

(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2006-137678

(P2006-137678A)

(43) 公開日 平成18年6月1日(2006.6.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/7016 (2006.01)	A 6 1 K 31/7016	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
審査請求 有 請求項の数 15 O L (全 20 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2004-326291 (P2004-326291)

(22) 出願日 平成16年11月10日 (2004.11.10)

(71) 出願人 000001926

塩野義製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(74) 代理人 100108970

弁理士 山内 秀晃

(74) 代理人 100113789

弁理士 杉田 健一

(72) 発明者 明星 英俊

兵庫県尼崎市杭瀬寺島2丁目1番3号 塩

野義製薬株式会社内

(72) 発明者 部 保啓

大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号

塩野義製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インターロイキン-2組成物

(57) 【要約】

【課題】

酸化体をほとんど生じないインターロイキン-2 (I L - 2) 組成物を製造する。

【解決手段】

メチオニン、エデト酸ナトリウムおよびチオグリコール酸ナトリウムからなる群から選択される1または2以上の安定化剤、糖および/または糖アルコールおよびアミノ酸を含有することによって、経時保存しても酸化体がほとんど生じず、しかも I L - 2 の含量がほとんど低下しない I L - 2 組成物を製造することができる。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

メチオニン、エデト酸ナトリウムおよびチオグリコール酸ナトリウムからなる群から選択される 1 または 2 以上の安定化剤を含有することを特徴とする、インターロイキン - 2、糖および / または糖アルコールおよびアミノ酸を含有する医薬組成物。

【請求項 2】

温血動物由来の血清アルブミンを含有しない請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

更に酸および / または塩基を含有する請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

更に界面活性剤を含有する請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

10

【請求項 5】

糖および / または糖アルコールがマルトースおよび / またはスクロースである請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

糖および / または糖アルコールがスクロースである請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

アミノ酸がアルギニンである請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

安定化剤がメチオニンおよび / またはチオグリコール酸ナトリウムである請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

20

【請求項 9】

組成物中の IL - 2 に対するメチオニンの配合割合が重量比で 2 . 5 ~ 2 5 倍である請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

組成物中の IL - 2 に対するチオグリコール酸ナトリウムの配合割合が重量比で 1 0 ~ 2 3 0 倍である請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

凍結乾燥品である請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の組成物。

30

【請求項 12】

メチオニン、エデト酸ナトリウムおよびチオグリコール酸ナトリウムからなる群から選択される 1 または 2 以上の安定化剤と、インターロイキン - 2、糖および / または糖アルコール、およびアミノ酸を混合することを特徴とする、医薬組成物の製造方法。

【請求項 13】

安定化剤がメチオニンおよび / またはチオグリコール酸ナトリウムである、請求項 1 2 記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 14】

メチオニン、エデト酸ナトリウムおよびチオグリコール酸ナトリウムからなる群から選択される 1 または 2 以上の安定化剤を含有させることを特徴とする、インターロイキン - 2、糖および / または糖アルコール、およびアミノ酸を含有する医薬組成物中のインターロイキン - 2 を安定化する方法。

40

【請求項 15】

安定化剤がメチオニンおよび / またはチオグリコール酸ナトリウムである、請求項 1 4 記載のインターロイキン - 2 を安定化する方法。

50

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、安定なインターロイキン - 2 組成物、詳しくはインターロイキン - 2 の酸化を防止するためのインターロイキン - 2 組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

インターロイキン - 2 (以下、「IL - 2」と略す)は、T細胞やナチュラルキラー細胞を増殖させる生理活性を有するタンパク質であり、種々の癌、特に血管肉腫や腎癌、また免疫不全の治療薬として、また、後天性免疫不全症候群(AIDS)の治療薬として大きな期待が寄せられている。

20

IL - 2 は、通常の保存状態では不安定な物質であるために、種々の安定化方法が試みられている。例えば、安定化剤としてヒト血清アルブミン(以下、「HSA」と略す)を配合したIL - 2を含む溶液に、塩基および酸を加え、中性とすることによりIL - 2の組成物を得ているもの(例えば、特許文献1参照)や還元物質さらにはHSAを配合することによってIL - 2組成物を得ているものがある(例えば、特許文献2参照)。しかしながら、上記特許文献1および特許文献2に安定化剤として開示されているHSA等の温熱動物由来の血清アルブミンは、最近、ウイルス感染や狂牛病などの危険性が指摘されており、このような特定生物由来製品は製剤処方に含まれないことが望まれている。そこで、HSAを含まない処方種々検討されており、その一つとして、HSAを配合せず、アミノ酸としてアルギニン、糖または糖アルコールとしてマルトースまたはスクロースを配合することによって、IL - 2を安定化した組成物が知られている(例えば、特許文献3参照)。

30

【0003】

【特許文献1】特開昭62 - 164631号公報

【特許文献2】特開昭60 - 215631号公報

【特許文献3】国際公開第2004 / 028557号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

40

しかしながら、特許文献3のIL - 2組成物の場合、HSAを配合しなくても、IL - 2の含量は、経時安定性試験においてほとんど低下しなかったにも関わらず、IL - 2の酸化体(Met¹⁰⁵酸化体[以下、「酸化体」と略す])が発生し、その後試験期間が長くなるにつれ、酸化体の量が増大した。IL - 2の酸化体は、未酸化体と同様の生物学的活性を有するが、蛋白鎖中のアミノ酸残基の酸化に伴う立体構造の微細な変化が、物性、毒性等に影響をおよぼす可能性も考えられる。このように、IL - 2組成物として、長期保存してもIL - 2の含量はほとんど低下せず、しかも酸化体がほとんど生じないIL - 2組成物が望まれていた。

【課題を解決するための手段】

【0005】

50

上記事情に鑑み、本発明者らは、ある種の安定化剤、すなわちメチオニン、エドト酸ナトリウムおよびチオグリコール酸ナトリウムから選択される1または2以上の安定化剤を含有することを特徴とする、IL-2、糖および/または糖アルコールおよびアミノ酸を含有する組成物であれば、長期保存してもIL-2の酸化体がほとんど生じず、しかもIL-2の含量がほとんど低下しないIL-2組成物を見出し、以下に示す本発明を完成した。

(1) メチオニン、エドト酸ナトリウムおよびチオグリコール酸ナトリウムからなる群から選択される1または2以上の安定化剤を含有することを特徴とする、インターロイキン-2、糖および/または糖アルコール、およびアミノ酸を含有する医薬組成物。

10

(2) 温血動物由来の血清アルブミンを含有しない上記(1)記載の医薬組成物。

(3) 更に酸および/または塩基を含有する上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

(4) 更に界面活性剤を含有する上記(1)から(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

(5) 糖および/または糖アルコールがマルトースおよび/またはスクロースである上記(1)から(4)のいずれかに記載の医薬組成物。

(6) 糖および/または糖アルコールがスクロースである上記(1)から(4)のいずれかに記載の医薬組成物。

(7) アミノ酸がアルギニンである上記(1)から(6)のいずれかに記載の医薬組成物。

(8) 安定化剤がメチオニンおよび/またはチオグリコール酸ナトリウムである上記(1)から(7)のいずれかに記載の医薬組成物。

20

(9) 組成物中のIL-2に対するメチオニンの配合割合が重量比で2.5~25倍である上記(8)記載の医薬組成物。

(10) 組成物中のIL-2に対するチオグリコール酸ナトリウムの配合割合が重量比で10~230倍である上記(8)記載の医薬組成物。

(11) 凍結乾燥品である上記(1)から(10)のいずれかに記載の組成物。

(12) メチオニン、エドト酸ナトリウムおよびチオグリコール酸ナトリウムからなる群から選択される1または2以上の安定化剤と、インターロイキン-2、糖および/または糖アルコール、およびアミノ酸を混合することを特徴とする、医薬組成物の製造方法。

(13) 安定化剤がメチオニンおよび/またはチオグリコール酸ナトリウムである、上記(12)記載の医薬組成物の製造方法。

30

(14) メチオニン、エドト酸ナトリウムおよびチオグリコール酸ナトリウムからなる群から選択される1または2以上の安定化剤を含有させることを特徴とする、インターロイキン-2、糖および/または糖アルコール、およびアミノ酸を含有する医薬組成物中のインターロイキン-2を安定化する方法。

(15) 安定化剤がメチオニンおよび/またはチオグリコール酸ナトリウムである、上記(14)記載のインターロイキン-2を安定化する方法。

【発明の効果】

【0006】

本発明のIL-2組成物は、IL-2および下記の添加物を溶解した溶液(例:注射剤)として用いることができるが、該溶液の液媒体を乾燥し、固形剤(例:凍結乾燥製剤)とする場合もある。本発明の組成物を長期保存しても、IL-2の含量がほとんど低下せず、しかもIL-2酸化体の量はほとんど増加しない。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本発明において、安定化剤としては、メチオニン、エドト酸ナトリウムおよびチオグリコール酸ナトリウムからなる群から選択される1または2以上の安定化剤を添加すればよく、好ましくはメチオニン、チオグリコール酸ナトリウムである。

【0008】

本発明の組成物の溶液1mL中に安定化剤は、メチオニンの場合、固形成分全量に対し0.001~5重量%、好ましくは0.005~2.5重量%、より好ましくは0.01

50

～1重量%、IL-2に対するメチオニンの配合割合は重量比で0.1～100倍、好ましくは1～50倍、より好ましくは2.5～25倍である。また他の安定化剤の場合、固形成分全量に対し0.1～10重量%、好ましくは0.5～7.5重量%、より好ましくは1.0～5.0重量%、IL-2に対する安定化剤の配合割合は重量比で1～250倍、好ましくは5～240倍、より好ましくは10～230倍である。安定化剤の含量は、前記配合量よりも少なければ、IL-2の酸化体の量を十分に低減できない可能性がある。前記配合量よりも多ければ、溶液中に安定化剤が完全に溶解しない恐れや使用時に添加剤の過剰な投与による副作用の懸念がある。

【0009】

本発明では、天然由来または遺伝子組換えIL-2の全てを用いることができるが、特に遺伝子組換えヒトIL-2が好ましい。

本発明の組成物を溶液として使用する場合、組成物の溶液1mL中にIL-2は、0.1～500μg、好ましくは0.5～250μg、より好ましくは1～100μg配合すればよい。また、本発明の組成物を固形剤として使用する場合、固形剤全量に対しIL-2は、0.001～5重量%、好ましくは0.005～2.5重量%、より好ましくは0.01～1重量%配合すればよい。IL-2含量が前記配合量よりも少なければ、投与液量が増え患者に負担をかける、あるいは投与方法に制限を受ける可能性があり、多量のIL-2組成物を投与しなければ、薬効が生じない可能性がある。前記配合量よりも多ければ、溶液中にIL-2が完全に溶解しない恐れがある。

【0010】

本発明において、糖および/または糖アルコールは、単糖類、二糖類、多糖類あるいは水溶性グルカン類を意味し、生理的に許容されるものであれば使用できる。糖および/または糖アルコールは、IL-2の安定化のために添加されるが、溶解補助剤、賦形剤あるいは等張化剤としても添加されうる。糖として、具体的にはグルコース、マンノース、ソルボース、キシロース、マルトース、ラクトース、フルクトース、スクロース、デキストラン、プルラン、デキストリン、シクロデキストリン、可溶性デンプン、ヒドロキシエチルデンプン、カルボキシメチルセルロース-Na等が挙げられる。また、糖アルコールとしてはC4～C8の糖アルコールが好ましく、具体的には、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、ズルシトール、キシリトール、アラビトール、ラフィノース、エリスリトール、マルチトール、ラクチトール、パラチニット、トレハロース等が挙げられる。前記糖および/または糖アルコールの中で、好ましくはマルトース、マンニトール、ラクトース、スクロースおよびソルビトール等であり、さらに好ましくはマルトース、マンニトール、ラクトースおよびスクロース等であり、特に好ましくはマルトース、スクロース等である。

【0011】

前記の糖および/または糖アルコールは、単独または混合物で用いることができる。配合量は特に限定されるものではなく、組成物の溶液に溶解可能でIL-2の安定性を高める量であればよい。IL-2に対する糖および/または糖アルコールの配合割合は重量比で1～10000倍、好ましくは5～5000倍、より好ましくは20～4000倍であればよい。また、本発明組成物を溶液として使用する場合、組成物の溶液1mL中に糖および/または糖アルコールを5～500mg、好ましくは10～250mg、より好ましくは20～200mg添加すればよい。前記配合量よりも少なければ、IL-2を安定化することができない恐れがあり、多ければ、組成物全量に対するIL-2含量が相対的に低下し、多量のIL-2組成物を投与しなければ、薬効が生じない可能性がある。

【0012】

本発明において、アミノ酸は、IL-2の安定化のために添加されうるが、賦形剤としても添加されうる。アミノ酸とは、分子内にアミノ基とカルボキシル基とをもつ化合物を意味するが、プロリンおよびヒドロキシプロリンのようなイミノ酸も含まれ、生理的に許容されるものであれば使用できる。アミノ酸としては、中性アミノ酸、酸性アミノ酸および塩基性アミノ酸が挙げられる。具体的には中性アミノ酸として、グリシン、アラニン、

10

20

30

40

50

バリン、ノルバリン、ロイシン、ノルロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、ジヨードチロシン、スルナミン、トレオニン、セリン、プロリン、ヒドロキシプロリン、トリプトファン、チロキシン、メチオニン、シスチン、システイン、アミノ酪酸等が挙げられる。酸性アミノ酸として、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン等が挙げられる。塩基性アミノ酸としては、リジン、塩酸リジン、アルギニン、ヒスチジン、ヒドロキシリジン等が挙げられる。前記アミノ酸のうち、好ましくはアラニン、塩酸リジン、アルギニンであり、特に好ましくはアルギニンである。

【0013】

前記のアミノ酸は、単独または混合物で用いることができる。添加量は特に限定されるものではなく、組成物の溶液に溶解可能でIL-2の安定性を高める量であればよい。IL-2に対するアミノ酸の配合割合は重量比で1~5000倍、好ましくは10~2500倍、より好ましくは20~2000倍であればよい。また、本発明組成物を溶液として使用する場合、組成物の溶液1mL中にアミノ酸を0.1~250mg、好ましくは0.5~125mg、より好ましくは1~100mg添加すればよい。前記添加量よりも少なければ、IL-2を安定化できない恐れがあり、多ければ、組成物全量に対するIL-2含量が相対的に低下し、多量のIL-2組成物を投与しなければ、薬効が生じない可能性がある。

10

【0014】

本発明組成物は、前記したように、糖および/または糖アルコール、ならびにアミノ酸を配合しているために、固体状態でも液体状態でもメイラード反応を生じる場合がある。メイラード反応とは、アミノ酸、ペプチド、タンパク質のアミノ基とケトン、アルデヒド、特に還元糖が反応して褐色色素を生成するものである。しかし、本発明の組成物においては、特に糖および/または糖アルコールがマルトース、マンニトール、ラクトース、スクロース、好ましくはマルトース、スクロースであり、アミノ酸がアラニン、塩酸リジン、アルギニン、好ましくはアルギニンとの組合せの場合には、例えば40で30日間程度、該組成物を保存してもメイラード反応は生じる恐れが少なく、IL-2の含量が低減する可能性も少ない。

20

【0015】

上記、糖および/または糖アルコールとアミノ酸の含量の比率は、糖および/または糖アルコールに対し、重量比でアミノ酸が0.01~4倍、好ましくは0.025~3倍、より好ましくは0.05~2倍である。なお、タンパク質製剤の場合、添加物が同じでも主薬であるタンパク質が異なれば、メイラード反応の有無も異なるので、メイラード反応を生じないようにするためには、主薬であるタンパク質の種類によって、製剤中の添加物の種類、量等を検討する必要がある。

30

【0016】

本発明において、酸としては、生理的に許容される酸を用いることができる。例えば、酢酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン等の有機酸や、塩酸、リン酸等の無機酸が挙げられ、単独でも、2種以上の混合物で用いてもよく、好ましくはクエン酸、酒石酸である。また、これらの薬理学的に許容される塩であってもよい。酸の添加量は用いる酸の種類によっても異なるが、所望のpHに調整できる必要量を添加すればよい。一般的には、IL-2に対する酸の配合割合は重量比で5~2000倍、好ましくは10~1000倍、より好ましくは25~500倍であればよい。本発明組成物を溶液として使用する場合、組成物の溶液1mL中に酸を0.25~50mg、好ましくは0.5~20mg、より好ましくは1~10mg添加すればよい。また、前記量よりも少なければpHは塩基性となり、また多ければpHが酸性となり、いずれの状態でもIL-2を安定化できない恐れがある。

40

なお、有機酸のうち、酸性アミノ酸であるアスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミンは、構成成分中の酸であると同時にアミノ酸でもありうる。

【0017】

本発明において、塩基としては、生理的に許容される塩基を全て用いることができる。

50

例えば、N-メチルグルカミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミンおよびトリエタノールアミン等のアルコールアミン、モノ、ジまたはトリエチルアミン等のアルキルアミン、アルギニン、リジン、塩酸リジン、ヒスチジン等の塩基性アミノ酸、ならびに炭酸ナトリウム等の無機塩基等が用いられ、これらは単独でも、2種以上の混合物で用いてもよい。炭酸ナトリウム等の無機塩基を用いる際には、上記アミン等との併用が好ましい。好ましい塩基としては、N-メチルグルカミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、アルギニンであり、より好ましくは、ジエタノールアミン、アルギニンである。前記塩基は、単独でも、2種以上の混合物で用いてもよい。塩基の添加量は用いる塩基の種類によっても異なるが、所望のpHに調整できる必要量を添加すればよい。一般的には、IL-2に対する塩基の配合割合は重量比で10~5000倍、好ましくは25~25000倍、より好ましくは50~2000倍であればよい。本発明組成物を溶液として使用する場合、組成物の溶液1mL中に酸を0.1~100mg、好ましくは0.25~100mg、より好ましくは1~50mg添加すればよい。また、本発明組成物を固形剤として使用する場合、前記量よりも少なければ、溶液のpHが酸性となり、また多ければ、溶液のpHが塩基性となり、いずれの状態でもIL-2を安定化できない恐れがある。

なお、塩基性アミノ酸であるアルギニン、リジン、塩酸リジン、ヒスチジン等は、構成成分の塩基であると同時にアミノ酸でもありうる。

【0018】

本発明において、更に界面活性剤を添加することも可能である。界面活性剤としては、生理的に許容される界面活性剤であればよく、該界面活性剤の添加により、固形剤調製における乾燥前の組成物溶液調製時または固形剤を蒸留水に再溶解する時のIL-2の溶解性改善ならびに、組成物溶液の液媒体を乾燥した時におけるIL-2の安定性を向上（特に乾燥時におけるIL-2の容器壁面の吸着を防止して、組成物中のIL-2含量の低下を抑制する）するなどの効果が得られる。界面活性剤として、組成物の溶液に溶解または懸濁でき、IL-2の安定性を高めるものであればよいが、好ましくは非イオン性界面活性剤であり、具体的にはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等が挙げられる。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油として具体的には、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油5、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油20、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等がある。ポリエチレングリコールとして具体的には、マクロゴール200、マクロゴール300、マクロゴール400、マクロゴール600、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール1540、マクロゴール2000、マクロゴール4000、マクロゴール6000、マクロゴール20000等がある。ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールとして具体的には、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、ポリオキシエチレン(120)ポリオキシプロピレン(40)グリコール[ブルニックF87]、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール[ブルニックF68]、ポリオキシエチレン(42)ポリオキシプロピレン(67)グリコール[ブルニックP123]、ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール[ブルニックF85]、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール[ブルニックF127]、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール[ブルニックL44]等がある。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとして具体的には、ポリソルベート20[Tween20]、ポリソルベート40[Tween40]、ポリソルベート60[Tween60]、ポリソルベート65[Tween65]、ポリソルベート80[Tween80]等がある。より好ましくはポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、特に好ましくはポリソルベート80[Tween80]である。

【0019】

界面活性剤の配合量は用いる界面活性剤の種類によっても異なるが、IL-2に対する

界面活性剤の配合割合は重量比で1～300倍、好ましくは2.5～250倍、より好ましくは5～200倍であればよい。本発明組成物を溶液として使用する場合、組成物の溶液1mL中に0.05mg～15mg、好ましくは0.075mg～7.5mg、より好ましくは0.1mg～4mgを添加すればよい。また、本発明組成物を固形剤として使用する場合、前記添加量よりも少なければ、IL-2の溶解性が改善せず、またIL-2の安定性低下やバイアル、調製時の器具等への吸着によるIL-2含量低下の恐れがあり、逆に多ければ、調製の際、泡立ちにより組成物溶液の調製が困難となり、凍結乾燥物が調製できない(ポリソルベート80〔室温下で液体〕)、あるいは、酸化体の生成が促進される可能性がある。

【0020】

本発明では、固形剤調製における乾燥前の組成物溶液製造時または固形剤を蒸留水に再溶解する時のpH変動を最小限にするために緩衝剤を用いることが好ましい。緩衝剤としては、生理的に許容される緩衝剤であればよく、例えば、リン酸系またはクエン酸系の緩衝剤が挙げられる。

【0021】

緩衝剤の添加量是用いる緩衝剤の種類によっても異なるが、所望のpH、すなわち、組成物の溶液のpHを6.1～9に保持するのに必要な量を用いればよい。具体的には、IL-2に対する緩衝剤の配合割合は重量比で20～2000倍、好ましくは50～1500倍、より好ましくは100～1000倍であればよい。本発明組成物を溶液として使用する場合、組成物の溶液1mL中に緩衝剤を1～100mg、好ましくは2.5～75mg、より好ましくは5～50mg添加すればよい。前記量よりも少なければ、組成物溶液製造時または固形剤を蒸留水に再溶解する時のpH変動が大きくなり、多ければ、組成物全量に対するIL-2含量が相対的に低下し、多量のIL-2組成物を投与しなければ、薬効が生じない可能性がある。

【0022】

本発明の製剤は、製剤の形態に応じ、製剤学上許容される添加物を含有しうる。例えば、注射剤の場合、フェノール、クレゾール等の保存剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール等の無痛化剤、塩化ナトリウム、グリセリン等の等張化剤を添加してもよい。

温血動物由来の血清アルブミン、例えばヒト血清アルブミン、ウシ血清アルブミン、ブタ血清アルブミン等を配合した場合、ウイルス感染や狂牛病などの危険性を生じる可能性があるが、アルブミンであっても遺伝子組換えアルブミンであれば、上記副作用を生じる可能性が低く、組成物の添加剤として配合する場合もありうる。遺伝子組換えアルブミンの添加は、IL-2の安定性低下の防止に有用である。IL-2に対する遺伝子組換えアルブミンの配合割合は、重量比で1～1000倍、好ましくは2.5～500倍、より好ましくは5～250倍であればよい。本発明組成物を溶液として使用する場合、組成物の溶液1mL中に0.1mg～100mg、好ましくは0.25mg～50mg、より好ましくは0.5mg～25mgを添加すればよい。

【0023】

本発明の組成物は、少なくともIL-2、安定化剤、糖および/または糖アルコール、アミノ酸、酸ならびに塩基、要すれば界面活性剤、またpHの調節のために緩衝剤等の配合成分を含む。

【0024】

安定化剤としてメチオニンを使用する場合、これら組成物の配合成分の好ましい組合せとして、1)IL-2、メチオニン、マルトース、アルギニン、クエン酸、要すればポリソルベート80およびリン酸緩衝液、2)IL-2、メチオニン、スクロース、アルギニン、クエン酸、要すればポリソルベート80およびリン酸緩衝液の組合せの組成物である。特に、糖または糖アルコールとして、スクロースを用いた場合、IL-2の酸化体量を低減することができる。これら好ましい組合せの配合成分の配合量について、メチオニンは、固形成分全量に対し0.001～5重量%、好ましくは0.005～2.5重量%、より好ましくは0.01～1重量%、IL-2に対するメチオニンの配合割合は重量比で

10

20

30

40

50

0.1 ~ 100 倍、好ましくは 1 ~ 50 倍、より好ましくは 2.5 ~ 25 倍である。安定化剤の含量は、前記配合量よりも少なければ、IL-2 の酸化体の量を十分に低減できない可能性がある。前記配合量よりも多ければ、溶液中に安定化剤が完全に溶解しない恐れ、あるいは使用時に安定化剤の過剰投与による副作用の懸念がある。IL-2 に対するマルトースまたはスクロースの配合割合は重量比で 1 ~ 10000 倍、好ましくは 5 ~ 5000 倍、より好ましくは 20 ~ 4000 倍、IL-2 に対するアルギニンの配合割合は重量比で 1 ~ 5000 倍、好ましくは 10 ~ 2500 倍、より好ましくは 20 ~ 2000 倍、IL-2 に対するクエン酸の配合割合は重量比で 5 ~ 2000 倍、好ましくは 10 ~ 1000 倍、より好ましくは 25 ~ 500 倍、IL-2 に対するポリソルベート 80 の配合割合は、重量比で 1 ~ 300 倍、好ましくは 2.5 ~ 250 倍、より好ましくは 5 ~ 200 倍、リン酸緩衝剤を添加するならば、pH 6.1 ~ 9 に保持するのに必要な配合割合で添加すればよいが、具体的には IL-2 に対する緩衝剤の配合割合は、重量比で 20 ~ 2000 倍、好ましくは 50 ~ 1500 倍、より好ましくは 100 ~ 1000 倍であればよい。本発明の組成物を溶液として使用する場合、IL-2 は、組成物の溶液 1 mL 中に 0.1 ~ 500 μ g、好ましくは 0.5 ~ 250 μ g、より好ましくは 1 ~ 100 μ g、マルトースまたはスクロースは、組成物の溶液 1 mL 中に 5 ~ 500 mg、好ましくは 10 ~ 250 mg、より好ましくは 20 ~ 200 mg、アルギニンは、組成物の溶液 1 mL 中に 0.1 ~ 250 mg、好ましくは 0.5 ~ 125 mg、より好ましくは 1 ~ 100 mg、クエン酸は、組成物の溶液 1 mL 中に 0.25 ~ 50 mg、好ましくは、0.5 ~ 20 mg、より好ましくは 1 ~ 10 mg、ポリソルベート 80 を添加するならば、組成物の溶液 1 mL 中に 0.05 mg ~ 15 mg、好ましくは 0.075 mg ~ 7.5 mg、より好ましくは 0.1 mg ~ 4 mg、リン酸緩衝剤を添加するならば、pH 6.1 ~ 9 に保持するのに必要な配合割合で添加すればよいが、具体的には組成物の溶液 1 mL 中に 1 ~ 100 mg、好ましくは 2.5 ~ 75 mg、より好ましくは 5 ~ 50 mg 添加すればよい。本発明の組成物を固形剤として使用する場合、また、マルトースとアルギニン、およびスクロースとアルギニンとの含量の比率は、マルトースまたはスクロースに対し、重量比でアルギニンが 0.01 ~ 4 倍、好ましくは 0.05 ~ 3 倍、より好ましくは 0.1 ~ 2 倍である。

【0025】

安定化剤としてエドト酸ナトリウムを使用する場合、これら組成物の配合成分の好ましい組合せとして、1) IL-2、エドト酸ナトリウム、マルトース、アルギニン、クエン酸、要すればポリソルベート 80 およびリン酸緩衝液、2) IL-2、エドト酸ナトリウム、スクロース、アルギニン、クエン酸、要すればポリソルベート 80 およびリン酸緩衝液の組合せの組成物である。特に、糖または糖アルコールとして、スクロースを用いた場合、IL-2 の酸化体量を低減することができる。これら好ましい組合せの配合成分の配合量について、エドト酸ナトリウムは、固形成分全量に対し 0.1 ~ 10 重量%、好ましくは 0.5 ~ 7.5 重量%、より好ましくは 1.0 ~ 5.0 重量%、IL-2 に対するエドト酸ナトリウムの配合割合は重量比で 1 ~ 250 倍、好ましくは 5 ~ 240 倍、より好ましくは 10 ~ 230 倍である。他の添加物の IL-2 に対する配合割合は、上記と同様である。安定化剤の含量は、前記配合量よりも少なければ、IL-2 の酸化体の量を十分に低減できない可能性がある。前記配合量よりも多ければ、溶液中に安定化剤が完全に溶解しない恐れ、あるいは使用時に安定化剤の過剰投与による副作用の懸念がある。

【0026】

安定化剤としてチオグリコール酸ナトリウムを使用する場合、これら組成物の配合成分の好ましい組合せとして、1) IL-2、チオグリコール酸ナトリウム、マルトース、アルギニン、クエン酸、要すればポリソルベート 80 およびリン酸緩衝液、2) IL-2、チオグリコール酸ナトリウム、スクロース、アルギニン、クエン酸、要すればポリソルベート 80 およびリン酸緩衝液の組合せの組成物である。これら好ましい組合せの配合成分の配合量について、チオグリコール酸ナトリウムは、固形成分全量に対し 0.1 ~ 10 重量%、好ましくは 0.5 ~ 7.5 重量%、より好ましくは 1.0 ~ 5.0 重量%、IL-

2に対するチオグリコール酸ナトリウムの配合割合は重量比で1～250倍、好ましくは5～240倍、より好ましくは10～230倍である。他の添加物のIL-2に対する配合割合は、上記と同様である。安定化剤の含量は、前記配合量よりも少なければ、IL-2の酸化体の量を十分に低減できない可能性がある。前記配合量よりも多ければ、溶液中に安定化剤が完全に溶解しない恐れ、あるいは使用時に安定化剤の過剰投与による副作用の懸念がある。

【0027】

本発明溶液から固形剤を製造する際の溶液の乾燥法としては、組成物溶液の液媒体を乾燥しさえすればよいが、好ましくは凍結乾燥法、噴霧乾燥法、より好ましくは凍結乾燥法がある。凍結乾燥法によって固形状にした凍結乾燥品は、IL-2のようなタンパク質を含む製剤の場合、熱等のストレスがかからず、安定なタンパク質製剤を製造することができる。

10

【0028】

組成物溶液のpHを約6以上に調節すれば、IL-2は安定に保たれ、かつ液媒体の乾燥操作中及び固形状製剤の再溶解時における液性も透明に保たれうる。従って、本発明目的のためには、特にpHの上限はないが、好ましくは最終的なpH調節は溶液状態でpH6.1～9である。本発明組成物を注射剤として用いる場合には、該組成物を生理的なpH領域付近に調整することが好ましく、この場合には最終的なpH領域をpH6.1～8、さらに好ましくはpH6.5～7.5にすればよい。前記下限のpHよりも酸性側では、再溶解時の液状を透明に保つことが困難である恐れがあり、上限のpHよりも塩基性側では、組成物の安定性および溶液の透明性は満足されても、皮膚や血管等への刺激性が増す可能性があり、必ずしも好ましいものではない。

20

【0029】

本発明において、長期保存してIL-2の酸化体が増大した理由は必ずしも明らかではないが、IL-2のメチオニン残基が酸化された可能性が高い。本発明組成物において、安定化剤としてメチオニン、エドト酸ナトリウム、チオグリコール酸ナトリウムを配合すれば、IL-2の酸化体の増加を抑制でき、しかもIL-2の含量もほとんど低下しない。その他の安定化剤であれば、酸化体の増加は抑制できない可能性が高く、または二量体の生成等により、IL-2の含量が低下する恐れがある。

【0030】

本発明組成物の製法は、特に限定されないが、好ましくは以下のような方法で製造する。糖および/または糖アルコールならびに安定化剤であるアミノ酸の必要量を蒸留水に溶解した溶液に、IL-2原液および要すれば更に界面活性剤の適当量を加える。次いで塩基の適当量(アミノ酸として、塩基性アミノ酸を添加した場合、塩基を添加しない場合がある)を添加してpH約8～11、好ましくはpH約9～11、さらに好ましくはpH約9.5～10.5とし、緩衝液を加えた後、速やかに酸を加えてpH約7～7.7とする。残りの蒸留水を加えて液量を調節し、組成物の溶液を製造後、無菌濾過、容器へ分注、次いで凍結乾燥させる。また、別法として、糖および/または糖アルコールならびに安定化剤あるアミノ酸の必要量を蒸留水に溶解した溶液に、IL-2および要すれば更に界面活性剤の適当量を加える。次いで酸の適当量(アミノ酸として、酸性アミノ酸を添加した場合、酸を添加しない場合がある)を添加して、一旦pH約2～6、好ましくはpH約2～4、さらに好ましくはpH約2～3とし、緩衝液を加えた後、速やかに塩基を加えてpH約7～7.7とし、以下上記と同様の方法で組成物を製造する。該製造法のうち、IL-2の安定性の面から、前者の製造方法が好ましい。凍結乾燥は、上記調製した組成物の溶液を約-60～約-10、好ましくは約-50～約-40で急速凍結した後、要すれば、昇華熱を供給しながら、好ましくは48～72時間、-5で1～100Paに保って所定含水量になるまで水分を昇華、除去し、要すれば窒素など不活性気体または乾燥空気を充填して、密栓する。

30

40

上記製造法中、塩基または酸を添加して所要のpHとした後、「速やかに」酸または塩基を添加しpHを約7～7.7とするが、この「速やかに」酸または塩基を添加しはじめ

50

、pHを約7～7.7とするまでの時間は、組成物の製造量によっても異なるが、約60分間、好ましくは約45分間、より好ましくは約30分間以内であればよい。

【0031】

本発明組成物は、IL-2、上記安定化剤、糖および/または糖アルコール、アミノ酸ならびに酸および塩基の成分を配合し、さらに要すれば界面活性剤や緩衝剤等を配合することによって、IL-2を長期間、例えば40～約2ヶ月間程度にわたって保存しても、IL-2の酸化体の増加を抑制することができた。

【0032】

本発明組成物の使用方法は特に限定されるものではないが、非経口的に用いることが好ましい。注射剤として用いる際には、凍結乾燥された該組成物を注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖液、適当な点滴用輸液等に用時溶解して静脈内、筋肉内、皮下または皮内に投与する。また、本組成物に適当な担体、賦形剤等を加えて口、鼻、耳腔内投与等の局所投与製剤としてもよい。投与量としては、例えば血管肉腫の場合は成人に対してIL-2として一日あたり、70万～140万JRU(国内標準単位)、腎癌を適用症とした場合は、成人に対してIL-2として一日あたり、70万～210万JRU(国内標準単位)が一般的である。

10

【実施例1】

【0033】

以下に本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、これは単に例示であって、本発明を制限するものではない。以下に示す製造方法に準じて、組成物を製造した。

20

(実施例1製剤の製造方法)

安定化剤としては、エドト酸ナトリウム、糖または糖アルコールとしては、マルトース、アミノ酸としては、アルギニンを用いた。界面活性剤としてはポリソルベート80、酸としてはクエン酸、緩衝液としてはリン酸緩衝液を用いた。

試製を行う処方を表1に示す。また、表1中の各溶液の上からの順番は試製の際に添加混合する順番である。最終の溶液のpHを7.4に調整することを考慮して、酸性の抗酸化剤はクエン酸添加前に添加することとした。

参考例1

【0034】

安定化剤を配合しないこと以外は、実施例1と同様である。

30

参考例2

【0035】

安定化剤としてエドト酸ナトリウムのかわりに塩酸システインを配合すること以外は、実施例1と同様である。

参考例3

【0036】

安定化剤としてエドト酸ナトリウムのかわりにアスコルビン酸を配合すること以外は、実施例1と同様である。

【0037】

【表 1】

処方 (2 mLあたり 単位はいずれもmg)

	実施例 1	参考例 1	参考例 2	参考例 3
IL-2	0.025	0.025	0.025	0.025
マルトース一水和物	57.9	57.9	57.9	57.9
ポリソルベート 80	0.5	0.5	0.5	0.5
塩酸システイン	—	—	5	—
アルギニン	20	20	20	20
リン酸一ナトリウム 2水和物	2.57	2.57	2.57	2.57
リン酸二ナトリウム 12水和物	12	12	12	12
アスコルビン酸	—	—	—	10
エデト酸ナトリウム	5	—	—	—
クエン酸一水和物	適量 (pH7.4)	適量 (pH7.4)	適量 (pH7.4)	適量 (pH7.4)

10

【0038】

20

(試験方法)

調製した溶液を調製直後に、下記の条件でHPLC分析をおこない、酸化体の量を測定した。

含量測定 (HPLC) 条件

装置 : Waters 2690 Alliance
 カラム : コスモジル 5C18-300 4.6 f × 150 mm
 カラム温度 : 30 °C
 移動相 : A液 0.1% TFA (トリフルオロ酢酸) - 水 / アセトニトリル (95 / 5)、B液 0.07% TFA - アセトニトリルを用いて、表 30
 2 に示すグラジエント法を実施。
 流速 : 1.0 mL / 分
 注入量 : 100 μL
 サンプル温度 : 5 °C
 検出波長 : 220 nm
 測定時間 : 60 分

【0039】

【表 2】

移動相のグラジエント条件

測定時間 (分)	A移動相 (%)	B移動相 (%)
0	50	50
2.6	50	50
3.0	34	66
3.9	20	80
4.0	0	100
5.0	0	100
50.1	100	0
6.0	測定終了	

10

解析 : Waters ミレニアム
測定対象 : IL-2 および酸化体

酸化体の含量は、以下の式で算出した。

20

【数 1】

酸化体量

$$\text{酸化体量\%} = \frac{P_o}{P_a} \times 100$$

P_o : 酸化体由来のピーク面積

P_a : 総ピーク面積 (酸化体由来 + IL-2 由来)

30

また、無添加製剤と安定化剤を添加した製剤との酸化体の量比は、以下の式で算出した。

【数 2】

(無添加製剤の酸化体の量に対する安定化剤を添加した場合の酸化体の量比、以下、「酸化体の量比」と略す)

$$= (\text{安定化剤を添加した組成物中の酸化体量} / \text{安定化剤を添加しない組成物中の酸化体量})$$

40

(試験結果)

表 3 に酸化体の量、無添加の酸化体に対する安定化剤を添加した場合の酸化体の量比および溶液外観の変化を示した。その結果、安定化剤として、塩酸システインおよびアスコルビン酸を使用した場合、酸化体の量比は 1 を超え、安定化剤無添加時よりも酸化体量が増加した。また、塩酸システインおよびアスコルビン酸を配合した溶液は、沈殿が生じたり、溶液が着色した。一方、エドト酸ナトリウムを添加した場合、酸化体の量比は 1 以下であり、安定化剤無添加時よりも酸化体量が低下し、かつ沈殿や着色等の外観変化は生じなかった。

50

【 0 0 4 0 】

【 表 3 】

	実施例 1	参考例 2	参考例 3
	イデト酸ナトリウム	塩酸シテイン	アスコルビン酸
酸化体の量比	0.73	1.15	2.19
外観変化	透明	白色沈殿	黄色着色

10

【 実施例 2 】

【 0 0 4 1 】

(実施例 2 製剤の製造方法)

安定化剤としては、メチオニンを、糖または糖アルコールとしては、マルトースを、アミノ酸としては、アルギニンを、界面活性剤としてはポリソルベート 80 を、酸としてはクエン酸、緩衝液としてはリン酸緩衝液を用いた。

0.83 mg/mL の IL-2 の水溶液 0.9 mL、25 mg/mL のメチオニンの水溶液 0.3 mL、289.5 mg/mL のマルトース水和物水溶液 9 mL、10 mg/mL のポリソルベート 80 水溶液 1.5 mL、100 mg/mL のアルギニン水溶液 4.5 mL を混合溶解し、pH 約 10 とした。次いでリン酸緩衝液 145.8 mg/mL を 3 mL およびクエン酸を適量添加して、該溶液の pH を約 7.4 に調整し、注射用水で全量 30 mL となるように調整した。その後、上記製造した組成物の溶液 1 mL を 3 mL 容のガラスバイアルに分注し、凍結乾燥を行った。製剤の処方は、表 4 に、凍結乾燥の条件は、表 5 に示す。

20

【 実施例 3 】

【 0 0 4 2 】

安定化剤として、メチオニンのかわりにチオグリコール酸ナトリウムを用い、100 mg/mL のチオグリコール酸ナトリウムの水溶液 1.2 mL を添加した以外は、実施例 2 と同様である。

参考例 4

30

【 0 0 4 3 】

安定化剤を配合しないこと以外は、実施例 2 と同様である。

参考例 5

【 0 0 4 4 】

安定化剤として、メチオニンのかわりにアルファチオグリセリンを用い、100 mg/mL のアルファチオグリセリンの水溶液 1.2 mL を添加した以外は、実施例 2 と同様である。

【 実施例 4 】

【 0 0 4 5 】

糖または糖アルコールとして、マルトースのかわりにスクロース (300 mg/mL を 9 mL 以下スクロース水溶液はこの濃度) を用いた以外は、実施例 2 と同様である。

40

【 実施例 5 】

【 0 0 4 6 】

安定化剤として、メチオニンのかわりにチオグリコール酸ナトリウムを用い、100 mg/mL のチオグリコール酸ナトリウム水溶液 1.2 mL を添加し、糖または糖アルコールとして、マルトースのかわりにスクロースを用いた以外は、実施例 2 と同様である。

参考例 6

【 0 0 4 7 】

安定化剤を配合せず、糖および/または糖アルコールとして、マルトースのかわりにスクロースを用いた以外は、実施例 2 と同様である。

50

参考例 7

【 0 0 4 8 】

安定化剤として、メチオニンのかわりにアルファチオグリセリンを用い、100 mg / mLのアルファチオグリセリンの水溶液1.2 mLを添加し、糖および/または糖アルコールとして、マルトースのかわりにスクロースを用いた以外は、実施例2と同様である。

【 0 0 4 9 】

【表 4】

(1 mLあたり 単位はいずれもmg)

	実施例 2	実施例 3	参考例 4	参考例 5
IL-2	0.025	0.025	0.025	0.025
マルトース一水和物	86.85	86.85	86.85	86.85
ポリソルベート80	0.5	0.5	0.5	0.5
メチオニン	0.25	—	—	—
チオグリコール酸 ナトリウム	—	4	—	—
アルファチオグリセリン	—	—	—	4
アルギニン	15	15	15	15
クエン酸一水和物	適量(pH 7.4)	適量(pH 7.4)	適量(pH 7.4)	適量(pH 7.4)
リン酸一ナトリウム2水和物	2.57	2.57	2.57	2.57
リン酸二ナトリウム12水和物	12	12	12	12

10

20

(1 mLあたり 単位はいずれもmg)

	実施例 4	実施例 5	参考例 6	参考例 7
IL-2	0.025	0.025	0.025	0.025
スクロース	90	90	90	90
ポリソルベート80	0.5	0.5	0.5	0.5
メチオニン	0.25	—	—	—
チオグリコール酸 ナトリウム	—	4	—	—
アルファチオグリセリン	—	—	—	4
アルギニン	15	15	15	15
クエン酸一水和物	適量(pH 7.4)	適量(pH 7.4)	適量(pH 7.4)	適量(pH 7.4)
リン酸一ナトリウム2水和物	2.57	2.57	2.57	2.57
リン酸二ナトリウム12水和物	12	12	12	12

30

40

【 0 0 5 0 】

【表 5】

工程	条件
予備凍結	-40℃ 3.5時間以上
一次乾燥	-5℃ 10Pa 32時間以上
二次乾燥	25℃ 10Pa 1時間以上

【 0 0 5 1 】

50

(試験方法)

調製した凍結乾燥品を 25%、60% RH 下で 2 ヶ月間および 40%、75% RH 下で 2 ヶ月間保存した。その後、1 mL の蒸留水に溶解し、その溶液を実施例 1 と同様、HPLC 分析をおこない、酸化体の量比および IL-2 の含量を測定した。

酸化体量の算出方法、酸化体の量比の算出方法は、実施例 1 と同様である。また、IL-2 の含量 % は以下の式で算出した。

【数 3】

IL-2 の含量%

$$\text{IL-2 含量\%} = \frac{A_t}{A_s} \times 100$$

A_t : 試料溶液のピーク面積

A_s : 標準溶液のピーク面積

10

(試験結果)

表 6 に糖および / または糖アルコールをマルトースとした場合の酸化体の量比、表 7 に糖および / または糖アルコールをスクロースとした場合の酸化体の量比をそれぞれ示した。その結果、メチオニン、チオグリコール酸ナトリウムおよびアルファチオグリセリンを配合した凍結乾燥品は、安定化剤を配合していない凍結乾燥品に比べ、酸化体の量が低減でき、特に保存後の酸化体量の低減に高い効果がみられた。さらに、糖をスクロースにした場合、マルトースに比べ、酸化体の量比は低い傾向にあった。

20

表 8 に糖および / または糖アルコールをマルトースとした場合の IL-2 含量、表 9 に糖および / または糖アルコールをスクロースとした場合の IL-2 含量をそれぞれ示した。なお、イニシャル時の含量が 100% に達していないのは、主に標準品と実施例の検体との IL-2 仕込み量の若干の差による。その結果、安定化剤を配合しない場合に比べ、メチオニンおよびチオグリコール酸ナトリウムを配合した凍結乾燥品の IL-2 の含量は 2 ヶ月保存後もイニシャルと同様、ほぼ保持された。一方、アルファチオグリセリンを配合した凍結乾燥品において、凍結乾燥品の IL-2 の含量は、安定化剤を配合しない場合に比べ低く、保存後は IL-2 の二量体形成の影響により含量が低下した。さらに、メチオニンおよびチオグリコール酸ナトリウムを配合した凍結乾燥品は、酸化体の量の結果と同様、糖をスクロースにした場合、マルトースの場合に比べ IL-2 の含量はイニシャルと同様、高く保持された。

30

【0052】

【表 6】

糖および／または糖アルコールがマルトースである組成物の酸化体量の比

25℃、60%RH 下で2ヶ月間保存

	実施例 2	実施例 3	参考例 5
安定化剤	メチオニン	チオグリコール酸ナトリウム	アルファチオグリセリン
酸化体量の比 (イニシャル)	0.56	0.58	0.52
酸化体量の比 (2ヶ月後)	0.22	0.22	0.22

40℃、75%RH 下で2ヶ月間保存(製剤開発の資料が間違っていました。)

	実施例 2	実施例 3	参考例 5
安定化剤	メチオニン	チオグリコール酸ナトリウム	アルファチオグリセリン
酸化体量の比 (イニシャル)	0.56	0.58	0.52
酸化体量の比 (2ヶ月後)	0.01	*1	*1

*1: 酸化体ピークは、未検出

10

【0053】

【表 7】

糖および／または糖アルコールがスクロースである組成物の酸化体量の比

25℃、60%RH 下で2ヶ月間保存

	実施例 4	実施例 5	参考例 7
安定化剤	メチオニン	チオグリコール酸ナトリウム	アルファチオグリセリン
酸化体量の比 (イニシャル)	0.50	0.53	0.53
酸化体量の比 (2ヶ月後)	0.05	0.06	0.09

40℃、75%RH 下で2ヶ月間保存

	実施例 4	実施例 5	参考例 7
安定化剤	メチオニン	チオグリコール酸ナトリウム	アルファチオグリセリン
酸化体量の比 (イニシャル)	0.50	0.53	0.53
酸化体量の比 (2ヶ月後)	0.03	0.06	0.04

20

30

【0054】

【表 8】

糖および／または糖アルコールがマルトースである組成物の IL-2 含量
25℃、60%RH 下で2ヶ月間保存

	実施例 2	実施例 3	参考例 4	参考例 5
安定化剤	メチオニン	チガリコル酸ナトリウム	配合しない	アルファチガリセリン
IL-2 の含量 (%、仁シヤル)	90.7	91.7	89.4	82.4
IL-2 の含量 (%、2ヶ月後)	90.5	90.2	82.3	79.8

40℃、75%RH 下で2ヶ月間保存

	実施例 2	実施例 3	参考例 4	参考例 5
安定化剤	メチオニン	チガリコル酸ナトリウム	配合しない	アルファチガリセリン
IL-2 の含量 (%、仁シヤル)	90.7	91.7	89.4	82.4
IL-2 の含量 (%、2ヶ月後)	89.0	88.2	75.2	76.9

10

【0055】

【表 9】

糖および／または糖アルコールがスクロースである組成物の IL-2 含量
25℃、60%RH 下で2ヶ月間保存

	実施例 4	実施例 5	参考例 6	参考例 7
安定化剤	メチオニン	チガリコル酸ナトリウム	配合しない	アルファチガリセリン
IL-2 の含量 (%、仁シヤル)	93.8	94.2	93.8	84.9
IL-2 の含量 (%、2ヶ月後)	95.1	95.5	90.5	80.5

20

40℃、75%RH 下で2ヶ月間保存

	実施例 4	実施例 5	参考例 6	参考例 7
安定化剤	メチオニン	チガリコル酸ナトリウム	配合しない	アルファチガリセリン
IL-2 の含量 (%、仁シヤル)	93.8	94.2	93.8	84.9
IL-2 の含量 (%、2ヶ月後)	91.3	93.0	85.7	48.0

30

【産業上の利用可能性】

【0056】

本発明の組成物は、酸化体をほとんど生じず、しかもインターロイキン-2 (IL-2) の含量がほとんど低下しない組成物として、利用できる。

40

50

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	

Fターム(参考) 4C076 AA12 AA29 BB11 CC07 CC27 CC35 DD22Z DD43Z DD51Q DD56Q
DD68F FF36 FF63 FF65 GG45
4C084 AA02 AA03 BA01 BA08 BA23 DA14 MA02 MA05 MA17 MA43
MA66 NA03 ZB072 ZB262 ZC552
4C086 AA01 EA01 MA03 MA05 MA17 MA44 MA66 NA03 ZB07 ZB26
ZC55
4C206 AA01 FA53 MA03 MA05 MA37 MA64 MA86 NA03 ZB07 ZB26
ZC55