

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6397933号
(P6397933)

(45) 発行日 平成30年9月26日(2018.9.26)

(24) 登録日 平成30年9月7日(2018.9.7)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K	9/19	(2006.01)	A 6 1 K 9/19
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K	38/02	(2006.01)	A 6 1 K 38/02

請求項の数 14 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2016-564412 (P2016-564412)	(73) 特許権者	514232085
(86) (22) 出願日	平成27年1月20日 (2015.1.20)		ユーシービー バイオフィアルマ エスピー
(65) 公表番号	特表2017-505339 (P2017-505339A)		アールエル
(43) 公表日	平成29年2月16日 (2017.2.16)		ベルギー国 1070 ブリュッセル ア
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/050988		レ デ ラ レシエルシエ 60
(87) 国際公開番号	W02015/107214	(73) 特許権者	516216210
(87) 国際公開日	平成27年7月23日 (2015.7.23)		エヴェオン
審査請求日	平成29年9月14日 (2017.9.14)		フランス国 エフ - 38330 モン
(31) 優先権主張番号	14305070.6		ボノ - サン - マルタン、リュラ
(32) 優先日	平成26年1月20日 (2014.1.20)		ヴォアジエ ズィルス 2 イノヴァレ、
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		345
		(74) 代理人	110000855
			特許業務法人浅村特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固体形態の医薬組成物の再構成のための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

固体形態の医薬組成物の再構成のための方法であって、

(i) 密封容器中に該固体形態の該医薬組成物を準備するステップであって、該容器内の圧力が、 0.5 Pa から $1.2 \times 10^5 \text{ Pa}$ の間を含む初期圧力 p_i である該ステップと、

(i i) 第 1 の時点 t_0 で、溶媒を該密封容器中に導入し、制御された時間 t_1 中、該容器内に得られた圧力 p_r を維持するステップと、

(i i i) 第 2 の時点 t_2 で、完全に再構成されるまで、該容器内の圧力を、該得られた圧力 p_r よりも高い制御された圧力 p_2 に増加させるステップと

を連続的に含み、

該医薬組成物は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体又はその抗原結合性断片を含む生物学的部分を含有する、方法。

【請求項 2】

ステップ (i i) の後及び / 又はステップ (i i i) の後に、前記溶媒及び前記医薬組成物を混合するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記混合するステップを、前記溶媒及び前記医薬組成物の流体再循環によって及び / 又は機械的混合によって実施する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

10

20

前記溶媒及び前記医薬組成物の機械的混合を、前記容器を鉛直位置に対して傾けながら、前記容器を回転させることによって実施する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

ステップ (i) の前に、前記容器内の圧力を前記初期圧力 p_i に調節する、請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記容器中の前記初期圧力 p_i が、 0.5 Pa から $5 \times 10^4 \text{ Pa}$ である、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

ステップ (i i i) において、前記容器中に設定された前記制御された圧力 p_2 が、 $1 \times 10^4 \text{ Pa}$ から $1.5 \times 10^6 \text{ Pa}$ である、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 8】

前記固体形態の前記医薬組成物が、前記医薬組成物の凍結乾燥された形態である、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記固体形態の前記医薬組成物が、粉末である、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記溶媒を、前記容器中に、前記固体形態の前記医薬組成物に向けられた噴流として導入する、請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 11】

前記制御された圧力 p_2 に達した後、完全に再構成される前に、前記容器内の圧力をさらに増加させる追加のステップ (i v) をさらに含む、請求項 1 から 10 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記制御された圧力 p_2 に達した後、完全に再構成される前に、前記容器を複数の圧力サイクルに供する追加のステップ (v) をさらに含む、請求項 1 から 11 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

30

ステップ (i) における前記容器内の前記初期圧力 p_i が、 0 から $6 \times 10^4 \text{ Pa}$ であり、ステップ (i i) における前記制御された時間 t_1 が、 10 秒から 2 分である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

ステップ (i i i) の後に、前記溶媒及び前記医薬組成物を、流体再循環及び / 又は機械的混合によって混合するステップをさらに含む、請求項 13 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、固体形態の医薬組成物の再構成のための方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

ある特定のタイプの医薬活性成分は、後に消化器系によって変化を受けるため、経口投与することができず、一般に、非経口で (parentally)、例えば静脈内投与又は皮下投与される。そのような場合には、これらの医薬活性成分は、液体形態で投与されなければならない。これは特に、大きく複雑な分子である抗体及び他のタンパク質の場合並びにある特定の化学物質の場合である。しかし、抗体及び他の大きな医薬活性成分は、水性環境における安定性が不十分であることが多く、これが医薬組成物の貯蔵寿命を許容されない値まで減少させることがある。

【0003】

50

よって、安定性、貯蔵及び輸送の容易さの点から見て、固体形態の医薬組成物を調製することはより有利であり得、固体形態の医薬組成物は、それを患者に投与する直前に、溶媒を用いて再構成することができる。液体形態で、例えば注射によって投与しなければならない固体形態の医薬組成物は、注射用溶液を生成するために、許容される溶媒組成物を使用して即時に溶解させることになっている。固体形態の医薬組成物は、粉末、フリーズドライされた（若しくは凍結乾燥された）組成物、噴霧乾燥された、スプレーフリーズドライされた、真空乾燥された又は超臨界流体乾燥された組成物を含む。

【0004】

再構成ステップは、再構成方法の複雑さに応じて、患者、親族、看護師又は医療専門家によって実施され得る。典型的には、比較的簡単で、再現可能であり、したがって医療専門家の存在を必要としない再構成方法を使用することが好ましい。このことは、慢性疾患の治療の場合には、特に当てはまる。

10

【0005】

そのような再構成は、一部の特定の組成物では簡単で、2、3秒という短さであり得るが、再構成するのに最大で数十分かかるものもある。複雑な一連のステップを含む長い再構成時間は、当該プロトコルのため、より低いコンプライアンスにつながるが多く、したがって、最終的に誤った用量を投与する可能性があり、治療の結果に影響する可能性さえあり得る。

【0006】

再構成することが困難及び/又は長いそのような固体は、一般に、溶媒に対する湿潤性の乏しさ及び/又は高い最終粘度を共通して有している。他のよくある問題は、泡沫、気泡の形成であり、再構成された医薬組成物の表面にクラウンが創り出されることであり、ゲル又は不十分に湿った凝集体の形成であり、これらは慎重な再構成のためにより多くの時間及び注意を必要とする。

20

【0007】

これは特に、限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、ある特定の組換えタンパク質又はポリペプチド、ステロイドホルモン及び抗生物質などのいくつかの大きな化学物質などの、大きな分子を高濃度で含む医薬組成物の場合である。投与する量を最小限にするために、注射用製剤では一般的に行われているように、もともと固体形態への加工処理中に取り除かれる溶媒容量に比べてより少ない溶媒容量を使用して再構成が行われる場合も同様である。

30

【0008】

この点については、Pradip Hiwaleらによる論文^[1]を参照することができ、これは注射用乾燥粉末の再構成時間に影響を及ぼす因子を記載し、それらを内因性及び外因性のパラメータに分類している。

【0009】

いずれの場合でも、固体形態の医薬組成物の再構成のための最も一般的な手動方法は、典型的には、第1の容器から溶媒を取り出すステップ、それを、固体形態の医薬組成物を含む第2の容器に注入するステップ、第2の容器中の液体を均質化して、泡沫及び/又は乾燥凝集体がないようにするステップ、及び投与するために、再構成された医薬組成物を第2の容器から抜き取るステップを要求する。

40

【0010】

上述のこれらのステップ自体のそれぞれは、針又はスパイクを含むいくつかの物品を巧みに操作して、規定された方法を遂行することを必要とし得る。

【0011】

適用される操作ステップ及び医薬組成物に応じて、再構成方法は、長い再構成時間、溶媒がほとんど到達できない、閉じ込められている乾燥塊域及びゲル域の存在、容量全体における若しくは空気/液体界面での環状部分にのみ限定される、閉じ込められている気泡若しくは泡沫の存在、及び/又は再構成時間の大きな変化をもたらす恐れがあり、それらのそれぞれは、医薬組成物の再構成には許容されない可能性がある。

50

【 0 0 1 2 】

医薬組成物に関して、正しい再構成を保証するために及び使用者間の再構成の偏差を減じるために、製薬業者は、再構成のプロセスで使用者を導くための「使用説明書」のリーフレットを使用者に提供している。

【 0 0 1 3 】

たいていの場合には、方法は、一般的な溶媒移動段階、並びに均質化については、完全な溶解が達成されるまで、固体を湿らすための攪拌/旋回及び沈降ステップを数回織り交ぜ、再水和を観察した後、最終的に抜き取ることを含む。「すべき」こと又は「すべきでない」ことの推奨事項がある場合がある。

【 0 0 1 4 】

加えて、製薬業者は、使用者が専門家であろうと患者若しくは親族であろうと、使用者のための訓練を推奨することがあり、或いは再構成を専門家に限定することさえもあり得る。

【 0 0 1 5 】

いくつかの凍結乾燥した医薬組成物については、全再構成時間が30分と長くかかることがある。

【 0 0 1 6 】

米国特許出願公開2011/0155620号明細書は、医薬組成物の粉末で満たされたバイアル中を高真空圧又は中真空圧(例えば100 Pa ~ 6×10^4 Pa)とすることは、貯蔵中の組成物の安定化に役立ち、再構成中の溶媒の引き抜きを容易にし、容器の閉鎖完全性を証明し、再構成方法をおそらく迅速化し、泡沫の生成を制限することを記載している。

【 0 0 1 7 】

国際公開第00/07539号パンフレットは、溶媒を容器中に導入する前に、容器内の圧力を大気圧と等しくすることによって、泡立ちを減じることができ、このやり方では、より少ない力及びより低い速度で、溶媒が容器に入ることを教示している。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 8 】

しかし、上述の技術にもかかわらず、投与のための医薬組成物の再構成は、時間のみならず他の特徴に関しても、依然として課題であると考えられている。よって、固体形態の医薬組成物のための再構成方法をさらに改善することが、当技術分野において依然として必要とされている。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 9 】

本発明の目的は、当技術分野において知られている方法に比べてより簡単であり、短縮された時間で、より再現可能な仕方での再構成を可能にし、再構成後の液体組成物中の不溶性固体又はゲル及び/又は気泡の存在を制限する、固体形態の医薬組成物の再構成のための方法を提供することである。

【 0 0 2 0 】

そのために、本発明は、固体形態の医薬組成物の再構成のための方法であって、

(i) 密封容器中に該固体形態の該医薬組成物を準備するステップであって、該容器内の圧力が、 0.5 Pa から 1.2×10^5 Pa の間を含む初期圧力 p_i である該ステップと、

(ii) 第1の時点 t_0 に、溶媒を該密封容器中に導入するステップ及び制御された時間 t_1 中、該容器内に得られた圧力 p_r を維持するステップと、

(iii) 第2の時点 t_2 に、完全に再構成されるまで、該容器内の圧力を、該得られた圧力 p_r よりも大きい制御された圧力に増加させるステップとを連続的に含む方法を提供する。

【 0 0 2 1 】

10

20

30

40

50

ある実施形態によると、この方法は、ステップ (i i) の後及び / 又はステップ (i i i) の後に、前記溶媒及び前記医薬組成物を混合するステップを含む。

【 0 0 2 2 】

ある実施形態によると、前記混合するステップは、前記溶媒及び前記医薬組成物の流体再循環によって及び / 又は機械的混合によって実施される。

【 0 0 2 3 】

ある実施形態によると、前記溶媒及び前記医薬組成物の前記機械的混合は、前記容器を鉛直位置に対して傾けながら、前記容器を回転させることによって実施される。

【 0 0 2 4 】

ステップ (i) の前に、前記容器内の圧力を前記初期圧力 p_i に調節することがある。

10

【 0 0 2 5 】

ある実施形態によると、前記容器中の前記初期圧力 p_i は、 0.5 Pa から $5 \times 10^4 \text{ Pa}$ である。

【 0 0 2 6 】

ある実施形態によると、ステップ (i i i) において、前記容器中に設定された前記圧力 p_2 は、 $1 \times 10^4 \text{ Pa}$ から $1.5 \times 10^6 \text{ Pa}$ である。

【 0 0 2 7 】

ある実施形態によると、前記固体形態の前記医薬組成物は、前記医薬組成物の凍結乾燥された形態である。

【 0 0 2 8 】

20

また、前記固体形態の前記医薬組成物は、粉末であり得る。

【 0 0 2 9 】

ある実施形態によると、前記溶媒は、前記容器中に、前記固体形態の前記医薬組成物に向けられた噴流として導入される。

【 0 0 3 0 】

この方法は、ステップ (i i i) において前記制御された圧力 p_2 に達した後、完全に再構成される前に、前記容器内の圧力をさらに増加させる追加のステップ (i v) をさらに含み得る。

【 0 0 3 1 】

この方法は、ステップ (i i i) において前記制御された圧力 p_2 に達した後、完全に再構成される前に、前記容器を複数の圧力サイクルに供する追加のステップ (v) をさらに含み得る。

30

【 0 0 3 2 】

ある実施形態によると、ステップ (i) における前記容器内の前記初期圧力 (p_i) は、 0 から $6 \times 10^4 \text{ Pa}$ であり、ステップ (i i) における前記制御された時間 t_1 は、 10 秒から 2 分である。この方法は、ステップ (i i i) の後に、前記溶媒及び前記医薬組成物を、流体再循環及び / 又は機械的混合によって混合するステップを含む。

【 0 0 3 3 】

本発明の他の特徴及び利点は、添付の図面に基づいた、後に続く詳細な説明から明らかとなる。

40

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 4 】

【図 1 A】例 1 の結果を生み出すために使用した仕組み (setup) を概略的に示す図である。

【図 1 B】例 1 の結果を生み出すために使用した仕組み (setup) を概略的に示す図である。

【図 1 C】例 1 の結果を生み出すために使用した仕組み (setup) を概略的に示す図である。

【図 2 A】本発明による方法の種々の実施形態を示すグラフである。X 軸は時間を表し、Y 軸は医薬組成物を含む容器内の圧力を表す。このグラフは、線形線分で引かれているが

50

、圧力の変化は、特に、再構成中に伴う異なる圧力間の移行中には、非線形的に変化し得ることが留意されるべきである。・図2Aは、本発明のある実施形態による再構成方法のための時間枠の例を示す。再構成方法は、時間 t_0 に始まるとみなし、これは容器中への溶媒の導入開始に相当する。溶媒の導入直前、容器内の圧力は、初期圧力 p_i である。前記圧力は、その事前の貯蔵中の容器内の圧力であり得、これを貯蔵圧力 p_s と称する。或いは、図2Bに示すように、貯蔵中の容器内の圧力は、 p_i とは異なる(より大きい又はより小さい)圧力 p_s であることがあり、圧力は、再構成方法の開始前の短い時間で、 p_i に設定される。容器中の溶媒への導入は、圧力をわずかに改変させる効果を有し、こうして得られた圧力を p_r と称する。この得られた圧力を正確に測定する必要はないが、得られた圧力 p_r を規定された時間 t_1 中維持しなければならない。 $t_0 + t_1$ に相当し、再構成がまだ完全ではない時間である規定された時間 t_2 に、容器内の圧力を p_i 及び p_r よりも大きい圧力 p_2 に増加させる。容器内の圧力を、完全な再構成が観察される(時間 t_{rec})まで、圧力 p_2 に維持する。時間 t_{rec} 後に、再構成された組成物を容器から取り出すことができる。

【図2B】本発明による方法の種々の実施形態を示すグラフである。X軸は時間を表し、Y軸は医薬組成物を含む容器内の圧力を表す。このグラフは、線形線分で引かれているが、圧力の変化は、特に、再構成中に伴う異なる圧力間の移行中には、非線形的に変化し得ることが留意されるべきである。・図2Bは、本発明の別の実施形態による再構成方法のための時間枠の例を示す。図2Aの方法と比較すると、図2Bの方法は、 p_2 での規定された時間後、医薬組成物の完全な再構成が観察される前に、容器内の圧力を圧力 p_3 にさらに増加させる、追加のステップを含む。

【図2C】本発明による方法の種々の実施形態を示すグラフである。X軸は時間を表し、Y軸は医薬組成物を含む容器内の圧力を表す。このグラフは、線形線分で引かれているが、圧力の変化は、特に、再構成中に伴う異なる圧力間の移行中には、非線形的に変化し得ることが留意されるべきである。・図2Cは、圧力 p_2 を適用した後及び圧力 p_3 を適用する前に、連続的な圧力の増加及び減少を含む圧力サイクルを含む再構成方法のための時間枠の例を説明している。

【図2D】本発明による方法の種々の実施形態を示すグラフである。X軸は時間を表し、Y軸は医薬組成物を含む容器内の圧力を表す。このグラフは、線形線分で引かれているが、圧力の変化は、特に、再構成中に伴う異なる圧力間の移行中には、非線形的に変化し得ることが留意されるべきである。・図2Dは、圧力 p_2 から1回のみ圧力減少後に、圧力 p_3 への圧力増加を含む、図2Cに示されている時間枠の変動を説明している。

【図3】抗体のPEG化断片(セルトリズマブペゴル)の凍結乾燥された製剤のWFIでの再構成時間を、WFIの導入後に得られた圧力が容器中で維持される時間の関数として示すグラフである。

【図4A】容器内の種々の初期圧力について、抗体のPEG化断片(セルトリズマブペゴル)の凍結乾燥された製剤のWFIでの再構成時間を、WFIの導入後に得られた圧力が容器中で維持される時間の関数として示すグラフである。

【図4B】容器内の種々の初期圧力について、抗体のPEG化断片(セルトリズマブペゴル)の凍結乾燥された製剤のWFIでの再構成時間を、WFIの導入後に得られた圧力が容器中で維持される時間の関数として説明するグラフである。

【図4C】容器内の種々の初期圧力について、抗体のPEG化断片(セルトリズマブペゴル)の凍結乾燥された製剤のWFIでの再構成時間を、WFIの導入後に得られた圧力が容器中で維持される時間の関数として示すグラフである。

【図4D】容器内の種々の初期圧力について、抗体のPEG化断片(セルトリズマブペゴル)の凍結乾燥された製剤のWFIでの再構成時間を、WFIの導入後に得られた圧力が容器中で維持される時間の関数として示すグラフである。

【図4E】容器内の種々の初期圧力について、抗体のPEG化断片(セルトリズマブペゴル)の凍結乾燥された製剤のWFIでの再構成時間を、WFIの導入後に得られた圧力が容器中で維持される時間の関数として説明するグラフである。

10

20

30

40

50

【図5】抗体のPEG化断片（セルトリズマブペゴル）の凍結乾燥された製剤（セルトリズマブペゴル）のWFIでの再構成時間の、（a）本発明による、例3に記載されている再構成方法；（b）米国特許出願公開2011/0155620明細書による、溶媒導入の間中、得られた真空を維持し、再構成が完全になるまで巡回する再構成方法；（c）パッケージ中に提供されている使用説明書に従う再構成方法の間の比較を示すグラフである。

【図6A】再構成前のセルトリズマブペゴル（Cimzia（登録商標））の3つのバイアルを示す写真である。図5に記載されている3つの再構成方法によって再構成されたバイアル：（a）-左バイアル-、（b）-中央バイアル-、（c）-右バイアル-である。

10

【図6B】図5に記載されているような方法（a）-左バイアル-、（b）-中央バイアル-及び（c）-右バイアル-による再構成方法中の、種々の時間でのバイアル内容物の視覚的外観を示す写真である。

【図6C】図5に記載されているような方法（a）-左バイアル-、（b）-中央バイアル-及び（c）-右バイアル-による再構成方法中の、種々の時間でのバイアル内容物の視覚的外観を示す写真である。

【図6D】図5に記載されているような方法（a）-左バイアル-、（b）-中央バイアル-及び（c）-右バイアル-による再構成方法中の、種々の時間でのバイアル内容物の視覚的外観を示す写真である。

【図6E】図5に記載されているような方法（a）-左バイアル-、（b）-中央バイアル-及び（c）-右バイアル-による再構成方法中の、種々の時間でのバイアル内容物の視覚的外観を示す写真である。

20

【図6F】図5に記載されているような方法（a）-左バイアル-、（b）-中央バイアル-及び（c）-右バイアル-による再構成方法中の、種々の時間でのバイアル内容物の視覚的外観を示す写真である。

【発明を実施するための形態】

【0035】

背景技術のセクションにおいて明らかにされた問題は、本明細書において、固体形態の医薬組成物の再構成のための新規方法を提供することによって解決される。

【0036】

30

したがって、第1の実施形態において、本発明は、固体形態の医薬組成物の再構成のための方法であって、

（i）密封容器中に該固体形態の該医薬組成物を準備するステップであって、該容器内の圧力が、初期圧力 p_i である該ステップと、

（ii）第1の時点 t_0 に、溶媒を該密封容器中に導入し、制御された時間 t_1 中、該容器内に得られた圧力 p_r を維持するステップと、

（iii）第2の時点 t_2 に、完全に再構成されるまで、該容器内の圧力を、該得られた圧力 p_r よりも高い制御された圧力 p_2 に増加させるステップとを連続的に含む方法に関する。

【0037】

40

本明細書において使用される場合、「再構成」又は「固体形態の医薬組成物の再構成」という用語は、溶媒を加えることによって、固体形態の医薬組成物を液体状態に変換することを指す。

【0038】

本明細書において使用される場合、「再構成時間」は、上記で定義されているように、固体の医薬組成物が溶媒で再構成を受ける時間を指す。

【0039】

本明細書において使用される場合、「固体形態」の医薬組成物という用語は、粉末、噴霧乾燥された組成物又は凍結乾燥された（若しくはフリーズドライの）組成物である。

【0040】

50

本明細書において使用される場合、「完全な再構成」は、容器中の医薬組成物の90%又はその代わりに95%、96%、97%、98%、99%、99.5%又は99.9%が液体状態である状態を指す。

【0041】

本明細書において使用される場合、「容器」は、医薬組成物を含有する、貯蔵する、移送する又はそれ以外に処理するために使用される品物を指す。製薬業界において幅広く使用されている容器のタイプはバイアルであるが、当業者であれば、そのような目的に適した他の手段を提供することができる。

【0042】

本明細書において使用される場合、「溶媒」という用語は、溶質を溶かして溶液にする物質である。適した溶媒は、例えば、医薬組成物を再構成するための溶媒として幅広く使用されている注射用水(WFI)を含む。しかし、溶媒は、限定されないが、リン酸塩、ヒスチジン、酢酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩又は乳酸塩緩衝剤などの、注射用溶液に一般的に使用されている、適した緩衝溶液を含み得る。他の場合には、緩衝剤は必要でない可能性があり、生理食塩溶液又は例えば、5%デキストロース溶液、通常の生理食塩水及び静菌水も、当技術分野において使用されている一般的な溶媒である。

【0043】

一般に、固体形態の医薬組成物を含有する容器は、貯蔵中又は輸送中に医薬組成物の無菌性を維持するために、固く閉じられる。例えば、バイアルは多くの場合、隔膜によって閉じられ、クランプで密封される。本発明の一実施形態では、医薬組成物を再構成するための溶媒は、針又はスパイクを用い、これらを隔膜に突き刺して注入される。また、容器内の圧力に実質的に影響を及ぼすことなく溶媒を導入する他の任意のやり方も用いることができ、これには、バイアルアダプター及び/又はコック若しくは適切なバルブを含む、組み合わせられたシリンジアダプター又は当業者に知られている他の手段などがある。

【0044】

本発明の特定の実施形態によると、初期圧力 p_i は、 0.5 Pa から $1.2 \times 10^5 \text{ Pa}$ である。或いは、 p_i は、 $5 \times 10^3 \text{ Pa}$ から $1 \times 10^5 \text{ Pa}$ まで、 $1 \times 10^4 \text{ Pa}$ から $8 \times 10^4 \text{ Pa}$ まで、 $2 \times 10^4 \text{ Pa}$ から $7 \times 10^4 \text{ Pa}$ まで、 $3 \times 10^4 \text{ Pa}$ から $6 \times 10^4 \text{ Pa}$ まで又は $4 \times 10^4 \text{ Pa}$ から $5 \times 10^4 \text{ Pa}$ までである。例えば、固体形態が凍結乾燥された組成物である場合には、それは、凍結乾燥によって得られ得、容器内の圧力は、凍結乾燥された組成物の貯蔵を考慮して、所与の圧力に設定されている可能性がある。この圧力は、本発明の方法を始めるのに適切であり得る。それ故に、本発明の特定の実施形態では、 p_i は、 0.5 Pa から $2 \times 10^4 \text{ Pa}$ までが含まれ、或いは 0.5 Pa から $1 \times 10^4 \text{ Pa}$ まで、 10 Pa から $1 \times 10^4 \text{ Pa}$ まで、 100 Pa から $1 \times 10^4 \text{ Pa}$ まで、 100 Pa から $1 \times 10^3 \text{ Pa}$ まで、 100 Pa から $5 \times 10^3 \text{ Pa}$ まで又は $2 \times 10^3 \text{ Pa}$ から $1 \times 10^4 \text{ Pa}$ まで又は $5 \times 10^3 \text{ Pa}$ から $1 \times 10^4 \text{ Pa}$ までが含まれる。他の場合には、容器はより高い又はより低い圧力に設定され得、それ故に、別の実施形態では、 p_i は、 $3 \times 10^4 \text{ Pa}$ から $6 \times 10^4 \text{ Pa}$ まで、或いは $4 \times 10^4 \text{ Pa}$ から $5.5 \times 10^4 \text{ Pa}$ まで又は $4.75 \times 10^4 \text{ Pa}$ から $5.5 \times 10^4 \text{ Pa}$ である。

【0045】

また、その貯蔵中の容器内の圧力は、再構成方法の第1のステップに求められる初期圧力 p_i とは異なり得る。

それ故に、本発明のさらなる実施形態では、容器内の圧力は、再構成方法が始める前に、初期圧力 p_i に設定される。容器内の圧力は、例えば、容器中のある量の空気を吸引することによって又は容器中にある量の空気を注入することによって調整することができる。

【0046】

本発明は、大気圧(すなわち、およそ $1 \times 10^5 \text{ Pa}$)未満である初期圧力 p_i に限定されず、初期圧力が大気圧又は $1 \times 10^5 \text{ Pa}$ を超える容器中に封入されている、固体の

10

20

30

40

50

医薬組成物にも適用され得る。

【0047】

ある特定の容量の溶媒を容器中に導入した結果として、容器内の圧力は、わずかに変化し得る。特に、気体の体積が減少するため、得られる圧力 p_r は p_i に対して増加する傾向にあり、前記導入された溶媒から脱気する可能性があるため、それ自体が、得られる圧力を p_i に対してさらに増加し得る。

【0048】

前記得られた圧力 p_r は、決定された時間 t_1 中、容器内で維持される。

【0049】

これは、溶媒の導入中に、容器の密封を維持することを必要とする。

10

【0050】

ある特定の実施形態によると、溶媒は、固体形態の医薬組成物に向けられた噴流として導入される。

【0051】

本明細書において使用される場合、「噴流」という用語は、限定されないが、針状又はスパイク状開口部などの小さい開口部から強引に押し出される液体の急速な流れを指す。

【0052】

別の実施形態によると、溶媒は、容器の壁に向けられた噴流として導入される。

【0053】

得られた圧力 p_r は、溶媒の導入後、それぞれの医薬組成物に応じて、規定された時間 t_1 中維持される。

20

【0054】

本発明の具体的な実施形態では、 t_1 は、1秒から2分まで、或いは2秒から1.5分まで又は1秒から1分まで、或いは1秒から50秒まで、或いは15から45秒まで、或いは20から40秒まで又は20から30秒である。

【0055】

医薬組成物に応じて決まる最適時間 t_1 が存在し、これが、相対圧力の増加によって、まだ乾燥している固体の部分に溶媒を引き込むこと、及び/又はトラップされた気泡などの空気の量を減じることを可能にする。

【0056】

それ故に、本発明の方法の特定の実施形態では、ステップ (i i) の制御された時間 t_1 は、全再構成時間 t_{rec} を、得られた圧力が溶媒の導入から容器中で維持される時間 t_1 の関数として表す曲線の最小値に相当すると決定される。

30

【0057】

本発明による再構成のための方法の1つの利点は、当技術分野において知られている再構成方法に反して、再構成後の医薬組成物の表面に気泡のクラウンがほとんど又は全く残らないということである。そのような気泡及び/又は泡沫が減少すると、使用可能な組成物の容器からの回収率が増加するため、生産時における、所与の回収/用量目標のための、容器中の固体形態の医薬組成物の開始量がより少なくて済む。

【0058】

この時間 t_1 後、容器内の圧力は、上記に記載した得られた圧力 p_r に比べて大きい圧力 p_2 に増加される。

40

【0059】

例えば、溶媒の導入後の容器内の圧力 p_r が大気圧未満である場合には、圧力 p_2 は大気圧に設定することができる。

【0060】

本発明の特定の実施形態では、 p_2 は少なくとも $1.5 \times p_i$ である。

【0061】

例えば、初期圧力 p_i が、 0.98×10^5 Pa などの、概算でわずかに大気圧未満であり、 p_2 が、シリンジを用いて得ることが可能な非常に穏やかな超過圧力 1.5×10

50

5 Pa である場合には、 p_2 は、たいていの患者の状況では（すなわち、現地の大気圧を約 $1 \times 10^5 \text{ Pa}$ と仮定して） $1.5 \times p_i$ を超える。或いは、初期圧力 p_i が $0.3 \times 10^5 \text{ Pa}$ であり、 p_2 が大気圧である場合には、 p_2 は、たいていの患者の状況では（すなわち、現地の大気圧を約 $1 \times 10^5 \text{ Pa}$ と仮定して） $3 \times p_i$ を超える。別の例では、初期圧力 p_i が 100 Pa であり、 p_2 が大気圧である場合には、 p_2 は、たいていの患者の状況では（すなわち、現地の大気圧を約 $1 \times 10^5 \text{ Pa}$ と仮定して） $1000 \times p_i$ を超える。さらに別の例では、初期圧力 p_i が、一般的な医薬用フリーズドライ容器中で容易に達成される 10 Pa であり、 p_2 が大気圧である場合には、 p_2 は、たいていの患者の状況では（すなわち、現地の大気圧を約 $1 \times 10^5 \text{ Pa}$ と仮定して）容易に約 $1 \times 10^4 \times p_i$ である。

10

【0062】

この増加された圧力 p_2 は、固体形態の医薬組成物の完全な再構成が達成されるまで維持される。

【0063】

次いで、再構成された組成物は、直ちに使用される又は適した状態で短時間貯蔵される。

【0064】

任意選択で、本発明の別の実施形態では、再構成方法は、溶媒及び医薬組成物を混合するさらなるステップを含む。

【0065】

前記混合は、溶媒を用いると、医薬組成物の再構成を促進することができ、結果的に追加の気泡を壊すことにもつながり得る。それ故に、この追加のステップは、結果的に、再構成時間のさらなる短縮及び/又は最上部の泡沫の環のさらなる減少及び/又は気泡のさらなる減少をもたらすことができる。

20

【0066】

本発明の1つの特定の実施形態では、前記混合は、溶媒及び医薬組成物の流体再循環によって実施され得る。そのような流体再循環は、容器内の混合物の吸引及び放出による、流体の変位を意味する。この混合のやり方は、混合物の粘度が低く、 150 センチポアズ未満、 100 センチポアズ未満、 90 センチポアズ未満、 80 、 70 又は 60 センチポアズ未満、好ましくは 50 センチポアズ未満などである場合及び/又は固体形態が流体再循環系を詰まらせない場合に効果的である。

30

【0067】

しかし、混合物の粘度が高い場合又は固体形態の乾燥凝集体がそのような流体再循環の実施を困難にする場合には、その代わりに、容器内に導入されている外来物（foreign object）の重力、加速又は運動によって混合物が容器内を移動及び剪断されるように、混合は機械的混合によって効果的に行われる。それ故に、本発明のさらなる代替の実施形態では、医薬組成物を溶媒中で混合するステップは、機械的混合によって行われる。

【0068】

例えば、鉛直位置からの傾斜角での容器の回転又は容器の旋回が、機械的混合の方法である。回転は、持続的又は非持続的であり得る。

【0069】

本発明のさらなる実施形態では、溶媒及び医薬組成物を混合するステップは、流体再循環と機械的混合とを組み合わせるものであり、この組合せは、任意の順序で同時に及び/又は別々に実施される。

40

【0070】

特定の実施形態では、そのような混合ステップは、溶媒を容器中に導入した後、容器内の圧力を p_2 に増加させる前に実施され得る。或いは、この混合ステップは、容器内の圧力を p_2 に増加させた後に実施され得る。さらに別の特定の実施形態では、混合ステップは、圧力を p_2 に増加させる前と後に行われ得る。

【0071】

当業者であれば理解するように、本発明による方法のステップは、手動で行うことがで

50

き、或いはこの方法は、自動デバイス又は自動システムを利用して行うこともできる。

【0072】

さらなる実施形態では、本発明の実施形態のいずれかによる方法は、 p_2 での規定された時間後、医薬組成物の完全な再構成前に、容器内の圧力を圧力 p_3 にさらに増加させる、追加のステップを含む。

【0073】

一実施形態では、 p_i 及び p_r が大気圧、すなわち 1×10^5 Pa未満であり、 p_2 が大気圧である場合には、 p_3 は、 1.5×10^5 Paから 1.5×10^6 Paであり得る。

【0074】

本発明の特定の実施形態では、 p_3 は少なくとも $1.5 \times p_2$ である。

【0075】

本発明のさらなる実施形態では、本発明の実施形態のいずれかによる方法において、連続的な圧力の増加及び減少を含む圧力サイクルが、圧力 p_2 への上昇後及び圧力 p_3 への上昇前に適用される。そのような追加の圧力サイクルは、残存するたいていの気泡及び/又は泡沫を除去するのに役立つ。

【0076】

本発明の追加の実施形態では、これらの圧力サイクルは、混合と同時に及び/又はその代わりに適用される。実際に、圧力変化及び混合は、気泡の合体及び除去に有利である。

【0077】

本発明による方法の種々の実施形態を理解する上でさらなる助けとするために、図2Aから図2Dが含まれている。当業者であれば理解するように、他の時間枠が可能であり、ただし、溶媒の導入から得られる圧力は、規定された時間 t_1 中維持され、次いで増加される。

【0078】

本発明の特定の実施形態では、再構成される固体形態の医薬組成物は、凍結乾燥された組成物である。

【0079】

別の実施形態では、この固体形態の医薬組成物は、組換えタンパク質、抗体又はステロイドホルモンなどの生物学的部分を含む。さらなる特定の実施形態では、この生物学的部分は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体又はその抗原結合性断片を含む。

【0080】

本明細書において使用される「抗体(単数又は複数)」という用語は、モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体を指す。本明細書において使用される「抗体(単数又は複数)」という用語は、限定されないが、当技術分野において知られているような組換え技術によって生成される組換え抗体を含む。「抗体(単数又は複数)」は、任意の種の抗体、特に哺乳動物の種の抗体を含み、これらには、ヒト抗体のIgA1、IgA2、IgD、IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3、IgG4、IgE及びIgMを含む任意のアイソタイプ並びにその改変された変異体、非ヒト霊長類の抗体、例えばチンパンジー、ヒヒ、アカゲザル又はカニクイザル由来の抗体；齧歯動物の抗体、例えばマウス、ラット又はウサギ由来の抗体；ヤギ又はウマの抗体；及びラクダ科の動物の抗体(例えばNanobodies(商標)などのラクダ又はラマ由来の抗体)及びそれらの誘導體；或いはニワトリの抗体などの鳥類の種の抗体又はサメの抗体などの魚類の種の抗体などが含まれる。「抗体(単数又は複数)」という用語はまた、少なくとも1つの重鎖及び/又は軽鎖の抗体配列の第1の部分第1の種由来であり、重鎖及び/又は軽鎖の抗体配列の第2の部分第2の種由来である「キメラ」抗体を指す。本明細書における目的のキメラ抗体は、非ヒト霊長類(例えば、ヒヒ、アカゲザル又はカニクイザルなどの旧世界ザル)から誘導される可変ドメイン抗原結合性配列及びヒト定常領域配列を含む「霊長類化」抗体を含む。「ヒト化」抗体は、非ヒト抗体から誘導される配列を含有するキメラ抗体である。たいていは、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域からの残基が、所望の特異性、親

10

20

30

40

50

和性及び活性を有する、マウス、ラット、ウサギ、ニワトリ又は非ヒト霊長類などの非ヒト種（ドナー抗体）の超可変領域〔又は相補性決定領域（CDR）〕からの残基で置き換えられているヒト抗体（レシピエント抗体）である。たいていの場合には、CDRを除いた、すなわちフレームワーク領域（FR）におけるヒト（レシピエント）抗体の残基が、対応する非ヒト残基で追加的に置き換えられる。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体又はドナー抗体において見出されない残基を含み得る。抗体の性能をさらに磨くために、これらの改変が行われる。ヒト化することで、ヒトにおける非ヒト抗体の免疫原性が低下するため、ヒトの疾患の治療に抗体を適用することが容易になる。ヒト化抗体及びそれらを生み出すためのいくつかの異なる技術は、当技術分野においてよく知られている。「抗体（単数又は複数）」という用語はまた、ヒト化に代わるものとして生成され得るヒト抗体を指す。例えば、免疫付与時に、内因性ネズミ抗体を産生することなく、ヒト抗体の完全なレパートリーを産生することができるトランスジェニック動物（例えば、マウス）を作製することが可能である。例えば、キメラマウス及び生殖細胞系変異マウスにおける抗体重鎖結合部領域（JH）遺伝子のホモ接合体欠失は、内因性抗体産生を完全に阻害することが記載されている。そのような生殖細胞系変異マウスにおいて、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子アレイを導入すると、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子を担持するトランスジェニック動物の特定の抗原での免疫付与時に、この抗原に対して特異性を有するヒト抗体の産生がもたらされる。そのようなトランスジェニック動物を作製する技術並びにそのようなトランスジェニック動物からヒト抗体を単離及び生成する技術は、当技術分野において知られている。或いは、トランスジェニック動物；例えばマウスにおいて、マウス抗体の可変領域をコードする免疫グロブリン遺伝子のみが、対応するヒト可変免疫グロブリン遺伝子配列で置き換えられる。抗体定常領域をコードするマウス生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子は、変化しないままである。この方法では、トランスジェニックマウスの免疫系における抗体エフェクター機能及びその結果としてのB細胞の発生は本質的に変化せず、このことによって、*in vivo*における抗原投与時の抗体応答が改善され得る。目的の特定の抗体をコードする遺伝子が、そのようなトランスジェニック動物からいったん単離されると、定常領域をコードする遺伝子は、ヒト定常領域遺伝子で置き換えられて、完全なヒト抗体を得ることができる。*in vitro*においてヒト抗体/抗体断片を得るための他の方法は、ファージディスプレイ又はリボソームディスプレイ技術などのディスプレイ技術に基づいており、少なくとも一部分で人工的に又はドナーの免疫グロブリン可変（V）ドメイン遺伝子レパートリーから生成される組換えDNAライブラリーが使用される。ヒト抗体を生み出すためのファージ及びリボソームディスプレイ技術は、当技術分野においてよく知られている。ヒト抗体は、*ex vivo*において目的の抗原で免疫され、続いて融合されてハイブリドーマを形成した単離されたヒトB細胞からも生成され得、次いでこのハイブリドーマを、最適なヒト抗体についてスクリーニングすることができる。本明細書において使用される「抗体（単数又は複数）」という用語はまた、非グリコシル化抗体（aglycosylated antibody）を指す。

【0081】

本明細書において使用される「抗体（単数又は複数）」という用語はまた、抗体断片も指す。抗体の断片は、当技術分野において知られているような、少なくとも1つの重鎖又は軽鎖免疫グロブリンドメインを含み、抗原に結合する。本発明による抗体断片の例は、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv及びscFv断片；並びにダイアボディ；トリアボディ；テトラボディ；ミニボディ；sdAbs、VHH及びVNAR断片などのドメイン抗体（dAbs）；一本鎖抗体；抗体断片又は抗体から形成される、限定されないがFab-Fv構築体又はFab-Fv-Fv構築体を含む、二重特異性、三重特異性、四重特異性又は多重特異性抗体を含む。上記で定義されているような抗体断片は、当技術分野において知られている。

【0082】

本発明のある特定の実施形態では、抗体は、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（エチレングリコール）とポリ（プロピレングリコール）とのコポリマー、カルボキシメチルセ

10

20

30

40

50

ルロース、デキストラン、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルピロリドン)又はポリ(プロリン)などの水溶性ポリマーなどの機能性部分の共有結合によって修飾された抗体であり、それらのすべてが、対応する修飾されていないタンパク質に比べて、静脈内注射後、血液中で実質的により長い半減期を示すことが知られている。

【0083】

いくつかの実施形態では、本発明の抗体は、ポリ(エチレングリコール)(PEG)部分などの機能性部分に結合されている抗体である。1つの特定の実施形態では、抗体は、抗体断片であり、PEG分子は、抗体断片に位置する任意の利用可能なアミノ酸側鎖又は末端アミノ酸官能基、例えば、任意の遊離のアミノ、イミノ、チオール、ヒドロキシル又はカルボキシル基を介して結合され得る。そのようなアミノ酸は、抗体断片中に自然発生し得る又は組換えDNA方法を使用して、断片中に工学的に作製され得る(例えば、米国特許第5,219,996号明細書;米国特許第5,667,425号明細書;国際公開第98/25971号パンフレットを参照のこと)。別の実施形態では、本発明のFab断片は、機能性部分の結合を可能にするために、その重鎖のC-末端に、1つ又は複数のアミノ酸を付加することによって修飾される。好ましくは、追加のアミノ酸は、機能性部分が結合され得る1つ又は複数のシステイン残基を含有する、修飾されたヒンジ領域を形成する。2つ以上のPEG分子を結合するために、複数の部位を使用することができる。

【0084】

本発明のある特定の態様では、PEG分子は、本発明の抗体断片に位置する少なくとも1つのシステイン残基のチオール基を介して共有結合される。修飾された抗体断片に結合されるそれぞれのPEG分子は、断片に位置するシステイン残基の硫黄原子に共有結合され得る。共有結合は、一般に、ジスルフィド結合又は特に、硫黄-炭素結合である。チオール基が結合点として使用される場合、適切に活性化された機能性部分、例えば、マレイミドなどのチオール選択的誘導体及びシステイン誘導体を使用され得る。活性化されたPEGは、上記に記載されているPEG-修飾された抗体断片の調製における出発材料として使用され得る。活性化されたPEGは、 α -ハロカルボン酸又はエステル、例えばヨードアセトアミド、イミド、例えばマレイミド、ビニルスルホン又はジスルフィドなどのチオール反応基を含有する任意のPEGであり得る。ある特定の実施形態では、抗体コンジュゲートは、2つのマレイミド分子を有する2つのPEG分子を含み得る。出発材料は、商業的に得ることができるとは市販の出発材料から、従来の化学的手法を使用して調製することができる。特定のPEG分子は、20kメトキシ-PEG-アミン及びM-PEG-SPAを含む。

【0085】

1つの好ましい実施形態では、本発明の抗体は、例えばEP0948544に開示されている方法に従って、PEG化されている、すなわち、それに共有結合されているPEG(ポリ(エチレングリコール))を有する、修飾されたFab断片である。一例では、PEGは、ヒンジ領域においてシステインに結合されている。別の例では、PEG修飾されたFab断片は、修飾されたヒンジ領域において、単一チオール基に共有結合されるマレイミド基を有する。リシン残基は、マレイミド基に共有結合され得、リシン残基上のアミン基のそれぞれに、およそ20,000Daの分子量を有するメトキシポリ(エチレングリコール)ポリマーが結合され得る。それ故に、Fab断片に結合されているPEGの全分子量は、およそ40,000Daであり得る。

【0086】

別の実施形態では、機能性部分はPEGであり、国際公開第98/25971号パンフレット及び国際公開第04/72116号パンフレットに記載されている方法を使用して結合され、それによって、リシル-マレイミド基が、重鎖のC-末端においてシステイン残基に結合され、リシル残基のそれぞれのアミノ基は、それ、すなわち約20,000Daの分子量を有するメトキシポリ(エチレングリコール)残基に共有結合している。それ故に、抗体に結合されているPEGの全分子量は、およそ40,000Daである。

【0087】

別の実施形態では、機能性部分はPEGであり、国際公開第98/25971パンフレット及び国際公開第04/072116号パンフレットに記載されている方法を使用して、F(ab)₂断片に結合され、それによって、リシル-ジマレイミド基が、それぞれのFab重鎖のC-末端においてシステイン残基に結合され、リシル残基のそれぞれのアミノ基は、それ、すなわち約20,000Daの分子量を有するメトキシポリ(エチレングリコール)残基に共有結合している。それ故に、F(ab)₂抗体に結合されているPEGの全分子量は、およそ40,000Daである。

【0088】

本発明のある特定の実施形態では、本発明の抗体は、完全にヒト又はヒト化であり得るFab'抗体断片であり、重鎖、軽鎖又は両方においてPEG化されている。他の実施形態では、完全にヒト又はヒト化であり得る抗体断片は、一方の若しくは両方の重鎖又は一方の若しくは両方の軽鎖、又は両方の重鎖及び軽鎖上でPEG化されている。

10

【0089】

よって、ある特定の実施形態では、抗体は、PEGが、システイン残基において又はリシン残基において、抗体に結合されているPEG-結合抗体(例えば、PEG-結合ヒト抗体)である。ある特定の実施形態では、PEG化抗体は、少なくとも24kDの流体力学的サイズを有する。他の実施形態では、PEGは、サイズがだいたい20から60kDまで(20及び60を含む)の範囲で変化し得る。さらなる実施形態では、PEG-結合抗体は、少なくとも200kDの流体力学的サイズを有する。抗体がPEG部分に結合されている本発明実施形態では、PEG化抗体は、PEG部分を欠く抗体に比べて増加されたin vivo半減期を有し得る。

20

【0090】

「ペグ化」、「ポリエチレングリコール」又は「PEG」という用語は、ポリアルキレングリコール化合物又はその誘導体を含み、カップリング剤の有無又はカップリング部分若しくは活性化部分との(例えば、チオール、トリフラート、トシラート、アジリジン(aziridine)、オキシランとの、又は好ましくはマレイミド部分との、例えば、PEG-マレイミドなどの)誘導体化の有無を問わない。他の適切なポリアルキレングリコール化合物には、マレイミドモノメトキシPEG、活性化PEGポリプロピレングリコールのみならず、デキストラン、コロミン酸若しくは他の炭水化物をベースとしたポリマー、アミノ酸のポリマー及びビオチン並びに他の親和性試薬誘導体といったタイプの荷電ポリマー又は中性ポリマーが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0091】

本発明の抗体の完全性及び寿命を改善するのに有用であり得る他の機能性部分は、in vivoにおいてポリペプチドを含む。例えば、本発明の抗体又は抗体断片は、ヒト血清アルブミン(HSA)ポリペプチドを含むために修飾され得る。そのような抗体コンジュゲートは、非コンジュゲート抗体又は抗原結合性断片と比較して、安定化の増加及び血清中半減期の増加を示し得る。例えば、ある特定の実施形態では、HSAにコンジュゲートされた抗体は、非コンジュゲート抗体に比べてin vivo半減期の増加を示し得る。HSA-コンジュゲート抗体の半減期($t_{1/2}$ 半減期 - 又は $t_{1/2}$ - 半減期)は、10%、20%、30%、40%、50%又はそれ以上増加し得る。 $t_{1/2}$ - 半減期は、例えば、0.25分~12時間の範囲内であり得るが、一方、 $t_{1/2}$ - 半減期は、例えば、12~48時間の範囲内であり得る。 $t_{1/2}$ - 半減期又は $t_{1/2}$ - 半減期は、好ましくは、少なくとも3日、少なくとも7日、少なくとも14日、少なくとも21日、少なくとも28日、少なくとも1カ月又はそれ以上であり得る。

40

【0092】

本発明のいくつかの実施形態では、本発明の抗体は、検出可能なマーカー、例えば、放射性同位体、酵素、色素若しくはビオチン又は他の親和性試薬で標識することによって、機能性部分で修飾された抗体である。

【0093】

本発明のいくつかの実施形態では、本発明の抗体は、治療薬、例えば、放射性同位体若

50

しくは放射性核種（例えば、 ^{111}In 若しくは ^{90}Y ）、毒素部分（例えば、破傷風トキソイド若しくはリシン）、トキソイド又は化学療法剤（米国特許第6,307,026号明細書）にコンジュゲートされることによって、機能性部分で修飾された抗体である。

【0094】

本発明のいくつかの実施形態では、本発明の抗体は、造影剤にコンジュゲートされることによって修飾された抗体である。造影剤は、例えば、容易な単離又は検出のための標識部分（例えば、ビオチン、蛍光性部分、放射性部分、ヒスチジンタグ若しくはmycタグ又は他のペプチドタグ）を含み得る。

【0095】

本発明の抗体を修飾するための又はコンジュゲートさせるための機能性部分のさらなる例は、細胞に対して有害である（例えば、死滅させる）任意の薬剤を含むセロトキシン又は細胞毒性剤を含み得る。例として、コンプレスタチン、ドラスタチン、エポチロン、スタウロスポリン、メイタンシノイド、スポンギスタチン、リゾキシン、ハリコンドリン、ロリジン、ヘミアステルリン、タキソール、サイトカラシンB、グラミシジンD、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ピンクリスチン、ピンブラスチン、コルヒチン、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンD、1-デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノール及びビューロマイシン並びにその類似体又は同族体が含まれる。

【0096】

コンジュゲーションの際に有用な機能性部分には、葉酸代謝拮抗剤（例えば、アミノプテリン及びメトトレキサート）、代謝拮抗剤（例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン、5-フルオロウラシルデカルバジン）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオエパクロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（BSNU）及びロムスチン（CCNU）、シクロホスファミド（cyclophosphamide）、プスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンC並びにcis-ジクロロジアミン白金（II）（DDP）シスプラチン）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルピシン（以前はダウノマイシン）及びドキシソルピシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（以前はアクチノマイシン）、プレオマイシン、ミトラマイシン、アントラマイシン（AMC）、カリケアマイシン又はデュオカルマイシン、CC-1065、エンジイン（enediemyne）、ネオカルチノスタチン）並びに抗有糸分裂剤（例えば、ピンクリスチン及びピンブラスチン）が含まれるが、これらに限定されない。

【0097】

他の機能性部分は、 ^{131}I 、 ^{111}In 及び ^{90}Y 、Lu177、ビスマス213、カリホルニウム252、イリジウム192並びにタングステン188/レニウム188、 ^{211}As スタチンなどのキレート化放射性核種；又は限定されないが、アルキルホスホリン、トポイソメラーゼI阻害剤、タキソイド及びスラミンなどの薬物を含み得る。

【0098】

さらなる機能性部分は、タンパク質、ペプチド及び酵素を含む。目的の酵素には、タンパク分解酵素、加水分解酵素、リアーゼ、イソメラーゼ、トランスフェラーゼが含まれるが、これらに限定されない。目的のタンパク質、ポリペプチド及びペプチドには、免疫グロブリン、アプリン、リシンA、シュードモナス外毒素若しくはジフテリア毒素などの毒素、メイタンシノイド（例えば、限定されないが、DM1）、インスリン、腫瘍壊死因子、 α -インターフェロン、 β -インターフェロン、神経成長因子、血小板由来増殖因子若しくは組織プラスミノゲン活性化因子などのタンパク質、血栓症の薬剤若しくは抗血管新生剤、例えば、アンジオスタチン若しくはエンドスタチン、アンジオゲニン、ゲロニン、ドルスタチン（dolsatin）、副溝結合剤、ピス-ヨード（ido）-フェノールマスタード又はリンフォカイン、インターロイキン-1（IL-1）、インターロイキン-2（IL-2）、インターロイキン-6（IL-6）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、神経成長因子（

NGF)若しくは他の増殖因子などの生体応答調節物質が含まれるが、これらに限定されない。

【0099】

他の機能性部分は、例えば、診断において有用な検出可能な物質を含み得る。検出可能な物質の例には、種々の酵素、補欠分子族、蛍光材料、発光材料、生物発光材料、放射性核種、陽電子放出金属(陽電子放出断層撮影法で使用するためのもの)及び非放射性常磁性金属イオンが含まれる。診断用薬剤として使用するための抗体にコンジュゲートすることができる金属イオンに関しては、一般に、米国特許第4,741,900号明細書を参照のこと。適した酵素には、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、
-ガラクトシダーゼ又はアセチルコリンエステラーゼが含まれ;適した補欠分子族
には、ストレプトアビジン、アビジン及びビオチンが含まれ;適した蛍光材料には、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアナート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、塩化ダンシル及びフィコエリトリンが含まれ;適した発光材料には、ルミノールが含まれ;適した生物発光材料には、ルシフェラーゼ、ルシフェリン及びエクオリンが含まれ;適した放射性核種には、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{111}In 及び ^{99}Tc が含まれる。

10

【0100】

以下に記載されている実験結果によって示されるように、本発明による再構成方法は、当技術分野において知られている他の方法と比較すると著しく速い。

【0101】

実際に、特定の例において、本発明による再構成のための方法は、約10分以下という再構成時間をもたらすのに対して、他の知られている方法は、20分を超える再構成時間となる。

20

【実施例】

【0102】

実験結果

(例1)

図1A~1Cは、固体形態の医薬組成物がバイアル1中に含有され、隔膜11及び金属クランプ10で密封されている、本発明の特定の実施形態を例示している。この場合には、図1Aに示すように、次いで、針20を装着したシリンジ2を使用して、溶媒が導入される。この際、針20は隔膜11を貫通し、容器1は上向き直立位である。

30

【0103】

上記に言及されている図1Aの例では、溶媒は、適した噴流としても注入することができる。これは、溶媒を含有するシリンジの針を、隔膜に垂直に深く固体近くに挿入し、溶媒に高い圧力を与え、針を通じて溶媒を容器に高速で移動させることによって得られる。次いで、溶媒注入中、湿った固体を、環状固体又は崩壊した固体として観察することができる。

【0104】

この例では、初期圧力 p_i 及び溶媒の注入後の得られた圧力 p_r の両方は、大気圧未満である。この例では、溶媒の注入後、いかなる漏れ及び大気の吸い込みも避け、得られた圧力 p_r を維持するために、針及びシリンジはバイアルの中に入れてままにする。それ故に、図1Bに図解するように、単に、大気圧につながる中空針3を容器1の隔膜に突き刺すことによって、容器中の p_2 を大気圧へ設定することができる。

40

【0105】

図1Cにおいて、本発明の実施形態の1つによる方法は、溶媒を固体形態の医薬組成物と機械的混合する追加のステップを含む。この場合には、容器1を約45°に傾け、その縦軸に沿って回転させる。その角度は、混合物を低剪断混合し、容器壁に付着した固体形態の乾燥物に湿った溶液を行き渡らせ、こうしてより多くの乾燥した形態を回収し、その結果として全体的な回収率を改善するのに役立つ。

【0106】

50

(例2)

この特定の場合には、本発明の方法を、抗体 (F a b ') の P E G 化断片である、凍結乾燥されたセルトリズマブペゴルを再構成するのに使用した。

【0107】

以下の方法を実施したところ、再構成時間は約10分に短縮された。すなわち、

- ・医薬品製造業者から入手可能な、バイアル中におよそ600Paで凍結乾燥された形態のセルトリズマブペゴル200mgを準備するステップ；
- ・20ゲージ針を装着したシリンジから、上向き直立位のバイアル中に、注射用水 (W F I) を、凍結乾燥されたケーキの中心に向けた噴流で、得られた不完全真空圧力を解放することなく急速導入するステップ；
- ・上向き直立位で待機するステップ；
- ・W F I の導入開始から20～30秒後に、バイアル内の圧力を大気圧に解放するステップ；
- ・バイアルを上向き直立位にして、完全に再構成するのを待つステップ

である。

【0108】

本明細書において使用される「ケーキ」という用語は、凍結乾燥加工処理から容器中に得られた固体を意味する。

【0109】

(例3)

この特定の場合には、本発明の方法を、抗体 (F a b ') の P E G 化断片である、凍結乾燥されたセルトリズマブペゴルを再構成するのに使用した。

【0110】

以下の方法を実施したところ、再構成時間は平均8分及び6分という短い時間に短縮された。すなわち、

- ・医薬品製造業者から入手可能なバイアル中におよそ600Paで、凍結乾燥された形態のセルトリズマブペゴル200mgを準備するステップ；
- ・1インチの20ゲージ針を装着したシリンジから、上向き直立位のバイアル中に、注射用水 (W F I) 1mLを、凍結乾燥されたケーキの中心に向けた噴流で、得られた不完全真空圧力を解放することなく急速導入するステップ；
- ・上向き直立位で待機するステップ；
- ・W F I の導入開始から20～30秒後に、バイアル内の圧力を大気圧に解放するステップ；
- ・バイアルを上向き直立位にして、20秒待機するステップ
- ・バイアルを45°に傾け、1～2rev/sで回転させて、完全に再構成させるステップ

である。

【0111】

医薬組成物は、いったんそれが完全に透明ないし乳白色又は淡黄色になり、実質的に、懸濁液中に固体又は不十分に湿った部分若しくはゲルの部分又は粒子状物質が存在しなくなれば再構成されているとみなされ、拡大はせずに、バイアル通して目視でモニターした。

【0112】

セルトリズマブペゴルの再構成のこの例では、いったんW F I をバイアル中に加えたら、圧力を大気レベルに増加する前に、種々の時間 t_1 を使用して、以下に記載されているように最適時間 t_1 を決定した。よって、時間 $t_1 = 0$ は、溶媒導入直後の真空の解放に相当する。出願人は、この場合の再構成時間は、真空が溶媒導入前に解放される場合 (例4を参照のこと) と実質的に同じであるが、後者の場合には、再構成方法の終了時により安定な気泡が残存し、結果的に再構成の質がより低くなることに留意している。

【0113】

10

20

30

40

50

図3は、セルトリスマブペゴルの再構成時間 t_{rec} を最小にするために溶媒の導入で得られる圧力 p_r を維持する必要がある最適時間 t_1 の決定を示す。

【0114】

図3から明らかのように、再構成時間は、時間 t_1 の関数として、U型曲線の形で変化した。

【0115】

このU型曲線の最小値が最適時間 t_1 であると規定する。本明細書には示されていないが明確にするために述べると、 t_1 は、種々の混合シナリオによってほとんど影響を受けなかった。しかし、圧力を厳密に前記最適時間で増加させる代わりに、この最適時間の80から120%までの間を含む時間 t_1 後に、再構成時間を著しく延長させることなく、圧力を増加できることが決定された。

10

【0116】

(例4)

この特定の場合には、本発明の方法を、抗体 (Fab') のPEG化断片である、凍結乾燥されたセルトリスマブペゴルを再構成するのに使用した。

【0117】

以下の方法を実施した。すなわち、

- ・医薬品製造業者から入手可能な、バイアル中に種々の圧力レベルで凍結乾燥された形態のセルトリスマブペゴル200mgを準備するステップ；

- ・1インチの20ゲージ針を装着したシリンジから、上向き直立位のバイアル中に、注射用水(WFI)1mLを、凍結乾燥されたケーキの中心に向けた噴流で、得られた不完全真空圧力を解放することなく急速導入するステップ；時間基準 $t = 0$ は、バイアル中にWFIを導入した直後に測定する；

20

- ・いったんWFIをバイアル中に加えたら、圧力を大気レベルに増加する前に、種々の時間 t_1 を使用して、以下に記載されているように最適時間 t_1 を決定するステップ；

- ・バイアルを45°の角度で1分間、穏やかに回転させ(手動で約30回転)、WFIが固体ケーキと完全に接触できるようにするステップ；

- ・バイアルを、作業台表面に上向き直立位にし、 $t = 0$ から2分が経過するまで静置させるステップ；

30

- ・バイアルを取り上げ、それを45°の角度で再び1分間、穏やかに回転させ(手動で約30回転)、WFIを固体原料と確実に接触させるステップ；

- ・バイアルを、作業台表面に上向き直立位にし、 $t = 0$ から4分が経過するまで静置させるステップ；

- ・バイアルを取り上げ、それを45°の角度で再び1分間、穏やかに回転させ(手動で約30回転)、WFIを固体原料と確実に接触させ；バイアルを2回ゆっくり反転させる(例えば、上部と底部を逆さまにし、再び元に戻すことを2回行う)ステップ；

- ・バイアルを、作業台表面に上向き直立位にして静置させるステップ；

- ・ $t = 0$ から10分が経過した時、バイアルを取り上げ、それを再び45°の角度でおよそ1分間、穏やかに回転させ(手動で約30回転)、WFIを固体原料と確実に接触させ；バイアルを2回ゆっくり反転させる(例えば、上部と底部を逆さまにし、再び元に戻すことを2回行う)ステップ；

40

- ・バイアルを、作業台表面に上向き直立位にして静置させるステップ；

- ・バイアルを観察して、完全な再構成が達成されているかどうかを決定するステップである。

【0118】

医薬組成物は、いったんそれが完全に透明ないし乳白色又は淡黄色になり、実質的に、懸濁液中に固体又は不十分に湿った部分若しくはゲルの部分又は粒子状物質が存在しなくなれば再構成されているとみなし、拡大はせずに、バイアルを通して目視によってモニターした。完全な再構成が達成される時間を書き留めて、これを t_{rec} とする。

50

【0119】

t = 15分時点で、完全な再構成が達成されていない場合には、バイアルを取り上げ、45°の角度で1分間、穏やかに回転させて（手で約30回転）WFIを固体原料と確実に接触させ、2回ゆっくり反転させ（例えば、上部と底部を逆さまにし、再び元に戻すことを2回行う）；次いで、バイアルを作業台表面に上向き直立位にして静置させ、観察して、いつ完全な再構成が達成されたのかを決定した。必要ならば、完全な再構成が達成されるまで、回転及び反転を5分毎にさらに実施した。

【0120】

図4A～4Eは、バイアル中の以下の初期圧力：それぞれ3.5Pa；650Pa；10,000Pa；25,000Pa及び50,000Paについて、セルトリズマブペゴルの再構成時間 t_{rec} を最小にするために、溶媒の導入で得られた圧力 p_r を維持する必要がある最適時間 t_1 の決定を示す。

10

【0121】

図4A～4Eから証明することができるように、初期圧力25,000Pa未満について、再構成時間は、時間 t_1 の関数として、U型曲線の形で変化した。バイアル中の初期圧力が増加するにつれて、U型曲線がより平らになり、再構成時間 t_{rec} が増加することも観察することができる。しかし、この例では、図3とは異なり、図4A～4Eにプロットされた $t_1 = 0$ のデータポイントでは、バイアルが最初に、溶媒導入直前に、大気圧と平衡する状態にある。

【0122】

20

図5は、以下について得られた、凍結乾燥されたセルトリズマブペゴルの再構成時間 t_{rec} を示す。

(a) 本発明の実施形態による、例3に記載されている再構成方法。

(b) バイアルがおよそ600Paの初期圧力に設定されており、溶媒注入後及び完全な再構成まで、容器内の圧力のいかなる増加もない、当技術分野において知られている再構成方法。そのために、完全な再構成前に、いかなる漏れも避けるために、針及びシリンジはバイアルの中に入れてそのままにする。

(c) 製造業者からセルトリズマブペゴルとともに提供された、現行の使用説明書による再構成方法。溶媒をバイアル壁に接触させてバイアルに加え、旋回操作をする前に針を隔膜から引き抜くことによって、初期の低い圧力が部分的に失われる際に得られる圧力で、再構成を実施する、

30

【0123】

より明確にするために述べると、凍結乾燥された医薬組成物のパッケージ中に提供されているリーフレットには、納入されたパッケージ内に提供される構成要素（注射用の滅菌水のバイアル、USP（1mL）、使い捨てのプラスチックシリンジ、20ゲージ再構成針）を用い、「適切な無菌技術」を使用して実行されるべき以下の指示が含まれる。

- ・ Cimzia（登録商標）の凍結乾燥されたバイアルを、注射用滅菌水（WFI）1mLで、未使用の20ゲージ針を用いて再構成する。滅菌WFIは、Cimzia（登録商標）の上に直接当てるよりもむしろ、バイアル壁の方に向けるべきである；

- ・ Cimzia（登録商標）のバイアルを、約1分間、振盪せずに穏やかに旋回し、すべての粉末が滅菌WFIと確実に接触するようにする。泡立ちの影響を創り出すのを避けるために、旋回は、可能な限り穏やかに行うべきである；

40

- ・ 溶けていない粒子が観察される限り、5分毎に旋回し続ける。全再構成時間が30分と長くかかることがある。最終再構成溶液は、透明ないし乳白色、無色ないし淡黄色の液体であり、実質的に、粒子状物質が存在するべきではない。

【0124】

前記Cimzia（登録商標）リーフレットは、凍結乾燥された粉末が、医療専門家によって調製されるべきであることを明記している。

【0125】

図5における再構成時間の比較から、本発明による再構成方法（a）が、最短の再構成

50

時間をもたらしたことは明らかである。

【0126】

加えて、再構成時間の変動が、方法(a)において著しく減少した。

【0127】

図6A～6Fは、本例において使用された3つのバイアルの、再構成方法の種々の時間での視覚的外観の写真を示しており、上記に記載されているように、左のバイアルは方法(a)によって調製され、中央のバイアルは方法(b)によって調製され、右のバイアルは方法(c)によって調製されたものである。

【0128】

溶媒の導入直後に高かった容器内の混合物のレベル(混合物の体積は、固体の体積と溶媒の体積との和と考えられる)が、迅速に低くなった時に、効果的な湿潤が観察された。実際に、レベルの急降下は、固体が溶媒によって湿っており、溶媒で固体粒子間の隙間が置き換わっていることを示す。得られた溶液はまた、溶媒中に乾燥ケーキの大きな塊があるというよりもむしろ、迅速に乳状又は泡の多いゲルのように見えるだろう。

10

【0129】

図6Aの写真の縮尺は、図6B、図6C、図6D、図6E、図6Fと比較すると、バイアル全体が見えるように調節されている。

【0130】

図6Aは、溶媒の導入直前(t_0)の3つのバイアルを示す。

【0131】

3つすべての場合において、バイアルの内容物は、不透明な白色を有する。

20

【0132】

図6Bは、溶媒の導入から1分($t_0 + 1$ 分)での3つのバイアルを示す。

【0133】

バイアル(a)(本発明による方法)の場合には、バイアル内の圧力を、 $t_1 = 30$ sで解放した。

【0134】

この段階の終了時、バイアル(b)及び(c)と比較して、バイアル(a)の視覚的外観に著しい相違があった。バイアル(a)において、溶液は既に半透明の外観を有しており、泡沫がないのに対して、バイアル(b)及び(c)では、大量の泡沫が観察された。バイアル(b)及び(c)では、泡沫のほかに、最初の凍結乾燥されたケーキの大部分が、湿らないまま残っていることがわかる。

30

【0135】

図6Cは、溶媒の導入から4分($t_0 + 4$ 分)での3つのバイアルを示す。

【0136】

バイアル(a)中の溶液は、全体として実質的に透明及び均一であり、バイアルの壁に接触している溶液の表面に、ほんのわずかの中程度の及び大きな気泡が存在した。再構成は、ほとんど完了していると考えられた。

【0137】

バイアル(b)及び(c)では、溶液はほとんど半透明であり、バイアルの壁に接触している溶液の表面に、かなりの量の気泡が存在し、不十分に湿った凝集体の大部分が存在した。

40

【0138】

図6Dは、溶媒の導入から10分($t_0 + 10$ 分)での3つのバイアルを示す。

【0139】

バイアル(a)中の溶液は、全体として透明及び均一であり、バイアルの壁に接触している溶液の表面に、ほんのわずかの気泡が存在する。再構成は、回転又は旋回などのバイアル操作を止めた時点である $t_0 + 8$ 分で、完了していると考えられた。この時点の画像は含まれていない。

【0140】

50

バイアル (b) 及び (c) では、溶液は主に透明であったが、半透明な凝集体が溶液内を浮遊していた；加えて、バイアルの壁に接触している溶液の表面に、かなりの量の気泡がまだ存在した。バイアル (c) は、泡沫の環と考えられるものをまだ示していた。

【 0 1 4 1 】

図 6 E は、溶媒の導入から 2 0 分 ($t_0 + 20$ 分) での 3 つのバイアルを示す。

【 0 1 4 2 】

バイアル (a) 中の溶液は、溶媒の導入から 1 0 分での図 6 D のものに類似している。

【 0 1 4 3 】

バイアル (b) では、溶液は主に透明であったが、半透明な凝集体 (図 6 D のものよりも小さい) が溶液内を浮遊しているのを見ることができ、ゲルもバイアルの底部に観察された。

10

【 0 1 4 4 】

バイアル (c) では、溶液は主に透明であったが、半透明な凝集体をバイアルの底部に見ることができた；加えて、バイアルの壁に接触している溶液の表面に、かなりの量の小さな気泡がまだ存在し、泡沫の環から小さい気泡へと推移した。拡大すると、溶液の大部分は、バイアルの底部に、いくつかの小さい気泡及びゲルも含有することが観察された。

【 0 1 4 5 】

図 6 F は、溶媒の導入から 2 5 分 ($t_0 + 25$ 分) での 3 つのバイアルを示す。

【 0 1 4 6 】

バイアル (a) 中の溶液は、図 6 E のものに類似しているように見えた。

20

【 0 1 4 7 】

バイアル (b) では、溶液は主に透明であったが、小さい半透明な凝集体が、バイアルの底部に見えるままであった。

【 0 1 4 8 】

バイアル (c) では、溶液は主に透明であったが、小さい半透明な凝集体をバイアルの底部に見ることができた。加えて、バイアルの壁に接触している溶液の表面に、かなりの量の小さな気泡がまだ存在した。

【 0 1 4 9 】

興味深いことに、方法 (a) から (c) までのすべてにおいて、容器中に導入された溶媒の量は、凍結乾燥加工処理中に、液体形態の医薬組成物から除去された溶媒の量に比べてより少なかったことも言及することができる。

30

(参照文献)

[1] Variables Affecting Reconstitution Time of Dry Powder for Injection, Pradip Huwale et al, Pharmaceutical Technology, July 2, 2008

[2] US 2011/0155620

[3] US 5,219,996;

[4] US 5,667,425;

[5] WO 98/25971

[6] EP 0948544

[7] WO 98/25971

[8] WO 04/72116

[9] US 6,307,026

[10] US 4,741,900

40

【 1 A 】

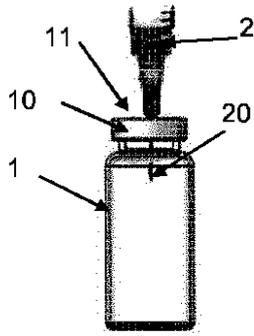


FIGURE 1A

【 1 B 】

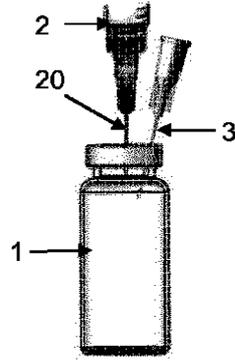


FIGURE 1B

【 1 C 】

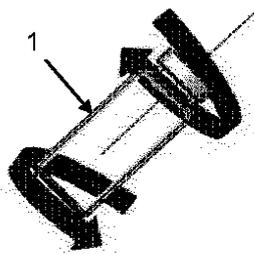


FIGURE 1C

【 2 B 】

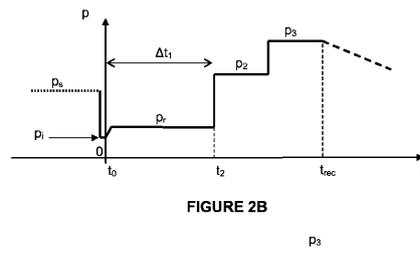


FIGURE 2B

【 2 C 】

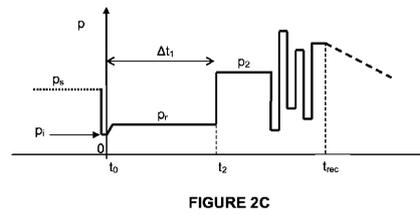


FIGURE 2C

【 2 A 】

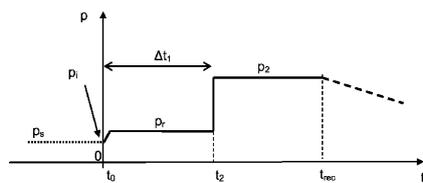


FIGURE 2A

【 2 D 】

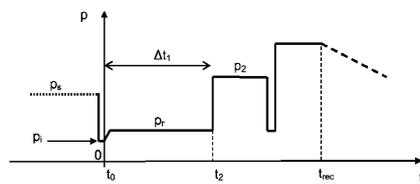
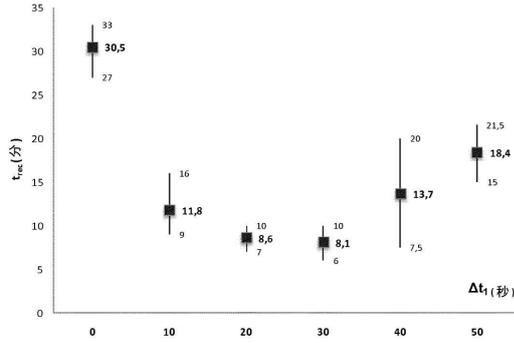
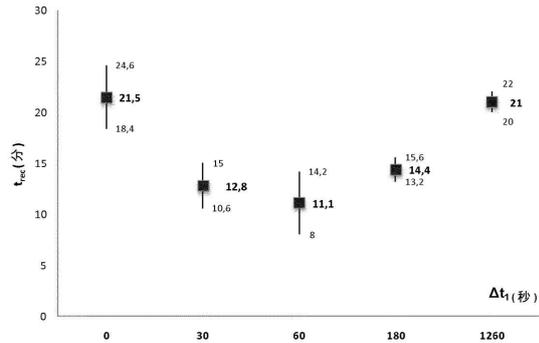


FIGURE 2D

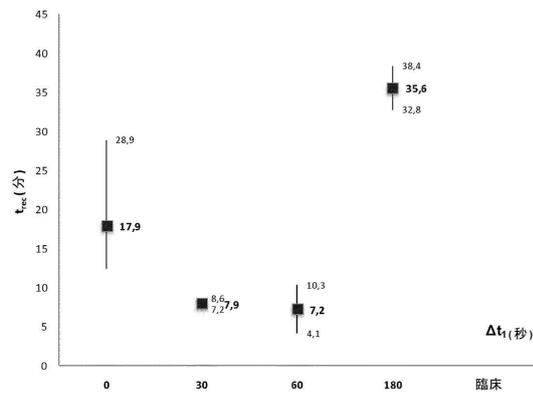
【 図 3 】



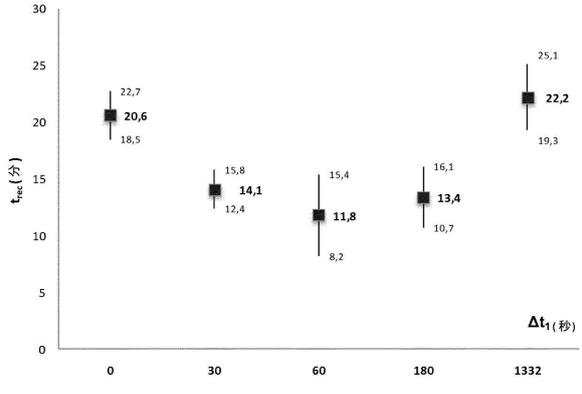
【 図 4 B 】



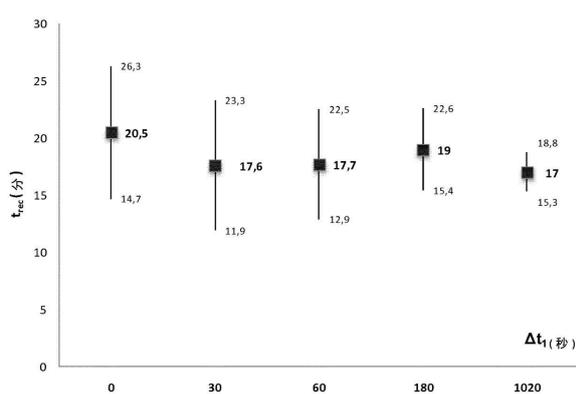
【 図 4 A 】



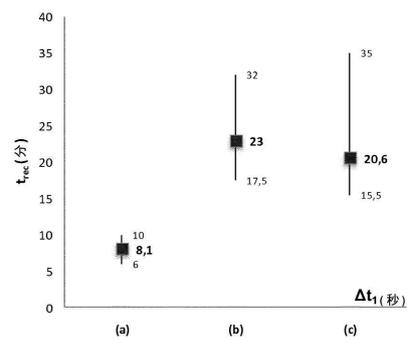
【 図 4 C 】



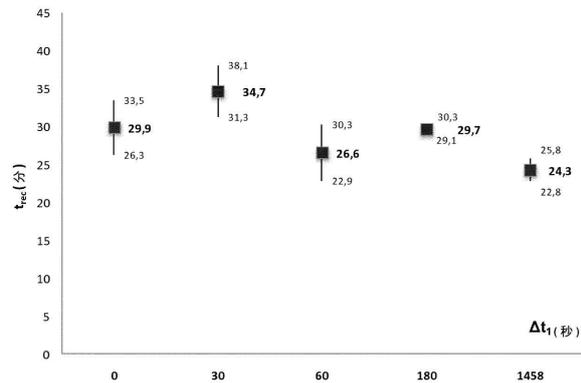
【 図 4 D 】



【 図 5 】



【 図 4 E 】



【 図 6 A 】

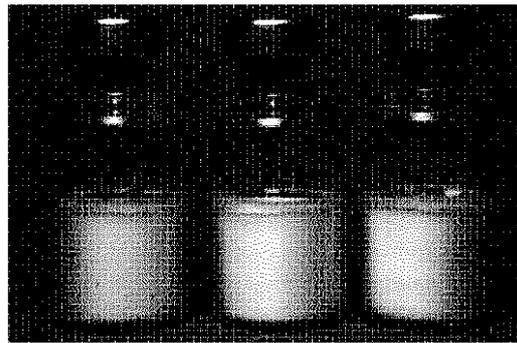
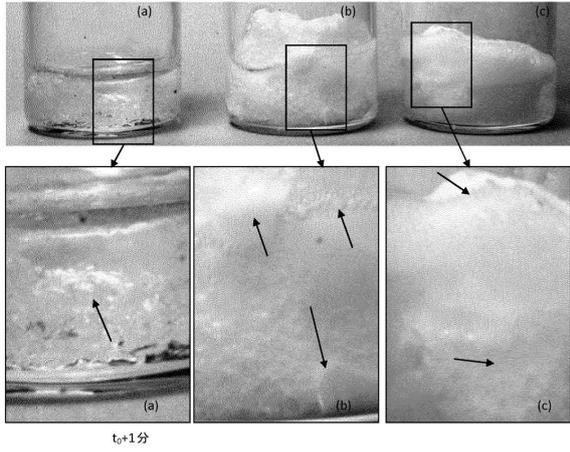
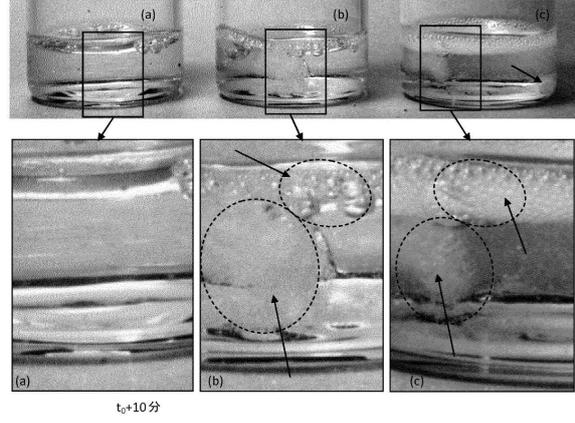


FIGURE 6A t_0

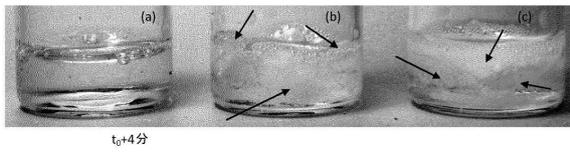
【 6 B】



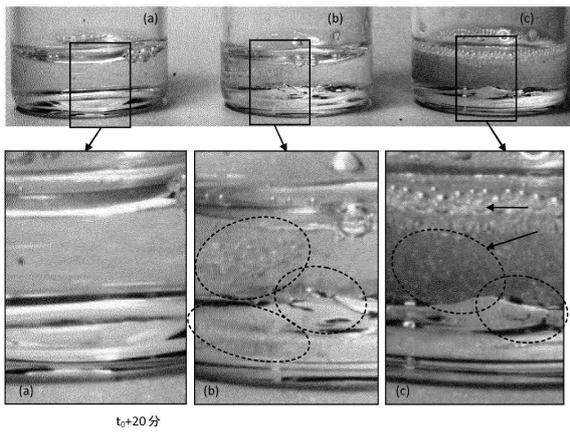
【 6 D】



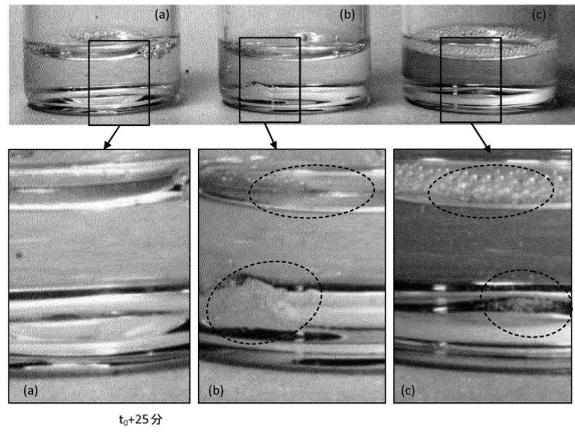
【 6 C】



【 6 E】



【 6 F】



フロントページの続き

(72)発明者 ペイエ - ブリン、グザヴィエ
フランス国、ヴィラール ボノ、アレ メザンジュ 134

審査官 横山 敏志

(56)参考文献 特開2003-277287(JP,A)
特表2008-512193(JP,A)
米国特許出願公開第2011/0155620(US,A1)
米国特許第04543101(US,A)
カナダ国特許出願公開第02421488(CA,A1)
国際公開第2000/007539(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K47/00-47/69
A61K9/00-9/72
A61K38/02