好適にはプロトンを交換することが出来る）とき、又は所望の量のその対応する「共役酸/塩基」がイン・サイチュ (in situ) で形成される場合（これは所望のpHに達するまで強酸又は塩基を添加することにより達成される）、所望の緩衝効果をもたらす、単一の化合物である。以下に例を示す。

10

20

30

40

50

・リン酸「緩衝剤」(phosphate “buffering agent”)は、好適にはリン酸塩、例えば、好適には、その共役酸/塩基、リン酸と混合したリン酸ナトリウム(リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウム一塩基性、及び/又はリン酸三ナトリウムの混合物などの1種の又は2種以上のリン酸塩の混合物を含んでもよい)である。そのような緩衝系は、所定の量のリン酸を所定の量のリン酸塩(単数若しくは複数)と単純に混合することにより形成され得る。あるいは、しかしながら、そのような緩衝剤は、リン酸に、所望のpH(及び所望の酢酸ナトリウム/酢酸のバランス)に達するまで、所定の量の塩基、好適には強塩基(例えば水酸化ナトリウム)を添加することにより形成され得る。本願において、反対の言及の無い限り、リン酸緩衝液又はリン酸緩衝剤に関して示される濃度は、好適には、緩衝剤(例えばリン酸ナトリウム(単数若しくは複数))及び/又はその共役酸/塩基(例えばリン酸)の組み合わせ濃度を意味する。当業者は、そのような濃度を容易に計算出来る。そのような濃度は、緩衝系が緩衝剤と共役酸/塩基とを単純に混合して形成されている場合、組み合わせられた緩衝剤と共役酸/塩基の濃度を参照することにより計算できる。あるいは、緩衝系が、緩衝剤又は共役酸/塩基のいずれかと、それぞれの混合物を作製するためのpH調整剤(例えば強酸又は強塩基)とを混合することによって形成される場合、好適には、そのような濃度は、緩衝剤又は共役酸/塩基のそれぞれの出発量/濃度を参照して計算され得る。例えば、緩衝系が、所望のpHに達するまでpH調整剤(例えば水酸化ナトリウム)と混合される既知の量/濃度のリン酸を使用して形成される場合、緩衝系の濃度は、リン酸の初期量を参照することによって計算され得る。

10

・クエン酸「緩衝剤」(citrate “buffering agent”)は、好適にはクエン酸塩、例えば、好適には、その共役酸/塩基、クエン酸と混合したクエン酸ナトリウムである。そのような緩衝系は、所定の量のクエン酸ナトリウムを所定の量のクエン酸塩と単純に混合することにより形成され得る。あるいは、しかしながら、そのような緩衝剤は、クエン酸に、所望のpH(及び所望のクエン酸ナトリウム/クエン酸のバランス)に達するまで、所定の量の塩基、好適には強塩基(例えば水酸化ナトリウム)を添加することにより形成され得る。本願において、反対の言及の無い限り、クエン酸緩衝液又はクエン酸緩衝剤に関して示される濃度は、好適には、緩衝剤(例えばクエン酸ナトリウム)及び/又はその共役酸/塩基(例えばクエン酸)の組み合わせ濃度を意味する。当業者は、そのような濃度を容易に計算出来る。そのような濃度は、緩衝系が緩衝剤と共役酸/塩基とを単純に混合して形成されている場合、組み合わせられた緩衝剤と共役酸/塩基の濃度を参照することにより計算できる。あるいは、緩衝系が、緩衝剤又は共役酸/塩基のいずれかと、それぞれの混合物を作製するためのpH調整剤(例えば強酸又は強塩基)とを混合することによって形成される場合、好適には、そのような濃度は、緩衝剤又は共役酸/塩基のそれぞれの出発量/濃度を参照して計算され得る。例えば、緩衝系が、所望のpHに達するまでpH調整剤(例えば水酸化ナトリウム)と混合される既知の量/濃度のクエン酸を使用して形成される場合、緩衝系の濃度は、クエン酸の初期量を参照することによって計算され得る。

20

30

【0044】

「共役酸/塩基(acid/base conjugate)」は、特定の「緩衝剤」の共役酸(conjugate acid)又は共役塩基(conjugate base)(特定のpHに関連する方-本発明の背景において典型的には共役酸である)を意味する。リン酸緩衝剤(例えばリン酸ナトリウム)の共役酸/塩基は、好適にはリン酸である(これは好適には、リン酸塩又はその低水素リン酸塩に対する潜在的共役酸である、例えばリン酸一又は二水素塩などの高水素リン酸塩を含んでもよい)。クエン酸緩衝剤(例えばクエン酸ナトリウム)の共役酸/塩基は、好適にはクエン酸である。

40

【0045】

「緩衝種(buffering species)」は、互いに動的平衡状態にある(プロトンを交換している)所定の緩衝系の特定の種を意味する(関連する対アニオン又は対カチオンを除く-リン酸ナトリウム(単数若しくは複数)/リン酸(単数若しくは複数)系におけるナトリウム対イオンを無視し、そして、ヒスチジン/イミダゾリウム-ヒスチジン系における塩

50

化物又は水酸化物対イオンを無視する)。例えば、ホスフェートアニオン、モノヒドロゲンホスフェートアニオン、及びジヒドロゲンホスフェートアニオン及びリン酸は、共に「リン酸緩衝系 (phosphate buffer system)」の「リン酸緩衝種 (phosphate buffer species)」を一緒に構成し得る (pHによるが、なかには緩衝系内の他のものより支配的であり得る)。例えば、シトレートアニオン及びクエン酸は、共に「クエン酸緩衝系 (citrate buffer system)」の「クエン酸緩衝種 (citrate buffer species)」を構成する。

【0046】

重量を参照することによって緩衝系の量 (絶対量又は相対量) を規定することは困難であるため (総重量が存在する対イオンの量に影響し得る所望のpH次第であるため)、本願において、重量に基づく定量は、関連する又は任意の「緩衝種」の理論上の重量を参照して代替的に決定され得る。複数のリン酸種がリン酸緩衝液のために存在し得るが、2つ以上の種は、一般に、それぞれ異なる分子量で (通常は1程度異なる) 所定の「緩衝種」のセットにおいて (pHを参照してのみ決定され得る相対量で) 存在する。従って、実行可能な重量計算及び参照を可能とするために、この明細書の目的で、「緩衝種」のセットの重量は、1つだけの緩衝種に基づく理論上の重量として与えられる。問題の緩衝系によって、好都合なことに、これは、最も酸性の緩衝種 (すなわち、あるpHで最もプロトン化されている型) であっても、最も塩基性の緩衝種 (すなわち、あるpHで最もプロトン化されていない型) であっても、又は単に、緩衝種のうちの1つであってもよい。例えば、リン酸緩衝系において、リン酸緩衝種は、ホスフェートアニオン (対カチオンを無視する) 及びリン酸 (及び/又は1若しくは複数の対応するヒドロゲンホスフェート) からなり得る。この「緩衝種」の重量は、緩衝系中に存在する唯一の種がリン酸であると仮定して (リン酸の他にホスフェート種が明らかに存在するとしても、そして、最小量のリン酸のみが所定のpHにて実際に存在する場合であっても) 計算され得る。従って、好適には、「リン酸緩衝種」を含む重量又は重量比の言及は、緩衝系内のリン酸同等物の理論上の重量を言及している。このように、固定された量のリン酸に、pH調整剤 (例えば水酸化ナトリウム) を添加することによって、組成物が形成される場合、リン酸の元の重量は、最終的なpHに拘らず「緩衝種」の重量であると見なされ得る。あるいは、緩衝系の濃度 (すなわち、モル濃度) が既知である場合 (関連緩衝化系が、定量のリン酸種に、酸性pH調整剤、例えばリン酸などを加えることによって形成される場合)、これは、関連する緩衝種 (例えばリン酸) の最も酸性の型の分子量を参照することによって「緩衝種」の重量に変換されてもよく、ホスフェートアニオンも存在するという事実は無視される。同様の原理は、クエン酸緩衝系のクエン酸にも適用される。

【0047】

多くの緩衝種がさまざまな異なった形態を採用し得ることは、当業者によって理解される。更に、リン酸などの酸は、それら自体がさまざまな形態 - 集合的な「リン酸」 - を採用し得るので、本発明はこれらの形態のすべてを好適には含む。

【0048】

別段の記述がない限り、「アミノ酸」は、特定のもの (例えばアルギニン、ヒスチジン) も一般的なもの (例えば任意のアミノ酸) も、それらの存在又はさもなければ組成物内 (特に本発明の液体医薬組成物) の文脈において、対応する「遊離アミノ酸」に関する (そのプロトン化状態及び/又は塩形態に拘らず一貫量 (consistency amount) は好適には遊離アミノ酸自体を参照して計算される)。これは、好適には天然及び/又は人工アミノ酸を含む。反対の言及が無い限り、そのような言及は、アミノ酸残基がより長い化合物 (複数の化合物を含有する組成物ではない)、例えばペプチド又はタンパク質の部分として共有結合で組み込まれるアミノ酸残基 (そのようなアミノ酸残基はペプチド結合によって連結される) に関するものであることと意図されない。エタネルセプトはタンパク質としてアミノ酸残基を含んでいるが、このことは「遊離アミノ酸」を含有するとはみなされない。例えば、「アルギニンを含有しない」と規定される組成物は遊離アルギニンを含まないが、アルギニン残基を有するタンパク質 (例えばエタネルセプト) を1つ以上含んでも良い。

【 0 0 4 9 】

別段の記述がない限り、本明細書中の「アミノ酸」の記載は、特定のものも一般的なものも、好適には、L - 立体異性体又は少なくともL - 立体異性体を含む混合物に関する。最も好適には、斯かる「アミノ酸」はL - アミノ酸である。

【 0 0 5 0 】

「実質的に含有しない」とは、組成物のある成分に関連して用いている場合（例えば「アルギニンを実質的に含有しない液体医薬組成物」）、その成分が組成物に実質的に添加されなかったことを意味する。上記のように、そのような言及は、タンパク質構造内のアミノ酸残基の存在に影響しない。組成物がある成分を「実質的に含有しない」場合、当該組成物は、好適には、前記組成物の1.0wt%を超えて含有せず、好適には、当該成分を0.1wt%を超えて含有せず、好適には、当該成分を0.01wt%を超えて含有せず、好適には、当該成分を0.001wt%を超えて含有せず、好適には、当該成分を0.0001wt%を超えて含有せず、好適には、当該成分を0.00001wt%を超えて含有せず、好適には、当該成分を0.000001wt%を超えて含有せず、最も好適には、当該成分は、0.0001パーツパービリオン(parts per billion)（重量）を超えて含有しない。

10

【 0 0 5 1 】

「全く含有しない (entirely free)」は、組成物のある成分に関連して使用される場合（例えば「アルギニンを全く含有しない液体医薬組成物」）、組成物がその成分を全く含有しないことを意味する。上記のように、そのような言及は、タンパク質構造内のアミノ酸残基の存在に影響しない。

20

【 0 0 5 2 】

ここで、本明細書の背景において、「強酸」は、好適には pK_a が-1.0以下の酸を意味し、「弱酸」は、好適には pK_a が2.0以上のものを意味する。ここで、本明細書の背景において、「強塩基」は、好適にはその共役酸の pK_a が12以上（好適には14以上）の塩基を意味し、「弱塩基」は、好適にはその共役酸の pK_a が10以下の塩基を意味する。

【 0 0 5 3 】

「安定化剤 (stabiliser)」は、特に凍結及び/又は凍結乾燥及び/又は保存の過程で（特にストレスに晒される場合）生物製剤薬物の構造的完全性の維持を促進する成分を意味する。この安定化効果は、様々な理由によってもたらされ得るが、典型的には、そのような安定化剤は、タンパク質の変性を緩和するオスモライトとして作用する。典型的な安定化剤は、糖安定化剤、例えば糖ポリオール（例えばマンニトール、ソルビトール）、及び/又は二糖類（例えばトレハロース、スクロース、マルトース、ラクトース）を含むが、本発明の液体医薬組成物は、1つ以上が糖安定化剤（すなわち、糖ポリオール又は二糖類のいずれか）である安定化剤を含有する。

30

【 0 0 5 4 】

「浸透圧調整剤 (tonicity modifier)」又は「等張化剤 (tonicifier)」は、それが組成物内に含有されていることが全体の浸透圧及び組成物の浸透圧に貢献する（又は増大する）薬剤を意味する。好適には、等張化剤は、溶液の浸透圧特性を生体液に似せるように機能する薬剤を含む。

40

【 0 0 5 5 】

本明細書中、組成物のある成分、特に緩衝剤（又は緩衝系）、安定化剤、アミノ酸、界面活性剤又は等張化剤の具体的な量の言及は、その成分（又は当該量の純粋な無水物を使用して構成される組成物）の純粋な無水物の量に関するが、そのような成分は、その組成物を形成するときに非無水形態で用いられても良い。非無水形態（例えば一水和物、二水和物など）に対応する量は、適切な乗数を用いて容易に求められる。

【 0 0 5 6 】

本明細書中には、別段の記述がない限り、組成物の任意の成分に対する言及は、特に緩衝剤（又は緩衝系）、安定化剤、アミノ酸、界面活性剤、又は等張化剤に関して、好適に

50

は、前記成分の選択可能な型を含むか、又はそれが、任意の塩、遊離塩基、遊離酸、溶媒和物、又はその複合物などの選択可能な型から形成される場合の前記成分を含む。このように、所定の化合物（例えば、アルギニン）を含む組成物に対する言及は、選択可能な型で前記成分を含む組成物を含む任意の同等な組成物（例えば、塩酸アルギニン）、又は選択可能な型のアルギニンの取り込みによって形成された任意の同等物（例えば、塩酸アルギニン）を含む。しかしながら、別段の記述がない限り、（特に重量又は重量濃度/割合に関して与えられたとき）所定の成分に関して規定された任意の量は、好適には、前記成分の規定された形態の量に関し、その任意の選択可能な型（例えば、塩）の量ではない。例えば、塩、遊離塩基、遊離酸、溶媒和物、又はその複合体などの任意の選択可能な型の前記成分の等量には、変換係数が適用される必要がある - これは、単純に関連種の相対分子量を参照することで、当業者によって計算され得る。このように、本発明が「アルギニン」の規定量を参照することによって規定される場合には、これは、アルギニンの起源が選択可能な型である場合でさえ、及びアルギニンが選択可能な型で組成物中に存在している場合でさえ（例えば、pHに強く依存し得る）、両性イオン性形態のアルギニンの量を含む組成物もカバーする。

10

【0057】

「医薬組成物」は、医薬的に活性な製剤であり、治療的に効果的な有効成分の生理活性をもたらすが、その製剤の投与が想定される対象に明らかに毒性である他の成分を含有しないものを意味する。

【0058】

20

本明細書中、「安定 (stable)」は、一般に、保存、保管の過程で、成分の、典型的にはその活性又は組成物の、物理的、化学的、生物的安定性を意味する。

【0059】

「治療する」又は「治療」は、症状の予防や既存の兆候の緩和を含む。症状、障害又は状態を「治療する」又は「治療」は、以下を含む：（1）症状、障害又は状態に苦しむ又はその素因を有するが未だ症状、障害又は状態の臨床的又は無症状の兆候を経験していない又は示していない人間に発症する症状、障害又は状態の臨床的兆候の出現の防止又は遅延、（2）症状、障害又は状態の阻害、すなわち、疾患又はその再発（維持治療の場合）、又は1つ以上の臨床的又は無症状の兆候の、停止、減少又は発症の遅延、（3）疾患の緩和又は無害化、すなわち、症状、障害又は状態又は臨床的又は無症状の兆候の減退を引き起こすこと。

30

【0060】

本発明の背景において、エタネルセプトの「治療有効量」又は「有効量」は、疾患又は障害を治療するために哺乳類に投与されるときに予防的及び治療的側面で有効であり、エタネルセプトが所望の疾患の治療に有効である量を意味する。

【0061】

「治療有効量」は、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療する哺乳類の年齢、体重等に依存して変化し得る。

【0062】

「ヒトTNF- α 」は、17kD分泌型及び26kD膜連結型、及び生理活性型で存在するヒトサイトカインで、TNF- α は、共有結合した17kD分子の三量体として観察され得る。その具体的な構造は、Pennica, D. et al. (1984) Nature 312: 724-729; Davis, J. M. et al. (1987) Biochemistry 26, 1322-1326; 及び Jones, E. Y. et al. (1989) Nature 338: 225-228に見られる。

40

【0063】

ここで、成分において規定される量が、「部」、ppm（パーツパーミリオン）、パーセンテージ（%、例えばwt%）、又は比率のいずれによって特定されていても、別段の記述がない限りは重量によるものであることが意図される。

【0064】

ある組成物の特定の成分の量又は濃度が重量パーセンテージ（wt%又は%w/w）と

50

して特定されている場合、重量パーセンテージは、組成物全体の総重量に対する成分の重量のパーセンテージを意味する。当業者は、組成物の全ての成分の重量パーセントの合計が100wt%となることを理解している。しかしながら、全ての成分が列挙されていない場合（例えば組成物が1つ以上の特定の組成物を「含有する」と述べている場合）、重量パーセンテージバランスは、任意で、不特定の成分（例えば希釈剤、例えば水、又は他の必須ではないが適切な添加物）を加えることによって100wt%になる。

【0065】

本明細書中、別段の記述がない限り、「部」（例えば重量部、pbw）は、複数の成分に関連して使用される場合、それらの複数の成分の間の相対比を意味する。2つ、3つ又はそれ以上の成分のモル又は重量比の表現は、同一の効果をもたらす（例えばx、y及びzのモル比はそれぞれ $x_1 : y_1 : z_1$ 、又は範囲 $x_1 - x_2 : y_1 - y_2 : z_1 - z_2$ である）。多くの実施形態において、組成物内の個々の成分の量は「wt%」の値として示されているが、別の実施形態において、一部の又は全てのそのようなwt%値は、複数の成分からなる組成物を規定するために、重量部（又は相対比）に変換されてもよい。成分間の相対比は、しばしば、本発明の液体医薬組成物において、絶対濃度よりも重要だからである。複数の成分を含有する組成物が重量部によってのみ記載されている場合（すなわち、成分の相対比のみ示されている）、成分の絶対量又は濃度の規定（全体も個別も）は必要ではない。本発明の利点は各成分の絶対量や濃度よりもむしろ各成分の相対比に基づくものであるからである。しかしながら、幾つかの実施形態において、そのような組成物は、規定される成分及び希釈剤（例えば水）からなり、又は本質的にそれらからなる。

【0066】

組成物が複数の規定された成分を（任意で規定された量の濃度で）含有する場合、組成物は、任意で、規定されたもの以外の追加の成分を含有してもよい。しかしながら、幾つかの実施形態において、複数の規定された成分を含有するという組成物は、実際は、全ての規定された成分からなり、又は本質的にそれらからなり得る。

【0067】

本明細書中、組成物が特定の成分「から本質的になる（consists essentially of）」という場合、当該組成物は、好適には、当該成分を85wt%以上、好適には90wt%以上、好適には95wt%以上、最も好適には99wt%以上含有する。好適には、特定の成分「から本質的になる」組成物は、1つ以上の微量不純物は別として、当該成分からなる。

【0068】

本明細書中、「粒径」又は「孔径」は、粒子又は孔の最長の直径の長さを意味する。いずれかのサイズも、レーザー粒径解析機及び/又は電子顕微鏡（例えばトンネル電子顕微鏡、TEM、又は走査型電子顕微鏡、SEM）を使用して測定され得る。

【0069】

本明細書中では、別段の記述がない限り、すべての化学命名法が、IUPAC定義に従って規定され得る。

【0070】

液体医薬組成物

本発明は、好適には本明細書中で規定する液体医薬組成物を提供する。好適には、当該組成物は、好適にはTNF受容体の活性化を阻害する、好適にはヒトTNF-活性を阻害するものである、好適にはタンパク質を含有する。好適には、液体医薬組成物は融合タンパク質を含み、好適には、IgG1のFc部分に連結されたTNF受容体を含む融合タンパク質を含む。最も好適には、医薬組成物は、任意のそのバイオシミラーも含めた、エタネルセプトを含む。

【0071】

組成物は、好適には、緩衝系又は緩衝剤を含む。組成物は、好適には、緩衝系を含み、且つ、組成物のpHは、好適には、pH5.7~6.9の間にある。好適には、緩衝系は（実質的に）一定のpHにて組成物を維持する（標準的な保管及び使用条件下において、

10

20

30

40

50

好適には、+ / - 0 . 5 p H 単位未満、好適には、+ / - 0 . 2 p H 単位未満、好適には、+ / - 0 . 1 p H 単位未満しか変動しない)。

【 0 0 7 2 】

組成物は、好適には、等張化剤を含む。好適には、等張化剤は、体液のオスモル濃度若しくは張度に近い又は(実質的に)等張のオスモル濃度又は張度を有する組成物を提供するのに役立つ。

【 0 0 7 3 】

組成物は、好適には、安定化剤を含み、好適には、糖安定化剤を含む。

【 0 0 7 4 】

当該組成物は、好適には、アルギニン(実質的に又は全く)含有しないか、又はアルギニンを濃度で最大 0 . 1 m M、又はアルギニンとエタネルセプトの重量比で最大 1 : 3 0 0 0 (すなわち、3 0 0 0 重量部のエタネルセプトあたり 1 重量部以下のアルギニンが存在する)含有する。あるいは、又は加えて、当該組成物は、好適には、任意の 1 つ以上の本明細書中で液体医薬組成物に関連して規定する追加の成分(例えば特定のアミノ酸(単数若しくは複数)を含み、特定のアミノ酸(単数若しくは複数)を除くなど)を、任意の量、濃度又は形態で含有し、任意で本明細書中で液体組成物に関連して示される 1 つ以上のパラメーター(例えば p H)を呈する。

【 0 0 7 5 】

有利な場合、本発明は、代替の及び改善された液体医薬組成物を提供し、それは一般に従来のものよりも良好な安定性及び保存性を呈する。本明細書中で例示するように(実施例参照)、本発明の液体医薬組成物は、様々なストレス条件(熱、機械及び光ストレス)に晒されたとき、市販の製剤 E n b r e l (登録商標)等のエタネルセプトの既存の製剤と比較して、同等又はより改善された特性を有する。最も好ましくは、本発明の組成物が(実質的に)アルギニンを含んでいないので、それらはアルギニン特有の副作用の回避に関して著しい利益をもたらす。そのような良好な安定性性能は、多くの助剤や複雑な製剤プロセスを用いず、そして通常、アルギニンを含まないで達成され得るもので、これは、従来の一般的技術に基づいて驚異的なものと見なされた。

エタネルセプト

【 0 0 7 6 】

定義の項目で詳しく述べたように、本明細書中の「エタネルセプト」への言及としては、E n b r e l (登録商標)として市販の薬剤物質、並びに W O 9 1 / 0 3 5 5 3 及び W O 9 4 0 6 4 7 6 及び U S 5 6 0 5 6 9 0 (すべて Immunex) 及び当該技術分野の他の場面で規定されるエタネルセプト、そして、そのバイオシミラーが挙げられる。

【 0 0 7 7 】

更に、本明細書中の「エタネルセプト」への言及は、例えば定義の項目で規定されたものなどのバイオシミラーを含んでもよい。当業者は、本発明に関連する「エタネルセプト」という用語の範囲を容易に理解する。

【 0 0 7 8 】

本発明の組成物で使用されるエタネルセプトは、好適には、実質的に精製されている。

【 0 0 7 9 】

本明細書中、本発明の方法及び組成物で用いられたエタネルセプトは、好適には、「実質的に精製された」、関連ポリペプチドの、好適には、少なくとも 9 0 重量%、より好適には、少なくとも 9 5 重量%を含んでおり、ここで、ポリペプチドの重量には、グリコシル化反応又は他の翻訳後修飾の程度及びタイプ、又は立体構造若しくは多量体化の程度に関して一部の許容できるバリエーションにもかかわらず、あらゆる炭水化物、脂質、又はポリペプチドに共有結合で取り付けられた他の残基が含まれる。

【 0 0 8 0 】

エタネルセプトの医療適用及び機能は、先に説明されている。

【 0 0 8 1 】

ある実施形態において、液体医薬組成物は、約 5 ~ 約 1 5 0 m g / m l、好適には、約

10

20

30

40

50

20 ~ 約70 mg / mL、好適には、約15 ~ 35 mg / mL又は約40 ~ 60 mg / mLの濃度のエタネルセプトを含有する。ある実施形態において、エタネルセプトは、約20 ~ 約30 mg / mLの濃度で存在し、-最も好適には、約25 mg / mLの濃度で存在する。ある実施形態において、エタネルセプトは、約45 ~ 約55 mg / mLの濃度で存在し、-最も好適には、約50 mg / mLの濃度で存在する。

緩衝系及びpH

【0082】

好適には、液体医薬組成物は緩衝された溶液である。緩衝液のpHは、好適には、緩衝剤（又は緩衝系）によって安定化されており、好適には、緩衝剤の共役酸/塩基と組み合わせられる。また、好適には、液体医薬組成物は、本明細書中に規定する緩衝剤（又は少なくとも1種の緩衝剤）を含有する。好ましくは、液体医薬組成物は、追加で共役酸/塩基を含有し、ここで共役酸/塩基は、緩衝剤がそれ自体塩基又は酸であるかに依存して、緩衝剤の共役酸又は共役塩基に対応する。まとめると、（多数の緩衝種を含むリン酸緩衝系などのように、場合によっては、複数であってもよい）緩衝剤及びその共役酸/塩基は、「緩衝系」と見なされ得る。従って、液体医薬組成物は、好適には、「緩衝系」（好適には緩衝剤及びその共役酸/塩基を含有する）を含有し、当該緩衝系に関連して規定される任意の濃度は、緩衝剤及びその任意の共役酸/塩基の組み合わせ濃度に一般に関連する。「緩衝系」は、好適には、弱酸及び弱塩基（上記定義参照）を含有する。

10

【0083】

好適には、緩衝系は、リン酸緩衝系及び/又はクエン酸緩衝系である。好適には、液体医薬組成物は、最大で1種の緩衝系を含み、そしてそれは、最も好適には、リン酸緩衝系又はクエン酸緩衝系である。

20

【0084】

好適には、緩衝剤は、リン酸緩衝剤である。好適には、リン酸緩衝剤は、リン酸塩（又はリン酸水素塩）であり、好適には、ホスフェートアニオン種、及び1種以上の医薬として許容される対カチオンを含む。適切なリン酸塩として、金属リン酸塩（例えばアルカリ金属リン酸塩又はアルカリ土類金属リン酸塩、そしてそれは、様々なリン酸水素のうち1以上を含み得る）、又は非金属リン酸塩（例えばリン酸アンモニウム、リン酸トリエチルアンモニウム、そしてそれは、様々なリン酸水素のうち1以上を含み得る）を含み得る。特定の実施形態において、緩衝剤（及びリン酸塩）は、リン酸ナトリウム（単数若しくは複数）である（リン酸水素ナトリウム及び/又はリン酸二水素ナトリウム、並びに任意選択でリン酸三ナトリウムを含んでもよい）。

30

【0085】

好適には、液体医薬組成物は、緩衝剤（単数若しくは複数）の共役酸/塩基（単数若しくは複数）、最も好適には、リン酸塩の共役酸としてリン酸（又はリン酸水素）を含有する。緩衝剤（単数若しくは複数）及びその共役酸/塩基（単数若しくは複数）の組み合わせは、緩衝系を構成する。好適には、液体医薬組成物は、緩衝剤（単数若しくは複数）及びその対応する共役酸/塩基（単数若しくは複数）を含有し、好適には、当該緩衝剤（単数若しくは複数）及びその共役酸/塩基（単数若しくは複数）は、組成物が所望のpHとなるのに十分なレベル（すなわち、絶対値又は濃度）及び相対量（又は濃度）で存在する。緩衝系は、特にリン酸緩衝系が関係するさまざまな方法で形成されてもよく、そしてその場合、複数の緩衝種が存在し得る。緩衝系は、緩衝剤（単数若しくは複数）とその共役酸/塩基（単数若しくは複数）とを単純に混合することによって形成されてもよく、あるいは、酸又は塩基を緩衝剤（単数若しくは複数）又はその共役酸/塩基（単数若しくは複数）と混合してイン・サイチュで所望の緩衝剤（単数若しくは複数）と共役酸/塩基（単数若しくは複数）の混合物を形成することによって形成されてもよい。例えば、緩衝系は、リン酸緩衝剤（例えばリン酸ナトリウム及び/又は関連するリン酸水素（単数若しくは複数））とその共役酸/塩基（すなわち、リン酸）と又は実際には強酸（例えば、塩酸）とを、好適には所望のpHを達成するのに適した比率で、単純に混合することにより形成され得る。あるいは、緩衝系は、塩基（例えば水酸化ナトリウム）を、リン酸緩衝剤の共

40

50

役酸/塩基(すなわち、リン酸及び/又は関連するリン酸水素(単数若しくは複数))に、及び緩衝剤(例えばリン酸ナトリウム)及び対応する共役酸/塩基(単数若しくは複数)(すなわち、リン酸)に、好適には所望のpHを達成するのに適切な量で添加することによって形成されてもよい。あるいは、緩衝系を形成するいずれかの方法が採用され得て、そしてpHは、更なる酸(好適には強酸、例えばHCl)又は更なる塩基(好適には強塩基、例えば水酸化ナトリウム)のいずれかが添加することによって賢明に調整され得る。

【0086】

最も好適には、緩衝系は、リン酸緩衝系であるか又はそれを少なくとも含み、好適には、1若しくは複数のリン酸塩(好適には、三塩基性リン酸塩、二塩基性リン酸水素塩、又は一塩基性リン酸二水素塩から選択される)及び/又はリン酸の混合物を含む。

10

【0087】

いくつかの実施形態において、緩衝系は、2種以上の緩衝系、例えばリン酸緩衝系と別の緩衝系、例えばクエン酸塩又はヒスチジン緩衝系などを含む。リン酸緩衝系に関して、緩衝剤及び緩衝種は、先に記載したとおりのものであり得る。クエン酸塩及び/又はヒスチジン緩衝系は、リン酸緩衝系によって示されたものと同じ又は類似した原理に従って形成され得る。

【0088】

好適には、液体医薬組成物は、pH5.5以上、より好適には、pH5.8以上、最も好適にはpH6.2以上のpHを有する。

20

【0089】

好適には、液体医薬組成物は、pH7.0以下、好適には、pH6.8以下、最も好適には、pH6.4以下のpHを有する。

【0090】

好適には、液体医薬組成物は、pH6.1~6.5のpHを有する。より好適には、液体医薬組成物は、pH6.2~6.4のpH、最も好適には、6.3(任意選択で、+/-2)のpHを有する。

【0091】

これらのpH範囲内では、リン酸緩衝系中に存在する主な緩衝種は、モノヒドロゲンホスフェート及びジヒドロゲンホスフェートである。

30

【0092】

これらのpH範囲内では、クエン酸緩衝系中に存在する主な緩衝種は、モノヒドロゲンシトレート(すなわち、シトレートジアニオン)及びシトレート(すなわち、シトレートトリアニオン)である。

【0093】

好適には、液体医薬組成物は、約1~50mM、より好適には、約10~40mM、最も好適には、約20mM~30mMの濃度にて、緩衝系(好適には、リン酸緩衝系、好適には、リン酸緩衝剤を含むもの;又はクエン酸緩衝系、好適には、クエン酸緩衝剤を含むもの)を含む。特定の実施形態において、液体医薬組成物は、約25mMの濃度にて緩衝系を含む。

40

【0094】

ある実施形態において、液体医薬組成物は、リン酸、ジヒドロゲンホスフェート、モノヒドロゲンホスフェート、及びホスフェート(及び/又はその誘導体、例えば、o-リン酸)から選択される2以上の緩衝種を含むリン酸緩衝系を、約1~50mM、好適には、約10~40mM、より好適には、20mM~30mM、最も好適には、約25mMの蓄積された濃度にて、好適には、いずれかのリン酸種に対するナトリウム対イオンと共に含む。

【0095】

ある実施形態において、液体医薬組成物は、好適には、クエン酸、ジヒドロゲンシトレート、モノヒドロゲンシトレート、及びシトレート(及び/又はその誘導体)から選

50

扱される2以上の緩衝種を含むクエン酸緩衝系を、約1～50mM、好適には、約10～40mM、より好適には、20mM～30mM、最も好適には、約25mMの全体濃度にて、好適には、いずれかのクエン酸種に対するナトリウム対イオンと共に含む。

【0096】

ある実施形態において、2以上の緩衝系（例えば、リン酸緩衝系並びにクエン酸緩衝系）が存在する場合、それぞれの緩衝系の個々の濃度のそれぞれの合計（すなわち、全体濃度）は、前述の緩衝系濃度のいずれか1つの範囲内に好適には収まり得る。

【0097】

好適には、液体医薬組成物は、リン酸緩衝系を含み、ここで、リン酸緩衝種は、約2.45μg/mL～24.5mg/mL（すなわち、2.45μg/mL～24.5mg/mLのリン酸同等物）、好適には、約0.245mg/mL～約12.25mg/mL、好適には、約1.225mg/mL～約3.675mg/mL、最も好適には、約2.45mg/mLの（リン酸同等物を参照して、すなわち、緩衝種のすべてがリン酸形態、MW=98であると仮定的に推定することによって規定される）濃度にて組成物中に存在する。

10

【0098】

好適には、液体医薬組成物中のリン酸緩衝種（リン酸同等物を単位として）対エタネルセプトの重量比は、1：200～1：2、好適には、1：100～1：4、好適には、1：50～1：10、好適には、約1：20.4である。

【0099】

好適には、液体医薬組成物は、クエン酸緩衝系を含み、ここで、クエン酸緩衝種は、約4.8μg/mL～48mg/mL（すなわち、4.8μg/mL～48mg/mLのクエン酸同等物）、好適には、約0.48mg/mL～約24mg/mL、好適には、約2.4mg/mL～約7.2mg/mL、最も好適には、約4.8mg/mLの（クエン酸同等物を参照して、すなわち、緩衝種のすべてがクエン酸形態、MW=192.12g/mol⁻¹であると仮定的に推定することによって規定される）濃度にて組成物中に存在する。

20

【0100】

好適には、液体医薬組成物中のクエン酸緩衝種（クエン酸同等物を単位として）対エタネルセプトの重量比は、1：100～1：1、好適には、1：50～1：2、好適には、1：25～1：5、好適には、約1：10である。

30

【0101】

好適には、液体医薬組成物は、緩衝系（緩衝種のmoleを単位として）対エタネルセプトのモル比が約5：1～100：1となる量の緩衝系（好適にはリン酸及び/又はクエン酸緩衝系）を含有する。ある実施形態において、緩衝系とエタネルセプトとのモル比は約10：1～50：1、最も好ましくは約25：1である。これは、「緩衝剤」（例えばクエン酸ナトリウム）が、緩衝剤（例えばクエン酸）の共役酸に強塩基（例えば水酸化ナトリウム）を添加することによって形成される場合を含む。

【0102】

実施例の項目で例示するように、酢酸緩衝系を含有する本発明の液体医薬組成物は、ストレス試験が実施され、これにより本発明の組成物の安定性及び薬物製品の保存性を実証する。

40

【0103】

等張化剤（Tonicifier）

本発明の液体医薬組成物は、好適には、本明細書中で規定する「浸透圧調整剤」（又は「等張化剤」）又は1種以上の等張化剤を含有する。

【0104】

等張化剤の存在は、好適には、正味の浸透圧及び組成物の浸透圧に貢献する（又は浸透圧が増大する）。好適には、等張化剤は、組成物が体液と（実質的に）等張となるのに十分な量又は濃度で組成物中に存在する。しかしながら、等張化剤（好適には、安定化剤と

50

組み合わせて)はまた、エタネルセプトの安定化において潜在的に重要でもある。

【0105】

任意の適切な等張化剤が使用されてもよい。しかしながら、好適には、等張化剤は、水溶性金属塩(例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム)、水溶性等張化糖/糖アルコール(安定化剤として役立ついずれの成分とも異なるが)、及び/又は他の水溶性ポリオールを含む群から選択される。

【0106】

液体医薬組成物は、1種以上の等張化剤を含有し得るが、好ましくは、単一の「等張化剤」のみ存在する(安定化剤のような他の機能をもたらすことが意図される本明細書中に規定の成分により組成物に与えられる等張化作用は考慮しない)。

10

【0107】

最も好ましくは、等張化剤は、金属塩(好ましくは非緩衝水溶性金属塩)であるかこれを含む。好適には、当該金属塩は、ハロゲン化金属、好適にはハロゲン化アルカリ若しくはアルカリ土類金属、好適にはハロゲン化アルカリ金属であるかこれを含む。

【0108】

好ましい実施形態において、等張化剤は塩化ナトリウムであるかこれを含む。特定の実施形態において、等張化剤は塩化ナトリウムである。塩化ナトリウムは、特にリン酸又はクエン酸緩衝系で、スクロース又はトレハロース安定化剤と共に使用されるのに特に有利な等張化剤である。

【0109】

好適には、液体医薬組成物は、約10~200mM、より好適には約20~150mM、より好適には約25~75mM、又は約75mM~約125mMの濃度の(単数若しくは複数の)等張化剤(最も好適には塩化ナトリウム)を含有する。ある実施形態において、(単数若しくは複数の)等張化剤の濃度は40~60mM、最も好適には約50mMである。ある実施形態において、塩化ナトリウムの濃度は50mMである。ある実施形態において、(単数若しくは複数の)等張化剤は90~110mM、最も好適には、約100mMの濃度である。ある実施形態において、塩化ナトリウムは、100mMの濃度で存在する。

20

【0110】

好適には、液体医薬組成物は、約0.58mg/mL~約11.6mg/mL、好適には、約1.16mg/mL~約8.76mg/mL、より好適には、約1.46mg/mL~約4.38mg/mL又は約4.38mg/mL~約7.3mg/mLの濃度の(単数若しくは複数の)等張化剤(最も好適には塩化ナトリウム)を含有する。ある実施形態において、等張化剤の濃度は2.34mg/mL~3.50mg/mL、最も好適には約2.92mg/mLである。ある実施形態において、塩化ナトリウムの濃度は約2.92mMである。ある実施形態において、(単数若しくは複数の)等張化剤は、5.26mg/mL~6.42mg/mL、最も好適には、約5.84mg/mLの濃度で存在する。ある実施形態において、塩化ナトリウムは、5.84mg/mLの濃度で存在する。

30

【0111】

好適には、液体医薬組成物は、等張化剤とエタネルセプトのモル比が約10:1~約200:1、より好適には、約20:1~約150:1、より好適には、約25:1~約75:1又は約75:1~約125:1の等張化剤(最も好適には塩化ナトリウム)を含有する。ある実施形態において、(単数若しくは複数の)等張化剤は、約40:1~約60:1、最も好適には、約50:1の等張化剤対エタネルセプトのモル比で存在する。ある実施形態において、塩化ナトリウムは、約50:1の塩化ナトリウム対エタネルセプトのモル比で存在する。ある実施形態において、等張化剤とエタネルセプトのモル比は、約90:1~110:1、最も好適には約100:1である。ある実施形態において、塩化ナトリウムとエタネルセプトのモル比は約100:1である。

40

【0112】

実施例の項目で例示されるように、本明細書中に規定される等張化剤を含む本発明の液

50

体医薬組成物は、特に良好に実施されることを条件とする量範囲の塩化ナトリウムを含む組成物を用いて、ストレス試験において特に良好に実施される。

【0113】

安定化剤

好適には、液体医薬組成物は、安定化剤、最も好適には糖安定化剤を含有する。好適には、そのような組成物は、特に凍結及び/又は凍結乾燥及び/又は保存の過程で(特にストレスに晒されたとき)、生物製剤の構造的完全性の維持を促進する。

【0114】

液体医薬組成物は、1種以上の糖安定化剤を含有し得るが、好ましい実施形態において、単一の糖安定化剤のみ存在する。

10

【0115】

好適には、糖安定化剤は、二糖類である。

【0116】

(単数若しくは複数の)糖安定化剤は、スクロース及び/又はトレハロースである。

【0117】

特定の実施形態において、糖安定化剤はスクロースである。

【0118】

好適には、液体医薬組成物は最大で1種の糖安定化剤、好適には最大で1種の糖ポリオール及び/又は二糖類を含有する。好適には、液体医薬組成物は、唯一の糖安定化剤としてスクロースを含む。

20

【0119】

好適には、液体医薬組成物を形成するのに使用するスクロースは、無水スクロースである。使用される水化状況にかかわらず、スクロースに関連して規定される量は、(別段の記述がない限り)純粋な無水スクロースに関連する。そのような量は、適切な乗数を適用することによって、スクロース水和物の量に変換され得る。更に、ある製剤が本明細書中に記載のスクロース量の規定のいずれかの範囲内に納まるかどうかを評価するために、スクロース水和物の量は、乗数を逆に適用することによって、純粋な無水スクロースの対応する量(モル数に等しい)に容易に変換され得る。この原則は、いかなる糖安定化剤成分にも適用され得る。モル濃度として示される場合、濃度は、当然に、糖安定化剤の水和状態に関わらず同一である。

30

【0120】

好適には、液体医薬組成物は、約0.1~約10wt%、より好適には、約0.5~約5wt%、より好適には、約0.75~約1.25wt%又は約3.5~約4.5wt%の重量濃度にて、(単数若しくは複数の)糖安定化剤(最も好適には、スクロース)を含む。ある実施形態において、糖安定化剤は、約1wt%の重量濃度にて存在する。ある実施形態において、糖安定化剤は、約4wt%の重量濃度にて存在する。

【0121】

好適には、液体医薬組成物は、約5~約200mM、より好適には約10~約150mM、より好適には約20~約40mM又は約110~約130mMの濃度の(単数若しくは複数の)糖安定化剤(最も好適にはスクロース)を含有する。ある実施形態において、(単数若しくは複数の)糖安定化剤の濃度は約30mMである。ある実施形態において、(単数若しくは複数の)スクロースの濃度は120mMである。

40

【0122】

好適には、液体医薬組成物は、約1mg/mL~約100mg/mL、より好適には約5mg/mL~約50mg/mL、より好適には約7.5mg/mL~約12.5mg/mL約35mg/mL~約45mg/mLの濃度の(単数若しくは複数の)糖安定化剤(最も好適にはスクロース)を含有する。ある実施形態において、(単数若しくは複数の)糖安定化剤の濃度は、約10mg/mLである。特定の実施形態において、(単数若しくは複数の)糖安定化剤の濃度は約40mg/mLである。

【0123】

50

好適には、液体医薬組成物は、(単数若しくは複数の)糖安定化剤(最も好適にはスクロース)を含有し、(単数若しくは複数の)糖安定化剤とエタネルセプトのモル比は、約10:1~約200:1、より好適には約20:1~約150:1、より好適には25:1~約125:1である。ある実施形態において、(単数若しくは複数の)糖安定化剤は、約30:1の(単数若しくは複数の)糖安定化剤とエタネルセプトのモル比で存在する。ある実施形態において、(単数若しくは複数の)糖安定化剤は、約30:1の(単数若しくは複数の)糖安定化剤とエタネルセプトのモル比で存在する。ある実施形態において、(単数若しくは複数の)糖安定化剤は、約120:1の(単数若しくは複数の)糖安定化剤とエタネルセプトのモル比で存在する。

【0124】

実施例の項目で例示するように、本明細書中に規定のように糖安定化剤を含有する本発明の液体医薬組成物は、ストレス試験が特に十分に実施されている。更に、糖安定化剤としてスクロースを含有する液体医薬組成物は、執拗に試験が実施されている。

【0125】

極性イオン化可能アミノ酸(及び任意選択の追加アミノ酸)

液体医薬組成物は、好適には、アルギニンを除いて(また、好適には、あらゆる含硫アミノ酸も除いて)、極性イオン化可能アミノ酸(polar ionisable amino acid)を好適には含む。極性イオン化可能アミノ酸は、好適には、天然のアミノ酸である。極性イオン化可能アミノ酸は、極性(又は親水性)アミノ酸とイオン化可能(又は荷電)アミノ酸の両方である。アミノ酸の斯かる分類は、当該技術分野で周知である。「極性アミノ酸」という用語は、極性側鎖を担持するアミノ酸を指し、一方で、「イオン化可能アミノ酸」という用語は、イオン化(例えば、プロトン付加反応又は脱プロトン反応)する又はできる側鎖を担持するアミノ酸を指す。従って、イオン化可能アミノ酸は、酸性アミノ酸又は塩基性アミノ酸のいずれかである。

【0126】

本開示の目的のために、極性天然アミノ酸としては、好適には:アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、リシン、セリン、及びトレオニンが挙げられる。イオン化可能天然アミノ酸としては、好適には:アスパラギン酸、グルタミン酸、ヒスチジン、システイン、リシン、チロシン、及びアルギニンが挙げられる。従って、極性イオン化可能天然アミノ酸としては:アスパラギン酸及びグルタミン酸、そしてそれは「酸性アミノ酸」であると見なされ得る;ヒスチジン、リシン、及びアルギニン、そしてそれは「塩基性アミノ酸」であると見なされ得る、が挙げられる。これにより、好適には、極性イオン化可能アミノ酸は、アスパラギン酸、グルタミン酸、ヒスチジン、及びリシンから成る群から選択される。

【0127】

特定の実施形態において、極性イオン化可能アミノ酸は、アスパラギン酸、ヒスチジン、及びリシンから成る群から選択される。

【0128】

極性イオン化可能アミノ酸が塩基性アミノ酸、特により強力な塩基性アミノ酸のものである場合(すなわち、側鎖の共役酸/プロトン化形態の pK_a が10.0以上である-よって、ヒスチジンを除く場合)、液体医薬組成物は、好適には、アルギニンを除く(また、好適には、あらゆる含硫アミノ酸も除く)、追加の無極性アミノ酸を好適には含んでもよい。無極性アミノ酸は、好適には、天然のアミノ酸である。「無極性アミノ酸」という用語は、無極性(又は疎水性)側鎖を担持するアミノ酸を指す。本開示の目的のために、無極性天然アミノ酸としては、好適には:アラニン、システイン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トリプトファン、チロシン、及びバリンが挙げられる。

【0129】

好適には、無極性アミノ酸は、-アミノ基が比較的高い pK_a 値(すなわち、共役酸/プロトン化形態の pK_a に関して)、好適には、その付随する塩基性アミノ酸の側鎖の

10

20

30

40

50

pK_a と同様の pK_a 値を有するものである。好適には、無極性アミノ酸の - アミノ基の共役酸/プロトン化形態の pK_a は10.0以上である。特定の実施形態において、無極性アミノ酸はプロリンである。

【0130】

好適には、液体医薬組成物が極性イオン化可能アミノ酸と無極性アミノ酸の両方（例えば、リシンとプロリン）を含む場合、本明細書中に極性イオン化可能アミノ酸単独に関連して規定された任意の量、濃度、又は比が、極性イオン化可能アミノ酸と無極性アミノ酸の組み合わせの合計の量、濃度、又は比を表し得る。このように、無極性アミノ酸が、極性イオン化可能アミノ酸の一部を置換するように含まれてもよい。リシンとプロリンの組み合わせは、とりわけ、これに関係して、特に特定の好ましい比で実行可能である。

10

【0131】

液体医薬組成物が極性イオン化可能アミノ酸と無極性アミノ酸の両方（例えば、リシンとプロリン）を含む場合、好適には、極性イオン化可能アミノ酸対無極性アミノ酸のモル比は、10:1~1:10、より好適には、5:1~1:5、より好適には、2:1~1:2、最も好適には、約1:1（好適には、+/-10%）である。このように、特定の実施形態において、液体医薬組成物が、前述のモル比の1つ、最も好適には、1:1でリシンとプロリンを含み、そして、好適には、混合される2つのアミノ酸の合計の量、濃度、又は比（例えば、別の非アミノ酸成分に対して）が、極性イオン化可能アミノ酸単独に関連して本明細書中に規定された量、濃度、又は比によって規定される。

【0132】

好適には、従って、液体医薬組成物は、好適には、以下の：
 - アスパラギン酸；
 - ヒスチジン；及び
 - リシン（任意選択で、そして、最も好適には、無極性アミノ酸と組み合わせて、最も好適には、プロリンと組み合わせて）、
 から成る群から選択される極性イオン化可能アミノ酸を含む。

20

【0133】

好適には、液体医薬組成物が、その共役酸/プロトン化形態が10以上の pK_a を有する側鎖を有する極性イオン化可能塩基性アミノ酸を含む場合、液体医薬組成物は、無極性アミノ酸を更に含む（好適には、あらゆる含硫アミノ酸を除く）。好適には、更なるアミノ酸は存在しない。

30

【0134】

好適には、液体医薬組成物が、その共役酸/プロトン化形態が10未満の pK_a を有する側鎖を有する極性イオン化可能アミノ酸を含む場合、液体医薬組成物は、あらゆる無極性アミノ酸を（実質的又は完全に）含まず、好適には、任意のあらゆる他のアミノ酸を（実質的又は完全に）含まない。

【0135】

好適には、液体医薬組成物は：
 - アスパラギン酸；
 - ヒスチジン；又は
 - リシンとプロリンの組み合わせ、
 を、好適には、極性イオン化可能アミノ酸単独と関連して本明細書中に規定された任意の量、濃度、又は比によって（例えば、別の非アミノ酸成分に関連して）規定される量、濃度、又は比で好適には含む。

40

【0136】

好適には、液体医薬組成物は、約1~50mM、より好適には、約10~40mM、最も好適には、約20mM~30mMの濃度にて極性イオン化可能アミノ酸を（任意選択で、先に規定される無極性アミノ酸と組み合わせて）含む。特定の実施形態において、液体医薬組成物は、約25mMの濃度にて極性イオン化可能アミノ酸を（任意選択で、先に規定される無極性アミノ酸と組み合わせて）含む。

50

【 0 1 3 7 】

好適には、液体医薬組成物は、約 5 : 1 ~ 約 1 0 0 : 1 の極性イオン化可能アミノ酸（任意選択で、先に規定される無極性アミノ酸と組み合わせる）対エタネルセプトのモル比で極性イオン化可能アミノ酸（任意選択で、先に規定される無極性アミノ酸と組み合わせる）を含む。ある実施形態において、極性イオン化可能アミノ酸（任意選択で先に規定される無極性アミノ酸と組み合わせる）は、約 1 0 : 1 ~ 約 5 0 : 1、最も好適には、2 5 : 1 の極性イオン化可能アミノ酸（任意選択で、先に規定される無極性アミノ酸と組み合わせる）対エタネルセプトのモル比にて存在する。

【 0 1 3 8 】

この項目に記載の（単数若しくは複数の）アミノ酸は、好適には、双性イオン形態又は塩形態（例えば、H C l 塩）で提供されてもよい。好適には、別段の記述がない限り、アミノ酸と関連して本明細書中に与えられた任意の量や又は濃度（絶対又は相対にかかわらず）は、それぞれ遊離の双性アミノ酸の量又は濃度を好適には指し、前記アミノ酸が異なった形態で提供される可能性があるとしても、又は主な pH で異なった形態で液体医薬組成物内に存在することさえある。

10

【 0 1 3 9 】

希釈剤

本発明の液体医薬組成物は、1 以上の医薬として許容される希釈剤を含有し得る。しかしながら、最も好適には、液体医薬組成物は、水性医薬組成物である。最も好適には、希釈剤が水であり、好適には水のみである。水は、好適には注射用水（W F I）である。

20

【 0 1 4 0 】

好適には、希釈剤は、例えば重量パーセンテージが合計で 1 0 0 % となるように、液体医薬組成物中の成分のバランスをとり得る。好適には、液体医薬組成物の成分に関連して示される濃度は、他の成分と混合された希釈剤中の（好適には溶解した）当該成分の濃度を表す。

【 0 1 4 1 】

本発明の液体医薬組成物は、好適には液体であり、好適には粒子又は沈殿物を（実質的に又は全く）有しない。

【 0 1 4 2 】

低レベルの又は含有しない成分

少量 / 不含のアルギニン含有量

好適には、液体医薬組成物は、アルギニンを（実質的に又は全く）含有しないか、又は 0 . 1 m M 以下、より好適には 0 . 0 1 m M 以下、最も好適には 0 . 0 0 1 m M 以下の濃度のアルギニンを含有する。

30

【 0 1 4 3 】

好適には、液体医薬組成物は、アルギニンを（実質的に又は全く）含有しないか、又はアルギニンと緩衝系とのモル比が 1 : 1 5 0 以下（すなわち、緩衝系 1 5 0 モルに対してアルギニンが 1 モル以下）、より好適には 1 : 1 5 0 0 以下、最も好適には 1 : 1 5 , 0 0 0 以下のアルギニンを含有する。

【 0 1 4 4 】

好適には、液体医薬組成物は、アルギニンを（実質的に又は全く）含有しないか、又はアルギニンとエタネルセプトとの重量比が 1 : 3 0 0 0 以下（すなわち、エタネルセプト 3 0 0 0 重量部に対してアルギニンが 1 重量部以下）、より好適には 1 : 3 0 , 0 0 0 以下、最も好適には 1 : 3 0 0 , 0 0 0 以下のアルギニンを含有する。

40

【 0 1 4 5 】

好適には、液体医薬組成物は、アルギニンを（実質的に又は全く）含有しないか、又はアルギニンとエタネルセプトとのモル比が 1 : 3 . 7 5 以下（すなわち、エタネルセプト 3 . 7 5 モルに対して（単数若しくは複数の）アミノ酸が 1 モル以下）、より好適には 1 : 3 7 . 5 以下、最も好適には 1 : 3 7 5 以下のアルギニンを含有する。

【 0 1 4 6 】

50

本明細書中で説明したように、それらの存在に関する、そうでなければ、液体医薬組成物中の「アミノ酸」（この場合、アルギニン）に対する斯かる言及は、対応する（単数若しくは複数の）遊離アミノ酸に関するものであって、例えばペプチド又はタンパク質など、より大きい化合物の一部として共有結合により組み込まれた（単数若しくは複数の）アミノ酸残基に関するものではない。

【0147】

実施例の項目で例示するように、アルギニンを（実質的に又は全く）含有しない本発明の液体医薬組成物は、従来技術の観点から予想されるより、凝集性、断片化及びタンパク質アンフォールディングに関してはるかに安定して、ストレス試験が実施されている。

【0148】

少量/不含の含硫アミノ酸

好適には、液体医薬組成物は、（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸（例えば、システイン又はメチオニン、特にメチオニン）を（実質的に又は全く）含有しないか、又は0.1 mM以下、より好適には0.01 mM以下、最も好適には0.001 mM以下の濃度の（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸（例えば、システイン又はメチオニン、特にメチオニン）を含有する。

【0149】

好適には、液体医薬組成物は、（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸（例えば、システイン又はメチオニン、特にメチオニン）を（実質的に又は全く）含有しないか、又は（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸と緩衝系とのモル比が1:150以下（すなわち、緩衝系150モルに対して（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸が1モル以下）、より好適には1:1500以下、最も好適には1:15000以下の（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸（例えば、システイン又はメチオニン、特にメチオニン）を含有する。

【0150】

好適には、液体医薬組成物は、（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸（例えば、システイン又はメチオニン、特にメチオニン）を（実質的に又は全く）含有しないか、又は（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸とエタネルセプトとの重量比が1:3000以下（すなわち、エタネルセプト3000重量部に対して（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸が1重量部以下）、より好適には1:30000以下、最も好適には1:300000以下の（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸（例えば、システイン又はメチオニン、特にメチオニン）を含有する。

【0151】

好適には、液体医薬組成物は、（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸を（実質的に又は全く）含有しないか、又は（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸とエタネルセプトとのモル比が1:3.75以下（すなわち、エタネルセプト3.75モルに対して（単数若しくは複数の）アミノ酸が1モル以下）、より好適には1:37.5以下、最も好適には1:375以下の（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸を含有する。

【0152】

好適には、液体医薬組成物は、システイン及び/又はメチオニン（最も好ましくは両方）を（実質的又は完全に）含有しないか、又はより一般的に、「（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸」と関連してこの小項目の前段落のいずれかで規定される、その量、濃度、モル比、又は重量比を最大値としてシステイン及び/又はメチオニン（最も好ましくは両方）を含有する。

【0153】

本明細書中で説明したように、それらの存在との関連において、そうでなければ、液体医薬組成物中の「アミノ酸」（この場合、（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸）に対する斯かる言及は、対応する（単数若しくは複数の）遊離アミノ酸に関するものであって、例えばペプチド又はタンパク質など、より大きい化合物の一部として共有結合により組み込まれた（単数若しくは複数の）アミノ酸残基に関するものではない。

【0154】

10

20

30

40

50

実施例の項目で例示するように、(単数若しくは複数の)含硫アミノ酸(例えば、システイン又はメチオニン、特にメチオニン)を(実質的に又は全く)含有しない本発明の液体医薬組成物は、良好にストレス試験が実施されている。

【0155】

少量/不含の規定されていないアミノ酸

好適には、液体医薬組成物は、(単数若しくは複数の)規定されていないアミノ酸(すなわち、存在すると規定されたもの以外のアミノ酸)を(実質的に又は全く)含有しないか、又は0.1mM以下、より好適には0.01mM以下、最も好適には0.001mM以下の濃度の(単数若しくは複数の)規定されていないアミノ酸を含有する。

【0156】

本明細書中で説明したように、それらの存在との関連において、そうでなければ、液体医薬組成物中の「アミノ酸」に対する斯かる言及は、対応する(単数若しくは複数の)遊離アミノ酸に関するものであって、例えばペプチド又はタンパク質など、より大きい化合物の一部として共有結合により組み込まれた(単数若しくは複数の)アミノ酸残基に関するものではない。

【0157】

少量/不含の界面活性剤

好適には、液体医薬組成物は、界面活性剤(カチオン性、アニオン性、両性、又は非イオン性)を(実質的に又は全く)含有しないか、又は0.1mM以下、より好適には0.01mM以下、より好適には0.001mM以下、最も好適には0.0001mM以下の合計濃度の1種以上の界面活性剤を含有する。

【0158】

好適には、液体医薬組成物は、界面活性剤(カチオン性、アニオン性、両性、又は非イオン性)を(実質的に又は全く)含有しないか、又は界面活性剤と緩衝系の合計モル比が最大で1:10、より好適には最大で1:100、最も好適には最大で1:1000、より好適には最大で1:10,000、好適には最大で1:100,000の1種以上の界面活性剤を含有する。

【0159】

好適には、液体医薬組成物は、を除く界面活性剤(カチオン性、アニオン性、両性、又は非イオン性)を(実質的に又は全く)含有しないか、又は界面活性剤とエタネルセプトの重量比が最大で1:50(すなわち、エタネルセプト50重量部に対して界面活性剤1重量部以下)、より好適には最大で1:500、より好適には最大で1:5000、より好適には最大で1:50,000、好適には最大で1:500,000の1種以上の界面活性剤を含有する。

【0160】

好適には、液体医薬組成物は、界面活性剤(カチオン性、アニオン性、両性、又は非イオン性)を(実質的に又は全く)含有しないか、又は界面活性剤とエタネルセプトのモル比が最大で3:1、より好適には最大で0.3:1、より好適には最大で0.03:1、より好適には0.0003:1、好適には0.00003:1の1種以上の界面活性剤を含有する。

【0161】

好適には、この項目で言及する(そして含有しないか非常に少量だけ含有すると見なされる)(単数若しくは複数の)界面活性剤は、カチオン性、アニオン性、両性又は非イオン性界面活性剤であり得る。好適には、この項目で言及する(そして含有しないか非常に少量だけ含有すると見なされる)(単数若しくは複数の)界面活性剤は、非イオン性界面活性剤(例えばポリソルベート又はスパン)である。従って、液体医薬組成物は、好適には、非イオン性界面活性剤(特にポリソルベート20とポリソルベート80)を(実質的に又は全く)含有しないか、1種以上の前記非イオン性界面活性剤を、「界面活性剤」に関連してこの項目の段落でより一般的に規定している量、濃度、モル比又は重量比を最大値として含有する。

10

20

30

40

50

【0162】

実施例の項目で例示するように、上記の界面活性剤を（実質的に又は全く）含有しない本発明の液体医薬組成物は、良好にストレス試験が実施されている。これは、アルギニンが不存在であるところで界面活性剤を用いることが多い従来技術を考慮すると驚くべきことであると見なすことができる。

【0163】

少量 / 不含の含窒素キレート剤

好適には、液体医薬組成物は、（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（例えば、EDTA又はその塩）を（実質的に又は全く）含有しないか、又は0.1mM以下、より好適には0.01mM以下、最も好適には0.001mM以下の濃度の（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（例えば、EDTA又はその塩）を含有する。

10

【0164】

好適には、液体医薬組成物は、（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（例えば、EDTA又はその塩）を（実質的に又は全く）含有しないか、又は（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（例えば、EDTA又はその塩）と緩衝系とのモル比が1:150以下（すなわち、緩衝系150モルに対して（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤が1モル以下）、より好適には1:1500以下、最も好適には1:15,000以下の（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（例えば、EDTA又はその塩）を含有する。

【0165】

好適には、液体医薬組成物は、（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（例えば、EDTA又はその塩）を（実質的に又は全く）含有しないか、又は（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（例えば、EDTA又はその塩）とエタネルセプトとの重量比が1:3000以下（すなわち、エタネルセプト3000重量部に対して（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤が1重量部以下）、より好適には1:30,000以下、最も好適には1:300,000以下の（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（例えば、EDTA又はその塩）を含有する。

20

【0166】

好適には、液体医薬組成物は、（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（例えば、EDTA又はその塩）を（実質的に又は全く）含有しないか、又は（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（例えば、EDTA又はその塩）とエタネルセプトとのモル比が1:3.75以下（すなわち、エタネルセプト3.75モルに対して（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤が1モル以下）、より好適には1:37.5以下、最も好適には1:375以下の（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（例えば、EDTA又はその塩）を含有する。

30

【0167】

好適には、液体医薬組成物は、EDTA又はその塩を（実質的又は完全に）含有しないか、又はより一般的に、「（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤」と関連してこの小項目の前段落のいずれかで規定される、その量、濃度、モル比、又は重量比を最大値としてEDTA又はその塩を含有する。

【0168】

それらの存在との関連において、そうでなければ、液体医薬組成物中の「（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤」に対する斯かる言及は、対応する（単数若しくは複数の）遊離キレート剤に関するものであって、例えばペプチド又はタンパク質など、より大きい化合物の一部として共有結合により組み込まれたキレート残基に関するものではない。

40

【0169】

実施例の項目で例示するように、（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（例えば、EDTA）を（実質的に又は全く）含有しない本発明の液体医薬組成物は、良好にストレス試験が実施されている。

【0170】

特定の実施形態

50

特定の実施形態において、液体医薬組成物は、クエン酸緩衝系及び極性イオン化可能アミノ酸としてのヒスチジン (hisidine) 又はアスパラギン酸のいずれかの1つを含む。特定の実施形態において、液体医薬組成物は、クエン酸緩衝系、及び極性イオン化可能アミノ酸としてのヒスチジン (hisidine) を含む。

【0171】

特定の実施形態において、液体医薬組成物は、リン酸緩衝系を含み、かつ、以下の：いずれのアミノ酸も（実質的又は完全に）含まない；アスパラギン酸を含む（且つ、好適には、他のアミノ酸を含まない）；又はリシンとプロリンの組み合わせを含む（且つ、好適には、他のアミノ酸を含まない）、のいずれかである。

【0172】

安定化剤（例えば、スクロース）と等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）のモル濃度は、方程式（1）による相関関係があってもよい：

$$[\text{安定化剤}]_{\text{mol}} * [\text{等張化剤}]_{\text{mol}} = A_{\text{mol}} * 2^n \quad \text{方程式（1）}$$

式中、 $[\text{安定化剤}]_{\text{mol}}$ は、安定化剤のモル濃度であり； $[\text{等張化剤}]_{\text{mol}}$ は、等張化剤のモル濃度であり； A_{mol} は、ベースラインモル濃度定数（ $n = 0$ のときの生成物のモル濃度）であり；及び n は、任意の数（正又は負）である。

【0173】

安定化剤（例えば、スクロース）と等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）の重量濃度は、方程式（2）による相関関係があってもよい：

$$[\text{安定化剤}]_{\text{wt}} * [\text{等張化剤}]_{\text{wt}} = A_{\text{wt}} * 2^n \quad \text{方程式（2）}$$

式中、 $[\text{安定化剤}]_{\text{wt}}$ は、安定化剤の重量濃度であり； $[\text{等張化剤}]_{\text{wt}}$ は、等張化剤の重量濃度であり； A_{wt} は、ベースライン重量濃度定数（ $n = 0$ のときの生成物の重量濃度）であり；及び n は、任意の数（正又は負）である。

【0174】

方程式（1）に関して、好適には、 A_{mol} は、 $1000 \sim 5000 \text{ mM}^2$ （単位 = 平方ミリモル、 mM^2 ）、好適には、 $2000 \sim 4000 \text{ mM}^2$ 、より好適には、 $2900 \sim 3100 \text{ mM}^2$ 、最も好適には、約 3000 mM^2 である。

【0175】

方程式（1）に関して、好適には、 n は、 $-5 \sim +5$ の数であり、好適には、 $-2 \sim +2$ の数であり、より好適には、 $-1 \sim +1$ の数であり、最も好適には、 0 又は 1 のいずれかである。

【0176】

方程式（2）に関して、好適には、 A_{wt} は、 $20 \sim 100 \text{ 歳} (\text{mg/mL})^2$ （単位 = 1 mL あたりの平方ミリグラム、 $(\text{mg/mL})^2$ ）であり、好適には、 $40 \sim 80 (\text{mg/mL})^2$ であり、より好適には、 $50 \sim 70 (\text{mg/mL})^2$ であり、最も好適には、約 $58 (\text{mg/mL})^2$ である。

【0177】

方程式（2）とに関して、好適には、 n は、 $-5 \sim +5$ の数であり、好適には、 $-2 \sim +2$ の数であり、より好適には、 $-1 \sim +1$ の数であり、 a は間で最も好適には、 0 又は 1 のいずれかである。

【0178】

実施例によると、スクロース（安定化剤）及び塩化ナトリウム（等張化剤）の分子量と濃度は、次のように相関し得る：

10

20

30

40

【表 1】

n	スクロース (mM)	NaCl (mM)	スクロース (mg/mL)	NaCl (mg/mL)
-1	7.5	200	2.5	11.68
0	30	100	10	5.84
1	120	50	40	2.92
2	480	25	160	1.46

ここで、 A_{mol} は 3000 mM^2 であり、且つ、 A_{wt} は $58 (\text{mg/mL})^2$ である。

【0179】

方程式(1)及び/又は(2)に従って糖及び塩のモル又は重量濃度を変化させると、一般的に、実行可能な性能及び貯蔵特性を呈する液体医薬組成物が生じる。

【0180】

好ましい実施形態において、安定化剤の最小重量濃度は $0.5 \text{ wt} \%$ である。好ましい実施形態において、安定化剤の最小モル濃度は 15 mM である。好ましい実施形態において、安定化剤の最小重量濃度は 5 mg/mL である。

【0181】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- エタネルセプト；
 - 緩衝系（例えば、リン酸緩衝液又はクエン酸緩衝液）；
 - 等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）；
 - 糖安定化剤（例えば、スクロース、及び/又はトレハロース）；及び
 - 水（注射用）、
- を含み、

ここで、組成物は、 $\text{pH } 6.1 \sim 6.5$ の pH を有し；及び

ここで、組成物は、（単数若しくは複数の）アミノ酸を（実質的又は完全に）含まないか、又は（好ましくは、実質的に又は完全に唯一の（単数若しくは複数の）アミノ酸として）極性イオン化可能天然アミノ酸及び任意選択で、追加の無極性アミノ酸を含むかのいずれかである。

【0182】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- エタネルセプト；
 - 緩衝系（例えば、リン酸緩衝液又はクエン酸緩衝液）；
 - 等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）；
 - 糖安定化剤（例えば、スクロース、及び/又はトレハロース）；及び
 - 水（注射用）、
- を含み、

ここで、組成物は、 $\text{pH } 6.1 \sim 6.5$ の間に pH を有し；及び

ここで、組成物は、（単数若しくは複数の）アミノ酸を（実質的又は完全に）含まないか、又は（好ましくは、実質的に又は完全に唯一の（単数若しくは複数の）アミノ酸として）極性イオン化可能天然アミノ酸及び任意選択で、追加の無極性アミノ酸を含むかのいずれかであり；

ここで、組成物は、アルギニンを（実質的又は完全に）含まないか、又は最大で 0.1 mM 、より好適には、最大で 0.01 mM 、最も好適には、最大で 0.001 mM の濃度でアルギニンを含むかのいずれかであり；

ここで、組成物は、（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸を（実質的又は完全に）含まないか、又は最大で 0.1 mM 、より好適には、最大で 0.01 mM 、最も好適には、最大で 0.001 mM の濃度で含硫アミノ酸（特にメチオニン）を含むかのいずれかであり

10

20

30

40

50

;

ここで、組成物は、界面活性剤（特にポリソルベートやスパンなどの非イオン性界面活性剤）を（実質的又は完全に）含まないか、又は最大で1 m M、より好適には、最大で0.1 m Mと、より好適には、最大で0.01 m Mと、より好適には、最大で0.001 m Mと、最も好適には、最大で0.0001 m Mの（合計）濃度で前記界面活性剤の若しくは複数を含むかのいずれかであり；及び

ここで、組成物は、（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（特にEDTA又はその塩）を（実質的又は完全に）含まないか、又は最大で0.1 m M、より好適には、最大で0.01 m M、最も好適には、最大で0.001 m Mの濃度で（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤を含むかのいずれかである。

10

【0183】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- エタネルセプト；
- 緩衝系（例えば、リン酸緩衝液又はクエン酸緩衝液）；
- 等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）；
- 糖安定化剤（例えば、スクロース、及びノ又はトレハロース）；及び
- 水（注射用）、

を含み、

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5のpHを有し；及び

安定化剤（例えば、スクロース）と等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）のモル濃度は、方程式（1）による相関関係がある；

20

$$[\text{安定化剤}]_{\text{mol}} * [\text{等張化剤}]_{\text{mol}} = A_{\text{mol}} * 2^n \quad \text{方程式（1）}$$

[式中、

[安定化剤]_{mol}は、安定化剤のモル濃度であり；

[等張化剤]_{mol}は、等張化剤のモル濃度であり；

A_{mol}は、2000 ~ 4000 m M²のベースラインモル濃度定数であり；及び

nは、-2 ~ 2の数であり；

ここで、組成物は、（単数若しくは複数の）アミノ酸を（実質的又は完全に）含まないか、又は（好ましくは、実質的に又は完全に唯一の（単数若しくは複数の）アミノ酸として）10 ~ 30 m Mの濃度で極性イオン化可能天然アミノ酸及び任意選択で、10 ~ 30 m Mの濃度で追加の無極性アミノ酸を含むかのいずれかである。]

30

【0184】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- エタネルセプト；
- 緩衝系（例えば、リン酸緩衝液又はクエン酸緩衝液）；
- 等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）；
- 糖安定化剤（例えば、スクロース、及びノ又はトレハロース）；及び
- 水（注射用）、

を含み、

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5のpHを有し；

40

安定化剤（例えば、スクロース）と等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）のモル濃度は、方程式（1）による相関関係がある；

$$[\text{安定化剤}]_{\text{mol}} * [\text{等張化剤}]_{\text{mol}} = A_{\text{mol}} * 2^n \quad \text{方程式（1）}$$

[式中、

[安定化剤]_{mol}は、安定化剤のモル濃度であり；

[等張化剤]_{mol}は、等張化剤のモル濃度であり；

A_{mol}は、2000 ~ 4000 m M²のベースラインモル濃度定数であり；及びnは、-2 ~ 2の数である。]

ここで、組成物は、（単数若しくは複数の）アミノ酸を（実質的又は完全に）含まないか、又は（好ましくは、実質的に又は完全に唯一の（単数若しくは複数の）アミノ酸とし

50

て) 10 ~ 30 mM の濃度で極性イオン化可能天然アミノ酸及び任意選択で、10 ~ 30 mM の濃度で追加の無極性アミノ酸を含むかのいずれかであり；

ここで、組成物は、アルギニンを(実質的又は完全に)含まないか、又は最大で0.1 mM、より好適には、最大で0.01 mM、最も好適には、最大で0.001 mM の濃度でアルギニンを含むかのいずれかであり；

ここで、組成物は、(単数若しくは複数の)含硫アミノ酸を(実質的又は完全に)含まないか、又は最大で0.1 mM、より好適には、最大で0.01 mM、最も好適には、最大で0.001 mM の濃度で含硫アミノ酸(特にメチオニン)を含むかのいずれかであり；

ここで、組成物は、界面活性剤(特にポリソルベートやスパンなどの非イオン性界面活性剤)を(実質的又は完全に)含まないか、又は最大で1 mM、より好適には、最大で0.1 mM と、より好適には、最大で0.01 mM と、より好適には、最大で0.001 mM と、最も好適には、最大で0.0001 mM の(合計)濃度で前記界面活性剤の若しくは複数をを含むかのいずれかであり；及び

ここで、組成物は、(単数若しくは複数の)含窒素キレート剤(特にEDTA又はその塩)を(実質的又は完全に)含まないか、又は最大で0.1 mM、より好適には、最大で0.01 mM、最も好適には、最大で0.001 mM の濃度で(単数若しくは複数の)含窒素キレート剤を含むかのいずれかである。

【0185】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- エタネルセプト；
- 緩衝系(例えば、リン酸緩衝液又はクエン酸緩衝液)；
- 等張化剤(例えば、塩化ナトリウム)；
- 糖安定化剤(例えば、スクロース、及び/又はトレハロース)；及び
- 水(注射用)、

を含み、

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5 のpHを有し；及び

ここで、組成物は、(単数若しくは複数の)アミノ酸を(実質的又は完全に)含まないか、又は(好ましくは、実質的に又は完全に唯一の(単数若しくは複数の)アミノ酸として)以下の：

- アスパラギン酸(好ましくはリン酸緩衝液と共に)；
- ヒスチジン(好ましくはクエン酸緩衝液と共に)；又は
- リシンとプロリンの組み合わせ、

のいずれかを含むかのいずれかである。

【0186】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- エタネルセプト；
- 緩衝系(例えば、リン酸緩衝液又はクエン酸緩衝液)；
- 等張化剤(例えば、塩化ナトリウム)；
- 糖安定化剤(例えば、スクロース、及び/又はトレハロース)；及び
- 水(注射用)、

を含み、

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5 のpHを有し；

ここで、組成物は、(単数若しくは複数の)アミノ酸を(実質的又は完全に)含まないか、又は(好ましくは、実質的に又は完全に唯一の(単数若しくは複数の)アミノ酸として)以下の：

- アスパラギン酸(好ましくはリン酸緩衝液と共に)；
- ヒスチジン(好ましくはクエン酸緩衝液と共に)；又は
- リシンとプロリンの組み合わせ、

のいずれかを含むかのいずれかであり；及び

10

20

30

40

50

ここで、組成物は、アルギニンを（実質的又は完全に）含まないか、又は最大で 0.1 m M、より好適には、最大で 0.01 m M、最も好適には、最大で 0.001 m M の濃度でアルギニンを含むかのいずれかであり；

ここで、組成物は、（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸を（実質的又は完全に）含まないか、又は最大で 0.1 m M、より好適には、最大で 0.01 m M、最も好適には、最大で 0.001 m M の濃度で含硫アミノ酸（特にメチオニン）を含むかのいずれかであり；

ここで、組成物は、界面活性剤（特にポリソルベートやスパンなどの非イオン性界面活性剤）を（実質的又は完全に）含まないか、又は最大で 1 m M、より好適には、最大で 0.1 m M と、より好適には、最大で 0.01 m M と、より好適には、最大で 0.001 m M と、最も好適には、最大で 0.0001 m M の（合計）濃度で前記界面活性剤の若しくは複数を含まないかのいずれかであり；及び

ここで、組成物は、（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（特に E D T A 又はその塩）を（実質的又は完全に）含まないか、又は最大で 0.1 m M、より好適には、最大で 0.01 m M、最も好適には、最大で 0.001 m M の濃度で（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤を含むかのいずれかである。

【0187】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 40 ~ 60 mg / mL（又はその代わりに 20 ~ 30 mg / mL）のエタネルセプト；
 - 20 ~ 30 m M の緩衝系（例えば、リン酸緩衝液又はクエン酸緩衝液）；
 - 40 ~ 120 m M の等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）（好適には 40 ~ 60 m M 又は 90 ~ 110 m M）；
 - 0.5 ~ 5.0 w t % の糖安定化剤（例えば、スクロース、及び / 又はトレハロース）（好適には、0.5 ~ 1.5 w t % 又は 3.5 ~ 4.5 w t %）；及び
 - 水（注射用）、
- を含み、

ここで、組成物は、p H 6.1 ~ 6.5 の p H を有し；及び

ここで、組成物は、（単数若しくは複数の）アミノ酸を（実質的又は完全に）含まないか、又は（好ましくは、実質的に又は完全に唯一の（単数若しくは複数の）アミノ酸として）以下の：

- 20 ~ 30 m M のアスパラギン酸（好ましくはリン酸緩衝液と共に）；
 - 20 ~ 30 m M のヒスチジン（好ましくはクエン酸緩衝液と共に）；又は
 - 10 ~ 15 m M のリシンと 10 ~ 15 m M のプロリンの組み合わせ、
- のいずれかを含むかのいずれかである。

【0188】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 40 ~ 60 mg / mL（又はその代わりに 20 ~ 30 mg / mL）のエタネルセプト；
 - 20 ~ 30 m M の緩衝系（例えば、リン酸緩衝液又はクエン酸緩衝液）；
 - 40 ~ 120 m M の等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）（好適には 40 ~ 60 m M 又は 90 ~ 110 m M）；
 - 0.5 ~ 5.0 w t % の糖安定化剤（例えば、スクロース、及び / 又はトレハロース）（好適には、0.5 ~ 1.5 w t % 又は 3.5 ~ 4.5 w t %）；及び
 - 水（注射用）、
- を含み、

ここで、組成物は、p H 6.1 ~ 6.5 の p H を有し；

ここで、組成物は、（単数若しくは複数の）アミノ酸を（実質的又は完全に）含まないか、又は（好ましくは、実質的に又は完全に唯一の（単数若しくは複数の）アミノ酸として）以下の：

10

20

30

40

50

- 20 ~ 30 mMのアスパラギン酸（好ましくはリン酸緩衝液と共に）；
 - 20 ~ 30 mMのヒスチジン（好ましくはクエン酸緩衝液と共に）；又は
 - 10 ~ 15 mMのリシンと10 ~ 15 mMのプロリンの組み合わせ、
- のいずれかを含むかのいずれかであり；及び

ここで、組成物は、アルギニン（実質的又は完全に）含まないか、又は最大で0.1 mM、より好適には、最大で0.01 mM、最も好適には、最大で0.001 mMの濃度でアルギニンを含むかのいずれかであり；

ここで、組成物は、（単数若しくは複数の）含硫アミノ酸（実質的又は完全に）含まないか、又は最大で0.1 mM、より好適には、最大で0.01 mM、最も好適には、最大で0.001 mMの濃度で含硫アミノ酸（特にメチオニン）を含むかのいずれかであり；

10

ここで、組成物は、界面活性剤（特にポリソルベートやスパンなどの非イオン性界面活性剤）（実質的又は完全に）含まないか、又は最大で1 mM、より好適には、最大で0.1 mMと、より好適には、最大で0.01 mMと、より好適には、最大で0.001 mMと、最も好適には、最大で0.0001 mMの（合計）濃度で前記界面活性剤の若しくは複数を含むかのいずれかであり；及び

ここで、組成物は、（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤（特にEDTA又はその塩）（実質的又は完全に）含まないか、又は最大で0.1 mM、より好適には、最大で0.01 mM、最も好適には、最大で0.001 mMの濃度で（単数若しくは複数の）含窒素キレート剤を含むかのいずれかである。

20

【0189】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 40 ~ 60 mg / mL（又はその代わりに20 ~ 30 mg / mL）のエタネルセプト；
 - 20 ~ 30 mMの緩衝系（例えば、リン酸緩衝液又はクエン酸緩衝液）；
 - 40 ~ 120 mMの等張化剤（塩化ナトリウム）；
 - 0.5 ~ 5.0 wt %の糖安定化剤（例えば、スクロース、及び/又はトレハロース）；及び
 - 水（注射用）、
- を含み、

30

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5のpHを有し；及び

ここで、組成物は、（単数若しくは複数の）アミノ酸（実質的又は完全に）含まないか、又は（好ましくは、実質的に又は完全に唯一の（単数若しくは複数の）アミノ酸として）以下の：

- 20 ~ 30 mMのアスパラギン酸（好ましくはリン酸緩衝液と共に）；
 - 20 ~ 30 mMのヒスチジン（好ましくはクエン酸緩衝液と共に）；又は
 - 10 ~ 15 mMのリシンと10 ~ 15 mMのプロリンの組み合わせ、
- のいずれかを含むかのいずれかである。

【0190】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 45 ~ 55 mg / mL（又はその代わりに20 ~ 30 mg / mL）のエタネルセプト；
 - 20 ~ 30 mMの緩衝系（例えば、リン酸緩衝液）；
 - 90 ~ 110 mMの等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）；
 - 0.9 ~ 1.1 wt %（又は30 mM + / - 5 mM）の糖安定化剤（例えば、スクロース、及び/又はトレハロース）；及び
 - 水（注射用）、
- を含み、

40

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5のpHを有する。

【0191】

50

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 45 ~ 55 mg / mL (又はその代わりに20 ~ 30 mg / mL)のエタネルセプト ;
- 20 ~ 30 mMの緩衝系 (例えば、リン酸緩衝液) ;
- 90 ~ 110 mMの等張化剤 (例えば、塩化ナトリウム) ;
- 0.9 ~ 1.1 wt % (又は30 mM + / - 5 mM)の糖安定化剤 (例えば、スクロース、及び/又はトレハロース) ;
- 20 ~ 30 mMのアスパラギン酸 ; 及び
- 水 (注射用)、

を含み、

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5のpHを有する。

【0192】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 45 ~ 55 mg / mL (又はその代わりに20 ~ 30 mg / mL)のエタネルセプト ;
- 20 ~ 30 mMの緩衝系 (例えば、クエン酸緩衝液) ;
- 90 ~ 110 mMの等張化剤 (例えば、塩化ナトリウム) ;
- 0.9 ~ 1.1 wt % (又は30 mM + / - 5 mM)の糖安定化剤 (例えば、スクロース、及び/又はトレハロース) ;
- 20 ~ 30 mMのヒスチジン ; 及び
- 水 (注射用)、

を含み、

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5のpHを有する。

【0193】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 45 ~ 55 mg / mL (又はその代わりに20 ~ 30 mg / mL)のエタネルセプト ;
- 20 ~ 30 mMの緩衝系 (例えば、リン酸緩衝液) ;
- 45 ~ 55 mMの等張化剤 (例えば、塩化ナトリウム) ;
- 3.5 ~ 4.5 wt % (又は120 mM + / - 30 mM)の糖安定化剤 (例えば、スクロース、及び/又はトレハロース) ;
- 10 ~ 15 mMのリシン ;
- 10 ~ 15 mMのプロリン ; 及び
- 水 (注射用)、

を含み、

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5のpHを有する。

【0194】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 50 mg / mL (又はその代わりに25 mg / mL)のエタネルセプト ;
- 25 mMの緩衝系 (例えば、リン酸緩衝液) ;
- 100 mMの等張化剤 (例えば、塩化ナトリウム) ;
- 1 wt % (30 mM + / - 1 mM)の糖安定化剤 (例えば、スクロース、及び/又はトレハロース) ; 及び
- 水 (注射用)、

を含み、

ここで、組成物は、6.3のpHを有する。

【0195】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 50 mg / mL (又はその代わりに25 mg / mL)のエタネルセプト ;
- 25 mMの緩衝系 (例えば、リン酸緩衝液) ;

10

20

30

40

50

- 100 mMの等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）；
- 1 wt%（30 mM + / - 1 mM）の糖安定化剤（例えば、スクロース、及び/又はトレハロース）；
- 25 mMのアスパラギン酸；及び
- 水（注射用）、

を含み、

ここで、組成物は、6.3のpHを有する。

【0196】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 50 mg/mL（又はその代わりに25 mg/mL）のエタネルセプト；
- 25 mMの緩衝系（例えば、クエン酸緩衝液）；
- 100 mMの等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）；
- 1 wt%（30 mM + / - 1 mM）の糖安定化剤（例えば、スクロース、及び/又はトレハロース）；
- 25 mMのヒスチジン；及び
- 水（注射用）、

を含み、

ここで、組成物は、6.3のpHを有する。

【0197】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 50 mg/mL（又はその代わりに25 mg/mL）のエタネルセプト；
- 25 mMの緩衝系（例えば、リン酸緩衝液）；
- 50 mMの等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）；
- 4 wt%（120 mM + / - 4 mM）の糖安定化剤（例えば、スクロース、及び/又はトレハロース）；
- 12.5 mMのリシン；
- 12.5 mMのプロリン；及び
- 水（注射用）、

を含み、

ここで、組成物は、6.3のpHを有する。

【0198】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 40 ~ 60 mg/mL（又はその代わりに20 ~ 30 mg/mL）のエタネルセプト；
- 20 ~ 30 mMのリン酸緩衝系又はクエン酸緩衝系から選択される緩衝系；
- 40 ~ 120 mMの塩化ナトリウム（好適には40 ~ 60 mM又は90 ~ 110 mM）；
- 0.5 ~ 5.0 wt%のスクロース（好適には、0.5 ~ 1.5 wt%又は3.5 ~ 4.5 wt%）；及び
- 水（注射用）、

を含み、

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5のpHを有し；及び

ここで、組成物は、（単数若しくは複数の）アミノ酸を（実質的又は完全に）含まないか、又は（好ましくは、実質的に又は完全に唯一の（単数若しくは複数の）アミノ酸として）以下の：

- 20 ~ 30 mMのアスパラギン酸（好ましくはリン酸緩衝液と共に）；
- 20 ~ 30 mMのヒスチジン（好ましくはクエン酸緩衝液と共に）；又は
- 10 ~ 15 mMのリシンと10 ~ 15 mMのプロリンの組み合わせ、

のいずれかを含むかのいずれかである。

【0199】

10

20

30

40

50

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 40 ~ 60 mg / mL (又はその代わりに20 ~ 30 mg / mL)のエタネルセプト
- ;
- 20 ~ 30 mMのリン酸緩衝系又はクエン酸緩衝系から選択される緩衝系；
- 40 ~ 120 mMの塩化ナトリウム (好適には40 ~ 60 mM又は90 ~ 110 mM)
-);
- 0.5 ~ 5.0 wt %のスクロース (好適には、0.5 ~ 1.5 wt %又は3.5 ~ 4.5 wt %)；及び
- 水 (注射用)、

を含み、

10

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5のpHを有し；

ここで、組成物は、(単数若しくは複数の)アミノ酸を(実質的又は完全に)含まないか、又は(好ましくは、実質的に又は完全に唯一の(単数若しくは複数の)アミノ酸として)以下の：

- 20 ~ 30 mMのアスパラギン酸 (好ましくはリン酸緩衝液と共に)；
- 20 ~ 30 mMのヒスチジン (好ましくはクエン酸緩衝液と共に)；又は
- 10 ~ 15 mMのリシンと10 ~ 15 mMのプロリンの組み合わせ、

のいずれかを含むかのいずれかであり；及び

ここで、組成物は、アルギニンを(実質的又は完全に)含まないか、又は最大で0.1 mM、より好適には、最大で0.01 mM、最も好適には、最大で0.001 mMの濃度

20

でアルギニンを含むかのいずれかであり；
ここで、組成物は、(単数若しくは複数の)含硫アミノ酸を(実質的又は完全に)含まないか、又は最大で0.1 mM、より好適には、最大で0.01 mM、最も好適には、最大で0.001 mMの濃度で含硫アミノ酸(特にメチオニン)を含むかのいずれかであり；

ここで、組成物は、界面活性剤(特にポリソルベートやスパンなどの非イオン性界面活性剤)を(実質的又は完全に)含まないか、又は最大で1 mM、より好適には、最大で0.1 mMと、より好適には、最大で0.01 mMと、より好適には、最大で0.001 mMと、最も好適には、最大で0.0001 mMの(合計)濃度で前記界面活性剤の若しくは複数を含むかのいずれかであり；及び

30

ここで、組成物は、(単数若しくは複数の)含窒素キレート剤(特にEDTA又はその塩)を(実質的又は完全に)含まないか、又は最大で0.1 mM、より好適には、最大で0.01 mM、最も好適には、最大で0.001 mMの濃度で(単数若しくは複数の)含窒素キレート剤を含むかのいずれかである。

【0200】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 40 ~ 60 mg / mL (又はその代わりに20 ~ 30 mg / mL)のエタネルセプト
- ;
- 20 ~ 30 mMのリン酸緩衝系又はクエン酸緩衝系から選択される緩衝系；
- 40 ~ 120 mMの塩化ナトリウム；
- 0.5 ~ 5.0 wt %のスクロース；及び
- 水 (注射用)、

を含み、

40

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5のpHを有し；及び

ここで、組成物は、(単数若しくは複数の)アミノ酸を(実質的又は完全に)含まないか、又は(好ましくは、実質的に又は完全に唯一の(単数若しくは複数の)アミノ酸として)以下の：

- 20 ~ 30 mMのアスパラギン酸 (好ましくはリン酸緩衝液と共に)；
- 20 ~ 30 mMのヒスチジン (好ましくはクエン酸緩衝液と共に)；又は
- 10 ~ 15 mMのリシンと10 ~ 15 mMのプロリンの組み合わせ、

50

のいずれかを含むかのいずれかである。

【0201】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 45 ~ 55 mg / mL (又はその代わりに20 ~ 30 mg / mL)のエタネルセプト
- ;
- 20 ~ 30 mMのリン酸緩衝系(好適には、緩衝剤としてのリン酸ナトリウム)；
- 90 ~ 110 mMの塩化ナトリウム；
- 0.9 ~ 1.1 wt% (又は30 mM + / - 5 mM)のスクロース；及び
- 水(注射用)、

を含み、

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5のpHを有する。

10

【0202】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 45 ~ 55 mg / mL (又はその代わりに20 ~ 30 mg / mL)のエタネルセプト
- ;
- 20 ~ 30 mMのリン酸緩衝系(好適には、緩衝剤としてのリン酸ナトリウム)；
- 90 ~ 110 mMの塩化ナトリウム；
- 0.9 ~ 1.1 wt% (又は30 mM + / - 5 mM)のスクロース；
- 20 ~ 30 mMのアスパラギン酸；及び
- 水(注射用)、

を含み、

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5のpHを有する。

20

【0203】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 45 ~ 55 mg / mL (又はその代わりに20 ~ 30 mg / mL)のエタネルセプト
- ;
- 20 ~ 30 mMのクエン酸緩衝系(好適には、緩衝剤としてのクエン酸ナトリウム)
- ;
- 90 ~ 110 mMの塩化ナトリウム；
- 0.9 ~ 1.1 wt% (又は30 mM + / - 5 mM)のスクロース；
- 20 ~ 30 mMのヒスチジン；及び
- 水(注射用)、

を含み、

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5のpHを有する。

30

【0204】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 45 ~ 55 mg / mL (又はその代わりに20 ~ 30 mg / mL)のエタネルセプト
- ;
- 20 ~ 30 mMのリン酸緩衝系(好適には、緩衝剤としてのリン酸ナトリウム)；
- 45 ~ 55 mMの塩化ナトリウム；
- 3.5 ~ 4.5 wt% (又は120 mM + / - 30 mM)のスクロース；
- 10 ~ 15 mMのリシン；
- 10 ~ 15 mMのプロリン；及び
- 水(注射用)、

を含み、

ここで、組成物は、pH 6.1 ~ 6.5のpHを有する。

40

【0205】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 50 mg / mL (又はその代わりに25 mg / mL)のエタネルセプト；
- 25 mMのリン酸緩衝系(好適には、緩衝剤としてのリン酸ナトリウム)；

50

- 100 m M の塩化ナトリウム；
- 1 w t % (30 m M + / - 1 m M) のスクロース；及び
- 水（注射用）、

を含み、

ここで、組成物は、6.3のpHを有する。

【0206】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 50 m g / m L (又はその代わりに 25 m g / m L) のエタネルセプト；
- 25 m M のリン酸緩衝系（好適には、緩衝剤としてのリン酸ナトリウム）；
- 100 m M の塩化ナトリウム；
- 1 w t % (30 m M + / - 1 m M) のスクロース；
- 25 m M のアスパラギン酸；及び
- 水（注射用）、

10

を含み、

ここで、組成物は、6.3のpHを有する。

【0207】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 50 m g / m L (又はその代わりに 25 m g / m L) のエタネルセプト；
- 25 m M のクエン酸緩衝系（好適には、緩衝剤としてのクエン酸ナトリウム）；
- 100 m M の塩化ナトリウム；
- 1 w t % (30 m M + / - 1 m M) のスクロース）；
- 25 m M のヒスチジン；及び
- 水（注射用）、

20

を含み、

ここで、組成物は、6.3のpHを有する。

【0208】

ある実施形態において、液体医薬組成物は：

- 50 m g / m L (又はその代わりに 25 m g / m L) のエタネルセプト；
- 25 m M のリン酸緩衝系（好適には、緩衝剤としてのリン酸ナトリウム）；
- 50 m M の塩化ナトリウム；
- 4 w t % (120 m M + / - 4 m M) のスクロース；
- 12.5 m M のリシン；
- 12.5 m M のプロリン；及び
- 水（注射用）、

30

を含み、

ここで、組成物は、6.3のpHを有する。

【0209】

好適には、液体医薬組成物は、先に参照された（存在量か、又は最少量かにかかわらず）特定の成分の量及び/又は濃度によって規定されるよりむしろ、それらは、成分対緩衝系の対応するモル比又は重量比；或いは、成分対エタネルセプトの対応するモル比又は重量比を参照することによって、代わり又は更に規定されることを除いて、先の実施形態のいずれかに説明されるとおりのものであり得る。当業者は、そのモル比又は重量比がその濃度に対応することを、その特定の成分に関連するこの明細書の関連項目から各成分に関して容易に推論するであろう。

40

【0210】

上記態様のいずれかの緩衝剤又は緩衝系は、組成物中に直接組み込まれ、又はイン・サイチュで、例えば酸塩基反応により、好適には共役酸（例えばリン酸又はクエン酸）と塩基（例えば水酸化ナトリウム）；又は塩基/共役塩基（例えば、リン酸ナトリウム種又はクエン酸ナトリウム種）と酸（例えば、塩酸）、のいずれかを反応させることにより、生産されてもよい。緩衝剤又は緩衝系を提供又は生産するのに用いる方法に拘らず、好適に

50

は、得られる組成物は最終的には適切なバランスの所望のpHを達成する緩衝剤及び任意の共役酸/塩基を含有する。当業者は、過剰な労力を要せずに、緩衝剤と共役酸/塩基との適切なバランス、及び/又は適切な量の緩衝剤を生産して所望のpHを達成するために共役酸に添加すべき塩基の量を、計算し、実験的に決定することが容易に出来る。

液体医薬組成物を製造する方法

【0211】

本発明は、(好適には、本明細書中に規定される)液体医薬組成物を製造する方法であって、液体医薬組成物に関して規定されたそれぞれの構成要素を、任意選択で、任意の規定された量、濃度、又は形態で、一緒に混合し;及び、任意選択で、液体医薬組成物に関連して本明細書中に与えられた任意の1若しくは複数のパラメーター(例えば、pH)を調整することを好適には伴う方法、を提供する。

10

【0212】

当該方法は、好適には、適当と認められる任意の特定の順番で、本明細書中に規定の液体医薬組成物を形成するのに必要な任意の関連する成分を、混合する工程を含む。当業者は、実施例、又は本分野で液体医薬組成物(特にシリンジにより注射するもの)を形成するのに周知の技術を参照し得る。好適には、様々な態様が、混合すべき成分を潜在的に様々な量かつ様々な組み合わせで必要とし得る。当業者は、液体医薬組成物に関する上記開示を参照して、そのような組み合わせ及び量を容易に推定し得る。

【0213】

好適には、前記方法は、関連する成分を、好適には希釈剤(例えば水)中で、好適には全ての成分が希釈物中に(実質的に又は完全に)溶解するように、混合することを含む。

20

【0214】

前記方法は、エタネルセプトを除く幾つかの又は全ての成分の(任意で一部の又は全ての希釈剤と共に)前混合物(又は前溶液)を最初に調製することを含んでもよく、エタネルセプトは、それ自体が(任意で一部の希釈剤と共に、又はこれに溶解させて)、当該前混合物(又は前溶液)と混合することにより、液体医薬組成物が、又は最終的な液体医薬組成物を得るために最終成分が加えられる組成物が、取得される。最も好適には、前混合物は、エタネルセプト以外の全ての成分及び任意で一部の希釈剤(エタネルセプトを予め溶解するのに用いられ得る)を含有し、好適には、エタネルセプトは、最適なエタネルセプトの安定性をもたらす混合物に添加される。好適には、上記前混合物は、最終的な液体

30

【0215】

好適には、前記方法は、緩衝系、好適には本明細書中に規定の緩衝剤を含有する緩衝系を形成する工程を含む。当該緩衝系は、好適には、エタネルセプトを添加する前に前混合物中で形成されるが、任意で、エタネルセプト存在下で形成されてもよい。緩衝系は、緩衝剤(供給される既製品)をその共役酸/塩基と(好適には、所望のpHを提供するのに適した相対量で-これは、当業者によって理論的に又は実験的に決定され得る)単純に混合することによって形成されてもよい。リン酸(又はクエン酸)緩衝系の場合、これは、リン酸ナトリウム(又はクエン酸ナトリウム)種をリン酸(又はクエン酸)と一緒に混合することを意味し得る。あるいは、緩衝系は、緩衝剤(例えばリン酸ナトリウム種)に強酸(例えばHCl)を添加して、イン・サイチュで(好適には、所望のpHを提供するのに適した相対量で)共役酸/塩基(例えばリン酸又はリン酸水素)を形成する。あるいは、緩衝系は、緩衝剤(例えば(単数若しくは複数の)リン酸ナトリウム)の共役酸/塩基(例えばリン酸又は(単数若しくは複数の)リン酸水素)に強塩基(例えば水酸化ナトリウム)を添加することにより、イン・サイチュで緩衝剤(好適には、所望のpHを提供するのに適した相対量で)を形成し得る。最終的な液体医薬組成物の前混合物のpHは、必要な強塩基又は強酸の添加、又は緩衝剤若しくは共役酸/塩基の量により、賢明に調整され得る。

40

【0216】

幾つかの実施形態において、緩衝剤及び/又は緩衝系は、別個の混合物として予め形成

50

され、緩衝系は、緩衝剤交換（例えば関連する濃度又は浸透圧に達するまで透析濾過を用いて）により、医薬組成物の前駆物（緩衝剤及び/又は緩衝系以外の一部又は全ての成分を含有し、好適にはエタネルセプトを含有し、潜在的にはエタネルセプトのみを含有する）に移される。必要に応じて、最終的な液体医薬組成物を生産するために、追加の助剤がその後添加されてもよい。pHは、全ての成分が存在する時点又はその前に調整されてもよい。

【0217】

いずれかの、幾つかの又は全ての成分が、他の成分と混合される前に希釈剤に予め溶解又は混合されてもよい。

【0218】

最終的な液体医薬組成物は、好適には沈殿物を除去するために、濾過されてもよい。好適には、濾過は、1 µm以下、好適には0.22 µm以下のサイズのフィルターを用いて行われる。好適には、濾過は、PESフィルター又はPVDFフィルターを用いて、好適には0.22 µmのPESフィルターを用いて行われる。

【0219】

本発明は、本明細書中に記載の製造方法によって取得可能な、取得された、又は直接取得される、液体医薬組成物を提供する。

【0220】

薬物送達デバイス

本発明はまた、本明細書中に規定の液体医薬組成物を含有する薬物送達デバイスも提供する。好適には、薬物送達デバイスは、内部に医薬組成物が納められた容器を備える。好適には、薬物送達デバイスは滅菌されている。

【0221】

薬物送達デバイスは、バイアル、アンプル、シリンジ、インジェクションペン（例えば本質的にシリンジを組み込む）、又は静脈内バッグであり得る。最も好適には、薬物送達デバイスは、シリンジ、好適にはインジェクションペンである。好適には、シリンジはガラス製である。好適には、シリンジは、針、好適には29 G 1/2"の針を備える。

【0222】

本発明は、好適には本明細書中に規定の薬物送達デバイスを製造する方法を提供し、当該方法は、薬物送達デバイス内に本明細書中に規定の液体医薬組成物を組み込む工程を含む。そのような製造は、典型的には、本明細書中に規定の液体医薬組成物を、シリンジに、好適にはそれに取り付けられた針を通じて、充填する工程を含む。当該針は、その後除去され、取り替えられ、又はそのまま残置されてもよい。

【0223】

本発明の第十一の側面において、本明細書中に規定の製造方法により取得可能な、取得された、又は直接取得された、薬物送達デバイスが提供される。

【0224】

パッケージ

本発明はまた、本明細書中に規定の液体医薬組成物を含有するパッケージも提供する。好適には、当該パッケージは、本明細書中に規定の薬物送達デバイス、好適には複数の薬物送達デバイスを備える。当該パッケージは、1つ以上の薬物送達デバイスを備えるための任意の適切な容器を備え得る。

【0225】

本発明は、パッケージを製造する方法を提供し、当該方法は、パッケージ内に本明細書中に規定の液体医薬組成物を組み込む工程を含む。好適には、これは、液体医薬組成物を1つ以上の薬物送達デバイス内に組み込み、その後、1つ以上の充填済み薬物送達デバイスを、パッケージ内に存在する容器中に組み込むことにより、達成される。

【0226】

パッケージには、好適には、本明細書中に規定された任意の1若しくは複数の医療適用に、液体医薬組成物を使用するための取扱説明書が好適には含まれていてもよい。

10

20

30

40

50

【0227】

本発明は、本明細書中に規定の製造方法により取得可能な、取得された、又は直接取得された、パッケージを提供する。

【0228】

部分のキット (Kit of Parts)

本発明は、薬物送達デバイス（内部に充填される液体医薬組成物無し）、本明細書中に規定の液体医薬組成物（任意で個別の包装又は容器中に納められる）、及び任意で液体医薬組成物の投与（例えば皮下）に関する指示を含む一揃いの説明書を備える、部分のキットを提供する。使用者は、投与の前に、薬物送達デバイスに液体医薬組成物（バイアルやアンプルのようなものに入れて提供され得る）を充填する。

10

【0229】

液体医薬組成物の使用及び治療方法

本発明はまた、本明細書中のどこかで規定される以下の：

- 疾患又は医学的障害、好適には、腫瘍壊死因子 - アルファ（TNF - ）関連自己免疫疾患、好適には、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、斑状乾癬、及び/又は強直性椎骨炎から選択される疾患、を治療する方法；

- 治療法における、好適には、腫瘍壊死因子 - アルファ（TNF - ）関連自己免疫疾患、好適には、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、斑状乾癬、及び/又は強直性椎骨炎から選択される疾患の治療における、使用のための液体医薬組成物；

- 疾患又は障害、好適には、腫瘍壊死因子 - アルファ（TNF - ）関連自己免疫疾患、好適には、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、斑状乾癬、及び/又は強直性椎骨炎から選択される疾患、の治療薬の製造における液体医薬組成物の使用、も提供する。

20

【0230】

液体医薬組成物は、好適には非経口的に投与され、好適には皮下注射される。

【実施例】

【0231】

材料と機材

以下のサンプルを、本明細書中に開示した実施例及びスクリーニング実験において（それらを作り出すのに）使用した：

30

【表2】

サンプル	濃度/形態
Enbrel（登録商標）25 mg	50 mg/mL 液体製剤 シリンジ1本あたり0.5 mL

【0232】

本明細書中に開示した実施例の製剤の調製に使用したすべての賦形剤及び構成要素は、商業的製造業者を容易にたどれた。

40

【0233】

以下の機材を、本明細書中に開示した実施例及びスクリーニング実験で使用した：

【表3】

方法番号	方法	目的
A1	高性能サイズ排除クロマトグラフィー (HP-SEC)	純度、単量体含量、可溶性凝集物
A2	疎水性相互作用クロマトグラフィー (HIC)	疎水性の変化、断片/凝集物
A3	目視検査 (Ph. Eur)	目に見える粒子
A4	UV分光法	ウェルプレート内のタンパク質含量、混濁度、凝集指数
A5	SDS-PAGE	共有結合による凝集、断片化

10

【0234】

解析技術及びプロトコール

上記各解析方法における個別のプロトコールは下記に記載されており、そのような解析方法に対する実施例及びスクリーニング実験における参照はこれらのプロトコールを使用した。

20

【0235】

分析サンプルの調製

先に示され、且つ、そのプロトコールが以下に提供されている分析方法を、例示した製剤のそれぞれのサンプルに対して実施し、以下により詳細に記載し、そしてそれを、種々安定性試験にかけた。これらの製剤のそれぞれのサンプルに； T_0 （いずれのストレスもかけていないサンプル）、 T_{mech} （機械的ストレスをかけたサンプル）、 T_{heat} （熱ストレスをかけたサンプル）、 T_{1month} （室温にて1カ月保存したサンプル）をかけた。

【0236】

調製後に、製剤をシリンジに充填した。機械的ストレス試験 T_{mech} では、シリンジを、 25 ± 3 及び 4000 rpm の IKA KS4000ic 制御振盪機で2時間水平方向に振盪した。熱のストレス試験 T_{heat} では、シリンジを、 40 にて1週間置いた。貯蔵試験 T_{1month} では、シリンジを、 25 にて1カ月間保存した。貯蔵試験 T_{3month} では、シリンジを、 25 にて3カ月間保存した。

30

【0237】

A1 - 高性能サイズ排除クロマトグラフィー (HP-SEC)

HP-SECを以下のプロトコール及びパラメーターに従ってを実施した：

器具：HP1100 (Agilent Technologies)

カラム：TSKゲルSuper SW3000カラム ($4.6 \text{ cm} \times 300 \text{ mm}$)

ゲル濾過基準：Bio-Rad製品 # 151-1901、 $10 \mu\text{l}$ のゲル濾過標準を $590 \mu\text{l}$

の $1 \times \text{PBS}$ (Dulbecco's PBS、Life Technologies、USA) と混合することによって調製した。注入体積： $10 \mu\text{l}$ 。

40

流量： $0.35 \text{ ml} / \text{分}$

移動相： 50 mM のリン酸ナトリウム、 0.4 M の過塩素酸ナトリウム、 $\text{pH } 6.3$

検出： 214 nm のUV

サンプル冷却： 5 ± 3

カラム温度： 22 ± 5

注入体積： $1 \times \text{PBS}$ (Dulbecco's PBS、Life Technologies、USA) で希釈した $0.5 \text{ mg} / \text{mL}$ のサンプルについて $10 \mu\text{l}$

分析時間： 15 分

解析ソフトウェア：Chromleon Clientソフトウェアバージョン6.80SR8 Build 2623

【0238】

50

A 2 - 疎水性相互作用クロマトグラフィー (HIC)

製剤 1 - 4 及び対照製剤の HIC 分析を、UV 検出器 (Agilent Technology、USA) を備えた HP 1100 システムによって実施した。

【0239】

注入前に、 $\sim 20 \text{ mg/ml}$ のエタネルセプト材料を、 25 mM のリン酸ナトリウム $\text{pH} 6.3$ を含むサンプル希釈緩衝液 $\sim 10 \text{ mg/ml}$ を用いて、 $1 + 1$ で希釈した。それに続いて、 $1 + 1$ 混合物を、 $\sim 5 \text{ mg/ml}$ の終濃度まで、溶出液 A (結合緩衝液は 0.1 M のクエン酸ナトリウム及び 0.8 M の硫酸ナトリウム、 $\text{pH} 6.0$ から構成された) を用いて実施した。

以下のパラメーターを分析に使用した：

カラム：TSKゲルEther-5PW ($5.0 \times 50 \text{ mm}$) (Tosoh Bioscience)

溶出液 A： 0.1 M のクエン酸ナトリウム、 0.8 M の硫酸ナトリウム、 $\text{pH} 6.0$

溶出液 B： 0.1 M のクエン酸ナトリウム、 0.2 M の硫酸ナトリウム、 $\text{pH} 6.0$

サンプル希釈緩衝液： 25 mM のリン酸ナトリウム $\text{pH} 6.3$

流速： 0.5 ml/分

注入体積： $20 \mu\text{L}$ の 5 mg/ml のエタネルセプト材料 (0.1 mg のエタネルセプト)

検出波長： 280 nm

カラムサーモスタット： 40

グラジエント：ステップ 1) 0% の B 4 分間；ステップ 2) 0% の B から 100% の B へ 30 分以内

カラム保管：室温にて 20% のエタノール

【0240】

A 3 - 目視検査

目視検査のために、シリンジを、欧州薬局方に従って、白色背景の前で 5 秒間、黒色背景の前で 5 秒間、ゆるやかに、手作業で、ラジアル攪拌下で目に見える粒子の存在又は不存在を検査した。検査を 2 人の外部の検査員によって実施した。粒子含有量を更に分類するために、「Deutscher Arzneimittel-Codex」(DAC) に記載の方法を使用した。分類法は、次のようにして記載されている：

- 5 秒以内に見える粒子がない 0 ポイント
- 5 秒以内にいくつかの粒子が見える 1 ポイント
- 5 秒以内に粒子がはっきり見える 2 ポイント
- 多数の粒子が直接見える 10 ポイント
- はっきり識別できる粒子として見える限界にある粒子 (曇り、シュリーレン...) を 2 ポイントで評定する。

【0241】

A 4 - UV - Vis 分光法

UV 分光法を、 280 nm にて 96 ウェルプレートで Tecan Safire2 プレートリーダーを使用して実施した。各サンプルについて、3 ウェル ($n = 3$)、それぞれ 1 mg/ml の濃度にて $200 \mu\text{l}$ の溶液を含む、を計測して、測定誤差を最小にした。計測後に、すべてのデータを、ブランクスペクトルによって引き算し、光路長について補正した ($A_{998 \text{ nm}} / A_{900 \text{ nm}}$)。タンパク質濃度を、光路長 1 cm にて 1.0 mg/ml のタンパク質濃度について 280 nm にて 1.13 の比吸光係数を使用して計算した。エタネルセプトの濃度を、次の式を使用して計算した：

$$A_{280 \text{ nm}} = \epsilon_{280 \text{ nm}} \times C \times d$$

式中、

$A_{280 \text{ nm}}$ = 計測した 280 nm での吸収度

$\epsilon_{280 \text{ nm}}$ = $\text{ml mg}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 単位の吸光係数

($\epsilon_{280 \text{ nm}} = 1.13 \text{ ml mg}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

C = mg/ml 単位の濃度

10

20

30

40

50

$d = cm$ 単位の光路長

A 5 - S D S - P A G E

【 0 2 4 2 】

S D S - P A G E を次のようにして実施した。

【 0 2 4 3 】

要するに、非還元条件のために、 $40 \mu l$ のエタネルセプトサンプル ($\sim 1.0 mg/ml$) を、 $50 \mu l$ の T r i s グリシンサンプル緩衝液 ($2 \times$) 及び $10 \mu l$ の $10 mM$ マレイミド溶液と混合した。還元条件のために、 $40 \mu l$ のエタネルセプトサンプル ($\sim 1.0 mg/ml$) を、 $50 \mu l$ の T r i s グリシンサンプル緩衝液 ($2 \times$) 及び $10 \mu l$ の $100 mg/ml$ D T T 溶液と混合した。両方のサンプルを、 $85^\circ C$ にて 4 10
分間加熱ブロック (Thermo Mixer Compact, Eppendorf AG, Germany) 内でインキュベートし、その後、ゲルに添加した。加熱後に、サンプルを R T まで冷まし、次に、 $12.5 \mu l$ のサンプルを、N o v e x の $4 \sim 20\%$ T r i s グリシゲル ($1 mm \times 12$ ウェル、Life Technologies, USA) のそれぞれのウェルに添加した。ゲルを、PowerPac200 電源 (BioRad, USA) と組み合わせた XCell SureLock Mini-Cell (Invitrogen, USA) により $30 mA$ の一定電流で 60 分間泳動した。 $10 \mu l$ の SeeBlue Plus2 染色済 Protein Standard (Life Technologies, USA) のアリコート、分子量マーカーとして使用した。

【 0 2 4 4 】

ゲルを泳動した後に、それらを、カセットからすぐに解放し、 $50 ml$ の Simply Blue Stain Solution (Life Technologies, USA) 中に置いた。染色を、水平振盪機 (GFL 3012 20
, Gesellschaft fur Labortechnik, Germany) 上の染色トレー内で一晩実施した。ゲルの脱染を、いくつかの洗浄ステップ ($50 ml$ の高度に精製した水で 5 分間すすぎ $\times 3$ 、そして、 $50 ml$ の高度に精製した水で 15 分間すすぐ $\times 5$) を含む最低 3 時間、高度に精製した水を用いて実施した。

【 0 2 4 5 】

実施例 1 一般的な製剤の製造法

E n b r e l (登録商標) 標準市販製品 (R M P、 $50 mg/ml$ の製剤、1 シリンジあたり $0.5 ml$) を使用して、この実施例に記載の製剤のすべてを調製した。

【 0 2 4 6 】

材料を、プランジャーをそっと押すことによって、層流条件下で無菌 P E T G ボトル内にシリンジから取り出した。貯留後に、目視検査を 2 人の検査員によって実施した。 30

【 0 2 4 7 】

4 つのアリコートを、貯留してあるバルク溶液から無菌の P E T G ボトル内に材料を移すことによって調製した。ボトルは、プロジェクト後期のために $2 \sim 8^\circ C$ に置いた。 $14 ml$ の貯留溶液を製剤に使用した。 $500 \mu l$ の貯留材料を、更に、ポリプロピレンチューブ (Eppendorf) 内に移し、可能性がある分析目的のために $-80^\circ C$ にて保存した。

【 0 2 4 8 】

R M P 材料を、 $25 mM$ のリン酸塩、 $100 mM$ の塩化ナトリウム及び $1\% w/v$ のスクロースを含む $pH 6.3$ のアミノ酸不含緩衝液の中に透析した。透析を、 $10 kDa$ の分子量排除及び最大 $12 ml$ の容量を有する 2 つの slide-a-lyzer 透析カセット (Thermo Scientific) を使用して $4^\circ C$ にて実施した。その後、両方の透析エタネルセプト画分、 40
、 $15 ml$ 容の粒子不含 P P チューブ (Greiner bio-one) 内に貯留した。それに続いて、目視検査を 2 人の検査員によって実施した。

【 0 2 4 9 】

加えて、2 つの追加の透析調製 (i) 及び (ii) を、 $10 kDa$ の分子量排除及び最大 $12 ml$ の容量を有する slide-a-lyzer 透析カセット (Thermo Scientific) 中で $4^\circ C$ にて一晩実施した。

【 0 2 5 0 】

以下の緩衝液を、これらの追加の透析のために調製した：

i)

25 mMのクエン酸
50 mMの塩化ナトリウム
pH 6.3
ii)

25 mMのリン酸塩
50 mMの塩化ナトリウム
pH 6.3

【0251】

透析後に、タンパク質濃度を、1:50希釈にてUV280nm分光法によって測定した。

i) 43.4 mg/ml;
ii) 38.6 mg/ml。

【0252】

決定したタンパク質濃度を、最終的な製剤の調製中の考慮事項とした。

【0253】

製剤を、15 ml容の粒子不含PPチューブ(Greiner bio-one)中に移した。

【0254】

520 µlのプラセボ又は~20 mg/mlの貯留RMPのいずれかを、層流空気流条件下、手作業で1 ml容のシリコン処理シリンジ(29 G針と組み合わせたBD Hypak S CF)に充填した。粒子不含ピペットチップ(SafeSeal-Tips Professional、Biozym, Germany)を、材料をシリンジに移すのに使用した。壁上のシリンジに液体をゆっくり加えることによって、空気の気泡の取り込みを回避した。シリンジを、Bausch&Strobel SVP100挿入及び密封機器を使用してプランジャー(HYPAK BSCF 1MLL W4023 FLUR DAIKYO LID)で閉じた。シリンジ内のかなりのヘッドスペースを作り出し、機械的ストレス中の空気-液体相互作用を可能にするように、プランジャーが一貫して同じ位置に配置された。

【0255】

上記手順を、表1で詳述した実施例の製剤の調製で利用した。

【表4】

表1-実施例の製剤

番号	緩衝液	pH	塩	糖	アミノ酸
1	25 mM リン酸塩	6.3	100 mM NaCl	1% スクロース	-
2	25 mM リン酸塩	6.3	100 mM NaCl	1% スクロース	25 mM アスパラギン酸
3	25 mM クエン酸塩	6.3	100 mM NaCl	1% スクロース	25 mM ヒスチジン
4	25 mM リン酸塩	6.3	50 mM NaCl	4% スクロース	12.5 mM Lys + 12.5 mM Pro
Ctrl	25 mM リン酸塩	6.3	100 mM	1% スクロース	25 mM塩酸アルギニン

【0256】

製剤1

透析したEnbre1RMP材料を、25 mMのリン酸塩、100 mMのNaCl、1% w/vのスクロース、pH 6.3で構成された滅菌濾過緩衝液を使用して~20 mg/mlに希釈した。pH調節は全く必要でなかった。これは、以下のものを含む最終的な水性液体製剤を生じさせた:

- 20 mg/mLのエタネルセプト;
- 25 mMのリン酸緩衝液;
- 100 mMのNaCl;
- 1% w/vのスクロース;

pH 6.3。

【0257】

製剤2

Enbre1RMP材料を、25mMのリン酸塩、100mMのNaCl、1% w/vのスクロースから構成されたpH6.3の濾過滅菌緩衝液を使用して透析して、前記緩衝溶液中に~40mg/mlのエタネルセプトを最後に得た。別個の50mMのアスパラギン酸塩/アスパラギン酸溶液、pH6.3を、先に記載した同じ濾過滅菌緩衝液内に形成した。次に、この50mMのアスパラギン酸塩/アスパラギン酸溶液を、RMP溶液に加えて(1:1希釈RMP:アミノ酸溶液)、25mMの最終的なアスパラギン酸塩/アスパラギン酸濃度及び~20mg/mlの最終的なRMP濃度を達成した。pH調節は全く必要なかった。こうして、以下のものを含む最終的な水性液体製剤を製造した：

- 20mg/mlのエタネルセプト；
 - 25mMのリン酸緩衝液；
 - 100mMのNaCl；
 - 1% w/vのスクロース；
 - 25mMのアスパラギン酸；
- pH6.3。

10

【0258】

製剤3

透析(i)からの透析したEnbre1RMP材料を、~20mg/mlまで、濾過滅菌緩衝液を使用して、pH6.3にて25mMのクエン酸塩、100mMのNaCl、1%のスクロース、及び25mMのヒスチジンの最終的な組成物に希釈した。こうして、以下のものを含む最終的な水性液体製剤を製造した：

- 20mg/mlのエタネルセプト；
 - 25mMのクエン酸緩衝液；
 - 100mMのNaCl；
 - 1% w/vのスクロース；
 - 25mMのヒスチジン；
- pH6.3。

20

【0259】

製剤4

透析(ii)からの透析したEnbre1RMP材料を、~20mg/mlまで、濾過滅菌緩衝液を使用して、25mMのリン酸塩、50mMのNaCl、4%のスクロース、及び12.5mMのリシン+12.5mMのプロリンから成るpH6.3の最終的な組成物に希釈した。こうして、以下のものを含む最終的な水性液体製剤を製造した：

- 20mg/mlのエタネルセプト；
 - 25mMのリン酸緩衝液；
 - 50mMのNaCl；
 - 4% w/vのスクロース；
 - 12.5mMのリシン；
 - 12.5mMのプロリン；
- pH6.3。

30

40

【0260】

対照製剤

透析したEnbre1RMP材料を、25mMのリン酸塩、100mMのNaCl、1% w/vのスクロースから構成されたpH6.3の濾過滅菌緩衝液を使用して~40mg/mlに希釈した。50mMのL-ArgHCl溶液(pH6.3)を、RMP溶液に加えて(1:1希釈RMP:アミノ酸溶液)、25mMの最終的なアミノ酸濃度及び~20mg/mlの最終的なRMP濃度を達成した。pH調節は全く必要なかった。こうして、以下のものを含む最終的な水性液体製剤を製造した：

- 20mg/mlのエタネルセプト；

50

- 25 mM のリン酸緩衝液；
 - 100 mM の NaCl；
 - 1% w/v のスクロース；
 - 25 mM の L - 塩酸アルギニン；
- pH 6.3。

【0261】

実施例 2 - 製剤の分析及び安定性試験

表 1 の製剤を、先に記載した分析方法 A 1 ~ A 5 による分析にかけた。これらの分析試験の結果を、以下の表にまとめて提示する。各試験結果は、 T_0 (いずれのストレスもかけていないサンプル)、 T_{mech} (機械的ストレスをかけたサンプル)、 T_{heat} (熱ストレスをかけたサンプル)、 T_{1month} (室温にて 1 カ月保存したサンプル) から選択される 4 つのサンプルのうちの 1 つに関する。

【表 5】

A 1 - 高性能サイズ排除クロマトグラフィー (HP-SEC) の結果

表 2 - 高性能サイズ排除クロマトグラフィー (HP-SEC)

製剤	時点	相対ピーク面積 (%)		
		HMW	単量体	LMW
1	T0	2.6	95.6	1.8
	T-mech	2.9	95.3	1.8
	T-heat	2.7	85.6	11.8
	T-1month	3.3	93.9	2.8
2	T0	2.7	95.6	1.8
	T-mech	2.9	95.2	1.9
	T-heat	2.7	86	11.2
	T-1month	3.2	94	2.8
3	T0	3.3	95	1.7
	T-mech	3.4	95.0	1.7
	T-heat	3.0	92.3	4.7
	T-1month	2.8	92.5	4.7
4	T0	3.3	95.1	1.6
	T-mech	3.4	95.1	1.6
	T-heat	3.1	91.9	5.0
	T-1month	2.9	91.7	5.4
対照	T0	2.6	95.6	1.8
	T-mech	3.1	95.2	1.7
	T-heat	2.6	85.7	11.7
	T-1month	3.1	94.1	2.8

10

20

30

40

【表 6】

A 2 -疎水性相互作用クロマトグラフィー (HIC) の結果

表 3 -疎水性相互作用クロマトグラフィー (HIC) 分析

製剤	時点	相対ピーク面積 [%]			
		短縮		単量体	凝集体
		1	2		
対照	T0	0.3	2.0	85.1	12.6
	T-mech	0.3	2.0	85.6	12.2
	T-heat	0.3	5.2	82.4	12.1
	T-1month	0.3	2.6	85.0	12.2
1	T0	0.2	2.2	85.5	12.1
	T-mech	0.3	2.2	85.2	12.4
	T-heat	0.2	5.7	82.4	11.7
	T-1month	0.2	2.5	85.2	12.2
2	T0	0.2	2.1	85	12.7
	T-mech	0.2	2	85.4	12.4
	T-heat	0.2	5.5	82.5	11.8
	T-1month	0.2	2.5	85.3	12
3	T0	0.4	1.6	87.5	10.5
	T-mech	0.4	1.7	87	11
	T-heat	0.5	2.4	86	11.2
	T-1month	0.3	1.8	85.4	12.6
4	T0	0.4	1.7	87	11
	T-mech	0.4	1.9	87	10.7
	T-heat	0.4	2.4	85.8	11.5
	T-1month	0.3	2	85.8	11.9

【表 7】

A 3 -目視検査の結果

表 4 -目視検査の結果

製剤	T0	Tmech	Theat	T1month
1	10/10	1/2	2/2	2/2
	10/10	1/2	10/10	2/2
2	2/2	2/10	2/10	2/2
	1/2	1/2	10/10	0/0
3	10/1	0/1	10/1	10*/10
	2#/0	1/1	10/1	10*/10
4	10/1	10/10	10/2	10/10
	10/2	2/10	10/10	10/10
対照	10/10	2/10 [#]	10/2	0/0
	10/10	1/1 [#]	10/10	2#/0

* 繊維状物質 ; # 濁った

【表 8】

A4-UV-Vis分光法の結果

表5-UV-Vis分光分析の結果

製剤	ウェルプレート又はキュベット／ウェルプレート で測定したタンパク質濃度 [mg/ml]			
	T0	Tmech	Theat	T1month
1	17.5	17.9	18.3	20.3
2	18.0	17.7	17.9	20.5
3	21.2	22.1	20.3	20.9
4	20.4	22.1	19.2	20.5
対照	18.6	17.9	17.7	20.1

10

【表 9】

A5-SDS-PAGEの結果

表6-SDS-PAGE分析の結果

製剤	時点	非還元条件				還元条件	
		MW [kDa]	純度 %	HMW [%]	LMW [%]	MW [kDa]	純度 %
1	T0	133	91.9	6.2	2.8	69	96.5
	T-mech	132	92.4	4.5	3.2	70	97.8
	T-heat	130	90.1	6.5	3.5	70	97.9
	T-1month	134	94.6	1.4	4.1	68	98.9
2	T0	133	92.5	4.5	3.1	68	97.3
	T-mech	133	92.9	4.2	3.0	72	98.1
	T-heat	130	88.7	7.6	3.8	72	97.7
	T-1month	134	94.5	1.3	4.3	69	99.0
3	T0	137	98.2	0.7	1.1	65	99.1
	T-mech	135	97.5	1.4	1.2	70	99.2
	T-heat	139	90.7	5.9	3.5	70	96.6
	T-1month	138	94.6	2.2	3.3	69	98.9
4	T0	139	98.3	0.3	1.4	66	99.4
	T-mech	136	96.3	1.6	2.2	72	98.1
	T-heat	140	90.9	5.2	4.0	72	96.8
	T-1month	141	94.4	2.4	3.3	70	98.9
対照	T0	131	90.7	6.4	3.0	71	96.4
	T-mech	132	94.0	2.9	3.1	71	98.2
	T-heat	131	86.4	10.6	3.1	71	98.0
	T-1month	132	92.1	2.5	5.5	70	99.2

20

30

40

【0262】

実施例3、一般的な製剤の製造法

Enbrel（登録商標）標準市販製品（RMP、50 mg/mlの製剤、1シリンジあたり0.5 ml）を使用して、この実施例に記載の対照製剤を調製した。

【0263】

対照製剤のためのこのRMP材料を、層流空気流条件下、15 ml容のFalconチューブ内に貯留した。貯留は、空気の気泡の形成を避けるために、RMPシリンジに取り付けられた一次針を通してそっと実施した。貯留したRMP材料を、25 mMのアルギニン-H

50

C1、25 mMのリン酸塩、100 mMの塩化ナトリウム及び1% w/vのスクロースを含むpH 6.3の緩衝液に対して透析した。透析を、10 kDaの分子量排除及び最大12 mlの容量を有する2つのslide-a-lyzer透析カセット(Thermo Scientific)を使用して2~8にて実施した。透析したRMP材料を、0.22 µmのPVDFシリンジフィルターを使用して(無菌的に)濾過した。対照製剤におけるEnbrel(登録商標)の終濃度を、25 mMのアルギニン-HCl、25 mMのリン酸塩、100 mMの塩化ナトリウム、及び1% w/vのスクロースを含む緩衝液(pH 6.3)を使用して20 mg/mlと50 mg/mlに調整した。

【0264】

加えて、RMP材料以外のエタネルセプト薬剤物質を、この実施例における他のすべての製剤を調製するのに使用した。エタネルセプト薬剤物質の溶液を、最初に、30 kDaの分子量排除を有するAmicon Ultra-15遠心濃縮器を使用して濃縮して、約70 mg/mlの濃度にてエタネルセプトを含む水性溶液を得た。

【0265】

上記手順を、表7で詳述した実施例の製剤の調製のために利用した。

【表10】

表7-実施例の製剤(それぞれ20と50 mg/mlのタンパク質濃度)

番号	緩衝液	pH	塩	糖	アミノ酸
A	25 mM リン酸塩	6.3	100 mM NaCl	1% スクロース	25 mM L-アスパラギン酸
B	25 mM リン酸塩	6.3	50 mM NaCl	4% スクロース	12.5 mM L-Lys + 12.5 mM L-Pro
C	25 mM リン酸塩	6.3	100 mM NaCl	1% スクロース	-
D	25 mM クエン酸塩	6.3	100 mM NaCl	1% スクロース	25 mM ヒスチジン
Ctrl	25 mM リン酸塩	6.3	100 mM	1% スクロース	25 mM L-塩酸アルギニン

【0266】

製剤 A

エタネルセプト材料の水性溶液を、25 mMのリン酸塩、100 mMのNaCl、1% w/vのスクロース、及び25 mMのL-アスパラギン酸から構成されたpH 6.3の濾過滅菌緩衝液を使用して透析して、最終的に、前記緩衝溶液中に55.7 mg/mlのエタネルセプトを得た。そのように得られた透析したエタネルセプト溶液を、同じ滅菌濾過緩衝液を用いて希釈して、20 mg/mlのエタネルセプトを含む液体製剤及び50 mg/mlのエタネルセプトを含む液体製剤を得た。こうして、以下のものを含む最終的な水性液体製剤(製剤 A - 20 mg/ml) :

- 20 mg/mlのエタネルセプト ;
- 25 mMのリン酸緩衝液 ;
- 100 mMのNaCl ;
- 1% w/vのスクロース ;
- 25 mMのアスパラギン酸 ;

pH 6.3、

及び最終的な水性液体製剤(製剤 A - 50 mg/ml)を製造した :

- 50 mg/mlのエタネルセプト ;
- 25 mMのリン酸緩衝液 ;
- 100 mMのNaCl ;
- 1% w/vのスクロース ;
- 25 mMのアスパラギン酸 ;

pH 6.3。

【0267】

製剤 B

エタネルセプト材料の水性溶液を、25 mMのリン酸塩、50 mMのNaCl、4% w/vのスクロース、12.5 mMのL-リシンHCl、及び12.5 mMのL-プロリンから構成されたpH 6.3の濾過滅菌緩衝液を使用して透析して、最終的に、前記緩衝溶液中に63.9 mg/mlのエタネルセプトを得た。そのように得られた透析したエタネルセプト溶液を、同じ滅菌濾過緩衝液を用いて希釈して、20 mg/mlのエタネルセプトを含む液体製剤及び50 mg/mlのエタネルセプトを含む液体製剤を得た。こうして、以下のものを含む最終的な水性液体製剤（製剤B - 20 mg/ml）：

- 20 mg/mlのエタネルセプト；
- 25 mMのリン酸緩衝液；
- 50 mMのNaCl；
- 4% w/vのスクロース；
- 12.5 mMのリシン；
- 12.5 mMのプロリン；

10

pH 6.3、

及び最終的な水性液体製剤（製剤B - 50 mg/ml）を製造した：

- 50 mg/mlのエタネルセプト；
- 25 mMのリン酸緩衝液；
- 100 mMのNaCl；
- 1% w/vのスクロース；
- 12.5 mMのリシン；
- 12.5 mMのプロリン；

20

pH 6.3。

【0268】

製剤 C

エタネルセプト材料の水性溶液を、25 mMのリン酸塩、100 mMのNaCl、1% w/vのスクロースから構成されたpH 6.3の濾過滅菌緩衝液を使用して透析して、最終的に、前記緩衝溶液中に60.5 mg/mlのエタネルセプトを得た。そのように得られた透析したエタネルセプト溶液を、同じ滅菌濾過緩衝液を用いて希釈して、20 mg/mlのエタネルセプトを含む液体製剤及び50 mg/mlのエタネルセプトを含む液体製剤を得た。こうして、以下のものを含む最終的な水性液体製剤（製剤C - 20 mg/ml）：

30

- 20 mg/mlのエタネルセプト；
- 25 mMのリン酸緩衝液；
- 100 mMのNaCl；
- 1% w/vのスクロース；

pH 6.3、

及び最終的な水性液体製剤（製剤C - 50 mg/ml）を製造した：

- 50 mg/mlのエタネルセプト；
- 25 mMのリン酸緩衝液；
- 100 mMのNaCl；
- 1% w/vのスクロース；

40

pH 6.3。

【0269】

製剤 D

エタネルセプト材料の水性溶液を、25 mMのクエン酸塩、100 mMのNaCl、1% w/vのスクロース、及び25 mMのL-ヒスチジンから構成されたpH 6.3の濾過滅菌緩衝液を使用して透析して、最終的に、前記緩衝溶液中に59.8 mg/mlのエタネルセプトを得た。そのように得られた透析したエタネルセプト溶液を、同じ滅菌濾過緩衝液を用いて希釈して、20 mg/mlのエタネルセプトを含む液体製剤及び50 mg

50

/ ml のエタネルセプトを含む液体製剤を得た。こうして、以下のものを含む最終的な水性液体製剤（製剤 D - 20 mg / ml）：

- 20 mg / ml のエタネルセプト；
- 25 mM のクエン酸緩衝液；
- 100 mM の NaCl；
- 1% w / v のスクロース；
- 25 mM のヒスチジン；

pH 6.3、

及び最終的な水性液体製剤（製剤 D - 50 mg / ml）を製造した：

- 50 mg / ml のエタネルセプト；
- 25 mM のリン酸緩衝液；
- 100 mM の NaCl；
- 1% w / v のスクロース；
- 25 mM のヒスチジン；

pH 6.3。

【0270】

対照製剤

25 mM のリン酸塩、100 mM の NaCl、1% w / v のスクロース、及び 25 mM の L - アルギニン HCl から構成された pH 6.3 の濾過滅菌緩衝液中の ~ 60 mg / ml の透析 Enbrel RMP 材料を、更に希釈した。こうして、以下のものを含む最終的な水性液体製剤（対照 - 20 mg / ml）：

- 20 mg / ml のエタネルセプト；
- 25 mM のリン酸緩衝液；
- 100 mM の NaCl；
- 1% w / v のスクロース；
- 25 mM の L - 塩酸アルギニン；

pH 6.3、

及び最終的な水性液体製剤（対照 - 50 mg / ml）を製造した：

- 50 mg / ml のエタネルセプト；
- 25 mM のリン酸緩衝液；
- 100 mM の NaCl；
- 1% w / v のスクロース；
- 25 mM の L - 塩酸アルギニン；

pH 6.3。

【0271】

510 µl の対照（RMP 材料）又は 20 mg / ml 又は 50 mg / ml のエタネルセプト薬剤物質のいずれかを、層流空気流条件下、手作業で 1 ml 容のシリコン処理シリンジ（29 G 針と組み合わせた BD Hypak SCF）に充填した。粒子不含ピペットチップ（SafeSeal-Tips Professional、Biozym, Germany）を、材料をシリンジに移すのに使用した。壁上のシリンジに液体をゆっくり加えることによって、空気の気泡の取り込みを回避した。シリンジを、Bausch&Strobel SVP100 挿入及び密封機器を使用してプランジャー（HYP AK BSCF 1MLL W4023 FLUR DAIKYO LID）で閉じた。シリンジ内のかなりのヘッドスペースを作り出し、機械的ストレス中の空気 - 液体相互作用を可能にするように、プランジャーが一貫して同じ位置に配置された。

【0272】

実施例 4 - 製剤の分析及び安定性試験

表 7 の製剤を、先に記載した分析方法 A1 ~ A5 による分析にかけた。これらの分析試験の結果を、以下の表にまとめて提示する。各試験結果は、 T_0 （いずれのストレスもかけていないサンプル）、 T_{mech} （機械的ストレスをかけたサンプル）、 T_{heat} （熱ストレスをかけたサンプル）、 T_{1month} （室温にて 1 カ月保存したサンプル）、及び T_{3month} （

10

20

30

40

50

室温にて3カ月保存したサンプル)から選択される5つのサンプルのうちの1つに関する

【表11】

A1-高性能サイズ排除クロマトグラフィー (HP-SEC) の結果
表8-20mg/mlのエタネルセプトを含む製剤を用いた高性能サイズ排除クロマトグラフィー (HP-SEC)

製剤	時点	相対ピーク面積 (%)	
		HMW	単量体
製剤 A 20 mg/ml	T0	0.6	99.4
	T-mech	0.6	99.4
	T-heat	1.0	99.0
	T-1month	0.8	99.2
	T-3month	1.2	98.8
製剤 B 20 mg/ml	T0	0.6	99.4
	T-mech	0.6	99.4
	T-heat	1.0	99.0
	T-1month	0.8	99.2
	T-3month	1	99.0
製剤 C 20 mg/ml	T0	0.6	99.4
	T-mech	0.6	99.4
	T-heat	1.0	99.0
	T-1month	0.8	99.2
	T-3month	1.2	98.8
製剤 D 20 mg/ml	T0	0.6	99.4
	T-mech	0.5	99.5
	T-heat	0.6	99.4
	T-1month	0.6	99.4
	T-3month	0.7	99.3
対照 20 mg/ml	T0	3.2	96.8
	T-mech	3.2	96.8
	T-heat	3.6	96.4
	T-1month	3.4	96.6
	T-3month	3.4	96.6

10

20

30

【表 1 2】

表 9-50 mg/ml のエタネルセプトを含む製剤を用いた高性能サイズ排除クロマトグラフィー (HP-SEC)

製剤	時点	相対ピーク面積 (%)	
		HMW	単量体
製剤 A 50 mg/ml	T0	0.6	99.4
	T-mech	0.6	99.4
	T-heat	1.5	98.5
	T-1month	1.1	98.9
	T-3month	1.8	98.2
製剤 B 50 mg/ml	T0	0.6	99.4
	T-mech	0.6	99.4
	T-heat	1.4	98.6
	T-1month	1.0	99.0
	T-3month	1.6	98.4
製剤 C 50 mg/ml	T0	0.6	99.4
	T-mech	0.6	99.4
	T-heat	1.5	98.5
	T-1month	1.2	98.8
	T-3month	1.8	98.2
製剤 D 50 mg/ml	T0	0.6	99.4
	T-mech	0.6	99.4
	T-heat	1.0	99.0
	T-1month	0.8	99.2
	T-3month	1.1	98.9
対照 50 mg/ml	T0	3.2	96.8
	T-mech	3.3	96.7
	T-heat	4.2	95.8
	T-1month	3.6	96.4
	T-3month	4.0	96.0

10

20

30

【表 13】

表 10—単量体含有量のHP-SEC/SDS-PAGE*

製剤	T0	T-heat	T-1month	T-3month
対照 20 mg/ml	94.8	93.8	95.1	92.8
対照 50 mg/ml	94.7	92.0	93.3	92.0
製剤 A 20 mg/ml	96.3	95.6	96.8	92.6
製剤 A 50 mg/ml	96.4	93.2	94.2	91.8
製剤 B 20 mg/ml	96.4	95.3	96.4	91.7
製剤 B 50 mg/ml	96.3	94.3	94.4	91.8
製剤 C 20 mg/ml	96.2	95.2	96.1	91.5
製剤 C 50 mg/ml	96.3	94.0	93.7	91.1
製剤 D 20 mg/ml	96.4	95.7	95.4	93.6
製剤 D 50 mg/ml	96.1	95.3	95.0	92.3

* (100-HMWs% (SECから) - LMWs% (SDS-PAGEから) として算出)

10

20

【表 1 4】

A 2-疎水性相互作用クロマトグラフィー (HIC) の結果

表 1 1-20 mg/ml のエタネルセプトを含む製剤を用いた疎水性相互作用クロマトグラフィー (HIC) 分析

製剤	時点	相対ピーク面積 [%]			
		ピーク 1.1	ピーク 1.2	ピーク 2 (メインピーク) 単量体	ピーク 3
対照 20 mg/ml	T0	0.0	1.5	88.7	9.8
	T-mech	0.1	1.5	89.1	9.5
	T-heat	0.0	2.4	87.7	9.9
	T-1month	0.4	2.1	87.3	10.2
	T-3month	0.7	3.1	85.6	10.6
製剤 A 20 mg/ml	T0	0.0	2.2	97.8	
	T-mech	0.0	2.2	97.7	
	T-heat	0.0	3.3	96.7	
	T-1month	0.5	2.8	96.7	
	T-3month	0.6	4.4	95.0	
製剤 B 20 mg/ml	T0	0.0	2.4	97.6	
	T-mech	0.0	2.2	97.9	
	T-heat	0.0	3.5	96.5	
	T-1month	0.5	2.9	96.7	
	T-3month	0.7	4.5	94.5	
製剤 C 20 mg/ml	T0	0.0	2.4	97.6	
	T-mech	0.0	2.3	97.7	
	T-heat	0.0	3.9	96.2	
	T-1month	0.5	3.2	96.3	
	T-3month	0.9	5.6	93.6	
製剤 D 20 mg/ml	T0	0.0	2.5	97.6	
	T-mech	0.0	2.3	97.7	
	T-heat	0.0	3.0	97.1	
	T-1month	0.4	2.5	97.0	
	T-3month	0.6	4.0	95.3	

10

20

30

【表 15】

表 12-50 mg/ml のエタネルセプトを含む製剤を用いた疎水性相互作用クロマトグラフィー (HIC) 分析

製剤	時点	相対ピーク面積 [%]			
		ピーク 1.1	ピーク 1.2	ピーク 2 (メインピーク) 単量体	ピーク 3
対照 50 mg/ml	T0	0.0	1.6	88.4	10.0
	T-mech	0.1	1.5	89.1	9.4
	T-heat	0.1	2.5	86.6	10.9
	T-1month	0.4	2.0	87.4	10.2
	T-3month	0.7	3.1	85.6	10.5
製剤 A 50 mg/ml	T0	0.0	2.1	97.9	
	T-mech	0.0	2.2	97.8	
	T-heat	0.0	3.3	96.7	
	T-1month	0.5	2.8	96.7	
	T-3month	0.7	4.5	94.8	
製剤 B 50 mg/ml	T0	0.0	2.1	97.9	
	T-mech	0.0	2.3	97.7	
	T-heat	0.0	3.5	96.5	
	T-1month	0.5	2.8	96.7	
	T-3month	0.7	5.0	94.3	
製剤 C 50 mg/ml	T0	0.0	2.4	97.6	
	T-mech	0.0	2.3	97.7	
	T-heat	0.0	3.7	96.3	
	T-1month	0.5	3.2	96.3	
	T-3month	0.8	5.4	93.8	
製剤 D 50 mg/ml	T0	0.0	2.5	97.6	
	T-mech	0.0	2.2	97.8	
	T-heat	0.0	2.9	97.1	
	T-1month	0.4	2.6	97.0	
	T-3month	0.6	4.0	95.4	

10

20

30

【表 16】

A3 目視検査の結果

表 13 目視検査の結果

製剤	T0	Tmech	Theat	T1month	T3month
対照 20 mg/ml	0/0	1/0	0/1	1/0	0/1
		0/0	0/0	2*/1*	0/0
対照 0 mg/ml	0/0	0/0	0/0	2*/1*	2*/2*
		0/0	0/0	1/0	1/1
製剤 A 20 mg/ml	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
		0/1	0/0	1/2	1/2*
製剤 A 50 mg/ml	0/0	0/0	1/0	0/0	0/1
		0/0	0/0	1/0	0/1
製剤 B 20 mg/ml	1/0	0/0	2*/0	1/1	0/0
		0/0	0/0	1/0	0/0
製剤 B 50 mg/ml	0/0	0/0	0/0*	0/0	1/0
		0/0		0/0	0/0
製剤 C 20 mg/ml	0/0	0/0	0/1	0/0	1/0
		0/0	0/0	1/0	0/0
製剤 C 50 mg/ml	0/0	0/0	1/0	0/0	2*/2*
		0/0	0/0	1/1	2*/2*
製剤 D 20 mg/ml	0/0	1/0	1/0	0/0	0/0
		0/0	0/0	0/0	0/0
製剤 D 50 mg/ml	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
		0/0	0/0	0/0	0/1

* 繊維状物質 ; * シリンジ 1 本だけ

10

20

【表 17】

A5-SDS-PAGEの結果

表 14-SDS-PAGE分析の結果

製剤	時点	非還元条件			還元条件
		純度 %	HMW [%]	LMW [%]	純度 %
対照 20 mg/ml	T0	> 92	存在する	2.0	> 92
	T-heat	> 92	存在する	2.6	> 92
	T-1month	> 92	存在する	1.5	> 92
	T-3month	> 92	存在する	3.8	> 96
対照 50 mg/ml	T0	> 92	存在する	2.1	> 92
	T-heat	> 92	存在する	3.8	> 92
	T-1month	> 92	存在する	3.1	> 92
	T-3month	> 92	存在する	4.0	> 96
製剤 A 20 mg/ml	T0	> 92		3.1	> 92
	T-heat	> 92		3.4	> 92
	T-1month	> 92		2.4	> 92
	T-3month	> 92		6.2	> 96
製剤 A 50 mg/ml	T0	> 92		3.0	> 92
	T-heat	> 92		5.3	> 92
	T-1month	> 92		4.7	> 92
	T-3month	> 92		6.4	> 96
製剤 B 20 mg/ml	T0	> 92		3.0	> 92
	T-heat	> 92		3.7	> 92
	T-1month	> 92		2.8	> 92
	T-3month	> 92		7.3	> 96
製剤 B 50 mg/ml	T0	> 92		3.1	> 92
	T-heat	> 92		4.3	> 92
	T-1month	> 92		4.6	> 92
	T-3month	> 92		6.6	> 96
製剤 C 20 mg/ml	T0	> 92		3.2	> 92
	T-heat	> 92		3.8	> 92
	T-1month	> 92		3.1	> 92
	T-3month	> 92		7.3	> 96
製剤 C 50 mg/ml	T0	> 92		3.1	> 92
	T-heat	> 92		4.5	> 92
	T-1month	> 92		5.1	> 92
	T-3month	> 92		7.1	> 96
製剤 D 20 mg/ml	T0	> 92		3.0	> 92
	T-heat	> 92		3.7	> 92
	T-1month	> 92		4.0	> 92
	T-3month	> 92		5.7	> 96
製剤 D 50 mg/ml	T0	> 92		3.3	> 92
	T-heat	> 92		3.7	> 92
	T-1month	> 92		4.2	> 92
	T-3month	> 92		6.6	> 96

【 0 2 7 3 】

略語一覧：

A 吸収度

A r g アルギニン

A s p アスパラギン酸

G l u グルタミン酸

10

20

30

40

50

H i s	ヒスチジン	
L y s	リシン	
P r o	プロリン	
A U C	曲線下面積	
c I E F	キャピラリー等電点電気泳動	
D L S	動的光散乱法	
D S	薬剤物質	
μ D S C	示差走査熱量測定	
D S F	動的示差蛍光定量法	
F N U	ホルマジン比濁分析単位	10
H I C	疎水性相互作用クロマトグラフィー	
H P - S E C	高圧力サイズ排除クロマトグラフィー	
M F I	マイクロフローイメージング	
O D	吸光度	
P D I	多分散度指数	
P E T G	ポリエチレンテレフタレートグリコール	
P F S	充填済みシリンジ	
P h . E u r .	欧州薬局方	
P P	ポリプロピレン	
R M M	共鳴質量測定	20
R M P	標準市販製品 (E n b r e l (登録商標))	
S D S - P A G E	ドデシルナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動	
T m	融解温度	
U V	紫外線	

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | | | | |
|---------|-------|-----------|---------|-------|
| A 6 1 K | 9/08 | (2006.01) | A 6 1 K | 9/08 |
| A 6 1 K | 47/04 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/04 |
| A 6 1 K | 47/26 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/26 |
| A 6 1 K | 47/18 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/18 |
| A 6 1 K | 47/12 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/12 |
- (74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
- (74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎
- (74)代理人 100164563
弁理士 佐々木 貴英
- (72)発明者 アンゲーリカ フライターゲ
ドイツ連邦共和国, 8 2 1 5 2 マルティンスリート, アム クロップファーシュピッツ 19,
コリオリス ファーム バイオファーマシューティカル リサーチ アンド ディベロップメント
サービス
- (72)発明者 アンドレア ハーベ
ドイツ連邦共和国, 8 2 1 5 2 マルティンスリート, アム クロップファーシュピッツ 19,
コリオリス ファーム バイオファーマシューティカル リサーチ アンド ディベロップメント
サービス
- (72)発明者 ジャンルカ リナルディ
イタリア国, 0 0 0 1 5 モンテロトンド(ローマ), ピア ジーノ シルベストリーニ 9
- (72)発明者 アレッサンドラ デル リオ
イタリア国, 0 0 1 4 4 ローマ, ピア イルデブランド ビバンティ 1 0 8

審査官 佐々木 大輔

- (56)参考文献 特表2014-519484(JP,A)
国際公開第2011/141926(WO,A1)
特開2014-214153(JP,A)
国際公開第2014/078627(WO,A1)
特表2014-522402(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 8 / 0 0 - 3 8 / 5 8

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S (S T N)