

PCT

世界知的所有権機関
 国際事務局
 特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類7 A61K 38/19, 38/22, 38/29, 38/00, 47/16, 47/26, 47/14</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/51629</p> <p>(43) 国際公開日 2000年9月8日(08.09.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01160</p> <p>(22) 国際出願日 2000年2月29日(29.02.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/52314 1999年3月1日(01.03.99)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 佐藤 泰(SATO, Yasushi)[JP/JP] 〒171-8545 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: PREPARATIONS STABILIZED OVER LONG TIME</p> <p>(54)発明の名称 長期安定化製剤</p> <p>(57) Abstract Stable G-CSF preparations showing a residual G-CSF ratio of 90 % or more after a long-term storage test at 25 °C for 3 months; showing a residual G-CSF ratio of 90 % or more after a long-term storage test at 40 °C for 2 months; showing a residual G-CSF ratio of 90 % or more after an accelerated test at 50 °C for 1 month; or showing a residual G-CSF ratio of 90 % or more after an accelerated test at 60 °C for 2 weeks; and showing a ratio of the formation of the methionine residue-oxidized derivative of G-CSF of 1 % or less after an accelerated test at 50 °C for 1 month or after an accelerated test at 60 °C for 2 weeks. A method for inhibiting the formation of the methionine residue-oxidized derivative of a physiologically active protein having methionine residues characterized by adding methionine to a composition containing this protein.</p>		

MAIA Exhibit 1006

(57)要約

25℃ - 3ヶ月長期保存試験後におけるG-C-S-F残存率が90%以上であるか、40℃ - 2ヶ月長期保存試験後におけるG-C-S-F残存率が90%以上であるか、50℃ - 1ヶ月間の加速試験後におけるG-C-S-F残存率が90%以上であるか、60℃ - 2週間の加速試験後におけるG-C-S-F残存率が90%以上であり、かつ50℃ - 1ヶ月間の加速試験後又は60℃ - 2週間の加速試験後におけるG-C-S-Fのメチオニン残基酸化体生成率が1%以下である、安定なG-C-S-F製剤。メチオニンを、メチオニン残基を有する生理活性タンパク質含有組成物に添加することを特徴とする、該タンパク質のメチオニン残基酸化体生成の抑制方法も開示される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書
長期安定化製剤

技術分野

- 5 本発明はG-C S F（顆粒球コロニー刺激因子）製剤に関し、特に長期保存した後も活性成分の損失が少なく、かつG-C S Fのメチオニン残基の酸化体生成率の低い、安定化させたG-C S F製剤に関する。

背景技術

- 10 G-C S Fは、好中球の前駆細胞に作用し、その増殖ならびに分化成熟を促進する分子量約2万の糖タンパク質である。

- 本出願人によって、口腔底癌患者の腫瘍細胞から採取した細胞株を培養することにより高純度のヒトG-C S Fが精製されて以来、これを契機に、ヒトG-C S F遺伝子のクローニングに成功し、現在では遺伝子工学的方法によって微生物や動物細胞で組換えヒトG-C S Fを大量に生産することが可能になった。
- 15 本願出願人はこの精製したG-C S Fの製剤化に成功し、これを感染防御剤として市場に製品を供給している（特許第2116515号）。

- G-C S Fは極めて微量で使用され、通常成人一人当たり、0.1～1000 μ g（好ましくは5～500 μ g）のG-C S Fを含有する製剤を1～7回/週の割合で投与する。しかしながら、このG-C S Fは例えば注射用アンプル、注射器等の器壁に対し吸着性を示す。また、G-C S Fは不安定で、外的因子の影響を受けやすく、温度、湿度、酸素、紫外線等に起因して会合、重合あるいは酸化等の物理的、化学的変化を生じ、結果として大きな活性の低下を招く。
- 20

- そこで安定なG-C S F製剤を市場に供給するために種々の処方設計がなされている。例えば、（a）トレオニン、トリプトファン、リジン、ヒドロキシリジン、ヒスチジン、アルギニン、システイン、シスチン、メチオニンから選ばれる
- 25 少なくとも1種のアミノ酸；（b）少なくとも1種の含硫還元剤；又は（c）少なくとも1種の酸化防止剤；からなる群から選ばれる少なくとも1種を含む製剤（特許第2577744号）等が提案されている。また、安定化剤としてポリソルベートなどの界面活性剤を含むG-C S F製剤がある（特開昭63-1468

26号)。

また、容器への付着を少なくし、化学的変化を押さえるという観点からは、凍結乾燥製剤とすることが有利であり、マルトース、ラフィノース、スクロース、トレハロース又はアミノ糖を含有したG-C-S-F凍結乾燥製剤も報告されている
5 (特表平8-504784号)。

現在市場に供給されている製品には、これら化学的、物理的変化を抑制するために、安定化剤として一般的に使用されているヒト血清アルブミンあるいは精製ゼラチンなどのタンパク質が添加されているものがある。しかしながら、タンパク質を安定化剤として添加することに関しては、ウィルスのコンタミを除去する
10 等のために非常に煩雑な工程を必要とする等の問題があった。

しかしながら、このようなタンパク質を添加しない場合には、G-C-S-Fのメチオニン残基の酸化体の生成が多くなり、品質劣化をもたらすという問題があった。

発明の開示

15 本発明の目的は、長期の保存にもより安定で、かつG-C-S-Fのメチオニン残基の酸化体生成率の低いG-C-S-F製剤を提供することである。

上記目的を達成するために鋭意研究した結果、本発明者らは安定化剤として特定アミノ酸を組み合わせて添加することによって、長期保存後でもG-C-S-F残存率が高く、かつG-C-S-Fのメチオニン残基の酸化体生成率の低いG-C-S-F
20 製剤となしうることを見だし本発明を完成した。

すなわち、本発明は、25℃-3ヶ月長期保存試験後におけるG-C-S-F残存率が90%以上であるか、40℃-2ヶ月長期保存試験後におけるG-C-S-F残存率が90%以上であるか、50℃-1ヶ月間の加速試験後におけるG-C-S-F残存率が90%以上であるか、60℃-2週間の加速試験後におけるG-C-S-F
25 残存率が90%以上であり、かつ50℃-1ヶ月間の加速試験後又は60℃-2週間の加速試験後におけるG-C-S-Fのメチオニン残基酸化体生成率が1%以下である、安定なG-C-S-F製剤を提供する。

本発明はさらに、リジン、ヒスチジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、トレオニン、アスパラギンから成る群より選ばれる一種以上のアミノ酸

と、疎水性アミノ酸から選ばれる一種以上のアミノ酸、及びメチオニンを含む前記のG-C-S-F製剤を提供する。

本発明はさらに、疎水性アミノ酸がフェニルアラニン、トリプトファン及びロイシンから選択される前記のG-C-S-F製剤を提供する。

- 5 本発明はさらに、リジン、ヒスチジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸から成る群より選ばれる一種以上のアミノ酸と、フェニルアラニン、トリプトファン及びロイシンから成る群より選ばれる一種以上のアミノ酸、及びメチオニンを含む前記のG-C-S-F製剤を提供する。

- 10 本発明はさらに、フェニルアラニン、アルギニン及びメチオニンを含む前記のG-C-S-F製剤を提供する。

本発明はさらに、安定化剤として、実質的にタンパク質を含まない前記のG-C-S-F製剤を提供する。

本発明はさらに、凍結乾燥製剤である前記のG-C-S-F製剤を提供する。

本発明はさらに、マンニトールをさらに含む前記のG-C-S-F製剤を提供する。

- 15 本発明はさらに、界面活性剤をさらに含む前記のG-C-S-F製剤を提供する。

本発明はさらに、界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタンアルキルエステルである前記のG-C-S-F製剤を提供する。

本発明はさらに、界面活性剤がポリソルベート20及び/又は80である前記のG-C-S-F製剤を提供する。

- 20 本発明はさらに、pHが5～7である前記のG-C-S-F製剤を提供する。

本発明はさらに、pHが5.5～6.8である前記のG-C-S-F製剤を提供する。

本発明はさらに、pHが6.5である前記のG-C-S-F製剤を提供する。

- 25 本発明はさらに、G-C-S-FがCHO細胞から産生されたG-C-S-Fである前記のG-C-S-F製剤を提供する。

本発明はさらに、リジン、ヒスチジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、トレオニン、アスパラギンから成る群より選ばれる一種以上のアミノ酸と、疎水性アミノ酸から選ばれる一種以上のアミノ酸を含み、pHが5～7であることを特徴とする、25℃-3ヶ月長期保存試験後におけるG-C-S-F残存率

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.