

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-542505

(P2022-542505A)

(43)公表日 令和4年10月4日(2022.10.4)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	D	4 C 0 7 6
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 C 0 8 5
A 6 1 K	47/18 (2006.01)	A 6 1 K	9/08		4 H 0 4 5
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/18		
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全118頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-505499(P2022-505499)	(71)出願人	517290958		
(86)(22)出願日	令和2年7月28日(2020.7.28)		コンピュジェン リミテッド		
(85)翻訳文提出日	令和4年3月24日(2022.3.24)		イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9		
(86)国際出願番号	PCT/US2020/043921		, ハロクミム ストリート 2 6		
(87)国際公開番号	WO2021/021837	(74)代理人	100079108		
(87)国際公開日	令和3年2月4日(2021.2.4)		弁理士 稲葉 良幸		
(31)優先権主張番号	62/930,206	(74)代理人	100109346		
(32)優先日	令和1年11月4日(2019.11.4)		弁理士 大貫 敏史		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100117189		
(31)優先権主張番号	62/893,051		弁理士 江口 昭彦		
(32)優先日	令和1年8月28日(2019.8.28)	(74)代理人	100134120		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 内藤 和彦		
(31)優先権主張番号	62/985,702	(72)発明者	ホワイト, マーク		
	最終頁に続く		イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9		
			, ハロクミム ストリート 2 6, コンピ		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗PVRIG抗体製剤およびそれらの使用

(57)【要約】

本発明は、抗PVRIG抗体およびそれらの安定な液体医薬製剤を対象とする。

【選択図】 図 1

FIG. 1

transmembrane protein PVRIG [Homo sapiens]

NCBI Reference Sequence: NP_076975.

1 m r t e a g v p a l g p p e p g l e g a m g h r t l v l p w v l t l c v t a g t p e v w v q v r m e a t e l s s f t i

61 r c e f l g s e s i s l y t v s w g g o n g a e t t i a v l h o e r g i r w a p a r g a r w e t g s s i l l e g

121 s g a s s p c a n t t f c c k f a s f o e g s w e a c g s l p n s s d p l s a p p t a p i l r a d l a g i l e v s g

181 v l f g c v y l l h l r r h k h r p a p l g s r t s p q a p r a r a w a p s q a s q a a l h v p y a t i n t s c

241 r p a t i d t a h p h g g p s w w a s l p t h a a h r p g g p a a w a s t p l p a r g s f v s v e n g l y a g a g e r p

301 p h t g p e l t i f p d p r e p r a m e g p l e v r

(SEQ ID NO: 1)

10

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤であって、

(a) 抗 P V R I G 抗体であって、前記抗 P V R I G 抗体が、

i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) の重鎖 (配列番号 4) からの v h C D R 1、v h C D R 2、および v h C D R 3 を含む重鎖可変ドメインと、

i i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) の軽鎖 (配列番号 9) からの v l C D R 1、v l C D R 2、および v l C D R 3 を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗 P V R I G 抗体と、

(b) 10 mM ~ 100 mM のヒスチジンと、

(c) 30 mM ~ 100 mM の N a C l と、

(d) 20 mM ~ 150 mM の L - アルギニンと、

(e) 0.005 % ~ 0.1 w / v % のポリソルベート 80 と、を含み、

前記組成物が、5.5 ~ 7.0 の pH を有する、液体医薬製剤。

10

【請求項 2】

前記抗 P V R I G 抗体が、I g G 4 の C H 1 - ヒンジ - C H 2 - C H 3 配列 (配列番号 17 または配列番号 50) を含み、前記ヒンジ領域が、任意選択で変異を含む、請求項 1 に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 3】

前記抗 P V R I G 抗体が、I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 からの前記 C H 1 - ヒンジ - C H 2 - C H 3 領域を含み、前記ヒンジ領域が、任意選択で変異を含む、請求項 1 または 2 に記載の安定な液体医薬製剤。

20

【請求項 4】

前記重鎖可変ドメインが、C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) の前記重鎖 (配列番号 4) からであり、前記軽鎖可変ドメインが、C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) の前記軽鎖 (配列番号 9) からである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 5】

前記抗 P V R I G 抗体が、ヒトカップ 2 軽鎖の C L 領域を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

30

【請求項 6】

前記医薬製剤が、10 mM ~ 80 mM のヒスチジン、15 mM ~ 70 mM のヒスチジン、20 mM ~ 60 mM のヒスチジン、20 mM ~ 50 mM のヒスチジン、または 20 mM ~ 30 mM のヒスチジンを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 7】

前記医薬製剤が約 25 mM のヒスチジンを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 8】

前記医薬製剤が、30 mM ~ 100 mM の N a C l、30 mM ~ 90 mM の N a C l、40 mM ~ 80 mM の N a C l、30 mM ~ 70 mM のヒスチジン、または 45 mM ~ 70 mM の N a C l を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

40

【請求項 9】

前記医薬製剤が、約 60 mM の N a C l を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 10】

前記医薬製剤が、20 mM ~ 140 mM の L - アルギニン、30 mM ~ 140 mM の L - アルギニン、40 mM ~ 130 mM の L - アルギニン、50 mM ~ 120 mM の L - アルギニン、60 mM ~ 110 mM の L - アルギニン、70 mM ~ 110 mM の L - アルギニン、80 mM ~ 110 mM の L - アルギニン、または 90 mM ~ 110 mM の L - アル

50

ギニンを含む、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 11】

前記医薬製剤が、約 100 mM の L-アルギニンを含む、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 12】

前記医薬製剤が、0.006%～0.1 w/v % のポリソルベート 80、0.007%～0.09 w/v % のポリソルベート 80、0.008%～0.08 w/v % のポリソルベート 80、0.009%～0.09 w/v % のポリソルベート 80、0.01%～0.08 w/v % のポリソルベート 80、0.01%～0.07 w/v % のポリソルベート 80、0.01%～0.07 w/v % のポリソルベート 80、または 0.01%～0.06 w/v % のポリソルベート 80、または 0.009%～0.05% w/v のポリソルベート 80 を含む、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

10

【請求項 13】

前記医薬製剤が、約 0.01% のポリソルベート 80 を含む、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 14】

前記 pH が、6～7.0 である、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 15】

前記 pH が、6.3～6.8 である、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

20

【請求項 16】

前記 pH が、6.5+/-0.2 である、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 17】

前記抗 PVRIG 抗体が、10 mg/mL～40 mg/mL、15 mg/mL～40 mg/mL、15 mg/mL～30 mg/mL、10 mg/mL～25 mg/mL、または 15 mg/mL～25 mg/mL の濃度にある、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 18】

前記製剤が、2℃～8℃で、少なくとも 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、7 週間、8 週間、9 週間、または 10 週間安定である、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

30

【請求項 19】

前記製剤が、約 20℃～25℃で、少なくとも 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、または 6 週間安定である、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 20】

前記製剤が、35℃～40℃で、少なくとも 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、または 5 週間安定である、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

40

【請求項 21】

前記抗 PVRIG 抗体が、約 20 mg/mL の濃度にある、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 22】

前記抗 PVRIG 抗体製剤が、

a) 重鎖であって、

i) VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3 であって、前記 VH が CHA. 7.518.1.H4 (S241P) からであり (配列番号 4)、前記 CH1-ヒンジ-CH2-CH3 領域が IgG4 からである、VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3 を含む、重鎖と、

50

b) 軽鎖であって、

i) VL-CLであって、前記VLがCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)からであり(配列番号9)、前記CL領域がヒトカップ2軽鎖からである、VL-CLを含む、軽鎖と、を含む、請求項1~21のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項23】

前記ヒンジ領域が、任意選択で変異を含む、請求項24に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項24】

前記ヒンジ領域が、任意選択で変異を含む、請求項23に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項25】

前記抗PVRIg抗体製剤が、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)からの前記重鎖を含む重鎖(配列番号8)と、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)からの前記軽鎖を含む軽鎖(配列番号13)と、を含む、請求項1~24のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項26】

前記抗PVRIg抗体製剤が、

(a) 抗PVRIg抗体であって、前記抗PVRIg抗体が、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)の重鎖(配列番号4)からのvhCDR1、vhCDR2、およびvhCDR3を含む重鎖可変ドメインと、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)の軽鎖(配列番号9)からのvlCDR1、vlCDR2、およびvlCDR3を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗PVRIg抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、

前記組成物が、6.5+/-0.2のpHを有する、請求項1~25のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項27】

前記抗PVRIg抗体製剤が、

(a) 抗PVRIg抗体であって、前記抗PVRIg抗体が、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)からの重鎖を含む重鎖(配列番号8)と、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)からの前記軽鎖を含む軽鎖(配列番号13)と、を含む、抗PVRIg抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、

前記組成物が、6.5+/-0.2のpHを有する、請求項1~26のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項28】

前記抗PVRIg抗体が、約0.01mg/kg~約20mg/kgの前記抗PVRIg抗体または約0.01mg/kg~約10mg/kgの前記抗PVRIg抗体の投与量で投与される、請求項1~27のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項29】

前記抗PVRIg抗体が、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの前記抗PVRIg抗体の投与量で投与される、請求項1~27のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

10

20

30

40

50

【請求項 30】

前記抗 P V R I G 抗体が、4 週間ごとに 20 mg / kg で投与される、請求項 1 ～ 29 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 31】

前記安定な液体医薬製剤が、がんの治療のために投与される、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 32】

がんを治療する方法で使用するための、請求項 1 ～ 31 のいずれか一項に記載の安定な液体医薬製剤。

【請求項 33】

前記がんが、前立腺がん、肝臓がん（HCC）、結腸直腸がん（CRC）、結腸直腸がん MSS（MSS-CRC；難治性 MSS 結腸直腸を含む）、CRC（MSS 不明）、卵巣がん（卵巣がん腫を含む）、子宮内膜がん（子宮内膜がん腫を含む）、乳がん、膵臓がん、胃がん、子宮頸部がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん（扁平上皮および基底細胞がん腫）、神経膠腫、腎細胞がん（RCC）、腎細胞がん腫（RCC）、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫（NHL）およびホジキンリンパ腫（HD））、急性骨髄性白血病（AML）、T 細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、三種陰性乳がん、メルケル細胞がん、MSI 高がん、KRAS 変異体腫瘍、成人 T 細胞白血病／リンパ腫、胸膜中皮腫、肛門 SCC、神経内分泌肺がん（神経内分泌肺がん腫を含む）、NSCLC、NSCL（大細胞）、NSCLC 大細胞、NSCLC 扁平上皮細胞、子宮頸部 SCC、悪性黒色腫、膵臓がん、膵臓腺がん、腺様嚢胞性がん（腺様嚢胞性がん腫を含む）、原発性腹膜がん、マイクロサテライト安定性原発性腹膜がん、プラチナ抵抗性マイクロサテライト安定性原発性腹膜がん、および／または骨髄異形成症候群（MDS）からなる群から選択される、請求項 31 または 32 に記載の安定な液体医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

この出願は、2019 年 7 月 29 日に提出された米国仮特許出願第 62 / 880, 021 号、2019 年 8 月 28 日に提出された同第 62 / 893, 051 号、2019 年 11 月 4 日に提出された同第 62 / 930, 206 号、2020 年 1 月 31 日に提出された同第 62 / 968, 660 号、2020 年 3 月 5 日に提出された同第 62 / 985, 702 号、および 2020 年 4 月 13 日に提出された同第 63 / 009, 367 号に対して優先権を主張するものであり、これらのすべては、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

ナイーブ T 細胞は、生産的に活性化されるには抗原提示細胞（APC）から 2 つの独立したシグナルを受け取らなければならない。第 1 のシグナル 1 は、抗原特異的であり、T 細胞抗原受容体が APC 上の適切な抗原-MHC 複合体に出会うと生じる。免疫応答の運命は、その APC で発現されるリガンドに結合する T 細胞共刺激分子を介して送達される、第 2 の抗原非依存性シグナル（シグナル 2）によって決定付けられる。この第 2 のシグナルは、刺激性（正の共刺激）または阻害性（負の共刺激または共阻害）のいずれかであり得る。共刺激シグナルの不在下、または共阻害シグナルの存在下では、T 細胞活性化は損なわれるかまたは中断され、これが抗原特異的不応答性（T 細胞アネルギーとして知られる）状態につながり得るか、または T 細胞アポトーシス死をもたらす得る。

【0003】

共刺激分子対は通常、APC 上で発現されるリガンドおよび T 細胞上で発現されるそれ

らの同種の受容体からなる。共刺激分子のリガンド／受容体対の原型は、B7／CD28 およびCD40／CD40Lである。B7ファミリーは、免疫応答への刺激性または阻害性入力を提供し得る、構造的に関連する細胞表面タンパク質リガンドからなる。B7ファミリーのメンバーは、構造的に関連しており、このうち細胞外ドメインが、少なくとも1つの可変または定常免疫グロブリンドメインを含有する。

【0004】

正および負の共刺激シグナルは両方とも、細胞媒介性免疫応答の調節において必要不可欠な役割を果たし、これらのシグナルを媒介する分子は、免疫調節の有効な標的であることが判明している。この知識に基づいて、共刺激分子を標的とすることを伴ういくつかの治療的アプローチが開発されてきており、がんの予防および治療において、がん患者における免疫応答をオンにすること、または免疫応答がオフになるのを予防することによって有用であること、また、自己免疫疾患および炎症性疾患の予防および治療、ならびに同種移植拒絶に対しても、それぞれ、これらの病的状態を有する対象における無制御な免疫応答をオフにすることによって、または負の共刺激（または共阻害）による「オフシグナル」の誘導によって、有用であることが示される。

【0005】

B7リガンドによって送達されるシグナルの操作は、自己免疫疾患、炎症性疾患、および移植片拒絶の治療において有望性を示してきた。治療的戦略には、共刺激対のリガンドもしくは受容体に対するモノクローナル抗体を用いた、またはその適切なリガンドに結合しそれを遮断し得る共刺激受容体から構成される可溶性融合タンパク質を用いた、共刺激の遮断が含まれる。別のアプローチは、阻害リガンドの可溶性融合タンパク質を用いた共阻害の誘導である。これらのアプローチは、共刺激（これは細胞生存遺伝子を誘導する）の不在下でT細胞がアポトーシス誘導の影響を高度に受けやすくなることを恐らくは理由とする、自己反応性または同種反応性T細胞（これは、それぞれ自己免疫疾患または移植における病的過程に関与する）の最終的な除去に少なくとも部分的に依存する。故に、病原体から防御する免疫系の能力を損なうことなく共刺激シグナルを調節することが可能である新規の薬剤が、かかる病的状態の治療および予防に大いに有利である。

【0006】

共刺激経路は、腫瘍発達において重要な役割を果たす。興味深いことに、腫瘍は、B7-CD28およびTNFファミリーにおける共刺激因子の阻害を通してT細胞活性化を妨げることによって、ならびに調節T細胞を誘引することで抗腫瘍T細胞応答を阻害することによって、免疫による破壊を回避することが示されてきた(Wang(2006), “Immune Suppression by Tumor Specific CD4⁺ Regulatory T cells in Cancer”, *Semin. Cancer Biol.* 16:73-79; Greenwald, et al. (2005), “The B7 Family Revisited”, *Ann. Rev. Immunol.* 23:515-48; Watts(2005), “TNF/TNFR Family Members in Co-stimulation of T Cell Responses”, *Ann. Rev. Immunol.* 23:23-68; Sadum, et al., (2007) “Immune Signatures of Murine and Human Cancers Reveal Unique Mechanisms of Tumor Escape and New Targets for Cancer Immunotherapy”, *Clin. Canc. Res.* 13(13):4016-4025を参照)。かかる腫瘍で発現される共刺激分子は、魅力的ながんバイオマーカーとなっており、腫瘍関連抗原(TAA)としての役目を果たし得る。さらに、共刺激経路が、T細胞依存性免疫応答を腫瘍転移内での開始およびエフェクター機能の両方のレベルで減弱する免疫チェックポイントとして特定されてきた。操作されたがんワクチンが改善され続けるにつれて、かかる免疫チェックポイントが、治療的な抗腫瘍応答を誘導するワクチンの能力に対する主要な障壁であることが明白になりつつある。この点において、共刺激分子は、免疫寛容を阻止し、免疫系を刺激するための戦略を提供する、能

10

20

30

40

50

動的（ワクチン接種）および受動的（抗体媒介性）がん免疫療法のための免疫賦活剤としての役目を果たすことができる。

【0007】

過去10年間にわたって、様々な共刺激タンパク質に対する作用物質および／または拮抗物質が、自己免疫疾患、移植片拒絶、アレルギー、およびがんの治療のために開発されてきた。例えば、CTLA4-Ig（Abatacept、Orencia（登録商標））はRAの治療のために、突然変異CTLA4-Ig（Belatacept、Nulojix（登録商標））は急性腎臓移植拒絶の予防のために承認され、抗CTLA4抗体（Ipilimumab、Yervoy（登録商標））においては、黒色腫の治療のために最近承認されている。Merck（Keytruda（登録商標））およびBMS（Opdivo（登録商標））の抗PD-1抗体等の、他の共刺激調節因子が承認されてきており、がん治療のために承認されてきており、またウイルス感染に対しても試験段階にある。

10

【0008】

特定の関心対象はPVRIgである。PVRIgは、シグナルペプチド（アミノ酸1から40に及ぶ）、細胞外ドメイン（アミノ酸41から171に及ぶ）、膜貫通ドメイン（アミノ酸172から190に及ぶ）、および細胞質ドメイン（アミノ酸191から326に及ぶ）を有する326アミノ酸長の膜貫通ドメインタンパク質である。完全長ヒトPVRIgタンパク質を図1に示す。開始コドンであり得るメチオニンが2つあるが、成熟タンパク質は同一である。

20

【0009】

PVRIgタンパク質は、PVR様Ig折り畳みドメインである細胞外ドメイン内の免疫グロブリン（Ig）ドメインを含む。PVR様Ig折り畳みドメインは、他のB7ファミリーメンバーへの類似性により、機能的対応物結合に関与し得る。細胞外ドメインのPVR様Ig折り畳みドメインは、ドメイン内システイン残基間に形成される1つのジスルフィド結合を含み、これは、この折り畳みに典型的であり、構造・機能に重要であり得る。これらのシステインは、残基22および93（または94）に位置する。一実施形態において、PVRIg抗体の試験に使用することができるPVRIg可溶性断片が提供される。PVRIgタンパク質の定義には、米国特許第9,714,289号に記載されるものなどの既知のECD断片を含むPVRIg ECD断片が含まれる。

30

【0010】

PVRIgは、CD155ではなくCD112を認識する阻害性受容体としても特定されており、DNAM-1によって媒介される抗腫瘍機能の負の調節に関与している可能性がある。PVR L2は、PVRIgのリガンドとして特定され、PVRIgをDNAM/TIGIT免疫受容体軸に配置した（Liang et al., Journal of Clinical Oncology 2017 35:15__suppl, 3074-3074を参照されたい）。

【0011】

PVRIgへの結合と、PVR L2による活性化の防止（例えば、最も一般的には、PVRIgとPVR L2との相互作用を遮断することによって）との両方を行う抗PVRIg抗体（抗原結合断片を含む）は、T細胞および／またはNK細胞活性化を増強するために使用され、またがんおよび病原体感染などの疾患の治療に使用される。したがって、かかる抗体を投与するための製剤が必要である。

40

【0012】

したがって、本発明の目的は、抗PVRIg抗体を含む安定な液体医薬製剤を提供すること、または疾患治療に使用することである（例えば、図3に示されるものと同一のCDRを有するものを含む抗PVRIg抗体）。

【発明の概要】

【0013】

したがって、本発明の目的は、本明細書に記載される抗PVRIg抗体の安定な液体医

50

薬製剤を提供することである。

【0014】

本発明は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、当該抗PVRIG抗体が、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖 (配列番号4) からの v h CDR1、v h CDR2、および v h CDR3 を含む重鎖可変ドメインと、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号9) からの v l CDR1、v l CDR2、および v l CDR3 を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗PVRIG抗体と、

(b) 10 mM ~ 100 mM のヒスチジンと、

(c) 30 mM ~ 100 mM の NaCl と、

(d) 20 mM ~ 150 mM の L-アルギニンと、

(e) 0.005% ~ 0.1 w/v % のポリソルベート80と、を含む、抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を提供し、

組成物は、5.5 ~ 7.0 の pH を有する。

【0015】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該抗PVRIG抗体は、IgG4 の CH1-ヒンジ-CH2-CH3 配列 (配列番号17または配列番号50) を含み、当該ヒンジ領域は、任意選択で変異を含む。

【0016】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該抗PVRIG抗体は、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4からのCH1-ヒンジ-CH2-CH3領域を含み、当該ヒンジ領域は、任意選択で変異を含む。

【0017】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該重鎖可変ドメインは、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖 (配列番号4) からであり、当該軽鎖可変ドメインは、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号9) からである。

【0018】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該抗PVRIG抗体は、ヒトカッパ2軽鎖のCL領域を含む。

【0019】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、10 mM ~ 80 mM のヒスチジン、15 mM ~ 70 mM のヒスチジン、20 mM ~ 60 mM のヒスチジン、20 mM ~ 50 mM のヒスチジン、または20 mM ~ 30 mM のヒスチジンを含む。

【0020】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、約25 mM のヒスチジンを含む。

【0021】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、30 mM ~ 100 mM の NaCl、30 mM ~ 90 mM の NaCl、40 mM ~ 80 mM の NaCl、30 mM ~ 70 mM のヒスチジン、または45 mM ~ 70 mM の NaCl を含む。

【0022】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、約60 mM の NaCl を含む。

【0023】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、20 mM ~ 140 mM の L-アルギニン、30 mM ~ 140 mM の L-アルギニン、40 mM ~ 130 mM の L-アルギニン、50 mM ~ 120 mM の L-アルギニン、60 mM ~ 110 mM の L-アルギニン、70 mM ~ 110 mM の L-アルギニン、80 mM ~ 110 mM の L-

10

20

30

40

50

アルギニン、または90 mM～110 mMのL-アルギニンを含む。

【0024】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、約100 mMのL-アルギニンを含む。

【0025】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、0.006%～0.1 w/v %のポリソルベート80、0.007%～0.09 w/v %のポリソルベート80、0.008%～0.08 w/v %のポリソルベート80、0.009%～0.09 w/v %のポリソルベート80、0.01%～0.08 w/v %のポリソルベート80、0.01%～0.07 w/v %のポリソルベート80、0.01%～0.07 w/v %のポリソルベート80、または0.01%～0.06 w/v %のポリソルベート80、または0.009%～0.05 w/v %のポリソルベート80を含む。

10

【0026】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、約0.01%のポリソルベート80を含む。

【0027】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該pHは、6～7.0である。

【0028】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該pHは、6.3～6.8である。

20

【0029】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該pHは、6.5+/-0.2である。

【0030】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該抗PVRIg抗体は、10 mg/mL～40 mg/mL、15 mg/mL～40 mg/mL、15 mg/mL～30 mg/mL、10 mg/mL～25 mg/mL、または15 mg/mL～25 mg/mLの濃度にある。

【0031】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該製剤は、2℃～8℃で、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、または10週間安定である。

30

【0032】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該製剤は、約20℃～25℃で、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、または6週間安定である。

【0033】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該製剤は、35℃～40℃で、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、または5週間安定である。

【0034】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該抗PVRIg抗体は、約20 mg/mLの濃度にある。

40

【0035】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該抗PVRIg抗体製剤は、

a) 重鎖であって、

i) VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3であって、VHがCHA. 7.518.1.H4 (S241P) からであり (配列番号4)、CH1-ヒンジ-CH2-CH3領域がIgG4からである、VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3を含む、重鎖と、

b) 軽鎖であって、

i) VL-CLであって、VLがCHA. 7.518.1.H4 (S241P) からであり (配列番号9)、CL領域がヒトカップ2軽鎖からである、VL-CLを含む、軽

50

鎖と、を含む。

【0036】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該ヒンジ領域は、任意選択で変異を含む。

【0037】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該ヒンジ領域は、任意選択で変異を含む。

【0038】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該抗PVRIG抗体製剤は、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からの重鎖を含む重鎖（配列番号 8）と、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からの軽鎖を含む軽鎖（配列番号13）と、を含む。

【0039】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該抗PVRIG抗体製剤は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、当該抗PVRIG抗体が、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖（配列番号4）からの v h CDR1、v h CDR2、および v h CDR3 を含む重鎖可変ドメインと、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖（配列番号9）からの v l CDR1、v l CDR2、および v l CDR3 を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗PVRIG抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

【0040】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該抗PVRIG抗体製剤は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、当該抗PVRIG抗体が、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からの重鎖を含む重鎖（配列番号 8）と、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からの軽鎖を含む軽鎖（配列番号13）と、を含む、抗PVRIG抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

【0041】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該製剤は、約0.01mg/kg ~ 約20mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該製剤は、約0.01mg/kg ~ 約10mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。

【0042】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該製剤は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。

【0043】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該抗PVRIG抗体は、4週間

ごとに $20 \text{ mg} / \text{kg}$ で投与される。安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該抗 P V R I G 抗体は、4 週間ごとに $20 \text{ mg} / \text{kg}$ で I V 投与される。

【0044】

治療方法のいくつかの実施形態において、当該製剤は、疾患の進行、許容できない毒性、新しい抗がん療法の開始、対象の同意の撤回、または死亡まで、最大 24 ヶ月間、4 週間ごとに $20 \text{ mg} / \text{kg}$ で I V 投与される。いくつかの実施形態において、投与は、疾患の進行、許容できない毒性、新しい抗がん療法の開始、対象の同意の撤回、および／または死亡まで、最大 6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、または 24 ヶ月である。

【0045】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該安定な液体医薬製剤は、がんの治療のために投与される。

【0046】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該安定な液体医薬製剤は、がんを治療する方法で使用するためである。

【0047】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該がんは、前立腺がん、肝臓がん (HCC)、結腸直腸がん (CRC)、結腸直腸がん MSS (MSS-CRC; 難治性 MSS 結腸直腸を含む)、CRC (MSS 不明)、卵巣がん (卵巣がん腫を含む)、子宮内膜がん (子宮内膜がん腫を含む)、乳がん、膵臓がん、胃がん、子宮頸部がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん (扁平上皮および基底細胞がん腫)、神経膠腫、腎細胞がん (RCC)、腎細胞がん腫 (RCC)、リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫 (NHL) およびホジキンリンパ腫 (HD))、急性骨髄性白血病 (AML)、T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、三種陰性乳がん、メルケル細胞がん、MSI 高がん、KRAS 変異体腫瘍、成人 T 細胞白血病／リンパ腫、胸膜中皮腫、肛門 SCC、神経内分泌肺がん (神経内分泌肺がん腫を含む)、NSCLC、NSCL (大細胞)、NSCLC 大細胞、NSCLC 扁平上皮細胞、子宮頸部 SCC、悪性黒色腫、膵臓がん、膵臓腺がん、腺様嚢胞性がん (腺様嚢胞性がん腫を含む)、原発性腹膜がん、マイクロサテライト安定性原発性腹膜がん、プラチナ抵抗性マイクロサテライト安定性原発性腹膜がん、および／または骨髄異形成症候群 (MDS) からなる群から選択される。

【0048】

本発明は、がんを治療する方法における抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤の使用を提供し、抗 P V R I G 抗体は、

(a) 抗 P V R I G 抗体であって、当該抗 P V R I G 抗体が、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖 (配列番号 4) からの v h CDR1、v h CDR2、および v h CDR3 を含む重鎖可変ドメインと、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号 9) からの v l CDR1、v l CDR2、および v l CDR3 を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗 P V R I G 抗体と、

(b) $10 \text{ mM} \sim 100 \text{ mM}$ のヒスチジンと、

(c) $30 \text{ mM} \sim 100 \text{ mM}$ の NaCl と、

(d) $20 \text{ mM} \sim 150 \text{ mM}$ の L-アルギニンと、

(e) $0.005\% \sim 0.1 \text{ w} / \text{v} \%$ のポリソルベート 80 と、を含み、

組成物は、 $5.5 \sim 7.0$ の pH を有する。

【0049】

段落 [0048] に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該抗 P V R I G 抗体は、IgG4 の CH1-ヒンジ-CH2-CH3 配列 (配列番号 17 または配列番号 50) を含み、当該ヒンジ領域は、任意選択で変異を含む。

10

20

30

40

50

【0050】

段落【0048】～【0049】に記載のがんを治療する方法において抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該抗PVRIG抗体は、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4からのCH1-ヒンジ-CH2-CH3領域を含み、当該ヒンジ領域は、任意選択で変異を含む。

【0051】

段落【0048】～【0050】に記載のがんを治療する方法において抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該重鎖可変ドメインは、CHA.7.518.1.H4(S241P)の重鎖(配列番号4)からであり、当該軽鎖可変ドメインは、CHA.7.518.1.H4(S241P)の軽鎖(配列番号9)からである。

10

【0052】

段落【0048】～【0051】に記載のがんを治療する方法において抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該抗PVRIG抗体は、ヒトカッパ2軽鎖のCL領域を含む。

【0053】

段落【0048】～【0052】に記載のがんを治療する方法において抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、10mM～80mMのヒスチジン、15mM～70mMのヒスチジン、20mM～60mMのヒスチジン、20mM～50mMのヒスチジン、または20mM～30mMのヒスチジンを含む。

20

【0054】

段落【0048】～【0053】に記載のがんを治療する方法において抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、約25mMのヒスチジンを含む。

【0055】

段落【0048】～【0054】に記載のがんを治療する方法において抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、30mM～100mMのNaCl、30mM～90mMのNaCl、40mM～80mMのNaCl、30mM～70mMのヒスチジン、または45mM～70mMのNaClを含む。

30

【0056】

段落【0048】～【0055】に記載のがんを治療する方法において抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、約60mMのNaClを含む。

【0057】

段落【0048】～【0056】に記載のがんを治療する方法において抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、20mM～140mMのL-アルギニン、30mM～140mMのL-アルギニン、40mM～130mMのL-アルギニン、50mM～120mMのL-アルギニン、60mM～110mMのL-アルギニン、70mM～110mMのL-アルギニン、80mM～110mMのL-アルギニン、または90mM～110mMのL-アルギニンを含む。

40

【0058】

段落【0048】～【0057】に記載のがんを治療する方法において抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、約100mMのL-アルギニンを含む。

【0059】

段落【0048】～【0058】に記載のがんを治療する方法において抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、0.006%～0.1w/v%のポリソルベート80、0.007%～0.09w/v%のポ

50

リソルベート 80、0.008%～0.08w/v%のポリソルベート 80、0.009%～0.09w/v%のポリソルベート 80、0.01%～0.08w/v%のポリソルベート 80、0.01%～0.07w/v%のポリソルベート 80、0.01%～0.07w/v%のポリソルベート 80、または0.01%～0.06w/v%のポリソルベート 80、または0.009%～0.05%w/v%のポリソルベート 80を含む。

【0060】

段落【0048】～【0059】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該医薬製剤は、約 0.01%のポリソルベート 80を含む。

【0061】

段落【0048】～【0060】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該 pH は、6～7.0である。

【0062】

段落【0048】～【0061】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該 pH は、6.3～6.8である。

【0063】

段落【0048】～【0062】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該 pH は、6.5+/-0.2である。

【0064】

段落【0048】～【0063】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該抗 P V R I G 抗体は、10mg/mL～40mg/mL、15mg/mL～40mg/mL、15mg/mL～30mg/mL、10mg/mL～25mg/mL、または15mg/mL～25mg/mLの濃度にある。

【0065】

段落【0048】～【0064】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該製剤は、2℃～8℃で、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、または10週間安定である。

【0066】

段落【0048】～【0065】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該製剤は、約20℃～25℃で、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、または6週間安定である。

【0067】

段落【0048】～【0066】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該製剤は、35℃～40℃で、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、または5週間安定である。

【0068】

段落【0048】～【0067】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該抗 P V R I G 抗体は、約20mg/mLの濃度にある。

【0069】

段落【0048】～【0068】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該抗 P V R I G 抗体製剤は、

a) 重鎖であって、

10

20

30

40

50

i) V H - C H 1 - ヒンジ - C H 2 - C H 3 であって、V H が C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) からであり (配列番号 4) 、 C H 1 - ヒンジ - C H 2 - C H 3 領域が I g G 4 からである、V H - C H 1 - ヒンジ - C H 2 - C H 3 を含む、重鎖と、

b) 軽鎖であって、

i) V L - C L であって、V L が C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) からであり (配列番号 9) 、 C L 領域がヒトカップ 2 軽鎖からである、V L - C L を含む、軽鎖と、を含む。

【 0 0 7 0 】

段落【 0 0 4 8 】～【 0 0 6 9 】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該ヒンジ領域は、任意選択で変異を含む。

10

【 0 0 7 1 】

段落【 0 0 4 8 】～【 0 0 7 0 】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該ヒンジ領域は、任意選択で変異を含む。

【 0 0 7 2 】

段落【 0 0 4 8 】～【 0 0 7 1 】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該抗 P V R I G 抗体製剤は、

i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) からの重鎖を含む重鎖 (配列番号 8) と、

20

i i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) からの軽鎖を含む軽鎖 (配列番号 1 3) と、を含む。

【 0 0 7 3 】

段落【 0 0 4 8 】～【 0 0 7 2 】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該抗 P V R I G 抗体製剤は、

(a) 抗 P V R I G 抗体であって、当該抗 P V R I G 抗体が、

i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) の重鎖 (配列番号 4) からの v h C D R 1 、 v h C D R 2 、および v h C D R 3 を含む重鎖可変ドメインと、

30

i i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) の軽鎖 (配列番号 9) からの v l C D R 1 、 v l C D R 2 、および v l C D R 3 を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗 P V R I G 抗体と、

(b) 約 2 5 m M のヒスチジンと、

(c) 約 6 0 m M の N a C l と、

(d) 約 1 0 0 m M の L - アルギニンと、

(e) 約 0 . 0 1 w / v % のポリソルベート 8 0 と、を含み、

組成物は、6 . 5 + / - 0 . 2 の p H を有する。

【 0 0 7 4 】

段落【 0 0 4 8 】～【 0 0 7 3 】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該抗 P V R I G 抗体製剤は、

40

(a) 抗 P V R I G 抗体であって、当該抗 P V R I G 抗体が、

i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) からの重鎖を含む重鎖 (配列番号 8) と、

i i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) からの軽鎖を含む軽鎖 (配列番号 1 3) と、を含む、抗 P V R I G 抗体と、

(b) 約 2 5 m M のヒスチジンと、

(c) 約 6 0 m M の N a C l と、

(d) 約 1 0 0 m M の L - アルギニンと、

50

(e) 約 0.01 w/v % のポリソルベート 80 と、を含み、組成物は、 6.5 ± 0.2 の pH を有する。

【0075】

段落【0048】～【0074】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該製剤は、約 0.01 mg/kg ～ 約 20 mg/kg の抗 P V R I G 抗体の投与量で投与される。安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、当該製剤は、約 0.01 mg/kg ～ 約 10 mg/kg の抗 P V R I G 抗体の投与量で投与される。

【0076】

段落【0048】～【0075】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該製剤は、約 0.01 mg/kg、0.03 mg/kg、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg、または 20 mg/kg の抗 P V R I G 抗体の投与量で投与される。

【0077】

がんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該抗 P V R I G 抗体は、4 週間ごとに 20 mg/kg で投与される。段落【0048】～【0076】に記載の治療のための方法において使用するいくつかの実施形態において、当該製剤は、4 週間ごとに 20 mg/kg で I V 投与される。

【0078】

段落【0048】～【0077】に記載の治療方法のいくつかの実施形態において、当該製剤は、疾患の進行、許容できない毒性、新しい抗がん療法の開始、対象の同意の撤回、または死亡まで、最大 24 ヶ月間、4 週間ごとに 20 mg/kg で I V 投与される。いくつかの実施形態において、投与は、疾患の進行、許容できない毒性、新しい抗がん療法の開始、対象の同意の撤回、および／または死亡まで、最大 6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、または 24 ヶ月である。

【0079】

段落【0048】～【0078】に記載のがんを治療する方法において抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を使用するいくつかの実施形態において、当該がんは、前立腺がん、肝臓がん (HCC)、結腸直腸がん (CRC)、結腸直腸がん MSS (MSS-CRC; 難治性 MSS 結腸直腸を含む)、CRC (MSS 不明)、卵巣がん (卵巣がん腫を含む)、子宮内膜がん (子宮内膜がん腫を含む)、乳がん、膵臓がん、胃がん、子宮頸部がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん (扁平上皮および基底細胞がん腫)、神経膠腫、腎細胞がん (RCC)、腎細胞がん腫 (RCC)、リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫 (NHL) およびホジキンリンパ腫 (HD))、急性骨髄性白血病 (AML)、T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、三種陰性乳がん、メルケル細胞がん、MSI 高がん、KRAS 変異体腫瘍、成人 T 細胞白血病／リンパ腫、胸膜中皮腫、肛門 SCC、神経内分泌肺がん (神経内分泌肺がん腫を含む)、NSCLC、NSCL (大細胞)、NSCLC 大細胞、NSCLC 扁平上皮細胞、子宮頸部 SCC、悪性黒色腫、膵臓がん、膵臓腺がん、腺様嚢胞性がん (腺様嚢胞性がん腫を含む)、原発性腹膜がん、マイクロサテライト安定性原発性腹膜がん、プラチナ抵抗性マイクロサテライト安定性原発性腹膜がん、および／または骨髄異形成症候群 (MDS) からなる群から選択される。

【図面の簡単な説明】

【0080】

【図 1】ヒト P V R I G の完全長配列を図示する。

【図 2】P V R I G の結合パートナーである、ヒトポリオウイルス受容体関連 2 タンパク質 (P V L R 2、別名ネクチン-2、CD112 またはヘルペスウイルス侵入メディエーター B、(H V E B)) の配列を図示する。P V L R 2 は、ヒト形質膜糖タンパク質であ

10

20

30

40

50

る。

【図 3】本発明の C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) の可変重鎖および軽鎖、ならびに v h C D R 1、v h C D R 2、v h C D R 3、v l C D R 1、v l C D R 2、および v l C D R 3 の配列を図示する。

【図 4】ヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3、および I g G 4 の配列を図示する。

【図 5 A - 5 D】本発明の抗 P V R I G 抗体の安定な液体製剤により製剤化することができる他の P V R I G 抗体の配列を図示する。

【図 6】C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 抗体製剤の緩衝液および賦形剤を含む製剤パラメータを図示する。

【図 7 A - 7 B】C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) のデータを図示する。A) ストレスおよび貯蔵条件を図示する。B) 試料および試験スケジュールを示す。 10

【図 8】C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の T = 0 の視覚的外観結果を提供する。

【図 9】T = 0 の A 2 8 0 の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤に S o l o V P E を使用したタンパク質濃度の決定。

【図 1 0】T = 0 の L a b C h i p の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の L a b C h i p (還元および非還元) による I g G 純度の決定。

【図 1 1】T = 0 の S E C の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤のタンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー。

【図 1 2】T = 0 の c I E F の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の撮像 c I E F 分析を使用した等電点の決定。 20

【図 1 3】T = 0 の M F I の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤のマイクロ流体撮像 (M F I) による粒子分析。

【図 1 4】T = 0 の結合アッセイを提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤を評価するための効力 E L I S A 。

【図 1 5】C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の凍結／解凍の視覚的外観の結果を提供する。

【図 1 6】凍結／解凍の A 2 8 0 の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤に S o l o V P E を使用したタンパク質濃度の決定。

【図 1 7】凍結／解凍の L a b C h i p の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の L a b C h i p (還元および非還元) による I g G 純度の決定。 30

【図 1 8】凍結／解凍の S E C の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤のタンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー。

【図 1 9】凍結／解凍の c I E F の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の撮像 c I E F 分析を使用した等電点の決定。

【図 2 0】凍結／解凍の M F I の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤のマイクロ流体撮像 (M F I) による粒子分析。

【図 2 1】凍結／解凍の結合アッセイを提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤を評価するための効力 E L I S A 。

【図 2 2】C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の攪拌の視覚的外観結果を提供する。 40

【図 2 3】攪拌の A 2 8 0 の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤に S o l o V P E を使用したタンパク質濃度の決定。

【図 2 4】攪拌の L a b C h i p の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の L a b C h i p (還元および非還元) による I g G 純度の決定。

【図 2 5】攪拌の S E C の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤のタンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー。

【図 2 6】攪拌の c I E F の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の撮像 c I E F 分析を使用した等電点の決定。

【図 2 7】攪拌の M F I の結果を提供する：C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 50

）製剤のマイクロ流体撮像による粒子分析。

【図 28】 攪拌の結合アッセイを提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤を評価するための効力ELISA。

【図 29】 CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤の1週間40℃の視覚的外観結果を提供する。

【図 30】 1週間40℃のA280の結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤にSoloVPEを使用したタンパク質濃度の決定。

【図 31】 1週間40℃のLabChipの結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤のLabChip（還元および非還元）によるIgG純度の決定。

10

【図 32】 1週間40℃のSECの結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤のタンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー。

【図 33】 1週間40℃のcIEFの結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤の撮像cIEF分析を使用した等電点の決定。

【図 34】 1週間40℃のMFIの結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤のマイクロ流体撮像による粒子分析。

【図 35】 1週間40℃の結合アッセイを提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) を評価するための効力ELISA。

【図 36】 CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤の40℃で2週間の視覚的外観結果を提供する。

20

【図 37】 40℃で2週間のA280の結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤にSoloVPEを使用したタンパク質濃度の決定。

【図 38】 40℃で2週間のLabChipの結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤のLabChip（還元および非還元）によるIgG純度の決定。

【図 39】 40℃で2週間のSECの結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤のタンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー。

【図 40】 40℃で2週間のcIEFの結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤の撮像cIEF分析を使用したCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 等電点の決定。

30

【図 41】 40℃で2週間のMFIの結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤のマイクロ流体撮像による粒子分析。

【図 42】 40℃で2週間の結合アッセイを提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤のCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) を評価するための効力ELISA。

【図 43】 CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤の周囲温度で2週間の視覚的外観結果を提供する。

【図 44】 周囲温度で2週間のA280の結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤にSoloVPEを使用したタンパク質濃度の決定。

【図 45】 周囲温度で2週間のLabChipの結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤のLabChip（還元および非還元）によるIgG純度の決定。

40

【図 46】 周囲温度で2週間のSECの結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤のタンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー。

【図 47】 周囲温度で2週間のcIEFの結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤の撮像cIEF分析を使用したCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 等電点の決定。

【図 48】 周囲温度で2週間のMFIの結果を提供する：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 製剤のマイクロ流体撮像による粒子分析。

【図 49】 周囲温度で2週間の結合アッセイを提供する：CHA. 7. 518. 1. H4

50

(S 2 4 1 P) 製剤の C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) を評価するための効力 E L I S A 。

【図 5 0】 C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の周囲温度で 4 週間の視覚的外観結果を提供する。

【図 5 1】 周囲温度で 4 週間の A 2 8 0 の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤に S o l o V P E を使用したタンパク質濃度の決定。

【図 5 2】 周囲温度で 4 週間の L a b C h i p の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の L a b C h i p (還元および非還元) による I g G 純度の決定。

【図 5 3】 周囲温度で 4 週間の S E C の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤のタンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー。

【図 5 4】 周囲温度で 4 週間の c I E F の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の撮像 c I E F 分析を使用した等電点の決定。

【図 5 5】 周囲温度で 4 週間の M F I の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤のマイクロ流体撮像による粒子分析。

【図 5 6】 周囲温度で 4 週間の結合アッセイを提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤を評価するための効力 E L I S A 。

【図 5 7】 C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の 2 ~ 8 °C で 2 週間の視覚的外観結果を提供する。

【図 5 8】 2 ~ 8 °C で 2 週間の A 2 8 0 の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤に S o l o V P E を使用したタンパク質濃度の決定。

【図 5 9】 2 ~ 8 °C で 2 週間の L a b C h i p の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の L a b C h i p (還元および非還元) による I g G 純度の決定。

【図 6 0】 2 ~ 8 °C で 2 週間の S E C の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤のタンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー。

【図 6 1】 2 ~ 8 °C で 2 週間の c I E F の結果を提供する：撮像 c I E F 分析を使用した C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 等電点の決定。

【図 6 2】 2 ~ 8 °C で 2 週間の M F I の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤のマイクロ流体撮像による粒子分析。

【図 6 3】 2 ~ 8 °C で 2 週間の結合アッセイを提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤を評価するための効力 E L I S A 。

【図 6 4】 C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の 2 ~ 8 °C で 4 週間の視覚的外観結果を提供する。

【図 6 5】 2 ~ 8 °C で 4 週間の A 2 8 0 の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤に S o l o V P E を使用したタンパク質濃度の決定。

【図 6 6】 2 ~ 8 °C で 4 週間の L a b C h i p の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の L a b C h i p (還元および非還元) による I g G 純度の決定。

【図 6 7】 2 ~ 8 °C で 4 週間の S E C の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤のタンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー。

【図 6 8】 2 ~ 8 °C で 4 週間の c I E F の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の撮像 c I E F 分析を使用した等電点の決定。

【図 6 9】 2 ~ 8 °C で 4 週間の M F I の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤のマイクロ流体撮像による粒子分析。

【図 7 0】 2 ~ 8 °C で 4 週間の結合アッセイを提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤を評価するための効力 E L I S A 。

【図 7 1】 C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の 2 ~ 8 °C で 8 週間の視覚的外観結果を提供する。

【図 7 2】 2 ~ 8 °C で 8 週間の A 2 8 0 の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H

10

20

30

40

50

4 (S 2 4 1 P) 製剤に S o l o V P E を使用したタンパク質濃度の決定。

【図 7 3】 2 ～ 8 ℃ で 8 週間の L a b C h i p の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の L a b C h i p (還元および非還元) による I g G 純度の決定。

【図 7 4】 2 ～ 8 ℃ で 8 週間の S E C の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤のタンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー。

【図 7 5】 2 ～ 8 ℃ で 8 週間の c I E F の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤の撮像 c I E F 分析を使用した等電点の決定。

【図 7 6】 2 ～ 8 ℃ で 8 週間の M F I の結果を提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤のマイクロ流体撮像による粒子分析。

【図 7 7】 2 ～ 8 ℃ で 8 週間の結合アッセイを提供する： C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) 製剤を評価するための効力 E L I S A 。

【図 7 8】 C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) (重鎖：配列番号 8、軽鎖：配列番号 13) の様々な投与量での受容体占有率を示すデータを提供する。

【図 7 9】 C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) (重鎖：配列番号 8、軽鎖：配列番号 13) の様々な投与量での受容体占有率を示すデータを提供する。

【図 8 0】 P V R I G が T I G I T / D N A M - 1 A X I S の新規のチェックポイントであることを示すデータを提供する。

【図 8 1】 P V R I G 阻害がマウスがんモデルにおいて腫瘍成長を低減することを示すデータを提供する。

【図 8 2】 研究設計の概略図を提供する。

【図 8 3】 患者のベースライン特徴に関する情報を提供する。

【図 8 4】 患者の治療内訳に関する情報を提供する。

【図 8 5】 緊急の有害事象の治療に関する情報を提供する。

【図 8 6】 緊急の重篤有害事象の治療に関する情報を提供する。

【図 8 7】 患者データのスイマーのプロットを提供する。

【図 8 8】 患者データのウォーターフォールプロットを提供する。

【図 8 9】 安定な疾患を有する患者および用量応答の関係に関する情報を提供する。

【図 9 0】 治療抵抗性疾患を有する患者の最適治療時点応答情報を提供する。

【図 9 1】 治療投与量データのグラフを提供する。

【図 9 2】 受容体占有率アッセイを使用した抗 P V R I G による P V R I G 結合に関するデータを提供する。

【図 9 3】 患者のベースライン特徴データを提供する。

【図 9 4】 患者の内訳の要約を提供する。

【図 9 5】 用量漸増スキーマを示す。

【図 9 6】 有害事象の概要を提供する－安全性分析セット。

【図 9 7】 研究治療の中止につながる重篤有害事象の概要を提供する (A 群)。

【図 9 8】 3 人以上の患者における治療中に発生した有害事象 (T E A E) の発生率を提供する－単剤療法。

【図 9 9】 3 人以上の患者における T E A E の発生率を提供する－併用療法。

【図 1 0 0】 全患者における重篤な T E A E の発生率を提供する－単剤療法 (n = 1 8) 。

【図 1 0 1】 全患者における重篤な T E A E の発生率を提供する－併用 (n = 1 3) 。

【図 1 0 2】 1 日目のサイクル 1 での I V 注入後の C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) P K プロファイルを提供する－A 群および B 群。

【図 1 0 3】 A 群および B 群の治療責任医師が評価した応答 (r e c i s t v 1 . 1 d l t に従う－評価可能集団) の要約を提供する。

【図 1 0 4 A - 1 0 4 B】 A 群および B 群からのデータのスイマープロットを提供する。要約プロットを図 1 0 5 C に提供する。

【図 1 0 5】 A 群および B 群からのデータのウォーターフォールプロットを提供する。

【図106】CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) + ニボルマブに関するデータを提供する－MSS (マイクロサテライト安定状態) 結腸直腸がんを有する患者においてPRが確認された (44週間研究治療を継続中)。

【図107】CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法に関するデータを提供する－MSS (マイクロサテライト安定状態) プラチナ抵抗性原発性腹膜がんの進行中の研究治療25週の患者においてPRが確認された。

【発明を実施するための形態】

【0081】

I. 緒論

がんは、患者ががん性細胞を認識し排除する能力がないものと考えることができる。多くの場合、これらの形質転換した (例えば、がん性) 細胞は、免疫監視に反作用する。体内でのT細胞活性化を制限して無制限なT細胞活性を予防する天然の制御機構が存在し、これを、がん性細胞が免疫応答を回避または抑制するために利用し得る。免疫エフェクター細胞、特にT細胞ががんを認識し排除する能力を回復させることが、免疫療法の目的である。「免疫療法」と称されることがある免疫腫瘍学の分野は、急速に進化しており、Yervoy、Keytruda、およびOpdivo等のT細胞チェックポイント阻害抗体が、いくつかの最近承認されたものである。これらの抗体は、それらがT細胞性免疫の通常は負の制御性因子を遮断するため、一般に「チェックポイント阻害剤」と称される。共刺激性と共阻害性の両方の種々の免疫調節シグナルを使用して、最適な抗原特異的免疫応答を統合することができると一般に理解されている。一般に、これらの抗体は、通常の下

10

20

【0082】

本発明は、本明細書では「PVタンパク質」とも称されることもある、ヒトポリオウイルス受容体関連免疫グロブリンドメイン含有タンパク質または「PVRI G」に対する抗体を含む製剤を対象とする。PVRI Gは、NKおよびT細胞の細胞表面上で発現され、他の既知の免疫チェックポイントといくつかの類似点を共有する。

30

【0083】

したがって、本発明は、ヒトPVRI Gおよびそのペプチドに結合する抗原結合ドメインを含む抗体を含む製剤と、T細胞および／またはNK細胞を活性化して、がんおよび感染性疾患などの疾患、ならびに増加した免疫活性が治療をもたらす他の状態を治療する方法とを提供する。特に、本発明は、重鎖および軽鎖、ならびにCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からのvhCDR1、vhCDR2、vhCDR3、vlCDR1、vlCDR2、およびvlCDR3配列を含む抗体を含む製剤を提供する。いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、図3に示されるものと同じのCDRを有するものを含む。いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、図5A～5Dに示されるものと同じのCDRを有するもの、ならびに図5A～5Dに提供される重鎖および軽鎖を含む抗PVRI G抗体を含む。

40

【0084】

II. PVRI Gタンパク質

本発明は、PVRI Gタンパク質に特異的に結合する抗体を含む製剤を提供する。本文脈における「タンパク質」は、「ポリペプチド」と交換可能に使用され、ペプチドも含む。本発明は、PVRI Gタンパク質に特異的に結合する抗体を提供する。PVRI Gは、シグナルペプチド (アミノ酸1から40に及ぶ)、細胞外ドメイン (アミノ酸41から171に及ぶ)、膜貫通ドメイン (アミノ酸172から190に及ぶ)、および細胞質ドメ

50

イン（アミノ酸 191 から 326 に及ぶ）を有する 326 アミノ酸長の膜貫通ドメインタンパク質である。完全長ヒト PVRIG タンパク質を図 1 に示す。開始コドンであり得るメチオニンが 2 つあるが、成熟タンパク質は同一である。

【0085】

したがって、本明細書で使用する場合、「PVRIG」または「PVRIG タンパク質」または「PVRIG ポリペプチド」という用語は、本明細書に記載の既知のまたは野生型 PVRIG を非限定的に含む、任意のかかるタンパク質、またはそのバリエーション、コンジュゲート、または断片、ならびに任意の天然に存在するスプライスバリエーション、アミノ酸バリエーションまたはアイソフォーム、および特に PVRIG の ECD 断片を任意選択で含んでもよい。PVRIG の「可溶性」形態という用語はまた、「可溶性外部ドメイン（ECD）」または「外部ドメイン」または「細胞外ドメイン（ECD）」ならびに「PVRIG ポリペプチドの断片」という用語と交換可能に使用され、これは、以下の任意選択のポリペプチドのうちの 1 つ以上を広範囲に指し得る：

【0086】

PVRIG タンパク質は、PVR 様 Ig 折り畳みドメインである細胞外ドメイン内の免疫グロブリン（Ig）ドメインを含む。PVR 様 Ig 折り畳みドメインは、他の B7 ファミリーメンバーへの類似性により、機能的対応物結合に関与し得る。細胞外ドメインの PVR 様 Ig 折り畳みドメインは、ドメイン内システイン残基間に形成される 1 つのジスルフィド結合を含み、これは、この折り畳みに典型的であり、構造・機能に重要であり得る。これらのシステインは、残基 22 および 93（または 94）に位置する。一実施形態において、PVRIG 抗体の試験に使用することができる PVRIG 可溶性断片が提供される。PVRIG タンパク質の定義には、米国特許第 9,714,289 号（参照によりその全体がすべての目的のために本明細書に組み込まれる）に記載されるものなどの既知の ECD 断片を含む PVRIG ECD 断片が含まれる。

【0087】

本明細書に注記され、以下でより十分に記載されるように、PVRIG への結合と、PVR L2 による活性化の防止（例えば、最も一般的には、PVRIG と PVR L2 との相互作用を遮断することによって）との両方を行う抗 PVRIG 抗体（抗原結合断片を含む）は、T 細胞および／または NK 細胞活性化を増強するために使用され、またがんおよび病原体感染などの疾患の治療に使用される。

【0088】

III. 抗体

したがって、本発明は、本明細書に記載の製剤により製剤化することができ、図 3 に提供される抗 PVRIG 抗体を提供する（例えば、図 3 に示されるものと同一の CDR を有するものを含む抗 PVRIG 抗体を含む）。ポリオウイルス受容体関連免疫グロブリンドメイン含有タンパク質、Q6DKI7 または C7orf15 とも称される PVRIG は、図 1 に示す RefSeq 受託識別子 NP_076975 に示されるアミノ酸および核酸配列に関する。本発明の抗体は、PVRIG 細胞外ドメインに特異的である。

【0089】

以下で考察するように、「抗体」という用語は、全般的に使用される。本発明において使用を見出す抗体は、以下に記載の、従来の抗体、ならびに抗体誘導体、断片、および模倣体を含む、本明細書に記載のいくつかの形式をとることができる。一般に、「抗体」という用語は、以下でより十分に説明するように、少なくとも 1 つの抗原結合ドメインを含む任意のポリペプチドを含む。抗体は、本明細書に記載のポリクローナル、モノクローナル、異種、同種、同系、またはそれらの修飾形態であってもよく、モノクローナル抗体が多くの実施形態において特別に使用を見出す。一部の実施形態において、本発明の抗体は、PVRIG 分子に特異的または実質的に特異的に結合する。「モノクローナル抗体」および「モノクローナル抗体組成物」という用語は、本明細書で 사용되는場合、抗原の特定のエピトープと免疫反応することができる 1 種類のための抗原結合部位を含む抗体分子の集団を指し、一方「ポリクローナル抗体」および「ポリクローナル抗体組成物」は、特定

の抗原と相互作用することができる複数の種類の抗原結合部位を含む抗体分子の集団を指す。モノクローナル抗体組成物は、典型的には、それが免疫反応する特定の抗原に対する単一の結合親和性を示す。

【0090】

従来の完全長抗体構造単位は、典型的には、テトラマーで構成される。各テトラマーは、典型的には、2本の同一のポリペプチド鎖対からなり、各対は、1本の「軽」鎖（典型的には、約25 kDaの分子量）と、1本の「重」鎖（典型的には、約50～70 kDaの分子量）とを有する。ヒト軽鎖は、カッパ軽鎖およびラムダ軽鎖として分類される。本発明は、IgGクラスを対象とし、これは、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4を含むがこれらに限定されない、いくつかのサブクラスを有する。したがって、本明細書で使用されるとき、「アイソタイプ」は、それらの定常領域の化学的および抗原的特徴によって定義される免疫グロブリンの任意のサブクラスを意味する。本明細書では「CPA」と称する例示的な抗体は図4に示すようにIgG1重定常領域に基づくが、本発明の抗PVRIg抗体は、IgG2、IgG3、およびIgG4配列、またはそれらの組み合わせを使用するものを含む。例えば、当該技術分野で既知であるように、異なるIgGアイソタイプは、望ましい場合もそうでない場合もある異なるエフェクター機能を有する。したがって、本発明のCPA抗体は、IgG1定常ドメインを、IgG2、IgG3、またはIgG4定常ドメインと交換することもでき（図4に図示）、IgG2およびIgG4が、いくつかの状況において、例えば製造の容易性のために、特別な使用を見出すか、あるいは低減したエフェクター機能が所望の場合には、一部の状況において後者が所望される。

10

20

【0091】

各鎖のアミノ末端部分は、「Fvドメイン」または「Fv領域」として当該技術分野および本明細書では一般に称される、抗原認識に主に関与する約100～110またはそれ以上のアミノ酸の可変領域を含む。可変領域において、重鎖および軽鎖のVドメインの各々について3つのループが集約されて、抗原結合部位を形成する。ループの各々は、相補性決定領域（これ以降「CDR」と称される）と称され、ここではアミノ酸配列における変形が最も顕著である。「可変」とは、可変領域のある特定のセグメントが抗体間で配列において大きく異なるという事実を指す。可変領域内の可変性は均一に分布していない。その代わり、V領域は、「超可変領域」と称される極可変性のより短い領域によって分離される15～30個のアミノ酸のフレームワーク領域（FR）と称される比較的不変のストレッチで構成される。

30

【0092】

各VHおよびVLは、アミノ末端からカルボキシ末端へとFR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4の順序で配列された3つの超可変領域（「相補性決定領域」、「CDR」）および4つのFRで構成される。

【0093】

超可変領域は、一般に、軽鎖可変領域においておよそアミノ酸残基24～34（LCDR1；「L」は軽鎖を表す）、50～56（LCDR2）、および89～97（LCDR3）、ならびに重鎖可変領域においてはおよそ約31～35B（HCDR1；「H」は重鎖を表す）、50～65（HCDR2）、および95～102（HCDR3）からのアミノ酸残基を含み（場合によっては、付番は、当業者には理解されるように、わずかに移る；Kabat et al., SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991) および／または超可変ループを形成するそれらの残基（例えば、軽鎖可変領域中の残基26-32（LCDR1）、50-52（LCDR2）および91-96（LCDR3）ならびに重鎖可変領域中の26-32（HCDR1）、53-55（HCDR2）および96-101（HCDR3）；Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917を包含す

40

50

る。本発明の特異的CDRは、以下に記載され、また図6A～6Dに示される。

【0094】

各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能に主に関与する定常領域を定義する。Kabataらは、重鎖および軽鎖の可変領域の多数の一次配列を収集した。配列の保存の程度に基づき、Kabataらは、個々の一次配列をCDRおよびフレームワークに分類し、そのリストを作製した（参照により全体が組み込まれるSEQUENCES OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th edition, NIH publication, No. 91-3242, E. A. Kabat et al.を参照されたい）。

【0095】

免疫グロブリンのIgGサブクラスには、重鎖においていくつかの免疫グロブリンドメインがある。本明細書における「免疫グロブリン（Ig）ドメイン」は、明確に異なる三次構造を有する免疫グロブリンの領域を意味する。定常重（CH）ドメインおよびヒンジドメインを含む重鎖ドメインが本発明における関心対象である。IgG抗体の関連において、IgGアイソタイプは、各々、3つのCH領域を有する。したがって、IgGの関連における「CH」ドメインは以下のとおりである。「CH1」は、KabataにあるようなEUIンデックスに従う118～220位を指す。「CH2」は、KabataにあるようなEUIンデックスに従う237～340位を指し、「CH3」は、KabataにあるようなEUIンデックスに従う341～447位を指す。

【0096】

したがって、本発明は、本明細書で概説するように使用される可変重ドメイン、可変軽ドメイン、重定常ドメイン、軽定常ドメイン、およびFcドメインを提供する。本明細書で使用される「可変領域」とは、実質的にVkまたはVλのうちのいずれかでコードされる1つ以上のIgドメイン、ならびに／または、それぞれ、カップ、ラムダ、および重鎖免疫グロブリン遺伝子座を構成するVH遺伝子を含む、免疫グロブリンの領域を意味する。したがって、可変重ドメインはvhFR1-vhCDR1-vhFR2-vhCDR2-vhFR3-vhCDR3-vhFR4を含み、可変軽ドメインはvlFR1-vlCDR1-vlFR2-vlCDR2-vlFR3-vlCDR3-vlFR4を含む。本明細書における「重鎖定常領域」は、抗体のCH1-ヒンジ-CH2-CH3部分を意味する。本明細書で使用される「Fc」または「Fc領域」または「Fcドメイン」とは、第1の定常領域免疫グロブリンドメインを除く抗体の定常領域、およびいくつかの場合においてはヒンジの一部を含む、ポリペプチドを意味する。したがって、Fcは、IgA、IgD、およびIgGの最後の2つの定常領域免疫グロブリンドメイン、IgEおよびIgMの最後の3つの定常領域免疫グロブリンドメイン、およびこれらのドメインに対する可動性ヒンジN末端を指す。IgAおよびIgMの場合は、Fcは、J鎖を含み得る。IgGの場合は、Fcドメインは、免疫グロブリンドメインCy2およびCy3（Cy2およびCy3）、ならびにCy1（Cy1）とCy2（Cy2）との間の下部ヒンジ領域を含む。Fc領域の境界は異なり得るが、ヒトIgG重鎖Fc領域は、通常、そのカルボキシ末端に残基C226またはP230を含むものと定義され、ここでの付番はKabataと同様のEUIンデックスに従う。いくつかの実施形態では、以下でより詳細に説明されるように、例えば、1つ以上のFcγR受容体またはFcRn受容体との結合を変化させるために、Fc領域に対してアミノ酸修飾が行われる。

【0097】

このため、本明細書で使用される「Fcバリエーション」または「バリエーションFc」は、Fcドメインにアミノ酸修飾を含むタンパク質を意味する。本発明のFcバリエーションは、それらを構成するアミノ酸修飾に従って定義される。したがって、例えば、N434Sまたは434Sは、親Fcポリペプチドに対して434位に置換セリンを有するFcバリエーションであり、ここで付番はEUIンデックスに従う。同様に、M428L／N434Sは、親Fcポリペプチドに対して置換M428LおよびN434Sを有するFcバリエーションを定義する。WTアミノ酸の同一性は特定されていなくてもよく、その場合、前述のバリエ

10

20

30

40

50

ントは428L／434Sと呼ばれる。置換が提供される順序は任意であり、すなわち、例えば428L／434SはM428L／N434Sと同一のFcバリエーションなどである。抗体に関連する本発明において論じられるすべての位置について、特に明記しない限り、アミノ酸位置の付番はEUインデックスに従う。

【0098】

本明細書で使用される「Fab」または「Fab領域」とは、VH、CH1、VL、およびCL免疫グロブリンドメインを含むポリペプチドを意味する。Fabは、単離におけるこの領域、または、全長抗体に関連するこの領域、抗体断片、またはFab融合タンパク質を指す場合がある。本明細書で使用される「Fv」または「Fv断片」または「Fv領域」とは、単一抗体のVLおよびVHドメインを含むポリペプチドを意味する。当業者には理解されるであろうとおり、それらは一般に、2本の鎖で構成されている。

【0099】

本明細書全体を通して、IMTG付番システムまたはKabatt付番システムのいずれかは、一般に、可変ドメイン内の残基（およそ、軽鎖可変領域の残基1～107および重鎖可変領域の残基1～113）を指す場合に使用される（例えば、Kabatt et al.（上記参照）（1991））。Kabattで見られるようなEU付番は、一般に、定常ドメインおよび／またはFcドメインに使用される。

【0100】

CDRは、抗原結合の形成、またはより具体的には、抗体のエピトープ結合部位の形成に寄与する。「エピトープ」とは、パラトープとして知られている抗体分子の可変領域内の特異的抗原結合部位と相互作用する決定基を指す。エピトープは、アミノ酸または糖鎖などの分子の群分けであり、通常、特異的構造特性、ならびに特異的電荷特性を有する。単一抗原が、2つ以上のエピトープを有してもよい。

【0101】

エピトープは、結合に直接関与するアミノ酸残基（エピトープの免疫優性構成要素とも称される）および結合に直接関与しない他のアミノ酸残基、例えば、特異的抗原結合ペプチドによって効果的に遮断されるアミノ酸残基、換言すると、特異的抗原結合ペプチドのフットプリント内にあるアミノ酸残基を含み得る。

【0102】

エピトープは、立体配座または直線状のいずれかであってもよい。立体配座エピトープは、直線状のポリペプチド鎖の異なるセグメントからのアミノ酸の空間的な並置によって生成される。直線状エピトープは、ポリペプチド鎖内の隣接アミノ酸残基によって生成されるものである。立体配座エピトープおよび非立体配座エピトープは、変性溶媒の存在下で前者への結合は失われるが、後者への結合は失われないという点で区別され得る。

【0103】

エピトープは、典型的には、固有の空間立体構造内に、少なくとも3個、より通常には、少なくとも5個、または8～10個のアミノ酸を含む。同じエピトープを認識する抗体は、ある抗体の別の抗体の標的抗原への結合を遮断する能力、例えば、「ビニング」を示す単純な免疫アッセイにおいて検証され得る。特異的ビニングについては、以下に記載される。

【0104】

抗体の「抗原結合部分」（「抗原結合断片」、「抗体断片」、および「抗体誘導体」とも交換可能に使用される）は「抗体」の定義内に含まれる。つまり、本発明の目的のために、本発明の抗体は、それがPVRIG抗原に結合する最低限の機能要件を有する。当業者によって理解されるように、抗原に結合する能力を保持し、さらに（i）VL、VH、CL、およびCH1ドメインからなるFab断片、（ii）VHおよびCH1ドメインからなるFd断片、（iii）F(ab')₂断片、2つの連結されたFab断片を含む二価の断片、（vii）単鎖Fv分子（scFv）（VHドメインおよびVLドメインは、2つのドメインが結合して抗原結合部位を形成することを可能にするペプチドリンカーによって連結されている）（Bird et al., 1988, Science 242

10

20

30

40

50

：423-426、Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 85:5879-5883、参照により全体が組み込まれる)、(iv)「ダイアボディ」または「トライアボディ」、遺伝子融合によって構築された多価または多重特異性断片(Tomlinson et al., 2000, Methods Enzymol. 326:461-479、WO94/13804、Holliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90:6444-6448、すべて参照により全体が組み込まれる)、(v)「ドメイン抗体」または「dAb」(「免疫グロブリン単一可変ドメイン」と呼ばれることもあり、げっ歯類などの他の種からの単一抗体可変ドメインを含む(例えば、WO00/29004に開示される)、コモリザメおよびラクダ類のV-HH dAb、(vi) SMIP (小分子免疫医薬品)、キャメルボディ(camelbodies)、ナノボディ、およびIgNARを含むがこれらに限定されない代替構造を有する多数の抗原断片および誘導体が存在する。

10

20

30

40

50

【0105】

なおさらに、抗体またはその抗原結合部分(抗原結合断片、抗体断片、抗体部分)は、抗体または抗体部分と1つ以上の他のタンパク質またはペプチドとの共有結合または非共有結合によって形成される大きい免疫接着分子(「融合タンパク質」と称されることもある)の一部であり得る。免疫接着分子の例は、テトラマーscFv分子を作製するためのストレプトアビジンコア領域の使用、ならびに二価およびビオチン化scFv分子を作製するためのシステイン残基、マーカーペプチド、およびC末端ポリヒスチジンタグの使用を含む。抗体部分、例えば、FabおよびF(ab')₂断片は、それぞれ、全抗体のパイン消化またはペプシン消化などの従来技法を使用して全抗体から調製され得る。さらに、抗体、抗体部分、および免疫接着分子は、本明細書に記載の標準の組換えDNA技法を使用して得ることができる。

【0106】

一般に、本発明の抗PVRIg抗体は、組換えである。本明細書で使用される「組換え」とは、広範に、産物に関して、例えば、細胞、または核酸、タンパク質、もしくはベクターを指し、細胞、核酸、タンパク質、もしくはベクターが、異種核酸もしくはタンパク質の導入または天然の核酸もしくはタンパク質の改変によって修飾されていること、またはその細胞がそのように修飾された細胞に由来することを示す。したがって、例えば、組換え細胞は、その細胞の天然(非組換え)形態には見られない遺伝子を発現するか、または別様に異常に発現されるか、過小発現されるか、または全く発現されない天然遺伝子を発現する。

【0107】

本明細書で使用される「組換え抗体」という用語は、組換え手段によって調製、発現、作製、または単離されたすべての抗体、例えば、(a)ヒト免疫グロブリン遺伝子に対してトランスジェニックもしくは導入染色体性である動物(例えば、マウス)、またはそれから調製されたハイブリドーマ(以下にさらに記載される)から単離された抗体、(b)ヒト抗体を発現するように形質転換された宿主細胞、例えば、トランスフェクトーマから単離された抗体、(c)組換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリから単離された抗体、および(d)ヒト免疫グロブリン遺伝子配列の他のDNA配列へのスプライシングを伴う任意の他の手段によって調製、発現、作製、または単離された抗体を含む。かかる組換えヒト抗体は、フレームワークおよびCDR領域がヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する。しかしながら、特定の実施形態では、かかる組換えヒト抗体は、インビトロ突然変異誘発(または、ヒトIg配列についてトランスジェニックな動物が使用される場合、インビボ体細胞突然変異誘発)に供され得、したがって、組換え抗体のV_HおよびV_L領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖細胞系V_HおよびV_L配列に由来し、関連しているが、インビボでヒト抗体生殖細胞系レパートリー内に自然に存在しない可能性がある配列である。

【0108】

A. 任意選択の抗体操作

本発明の抗PVRIG抗体（例えば、図3に示されるものと同一のCDRを有するものを含む抗PVRIG抗体）は、アミノ酸置換によってアミノ酸配列を改変するように修飾または操作され得る。

【0109】

本明細書における「アミノ酸置換」または「置換」は、親ポリペプチド配列中の特定の位置のアミノ酸を異なるアミノ酸で置き換えることを意味する。特に、いくつかの実施形態では、置換は、特定の位置で天然に存在しない（生物内で天然に存在しないか、またはいずれの生物中にも存在しないかのいずれか）アミノ酸に対するものである。例えば、置換E272Yは、272位のグルタミン酸がチロシンで置換されているバリエーションポリペプチド、この場合はFcバリエーションを指す。明確にするために、核酸コード配列を変化させるが、開始アミノ酸を変化させない（例えば、宿主生物発現レベルを増加させるためにCGG（アルギニンをコードする）をCGA（依然としてアルギニンをコードする）に交換する）ように操作されたタンパク質は、「アミノ酸置換」ではない。すなわち、同じタンパク質をコードする新たな遺伝子の創出にもかかわらず、そのタンパク質が、それが開始される特定の位置に同じアミノ酸を有する場合、それはアミノ酸置換ではない。

10

【0110】

本明細書に論じられるように、アミノ酸置換は、PVRIGタンパク質に対するCDRの親和性を改変し（以下により完全に概説されるよう、結合の増加および低減の両方を含む）、本抗体の追加の機能特性も改変するために行われ得る。例えば、抗体は、Fc領域内に修飾を含むように、典型的には、抗体の1つ以上の機能特性、例えば、血清半減期、補体結合、Fc受容体結合、および／または抗原依存性細胞傷害性を改変するように操作され得る。さらに、本発明の少なくともいくつかの実施形態に従う抗体は、同じく抗体の1つ以上の機能特性を改変するために、化学修飾され得る（例えば、1つ以上の化学的部分が抗体に結合し得る）か、またはそのグリコシル化を改変するように修飾され得る。かかる実施形態については、以下にさらに記載される。Fc領域内の残基の付番は、KabataのEUインデックスの付番である。

20

【0111】

一実施形態では、CH1のヒンジ領域は、ヒンジ領域内のシステイン残基の数が改変される、例えば、増加または減少するように修飾される。このアプローチについては、米国特許第5,677,425号（Bodmerら）にさらに記載されている。CH1のヒンジ領域内のシステイン残基の数は、例えば、軽および重鎖のアセンブリを容易にするように、または抗体の安定性を増加もしくは減少させるように改変される。

30

【0112】

別の実施形態において、抗体のFcヒンジ領域は、本抗体の生物学的半減期を減少させるように変異する。より具体的には、1つ以上のアミノ酸変異は、本抗体が天然Fc-ヒンジドメインSpA結合と比較して正常な機能が損なわれたStaphylococcalタンパク質A（SpA）結合を有するように、Fc-ヒンジ断片のCH2-CH3ドメイン界面領域に導入される。このアプローチについては、Wardらによる米国特許第6,165,745号にさらに詳細に記載される。

40

【0113】

いくつかの実施形態では、アミノ酸置換は、一般にFcγR受容体との結合を改変するために、Fc領域内で行われ得る。本明細書で使用される「Fcガンマ受容体」、「FcγR」、または「FcガンマR」とは、IgG抗体Fc領域に結合し、かつFcγR遺伝子によってコードされるタンパク質ファミリーの任意のメンバーを意味する。ヒトにおいて、このファミリーには、FcγRI（CD64）（アイソフォームFcγRIa、FcγRIb、およびFcγRIcを含む）；FcγRII（CD32）（アイソフォームFcγRIIa（アロタイプH131およびR131を含む）、FcγRIIb（FcγRIIb-1およびFcγRIIb-2を含む）、およびFcγRIIc；ならびにFcγRIII（CD16）（アイソフォームFcγRIIIa（アロタイプV158およびF

50

158を含む) およびFcγRIIIb (アロタイプFcγRIIIb-NA1およびFcγRIIIb-NA2を含む) (Jefferys et al., 2002, Immunol Lett 82:57-65 (参照により全体が組み込まれる)), ならびに任意の発見されていないヒトFcγRまたはFcγRアイソフォームもしくはアロタイプが含まれるが、これらに限定されない。FcγRは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、およびサルを含むが、これらに限定されない任意の生物由来であり得る。マウスFcγRには、FcγRI (CD64)、FcγRII (CD32)、FcγRIII-1 (CD16)、およびFcγRIII-2 (CD16-2)、ならびに任意の発見されていないマウスFcγRまたはFcγRアイソフォームもしくはアロタイプが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0114】

FcγR受容体のうちの1つ以上との結合を改変するために行われ得るいくつかの有用なFc置換が存在する。結合の増加および結合の減少をもたらす置換が有用であり得る。例えば、FcγRIIIaとの結合の増加は、一般に、ADCC (抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性、すなわち、FcγRを発現する非特異的細胞傷害性細胞が標的細胞上の結合抗体を認識し、その後、標的細胞の溶解を引き起こす細胞媒介性反応の増加をもたらすことが知られている。同様に、いくつかの状況下では、FcγRIIIb (阻害性受容体) との結合の減少も有益であり得る。本発明で有用なアミノ酸置換には、米国特許出願第11/124,620号 (特に図41) および米国特許第6,737,056号に記載されているものが含まれ、これらの両方は、参照によりそれらの全体、特にその中に開示されるバリエーションが本明細書に明示的に組み込まれる。使用を見出す具体的なバリエーションとしては、236A、239D、239E、332E、332D、239D/332E、267D、267E、328F、267E/328F、236A/332E、239D/332E/330Y、239D、332E/330L、299T、および297Nが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0115】

加えて、本発明の抗体は、その生物学的半減期を増加させるように修飾される。様々なアプローチが可能である。例えば、米国特許第6,277,375号 (Ward) に記載されるように、以下の変異: T252L、T254S、T256Fのうちの1つ以上が導入され得る。代替的に、生物学的半減期を増加するために、抗体は、米国特許第5,869,046号および同第6,121,022号 (Presta) に記載されるように、IgGのFc領域のCH2ドメインの2つのループから得られるサルベージ受容体結合エпитープを含むようにCH1またはCL領域内で改変され得る。血清半減期を増加させるためのさらなる変異は、米国特許第8,883,973号、同第6,737,056号、および同第7,371,826号に開示され、これには428L、434A、434S、および428L/434Sが含まれる。

30

【0116】

さらに他の実施形態において、抗体のエフェクター機能を改変するために、少なくとも1つのアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基で置き換えることによりFc領域が改変される。例えば、アミノ酸残基234、235、236、237、297、318、320、および322から選択される1つ以上のアミノ酸は、抗体がエフェクターリガンドに対して改変された親和性を有するように異なるアミノ酸残基で置き換えることができるが、親抗体の抗原結合能力は保持される。親和性が改変するエフェクターリガンドは、例えば、Fc受容体または補体のC1成分であり得る。このアプローチについては、Winterらによる米国特許第5,624,821号および同第5,648,260号の両方にさらに詳細に記載される。

40

【0117】

アミノ酸残基329、331および322から選択される1つ以上のアミノ酸は、抗体が改変されたC1q結合および/または低減もしくは消失された補体依存性細胞傷害性 (CDC) を有するように、異なるアミノ酸残基で置き換えることができる。このアプロー

50

チについては、I d u s o g i e らによる米国特許第 6 , 1 9 4 , 5 5 1 号にさらに詳細に記載される。

【 0 1 1 8 】

別の例において、アミノ酸 2 3 1 および 2 3 9 位内の 1 つ以上のアミノ酸残基が改変され、それにより抗体の補体を固定する能力が改変される。このアプローチについては、B o d m e r らによる P C T 公開第 W O 9 4 / 2 9 3 5 1 にさらに記載される。

【 0 1 1 9 】

さらに別の例において、F c 領域は、以下の位置：2 3 8、2 3 9、2 4 8、2 4 9、2 5 2、2 5 4、2 5 5、2 5 6、2 5 8、2 6 5、2 6 7、2 6 8、2 6 9、2 7 0、2 7 2、2 7 6、2 7 8、2 8 0、2 8 3、2 8 5、2 8 6、2 8 9、2 9 0、2 9 2、2 9 3、2 9 4、2 9 5、2 9 6、2 9 8、3 0 1、3 0 3、3 0 5、3 0 7、3 0 9、3 1 2、3 1 5、3 2 0、3 2 2、3 2 4、3 2 6、3 2 7、3 2 9、3 3 0、3 3 1、3 3 3、3 3 4、3 3 5、3 3 7、3 3 8、3 4 0、3 6 0、3 7 3、3 7 6、3 7 8、3 8 2、3 8 8、3 8 9、3 9 8、4 1 4、4 1 6、4 1 9、4 3 0、4 3 4、4 3 5、4 3 7、4 3 8、もしくは 4 3 9 の 1 つ以上のアミノ酸を修飾することによって、抗体依存性細胞傷害性 (A D C C) を媒介する抗体の能力を増加させ、かつ／または

【 数 1 】

Fcγ

受容体に対する抗体の親和性を増加させるように修飾される。このアプローチについては、P r e s t a による P C T 公開第 W O 0 0 / 4 2 0 7 2 号にさらに記載される。さらに、

【 数 2 】

FcγRI、FcγRII、FcγRIII、

およびFcRnに対するヒトIgG1上の結合部位がマッピングされており、結合が改善されたバリエーションが記載される(Shields, R. L. et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:6591-6604を参照されたい)。256、290、298、333、334、および339位での特異的変異が、FcγRIIIとの結合を改善することが示される。追加的に、以下の変異体の組み合わせ:T256A/S298A、S298A/E333A、S298A/K224A、およびS298A/E333A/K334Aが、
【数3】

10

FcγRIII

20

30

結合を改善することが示される。さらに、M252Y/S254T/T256EまたはM428L/N434S等の変異が、FcRnとの結合を改善し、抗体の循環半減期を増加させる(Chan CA and Carter PJ (2010) Nature Rev Immunol 10:301-316を参照)。

【0120】

なお別の実施形態において、抗体は、インビボでのFabアーム交換を抑止するように修飾され得る。具体的には、このプロセスは、機能的に一価である二重特異性抗体を効果的にもたらす他のIgG4抗体間でのIgG4半分子(重鎖1本+軽鎖1本)の交換を伴う。重鎖のヒンジ領域および定常ドメインに対する変異がこの交換を抑止する(Aalberse, RC, Schuurman J., 2002, Immunology 105:9-19を参照)。

40

【0121】

さらに別の実施形態において、抗体のグリコシル化が修飾される。例えば、アグリコシル化抗体が作製され得る(すなわち、抗体はグリコシル化を欠いている)。グリコシル化は、例えば、抗原に対する抗体の親和性を増加させるか、またはADCC等のエフェクター機能を低減するように改変され得る。かかる炭水化物修飾は、例えば、抗体配列内の1つ以上のグリコシル化部位、例えば、N297を改変することによって達成され得る。例えば、1つ以上の可変領域フレームワークのグリコシル化部位の排除をもたらす、1つ以上のアミノ酸置換を行い、それによってその部位でのグリコシル化を排除することができ

50

る。

【0122】

追加的にまたは代替的に、改変した種類のグリコシル化を有する抗体、例えば、フコシル残基の量が低減した低フコシル化抗体または二分GlcNac構造が増加した抗体が作製され得る。かかるグリコシル化パターンの改変は、抗体のADCC能力を増加させることが示されている。かかる炭水化物修飾は、例えば、抗体をグリコシル化機構が改変された宿主細胞で発現させることによって達成され得る。グリコシル化機構が改変された細胞については、当該技術分野で説明されており、本発明の少なくともいくつかの実施形態に従う組換え抗体を発現させ、それによりグリコシル化が改変された抗体を産生する宿主細胞として使用され得る。例えば、Ms704、Ms705、およびMs709細胞株で発現する抗体が炭水化物のフコースを欠くように、細胞株Ms704、Ms705、およびMs709は、フコシルトランスフェラーゼ遺伝子FUT8 ($\alpha(1,6)$ フコシルトランスフェラーゼ) を欠く。Ms704、Ms705、およびMs709 FUT8細胞株は、2つの置換ベクターを使用したCHO/DG44細胞内のFUT8遺伝子の標的破壊によって作製される(Yamaneらによる米国特許公開第2004/0110704号、およびYamane-Ohnuki et al. (2004) Biotechnol Bioeng 87:614-22)。別の例として、HanaiらによるEP1,176,195は、機能的に破壊されたFUT8遺伝子を有する細胞株について記述しており、フコシルトランスフェラーゼをコードするため、かかる細胞株内で発現される抗体は、 $\alpha1,6$ 結合関連酵素を減少または除去することにより低フコシル化を示す。Hanaiらは細胞株についてさらに記載しており、それらは、抗体のFc領域と結合するN-アセチルグルコサミンにフコースを追加する低い酵素活性を有し、または、例えば、ラット骨髄腫細胞株YB2/0 (ATCC CRL 1662) などは酵素活性を有しない。PrestaによるPCT公開第WO03/035835号は、Asn(297)連結炭水化物とフコースを結合させる能力が低減し、さらにその宿主細胞で発現される抗体の低フコシル化ももたらすバリエーションCHO細胞株、Lec13細胞を記載する(Shields, R. L. et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740も参照されたい)。UmanaらによるPCT公開第WO99/54342号は、糖タンパク質修飾グリコシルトランスフェラーゼ(例えば、 $\beta(1,4)$ -N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIII (GnTIII)) を発現するように操作された細胞株について記載し、そのように操作された細胞株で発現した抗体は、二分したGlcNac構造の増加を示し、抗体のADCC活性の増加をもたらす(Umana et al. (1999) Nat. Biotech. 17:176-180もさらに参照されたい)。代替的に、フコシダーゼ酵素を使用して、抗体のフコース残基を切断することができる。例えば、フコシダーゼの α -L-フコシダーゼは、抗体からフコシル残基を除去する(Tarentino, A. L. et al. (1975) Biochem. 14:5516-23)。

【0123】

本発明によって企図される本明細書における抗体の別の修飾は、例えば、半減期を高めるための、ペグ化、すなわち他の水溶性部分(典型的にはポリマー)の付加である。抗体は、例えば、抗体の生物学的(例えば、血清)半減期を増加させるためにペグ化され得る。抗体をペグ化するために、抗体またはその断片は、典型的には、1つ以上のPEG群がその抗体または抗体断片に結合する条件下で、ポリエチレングリコール(PEG)、例えば、PEGの反応性エステルまたはアルデヒド誘導体と反応させられる。好ましくは、ペグ化は、反応性PEG分子(または類似の反応性水溶性ポリマー)とのアシル化反応またはアルキル化反応を介して実行される。本明細書で使用する「ポリエチレングリコール」という用語は、モノ(C_1-C_{10})アルコキシ、またはアリールオキシ-ポリエチレングリコール、またはポリエチレングリコール-マレイミドなどの、他のタンパク質を誘導体化するために使用されているPEGの形態のうちのいずれかを包含することが意図される。ある特定の実施形態において、ペグ化される抗体は、アグリコシル化抗体である。

タンパク質をペグ化するための方法が当該技術分野で既知であり、本発明の少なくとも一部の実施形態による抗体に適用され得る。例えば、NishimuraらによるEP0154316、およびIshikawaらによるEP0401384を参照されたい。

【0124】

FcγRおよび／もしくはFcRnに対する結合親和性を改変し、ならびに／または生体内血清半減期を増加させるために行われる置換に加えて、以下にさらに詳細に記載されるように、追加の抗体修飾が行われ得る。

【0125】

いくつかの場合において、親和性成熟が行われる。CDRにおけるアミノ酸修飾は、「親和性成熟」と称されることがある。「親和性成熟」抗体は、1つ以上のCDRにおいて1つ以上の改変を有するものであり、この改変は、それらの改変を有しない親抗体と比較して抗原に対する抗体の親和性の改善をもたらす。いくつかの場合において、まれではあるが、その抗原に対する抗体の親和性を低減することが望ましくあり得るが、これは、一般に、好ましくない。

【0126】

いくつかの実施形態において、1つ以上のアミノ酸修飾が、本発明のPVRI G抗体のCDRのうちの1つ以上において行われる。一般に、任意の単一のCDRにおいて1または2または3アミノ酸のみが置換され、一般に、1、2、3以下である。4、5、6、7、8、9、または10の変更がCDRのセット内で行われる。しかしながら、任意のCDRにおける無置換、1、2、または3置換の任意の組み合わせが、独立してかつ任意選択で、任意の他の置換と組み合わせられ得ることを理解されたい。

【0127】

親和性成熟は、「親」抗体と比較してPVRI G抗原に対する抗体の結合親和性を少なくとも約10%～50-100-150%以上、または1～5倍増加させるために行われ得る。好ましい親和性成熟抗体は、PVRI G抗原に対するナノモル親和性またはさらにはピコモル親和性を有する。親和性成熟抗体は、公知の手順によって生成される。例えば、可変重鎖(VH)および可変軽鎖(VL)ドメインシャッフリングによる親和性成熟が記載されるMarks et al., 1992, Biotechnology 10: 779-783を参照されたい。CDRおよび／またはフレームワーク残基のランダム変異誘発は、例えば、Barbas, et al. 1994, Proc. Nat. Acad. Sci, USA 91: 3809-3813、Shier et al., 1995, Gene 169: 147-155、Yelton et al., 1995, J. Immunol. 155: 1994-2004、Jackson et al., 1995, J. Immunol. 154 (7): 3310-9、およびHawkins et al., 1992, J. Mol. Biol. 226: 889-896に記載される。

【0128】

代替的に、例えば、抗原に対する抗体の親和性を著しく改変しない「サイレント」なアミノ酸修飾が、本発明の抗体のCDRのうちの1つ以上で行われ得る。これらは、(本発明の抗体をコードする核酸に対して行われ得るような)発現の最適化を含むいくつかの理由で行われ得る。

【0129】

したがって、バリエーションCDRおよび抗体が本発明のCDRおよび抗体の定義に含まれ、すなわち、本発明の抗体は、本発明の列挙される抗体のCDRのうちの1つ以上にアミノ酸修飾を含み得る。加えて、以下に概説されるように、アミノ酸修飾は、独立してかつ任意選択で、フレームワークおよび定常領域を含む、CDR外の任意の領域でも行われ得る。

【0130】

IV. PVRI G抗体

本発明は、抗PVRI G抗体を提供する。(便宜上、「抗PVRI G抗体」および「PVRI G抗体」は交換可能に使用される)。本発明の抗PVRI G抗体は、例えば、図3

に示されるものと同一のCDRを有するものを含む抗PVRI G抗体を含む、図3に図示するように、ヒトPVRI G、好ましくはヒトPVRI G1のECDに特異的に結合する。

【0131】

PVRI GまたはPVRI Gのエピトープに対する特異的結合は、例えば、少なくとも約 10^{-4} M、少なくとも約 10^{-5} M、少なくとも約 10^{-6} M、少なくとも約 10^{-7} M、少なくとも約 10^{-8} M、少なくとも約 10^{-9} M、代替的には少なくとも 10^{-10} M、少なくとも約 10^{-11} M、少なくとも約 10^{-12} M、またはそれを超えるKDを有する抗体によって示され得、KDは、特定の抗体-抗原相互作用の解離速度を指す。典型的には、抗原に特異的に結合する抗体は、PVRI G抗原またはエピトープと比べて、
10 対照分子に対して20倍、50倍、100倍、500倍、1000倍、5,000倍、10,000倍、またはそれを超えて大きいKDを有することになる。

【0132】

しかしながら、実施例に示すように、NKおよびT細胞の表面上で発現されるPVRI Gへの最適な結合のためには、抗体は、好ましくは50 nM未満、最も好ましくは1 nM未満のKDを有し、0.1 nM未満ならびに1 pMおよび0.1 pM未満が本発明の方法において使用を見出す。

【0133】

また、特定の抗原またはエピトープへの特異的結合は、例えば、PVRI G抗原またはエピトープについてのKAまたはKaが、対照と比べて、そのエピトープに対して少なく
20 とも20倍、50倍、100倍、500倍、1000倍、5,000倍、10,000倍、またはそれを超えて大きい抗体によって示され得、KAまたはKaは、特定の抗体-抗原相互作用の会合速度を指す。

【0134】

いくつかの実施形態において、本発明の抗PVRI G抗体は、100 nM以下、50 nM以下、10 nM以下、もしくは1 nM以下（つまり、より高い結合親和性）、または1 pM以下のKDでヒトPVRI Gに結合し、KDは、既知の方法、例えば、表面プラズモン共鳴（SPR、例えば、Biacoreアッセイ）、ELISA、KINEXA、最も典型的にはSPRによって25℃または37℃で決定される。

【0135】

本発明は、図3に提供されるように、いくつかの特異的な列挙される6つのCDRのセットを含む、完全長抗体を含む抗原結合ドメインを提供する。本発明は、図3に提供されるように、いくつかの特異的な列挙される6つのCDRのセットを含む、完全長抗体を含む抗原結合ドメインを提供する。

【0136】

本発明は、可変重および軽ドメイン、ならびに完全長重および軽鎖をさらに提供する。

【0137】

本明細書で考察されるように、本発明は、上記で概説されるCDRにおけるバリエーションを含む、上記の構成要素のバリエーションをさらに提供する。加えて、可変重鎖は、本明細書の「VH」配列と、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なく
40 とも98%、または少なくとも99%同一であり得、かつ／またはFcバリエーションを使用する場合、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはそれよりも多くのアミノ酸変化を含み得る。本明細書の「VL」配列と、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であり得、かつ／またはFcバリエーションを使用する場合、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれよりも多くのアミノ酸変化を含む、重鎖および軽鎖が提供される。

10

20

30

40

50

【0138】

したがって、本発明は、CDRの以下のCHAセットを含む抗体、通常は完全長またはscFvドメインを提供し、その配列は図3に示される：

【0139】

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) v h CDR1、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) v h CDR2、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) v h CDR3、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) v l CDR1、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) v l CDR2、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) v l CDR3。

【0140】

加えて、可変重鎖および可変軽鎖のフレームワーク領域は、当技術分野で既知のようにヒト化することができ（時折、バリエーションが必要に応じてCDRにおいて生成される）、したがって図3のVHおよびVL鎖のヒト化バリエーションを生成することができる。さらに、続いてヒト化可変重および軽ドメインを、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からの定常領域等のヒト定常領域と融合させることができる。

【0141】

加えて、同一のCDRを有し得るが、可変ドメイン（または重鎖もしくは軽鎖全体）内に変化を有し得る配列も含まれる。例えば、PVRIg抗体には、CDRは図3または図5A～5Dに示すものと同一であるが、可変領域にかけての同一性がより低い、例えば、95または98%の同一性パーセントであり得るものが含まれる。例えば、PVRIg抗体には、CDRは図3に示すものと同一であるが、可変領域にかけての同一性がより低い、例えば、95または98%、いくつかの実施形態においては、少なくとも95%または少なくとも98%の同一性パーセントであり得るものが含まれる。

【0142】

2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、PAM120重み残差テーブル（weight residue table）、12のギャップ長ペナルティ、および4のギャップペナルティを使用して、ALIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれているE. Meyers and W. Miller（Comput. Appl. Biosci., 4:11-17（1988））のアルゴリズムを使用して決定することができる。加えて、2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、Blossum 62行列またはPAM250行列のいずれか、ならびに16、14、12、10、8、6、または4のギャップ重み、および1、2、3、4、5、または6の長さ重みを使用して、GCGソフトウェアパッケージ（市販されている）中のGAPプログラムに組み込まれているNeedlemanおよびWunsch（J. Mol. Biol. 48:444-453（1970））アルゴリズムを使用して決定することができる。

【0143】

追加的にまたは代替的に、本発明のタンパク質配列をさらに「クエリ配列」として使用して、例えば関連配列を特定するために、公的なデータベースに対して検索を行うことができる。かかる検索は、Altschul, et al.（1990）J. Mol. Biol. 215:403-10のXBLASTプログラム（バージョン2.0）を使用して行うことができる。BLASTタンパク質検索を、XBLASTプログラム、スコア=50、ワード長=3で行って、本発明の少なくともいくつかの実施形態に従う抗体分子と相同であるアミノ酸配列を得ることができる。比較目的でギャップのあるアラインメントを得るために、Gapped BLASTを、Altschul et al.,（1997）Nucleic Acids Res. 25（17）:3389-3402に記載されるように利用することができる。BLASTおよびGapped BLASTプログラムの利用時には、それぞれのプログラム（例えば、XBLASTおよびNBLAST）の初期設定パラメータを使用することができる。

【0144】

一般に、PVRIg抗体間の比較のための同一性の割合は、少なくとも75%、少なく

10

20

30

40

50

とも80%、少なくとも90%であり、少なくとも約95、96、97、98、または99%の同一性パーセントが好ましい。同一性の割合は、全アミノ酸配列、例えば重もしくは軽鎖全体にかかるか、または鎖の一部にかかるものであり得る。例えば、可変領域全体にかけて（例えば、同一性が可変領域にかけて95または98%、いくつかの実施形態においては、少なくとも95%または少なくとも98%同一である場合）、または定常領域全体にかけて、またはFcドメインのみにかけて同一性を共有するものが、本発明の抗PVRI G抗体の定義に含まれる。

【0145】

V. 抗PVRI G抗体の製剤化

抗PVRI G抗体および／またはその抗原結合部分の組成物（例えば、図3に示されるものと同一のCDRを有するものを含む抗PVRI G抗体）は、所望の送達方法に適した担体を含む医薬組成物に製剤化され得る。好適な担体には、治療用組成物と組み合わせたときに、その治療用組成物の抗腫瘍機能を保持し、かつ一般に患者の免疫系と反応性ではない任意の物質が含まれる。例としては、いくつかの標準的な薬学的担体、例えば、無菌リン酸緩衝生理食塩水、静菌水等のうちの任意のものが含まれるが、これらに限定されない（一般には、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th Edition, A. Osali., Ed., 1980を参照）。許容される担体、賦形剤、または安定剤は、用いる投与量および濃度ではレシipientに対して非毒性であり、リン酸塩、クエン酸塩、および他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；ヘキサメトニウムクロリド；ベンザルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド；フェノール、ブチル、もしくはベンジルアルコール；メチルもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；およびm-クレゾールなど）；低分子量（約10個未満の残基）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジンなどのアミノ酸；単糖、二糖、およびグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトールなどの糖；甘味剤および他の風味剤；微結晶性セルロース、ラクトース、コーン、および他のデンプンなどの充填剤；結合因子；添加剤；着色剤；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質複合体）；ならびに／またはTWEEN（商標）、PLURONICS（商標）、もしくはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性界面活性剤を含む。

【0146】

好ましい実施形態において、本発明の抗PVRI G抗体（図3に示されるものと同一のCDRを有するものを含む）を含む医薬組成物は、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含むことを意図する、薬学的に許容される塩として存在するなど、水溶性形態であり得る。「薬学的に許容される酸付加塩」は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、および有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などによって形成された、遊離塩基の生物学的有効性を保持し、かつ生物学的に、ないしは別様に不適切でない塩を指す。「薬学的に許容される塩基付加塩」には、無機塩基、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などに由来するものが含まれる。アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩が特に好ましい。薬学的に許容される有機非毒性塩基に由来する塩には、一級、二級、および三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびにイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、およびエタノールアミンなどの塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれる。インビボ投与に使用される製剤は滅菌であることが好ましい。これは、

滅菌濾過膜を介した濾過または他の方法によって容易に達成される。

【0147】

本明細書で使用される、「活性」という用語は、抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の機能的活性（複数可）を指す。機能的活性には、生物学的活性および／または結合親和性が含まれるが、これらに限定されない。

【0148】

本明細書で使用される、「安定性」という用語は、構造的文脈において、例えば、抗PVRIG抗体および／もしくはその抗原結合部分の構造的完全性に関連して、または機能的文脈において、例えば、抗PVRIG抗体および／もしくはその抗原結合部分がその機能および／もしくは活性を経時的に保持する能力（例えば、抗PVRIG抗体および／もしくはその抗原結合部分の安定性または抗PVRIG抗体および／もしくは抗原結合部分の製剤安定性を含む、抗PVRIG抗体は、図3に示されるものと同一のCDRを有するものを含む）に関して使用される。理解されるように、議論中の抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分は、本明細書に記載の方法および組成物による製剤内に含まれ得、そのタンパク質の安定性は、その製剤におけるその安定性を指す。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の組成物の安定性は、例えば、本出願およびそれとともに提供される図に記載のアッセイ、ならびに当技術分野で既知の他の適用可能なアッセイを使用することを含む、組成物の結合活性を測定することによって決定される。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の組成物の安定性は、本明細書に記載されるように、糖、糖アルコール、および／または非イオン性界面活性剤とともに製剤化され、少なくとも1つのアミノ酸、塩、および／もしくは非イオン性界面活性剤なしで、ならびに／または異なる構成要素の組み合わせで製剤化された抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の組成物と比較される。いくつかの実施形態において、製剤は、糖および／または糖アルコールを含まない。

【0149】

本明細書で使用される、「貯蔵安定な」水性抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の組成物は、例えば、所与の貯蔵期間にわたって少なくとも10%溶液中のタンパク質の安定性を高めるように製剤化された抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分を含む溶液を指す。本開示の文脈において、抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分は、安定剤として少なくとも1つのアミノ酸、塩、または非イオン性界面活性剤を添加することによって「貯蔵安定」にすることができる。いくつかの実施形態において、任意の所与の製剤における抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の安定性は、例えば、一定期間にわたって、凝集体の形成、バルク結合活性の喪失、または分解産物の形成を監視することによって測定することができる。製剤の絶対安定性、および糖、糖アルコール、または非イオン性界面活性剤の安定効果は、安定化される特定の組成物に応じて異なる。一実施形態において、抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の組成物の安定性は、組成物の抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の結合活性を測定することによって決定される。例えば、ELISAまたは他の結合活性アッセイを使用することによる。一実施形態において、本明細書に記載されるように、糖、糖アルコール、および／または非イオン性界面活性剤とともに製剤化された抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の組成物の安定性は、少なくとも1つのアミノ酸、塩、および／もしくは非イオン性界面活性剤なしで、ならびに／または異なる構成要素の組み合わせで製剤化された抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の組成物と比較される。いくつかの実施形態において、製剤は、糖および／または糖アルコールを含まない。

【0150】

本明細書で使用される、「貯蔵寿命」は、製剤が所定の温度で所定のレベルの安定性を維持する期間を指す。特定の実施形態において、所定の温度は、凍結（例えば、 -80°C 、 -25°C 、 0°C ）、冷蔵（例えば、 $0^{\circ}\sim 10^{\circ}\text{C}$ ）、または室温（例えば、 $18^{\circ}\text{C}\sim 3$

2℃)の貯蔵を指す。

【0151】

本明細書で使用される、「安定時間」という用語は、製剤が安定であるとみなされる時間の長さを指す。例えば、製剤の安定時間は、製剤中のタンパク質凝集および／または分解のレベルがある特定の閾値（例えば、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%など）を下回ったままである時間の長さ、および／または製剤が貯蔵期間の開始時に製剤中に存在する活性（例えば、結合活性を含む）の量のある特定の閾値（例えば、100%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%など）を超える生物学的活性を維持する時間の長さを指し得る。

10

【0152】

本開示の文脈において、糖、糖アルコール、および／または非イオン性界面活性剤とともに製剤化された抗PVRI G抗体および／またはその抗原結合部分の貯蔵安定な水性組成物は、少なくとも1つのアミノ酸、塩、および／または非イオン性界面活性剤なしで製剤化された同じ抗PVRI G抗体および／またはその抗原結合部分の組成物よりも長い安定時間を有するであろう。いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体および／またはその抗原結合部分の貯蔵安定な水性組成物は、少なくとも1つのアミノ酸、塩、および／または非イオン性界面活性剤の不在下で製剤化された抗PVRI G抗体および／またはその抗原結合部分の組成物の安定時間よりも、例えば、少なくとも10%長い、あるいは少なくともアミノ酸、塩、および／または非イオン性界面活性剤の不在下で製剤化された抗PVRI G抗体および／またはその抗原結合部分の組成物の安定時間よりも少なくとも15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%長い、または少なくとも2倍長い、または少なくとも2.5倍、3.0倍、3.5倍、4.0倍、4.5倍、5.0倍、5.5倍、6.0倍、6.5倍、7.0倍、7.5倍、8.0倍、8.5倍、9.0倍、9.5倍、10倍、もしくはそれ以上長い安定時間を有するであろう。

20

【0153】

本明細書で使用される、「BDS」は「バルク原薬」を指す。

30

【0154】

A. 安定化された液体製剤

いくつかの実施形態において、本開示は、抗PVRI G抗体および／またはその抗原結合部分の安定化された水性製剤（例えば、図3に示されるものと同一のCDRを有するものを含む抗PVRI G抗体）を提供する。以下の実施形態は、一部、少なくとも1つのアミノ酸、塩、および／または非イオン性界面活性剤の包含が、少なくとも1つのアミノ酸、塩、および／または非イオン性界面活性剤を欠く組成物と比較して、液体抗PVRI G抗体および／またはその抗原結合部分の組成物を安定化させるという発見に基づいている。いくつかの実施形態において、製剤は、糖および／または糖アルコールを含まない。

【0155】

40

当業者によって認識されるように、本明細書で提供される実施形態により製剤化された抗PVRI G抗体および／またはその抗原結合部分は、明示的に開示される構成要素に加えて、溶液の構成要素またはpH修飾剤、例えば、酢酸塩、水酸化ナトリウム、もしくは水酸化カリウムから寄与されるナトリウムもしくはカリウム、または塩化カルシウムもしくは塩酸により寄与される塩化物の包含により寄与される対イオンを含み得る。本開示の文脈において、所与の製剤からなる、または本質的にそれからなる貯蔵安定な抗PVRI G抗体および／またはその抗原結合部分の組成物は、特定のpHで、製剤プロセスによって必要とされる1つ以上の対イオンをさらに含み得る。

【0156】

一実施形態において、本明細書で提供される貯蔵安定な抗PVRI G抗体および／また

50

は抗原結合部分は、一定期間、冷蔵温度（すなわち、 $2^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ ）で安定化される。例えば、一実施形態において、抗PVRIG抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤は、少なくとも4日間、冷蔵温度で貯蔵された場合、安定である。他の実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、28、またはそれ以上の日数の間、冷蔵温度で安定である。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、またはそれ以上の間安定である。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、少なくとも1ヶ月間安定である。いくつかの実施形態において、組成物は、少なく

10

【0157】

一実施形態において、本明細書で提供される抗PVRIG抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤は、一定期間、室温（すなわち、 $18^{\circ}\text{C}\sim 32^{\circ}\text{C}$ ）で安定化される。例えば、一実施形態において、抗PVRIG抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤は、少なくとも4日間、室温で貯蔵された場合、安定である。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、室温で、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、28、またはそれ以上の間安定である。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、またはそれ以上の間安定である。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、少なくとも1ヶ月間安定である。さらに他の実施形態において、組成物は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、またはそれ以上の間安定である。いくつかの実施形態において、室温は、 $20^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、 $21^{\circ}\text{C}\sim 29^{\circ}\text{C}$ 、 $22^{\circ}\text{C}\sim 28^{\circ}\text{C}$ 、 $23^{\circ}\text{C}\sim 27^{\circ}\text{C}$ 、 $24^{\circ}\text{C}\sim 26^{\circ}\text{C}$ 、または約 25°C を指す。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、 $20^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ の温度で貯蔵された場合、長期間安定である。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、約 25°C の温度で貯蔵された場合、長期間安定である。

20

30

【0158】

一実施形態において、本明細書で提供される貯蔵安定な抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分は、一定期間、高温（すなわち、 $32^{\circ}\text{C}\sim 42^{\circ}\text{C}$ ）で安定化される。例えば、一実施形態において、抗PVRIG抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤は、少なくとも4日間、高温で貯蔵された場合、安定である。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、高温で、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、28、またはそれ以上の間安定である。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、またはそれ以上の間安定である。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、少なくとも1ヶ月間安定である。さらに他の実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18

40

50

、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、またはそれ以上の間安定である。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、35℃～40℃の温度で貯蔵された場合、長期間安定である。

【0159】

一実施形態において、貯蔵された抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、組成物が貯蔵期間の開始時（例えば、時間＝0）に存在する抗体結合活性の少なくとも40％を維持する限り、貯蔵安定であるとみなされる。別の実施形態において、貯蔵された組成物は、組成物が貯蔵期間の開始時（例えば、時間＝0）に存在する抗体結合活性の少なくとも45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、またはそれ以上を維持する限り、安定であるとみなされる。一実施形態において、抗体結合活性は、当技術分野で既知の任意のアッセイを使用して測定される。

10

【0160】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物が、安定剤を含まない、または低量の安定剤を含む抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物と比較して、一定期間の貯蔵後に少なくとも10％多い抗体結合活性を含む場合、安定剤（例えば、少なくとも1つのアミノ酸、塩、および／または非イオン性界面活性剤）の添加によって安定化されたとみなされる。他の実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、組成物が、安定剤を含まない、または低量の安定剤を含む抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物と比較して、一定期間の貯蔵後に少なくとも15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、100％、またはそれより大きい割合多い抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の活性を含む場合、安定剤（例えば、少なくとも1つのアミノ酸、塩、および／または非イオン性界面活性剤）の添加によって安定化されたとみなされる。

20

【0161】

一実施形態において、貯蔵された抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、凝集状態で存在する抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の割合が50％以下のままである限り、安定であるとみなされる。いくつかの実施形態において、貯蔵された抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の組成物は、凝集状態で存在する抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の割合が45％、40％、35％、30％、25％、24％、23％、22％、21％、20％、19％、18％、17％、16％、15％、14％、13％、12％、11％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％、1％、またはそれ以下のままである限り、安定であるとみなされる。

30

【0162】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、組成物が、安定剤を含まない、または低量の安定剤を含む抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物と比較して、一定期間の貯蔵後に少なくとも10％少ない凝集状態で存在する抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分を含む場合、安定剤（抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物、少なくとも1つのアミノ酸、塩、および／または非イオン性界面活性剤）の添加によって安定化されたとみなされる。他の実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、組成物が、安定剤を含まない、または低量の安定剤を含む抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物と比較して、一定期間の貯蔵後に少なくとも15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、100％、またはそれより大きい割合少ない凝集状態で

40

50

存在する抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分を含む場合、安定剤（例えば、少なくとも1つのアミノ酸、塩、および／または非イオン性界面活性剤）の添加によって安定化されたとみなされる。

【0163】

いくつかの実施形態において、貯蔵された抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物組成物は、組成物が機械的ストレスに曝された後、開始結合活性（例えば、時間＝0で）の少なくとも40%を維持する限り安定であるとみなされる。別の実施形態において、貯蔵された組成物は、組成物が機械的ストレスに曝された後、開始結合活性（例えば、時間＝0で）の45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、またはそれ以上を維持する限り、安定であるとみなされる。いくつかの実施形態において、機械的ストレスは攪拌（例えば、振盪）である。

10

【0164】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物が、安定剤を含まない、または低量の安定剤を含む抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物と比較して、機械的ストレスに曝された後に少なくとも10%多い結合活性を含む場合、安定剤（例えば、少なくとも1つのアミノ酸、塩、または非イオン性界面活性剤）の添加によって安定化されたとみなされる。他の実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、組成物が、安定剤を含まない、または低量の安定剤を含む抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物と比較して、機械的ストレスに曝された後に少なくとも15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、またはそれより大きい割合多いフリン活性を含む場合、安定剤（例えば、糖、糖アルコール、または非イオン性界面活性剤）の添加によって安定化されたとみなされる。特定の実施形態において、機械的ストレスは攪拌（例えば、振盪）である。

20

【0165】

いくつかの実施形態において、貯蔵された抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、機械的ストレスに曝された後に凝集状態で存在する抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の割合が50%以下のままである限り、安定であるとみなされる。他の実施形態において、貯蔵された抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、機械的ストレスに曝された後に凝集状態で存在する抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の割合が45%、40%、35%、30%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、またはそれより小さいままである限り、安定であるとみなされる。いくつかの実施形態において、機械的ストレスは攪拌（例えば、振盪）である。

30

【0166】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、組成物が、安定剤を含まない、または低量の安定剤を含む抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物と比較して、機械的ストレスに曝された後に少なくとも10%少ない凝集状態で存在する抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分を含む場合、安定剤（例えば、少なくとも1つのアミノ酸、塩、または非イオン性界面活性剤）の添加によって安定化されたとみなされる。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物は、組成物が、安定剤を含まない、または低量の安定剤を含む抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分の組成物と比較して、機械的ストレスに曝された後に少なくとも15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、またはそれより大きい割合少ない凝集状態で存在する抗PVRIG抗体および／または抗原結合部分を含む場合、安定剤（例えば、少なくとも1つのアミノ酸、塩、または非イオン性界面活性剤）の添加によって安定化されたとみなされる。特定の実施

40

50

形態において、機械的ストレスは攪拌（例えば、振盪）である。

【0167】

いくつかの実施形態において、本発明の非常に安定化された製剤は、少なくとも6ヶ月の貯蔵寿命を有する。理解されるように、この貯蔵寿命は、液体または凍結乾燥形態での、凍結温度（すなわち、 -80°C 、 -25°C 、 0°C ）、冷蔵（ $0^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ ）、または室温（ $20^{\circ}\text{C}\sim 32^{\circ}\text{C}$ ）においてであり得る。さらなる態様において、本発明の非常に安定化された製剤は、少なくとも12、18、24、30、36、42、48、54、または60ヶ月の貯蔵寿命を有する。

【0168】

いくつかの実施形態において、貯蔵寿命は、上記の温度のいずれかで上記の期間のいずれかの間貯蔵された後に残存する活性率によって決定される。いくつかの実施形態において、貯蔵寿命は、製剤が、上記の温度のいずれかで上記の時間量のいずれかにわたって貯蔵する前の活性と比較して、本明細書に記載のまたは当技術分野で既知のアッセイのいずれかによって測定した場合、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、100%のフリン活性を保持することを意味する。

【0169】

いくつかの実施形態において、本発明は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、当該抗PVRI G抗体が、図3に示されているものと同一のCDRを有する抗体を含む、抗PVRI G抗体と、

(b) 25 mMのヒスチジンと、

(c) 60 mMのNaClと、

(d) 100 mMのL-アルギニンと、

(e) 0.01 w/v %のポリソルベート80と、を含む、抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤を提供することであり、

組成物は、5.5～7.0のpHを有する。

【0170】

いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、 $10\text{ mg/mL}\sim 40\text{ mg/mL}$ 、 $15\text{ mg/mL}\sim 40\text{ mg/mL}$ 、 $15\text{ mg/mL}\sim 30\text{ mg/mL}$ 、 $10\text{ mg/mL}\sim 25\text{ mg/mL}$ 、または $15\text{ mg/mL}\sim 25\text{ mg/mL}$ の濃度にある。いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、 $10\text{ mg/mL}\sim 40\text{ mg/mL}$ の濃度にある。いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、 $15\text{ mg/mL}\sim 40\text{ mg/mL}$ の濃度にある。いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、 $15\text{ mg/mL}\sim 30\text{ mg/mL}$ の濃度にある。いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、 $10\text{ mg/mL}\sim 25\text{ mg/mL}$ の濃度にある。いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、 $15\text{ mg/mL}\sim 25\text{ mg/mL}$ の濃度にある。いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、 $10\text{ mg/mL}\sim 25\text{ mg/mL}$ の濃度にある。いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、 $15\text{ mg/mL}\sim 25\text{ mg/mL}$ の濃度にある。いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、 $20\text{ mg/mL}\sim 25\text{ mg/mL}$ の濃度にある。いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、約 20 mg/mL の濃度にある。

【0171】

いくつかの実施形態において、本発明は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、図3に示されているものと同一のCDRを有する抗体を含む、抗PVRI G抗体と、

(b) 10 mM～100 mMのヒスチジンと、

(c) 30 mM～100 mMのNaClと、

(d) 20 mM～150 mMのL-アルギニンと、

(e) 0.005%～0.1 w/v %のポリソルベート80と、を含む、抗PVRI G

抗体の安定な液体医薬製剤を提供し、

組成物は、5.5～7.0のpHを有する。

【0172】

B. アミノ酸

いくつかの実施形態において、本発明は、少なくとも1つのアミノ酸を含む抗PVRI G抗体またはその抗原結合断片（例えば、図3に示されるものと同一のCDRを有するものを含む抗PVRI G抗体）の安定な液体医薬製剤を提供する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのアミノ酸は、ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのアミノ酸は、アルギニンである。いくつかの実施形態において、本発明は、少なくとも2つのアミノ酸を含む抗PVRI G抗体またはその抗原結合断片の安定な液体医薬製剤を提供する。いくつかの実施形態において、少なくとも2つのアミノ酸は、ヒスチジンおよびアルギニンである。

10

【0173】

いくつかの実施形態において、医薬製剤は、10mM～80mMのヒスチジン、15mM～70mMのヒスチジン、20mM～60mMのヒスチジン、20mM～50mMのヒスチジン、または20mM～30mMのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、10mM～80mMのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、15mM～70mMのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、20mM～60mMのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、20mM～50mMのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、20mM～30mMのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、約25mMのヒスチジンを含む。

20

【0174】

いくつかの実施形態において、医薬製剤は、10mM～80mMのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、15mM～70mMのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、20mM～60mMのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、20mM～50mMのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、20mM～30mMのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、約25mMのヒスチジンを含む。

【0175】

いくつかの実施形態において、医薬製剤は、20mM～140mMのL-アルギニン、30mM～140mMのL-アルギニン、40mM～130mMのL-アルギニン、50mM～120mMのL-アルギニン、60mM～110mMのL-アルギニン、70mM～110mMのL-アルギニン、80mM～110mMのL-アルギニン、または90mM～110mMのL-アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、20mM～140mMのL-アルギニン、30mM～140mMのL-アルギニン、40mM～130mMのL-アルギニン、50mM～120mMのL-アルギニン、60mM～110mMのL-アルギニン、70mM～110mMのL-アルギニン、80mM～110mMのL-アルギニン、または90mM～110mMのL-アルギニンを含む。

30

【0176】

いくつかの実施形態において、医薬製剤は、20mM～140mMのL-アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、30mM～140mMのL-アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、40mM～130mMのL-アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、50mM～120mMのL-アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、60mM～110mMのL-アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、70mM～110mMのL-アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、80mM～110mMのL-アルギニンを含む。

40

いくつかの実施形態において、医薬製剤は、90mM～110mMのL-アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、約100mMのL-アルギニンを含む。

50

【0177】

C. 糖および／または糖アルコール

いくつかの実施形態において、本発明は、糖および／または糖アルコールを含まない抗 P V R I G 抗体またはその抗原結合断片（例えば、図 3 に示されるものと同じの C D R を有するものを含む抗 P V R I G 抗体）の安定な液体医薬製剤を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、糖を含まない抗 P V R I G 抗体またはその抗原結合断片（例えば、図 3 に示されるものと同じの C D R を有するものを含む抗 P V R I G 抗体）の安定な液体医薬製剤を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、糖アルコールを含まない抗 P V R I G 抗体またはその抗原結合断片（例えば、図 3 に示されるものと同じの C D R を有するものを含む抗 P V R I G 抗体）の安定な液体医薬製剤を提供する。

10

【0178】

いくつかの実施形態において、本発明は、糖および／または糖アルコールを含む抗 P V R I G 抗体またはその抗原結合断片の安定な液体医薬製剤を提供する。いくつかの実施形態において、糖は、トレハロースまたはスクロースである。いくつかの実施形態において、糖は、トレハロースである。いくつかの実施形態において、糖は、スクロースである。いくつかの実施形態において、糖は、トレハロースまたはスクロースのうち的一方のみであり、両方ではない。

【0179】

いくつかの実施形態において、糖は、約 0.5%～10%、1%～9.5%、1.5%～9%、2.0%～8.5%、2.5%～8%、3.0%～7.5%、3.5%～7%、4.0%～6.5%、4.5%～6%、および／または 4.5%～5.5% の量にある。いくつかの実施形態において、糖は、約 0.5%～10% の量にある。いくつかの実施形態において、糖は、約 1%～9.5% の量にある。いくつかの実施形態において、糖は、約 1.5%～9% の量にある。いくつかの実施形態において、糖は、約 2.0%～8.5% の量にある。いくつかの実施形態において、糖は、約 2.5%～8% の量にある。いくつかの実施形態において、糖は、約 3.0%～7.5% の量にある。いくつかの実施形態において、糖は、約 3.5%～7% の量にある。いくつかの実施形態において、糖は、約 4.0%～6.5% の量にある。いくつかの実施形態において、糖は、約 4.5%～6% の量にある。いくつかの実施形態において、糖は、約 4.5%～5.5% の量にある。いくつかの実施形態において、糖は、約 5% の量である。

20

30

【0180】

D. 非イオン性界面活性剤

いくつかの実施形態において、本発明は、非イオン性界面活性剤を含む抗 P V R I G 抗体またはその抗原結合断片（例えば、図 3 に示されるものと同じの C D R を有するものを含む抗 P V R I G 抗体）の安定な液体医薬製剤を提供する。いくつかの実施形態において、抗 P V R I G 抗体または抗原結合断片の貯蔵安定な組成物は、非イオン性水溶性モノグリセリド、非イオン性水溶性ジグリセリド、非イオン性水溶性トリグリセリド、ポリエチレングリコールの非イオン性水溶性モノ脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールの非イオン性水溶性ジ脂肪酸エステル、非イオン性水溶性ソルビタン脂肪酸エステル、非イオン性ポリグリコール化グリセリド、非イオン性水溶性トリブロックコポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される非イオン性界面活性剤を含む。いくつかの実施形態において、非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート 80（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレート）である。

40

【0181】

いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、0.006%～0.1w/v% のポリソルベート 80、0.007%～0.09w/v% のポリソルベート 80、0.008%～0.08w/v% のポリソルベート 80、0.009%～0.09w/v% のポリソルベート 80、0.01%～0.08w/v% のポリソルベート 80、0.01%～0.07w/v% のポリソルベート 80、0.01%～0.07w/v% のポリソルベート 80、または 0.01%～0.06w/v% のポリソルベート 80、または 0.009

50

%～0.05%w/vのポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、0.006%～0.1w/v%のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、0.007%～0.09w/v%のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、0.008%～0.08w/v%のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、0.009%～0.09w/v%のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、0.01%～0.08w/v%のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、0.01%～0.07w/v%のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、0.01%～0.07w/v%のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、0.01%～0.06w/v%のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、0.009%～0.05w/v%のポリソルベート80を含む。いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、約0.01%のポリソルベート80を含む。

10

【0182】

E. 薬学的に許容される塩

いくつかの実施形態において、本発明は、塩、例えば、薬学的に許容される塩を含む抗PVRIG抗体またはその抗原結合断片（例えば、図3に示されるものと同一のCDRを有するものを含む抗PVRIG抗体）の安定な液体医薬製剤を提供する。

20

【0183】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される抗PVRIG抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤は、貯蔵中に抗PVRIG抗体またはその抗原結合断片によって許容される濃度で薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、塩化物塩である。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、一価の塩化物塩である。より特定の実施形態において、薬学的に許容される塩は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、またはそれらの組み合わせである。

【0184】

いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、30mM～100mMのNaCl、30mM～90mMのNaCl、40mM～80mMのNaCl、30mM～70mMのヒスチジン、または45mM～70mMのNaClを含む。

30

【0185】

いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、30mM～100mMのNaClを含む。いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、30mM～90mMのNaClを含む。いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、40mM～80mMのNaClを含む。いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、30mM～70mMのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、安定な液体医薬製剤は、または45mM～70mMのNaClを含む。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、約60mMのNaClを含む。

【0186】

F. 緩衝剤

40

いくつかの実施形態において、本発明は、生理学的に許容されるpHで緩衝される抗PVRIG抗体またはその抗原結合断片（例えば、図3に示されるものと同一のCDRを有するものを含む抗PVRIG抗体）の安定な液体医薬製剤を提供する。いくつかの実施形態において、生理学的に許容されるpHは、約6.0～約7.0である。

【0187】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体またはその抗原結合断片の安定な液体医薬製剤は、6～7.0のpHを有する。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体またはその抗原結合断片の安定な液体医薬製剤は、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、または7.0のpHを有する。いくつかの実施形態において、pHは、6.1～6.9である。いくつかの実施形態において、p

50

Hは、6.2～6.9である。いくつかの実施形態において、pHは、6.3～6.8である。いくつかの実施形態において、pHは、6.3～6.7である。いくつかの実施形態において、pHは、6.4～6.8である。いくつかの実施形態において、pHは、6.5～6.8である。いくつかの実施形態において、pHは、6.6～6.8である。いくつかの実施形態において、pHは、6.3、6.4、6.5、6.6、または6.7である。いくつかの実施形態において、pHは、6.5+/-0.2である。

【0188】

G. 水性組成物を希釈するための方法

【いくつかの実施形態において、方法は、希釈緩衝液を添加して、抗PVRI G抗体またはその抗原結合断片（例えば、図3に示されるものと同一のCDRを有するものを含む抗PVRI G抗体）を含む希釈された安定な液体医薬製剤を形成することを含む。いくつかの実施形態において、希釈緩衝液は、1：1（希釈緩衝液：製剤）～1000：1（希釈緩衝液：製剤）の比率で添加される。別の実施形態において、希釈緩衝液は、1：1（希釈緩衝液：製剤）～500：1（希釈緩衝液：製剤）の比率で添加される。別の実施形態において、希釈緩衝液は、1：1（希釈緩衝液：製剤）～250：1（希釈緩衝液：製剤）の比率で添加される。別の実施形態において、希釈緩衝液は、1：1（希釈緩衝液：製剤）～200：1（希釈緩衝液：製剤）の比率で添加される。別の実施形態において、希釈緩衝液は、1：1（希釈緩衝液：製剤）～100：1（希釈緩衝液：製剤）の比率で添加される。別の実施形態において、希釈緩衝液は、1：1（希釈緩衝液：製剤）～50：1（希釈緩衝液：製剤）の比率で添加される。

【0189】

いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤は、1倍～1000倍、1倍～500倍、1倍～250倍、1倍～200倍、1倍～100倍、1倍～50倍、1倍～10倍、10倍～1000倍、10倍～500倍、10倍～250倍、10倍～200倍、10倍～100倍、10倍～50倍、50倍～1000倍、50倍～500倍、50倍～250倍、50倍～200倍、50倍～100倍、100倍～1000倍、100倍～500倍、100倍～250倍、100倍～200倍、200倍～1,000倍、200倍～500倍、または200倍～250倍希釈される。

【0190】

H. 安定性アッセイ

本明細書で論じられるように、抗PVRI G抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤（例えば、図3に示されるものと同一のCDRを有するものを含む抗PVRI G抗体）は、対照製剤と比較して改善された安定性を示す。一実施形態において、改善された安定性は、様々な安定性アッセイにおける対照製剤と比較して、より高い割合の結合活性の保持および／または結合活性の低下なしを含む。かかるアッセイを使用して、製剤が非常に安定化された製剤であるかどうかを決定することができる。いくつかの実施形態において、非常に安定化された製剤は、本明細書で論じられるかまたは当技術分野で既知の安定性アッセイのいずれかによって評価した場合、対照製剤よりも少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれより大きい活性を有する。

【0191】

いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体またはその抗原結合断片を含む液体医薬製剤は、高温での貯蔵、攪拌、凍結／解凍サイクル、またはそれらのいくつかの組み合わせなどのストレス要因条件下で試験される。かかるストレス要因後、これらの条件下での安定性を決定するために、本明細書に記載される、または当技術分野で既知の方法のいずれかを使用して製剤をアッセイする。

【0192】

A280および外観分析

いくつかの実施形態において、S o l o V P EアッセイによるA 2 8 0を用いて、抗P V R I G抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤の外観を調べることができる。

【0193】

いくつかの実施形態において、S o l o V P Eアッセイを用いて、抗P V R I G抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤の濃度を調べることができる。

【0194】

A 2 8 0：芳香族側鎖を含むアミノ酸は、2 8 0 n mの波長で強い紫外線吸収を示す。所与のタンパク質の吸光係数が確立されると、溶液中のタンパク質の濃度をその吸光度から計算することができる。この方法は、希釈せずにS o l o V P E機器を使用して、2 8 0 n mでの吸光度を測定することにより、タンパク質濃度を決定するように設計されている (<https://www.ctechnologiesinc.com/products/solovpe>)。

10

【0195】

外観：試料の外観の決定は、制御された光源内に試料を保持し、材料の外観を観察することにより評価される。溶液を静かに攪拌し、白黒の背景で見たときに外観が変化するかどうかを決定する。「透明」、「濁り」、または「やや濁り」などの形容詞を使用して、透明度を評価する。材料の色については具体的に述べる。材料が無色の場合は、結果としてそのことを述べる（すなわち、透明で無色の溶液）。試料の物理的状態を明確に述べる（すなわち、液体または凍結液体）

20

【0196】

結合アッセイ分析

いくつかの実施形態において、結合アッセイを行い、抗P V R I G抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤の活性を調べることができる。

【0197】

L a b C h i p分析

いくつかの実施形態において、L a b C h i p分析を用いて、例えば、抗P V R I G抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤のI g G純度ならびにH C + L Cの割合を含む純度を調べる。いくつかの実施形態において、抗P V R I G抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤は、9 4 %を超える、9 5 %を超える、9 6 %を超える、9 7 %を超える、または9 8 %を超えるI g G純度の割合を示す。いくつかの実施形態において、抗P V R I G抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤は、約9 5 %～9 8 %のI g G純度の割合を示す。いくつかの実施形態において、抗P V R I G抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤は、約9 6 %～9 7 %のI g G純度の割合を示す。いくつかの実施形態において、抗P V R I G抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤は、約9 6 %～1 0 0 %のH C + L Cの割合を示す。いくつかの実施形態において、抗P V R I G抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤は、約9 7 %～1 0 0 %のH C + L Cの割合を示す。いくつかの実施形態において、抗P V R I G抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤は、約9 8 %～1 0 0 %のH C + L Cの割合を示す。

30

40

【0198】

c I E F分析

いくつかの実施形態において、キャピラリー等電点電気泳動（c I E F）を用いて、抗P V R I G抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤を、例えば、マイナー酸性種を含む追加の種の存在について分析する。

【0199】

M F I分析

抗体は、熱、凍結／解凍サイクル、および攪拌などのストレス条件に応じて、目に見えない粒子を形成する可能性がある。いくつかの実施形態において、マイクロ流体撮像（M F I）分析を用いて、ストレス条件に応じた粒子の形成について、抗P V R I G抗体また

50

はその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤を分析することができる。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体またはその抗原結合断片の安定な液体医薬製剤は、これらのストレス条件に対して抗PVRIG抗体またはその抗原結合断片を安定化し、粒子の形成を防ぐことができる製剤を提供する。MFIを使用して、ストレス条件下の異なる製剤において異なるサイズ範囲（ $<2\mu\text{m}$ 、 $<5\mu\text{m}$ 、 $<10\mu\text{m}$ 、および $<25\mu\text{m}$ ）の粒子数を評価することができる。典型的には、MFIデータを評価して、すべての時点、条件、および製剤にわたるすべての粒子サイズに対する最小量の粒子/mLの生成に基づいて適切な製剤を選択することができる。

【0200】

SEC分析

いくつかの実施形態において、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）を用いて、抗PVRIG抗体またはその抗原結合断片を含む安定な液体医薬製剤を分析することができる。SECデータは、すべての時点および条件全体を通してHMWを示した。しかしながら、それは約1%で安定したままであった。LMWは、加速条件および2~8℃で8週間の時点で存在した。40℃以下の条件では、LMWは、1週目から2週目に約1%~3%に増加した。

【0201】

I. 選択された製剤の実施形態

いくつかの実施形態において、本発明は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖（配列番号4）からのv h CDR1、v h CDR2、およびv h CDR3を含む重鎖可変ドメインと、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖（配列番号9）からのv l CDR1、v l CDR2、およびv l CDR3を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗PVRIG抗体と、

(b) 10mM~100mMのヒスチジンと、

(c) 30mM~100mMのNaClと、

(d) 20mM~150mMのL-アルギニンと、

(e) 0.005%~0.1w/v%のポリソルベート80と、を含む、抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を提供し、

組成物は、5.5~7.0のpHを有する。

【0202】

いくつかの実施形態において、本発明は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖（配列番号4）からのv h CDR1、v h CDR2、およびv h CDR3を含む重鎖可変ドメインと、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖（配列番号9）からのv l CDR1、v l CDR2、およびv l CDR3を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗PVRIG抗体と、

(a) 抗PVRIG抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含む、抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を提供し、

組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

【0203】

いくつかの実施形態において、本発明は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、

i) 重鎖可変ドメインが、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖（配

10

20

30

40

50

列番号 4) からであり、

i i) 軽鎖可変ドメインが、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号 9) からである、抗 PVRI G 抗体と、

(b) 10 mM ~ 100 mM のヒスチジンと、

(c) 30 mM ~ 100 mM の NaCl と、

(d) 20 mM ~ 150 mM の L-アルギニンと、

(e) 0.005% ~ 0.1 w/v % のポリソルベート 80 と、を含む、安定な液体医薬製剤を提供し、

組成物は、5.5 ~ 7.0 の pH を有する。

【0204】

いくつかの実施形態において、本発明は、

(a) 抗 PVRI G 抗体であって、

i) 重鎖可変ドメインが、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖 (配列番号 4) からであり、

ii) 軽鎖可変ドメインが、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号 9) からである、抗 PVRI G 抗体と、

(b) 約 25 mM のヒスチジンと、

(c) 約 60 mM の NaCl と、

(d) 約 100 mM の L-アルギニンと、

(e) 約 0.01 w/v % のポリソルベート 80 と、を含む、安定な液体医薬製剤を提供し、

組成物は、6.5 + / - 0.2 の pH を有する。

【0205】

いくつかの実施形態において、本発明は、

(a) 抗 PVRI G 抗体であって、

i) 重鎖であって、

a) VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3 であって、VH が CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からであり (配列番号 4)、CH1-ヒンジ-CH2-CH3 領域が IgG4 からである、VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3 を含む、重鎖と、

ii) 軽鎖であって、

a) VL-CL であって、VL が CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からであり (配列番号 9)、CL 領域がヒトカップ 2 軽鎖からである、VL-CL を含む、軽鎖と、を含む、抗 PVRI G 抗体と、

(b) 10 mM ~ 100 mM のヒスチジンと、

(c) 30 mM ~ 100 mM の NaCl と、

(d) 20 mM ~ 150 mM の L-アルギニンと、

(e) 0.005% ~ 0.1 w/v % のポリソルベート 80 と、を含む、安定な液体医薬製剤を提供し、

組成物は、5.5 ~ 7.0 の pH を有する。

【0206】

いくつかの実施形態において、本発明は、

(a) 抗 PVRI G 抗体であって、

i) 重鎖であって、

a) VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3 であって、VH が CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からであり (配列番号 4)、CH1-ヒンジ-CH2-CH3 領域が IgG4 からである、VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3 を含む、重鎖と、

ii) 軽鎖であって、

a) VL-CL であって、VL が CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からであり (配列番号 9)、CL 領域がヒトカップ 2 軽鎖からである、VL-CL を含む、軽鎖と、を含む、抗 PVRI G 抗体と、

10

20

30

40

50

(b) 約 25 mM のヒスチジンと、

(c) 約 60 mM の NaCl と、

(d) 約 100 mM の L-アルギニンと、

(e) 約 0.01 w/v % のポリソルベート 80 と、を含む、安定な液体医薬製剤を提供し、

組成物は、 6.5 ± 0.2 の pH を有する。

【0207】

いくつかの実施形態において、本発明は、

(a) 抗 PVRI G 抗体であって、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からの重鎖を含む重鎖 (配列番号 8) と、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からの軽鎖を含む軽鎖 (配列番号 13) と、を含む、抗 PVRI G 抗体と、

(b) 10 mM ~ 100 mM のヒスチジンと、

(c) 30 mM ~ 100 mM の NaCl と、

(d) 20 mM ~ 150 mM の L-アルギニンと、

(e) 0.005 % ~ 0.1 w/v % のポリソルベート 80 と、を含む、安定な液体医薬製剤を提供し、

組成物は、5.5 ~ 7.0 の pH を有する。

【0208】

いくつかの実施形態において、本発明は、

(a) 抗 PVRI G 抗体であって、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からの重鎖を含む重鎖 (配列番号 8) と、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からの軽鎖を含む軽鎖 (配列番号 13) と、を含む、抗 PVRI G 抗体と、

(b) 約 25 mM のヒスチジンと、

(c) 約 60 mM の NaCl と、

(d) 約 100 mM の L-アルギニンと、

(e) 約 0.01 w/v % のポリソルベート 80 と、を含む、安定な液体医薬製剤を提供し、

組成物は、 6.5 ± 0.2 の pH を有する。

【0209】

VI. 抗 PVRI G 抗体の製剤の投与

好ましくは滅菌水溶液の形態での、本発明の抗 PVRI G 抗体 (例えば、図 3 に示されるものと同一の CDR を有するものを含む抗 PVRI G 抗体) を含む医薬組成物の投与は、様々な方法で行うことができる。当技術分野で知られるように、タンパク質治療薬はしばしば IV 注入によって送達される。本発明の抗体も、かかる方法を使用して送達される。例えば、投与は、注入ビヒクルとして 0.9 % の塩化ナトリウムを用いた静脈内注入によってもよい。かかる技法は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed., 1980 に開示されている。

【0210】

投薬量および投薬頻度は、いくつかの実施形態において、治療的または予防的に有効であるように選択される。当該技術分野で即知であるように、タンパク質分解、全身対局所送達、および新たなプロテアーゼ合成の速度、ならびに年齢、体重、全般的な健康、性別、食生活、投与時間、薬物相互作用、および状態の重症度に対する調整が必要であり得、これは、当業者によって慣習的な実験を用いて確認可能であろう。患者を治療するために、治療有効量の本発明の Fc バリエーションが投与され得る。本明細書における「治療有効量」は、それを投与した目的である効果を生む用量を意味する。

10

20

30

40

50

VII. 投薬量

50

原結合部分の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の製剤は、9mg/kgの抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の製剤は、10mg/kgの抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の製剤は、20mg/kgの抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の投与量で投与される。

【0212】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の製剤は、約0.01mg/kg～約20mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の製剤は、約0.01mg/kg～約10mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の製剤は、約20mg/kgの投与量で投与される。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の製剤は、4週間ごとに約20mg/kgの投与量で投与される。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体および／またはその抗原結合部分の製剤は、4週間ごとに約20mg/kgの投与量でIV投与される。いくつかの実施形態において、製剤は、約0.1mg/kg～約10mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、製剤は、約1mg/kg～約10mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、製剤は、約2mg/kg～約10mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、製剤は、約3mg/kg～約10mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、製剤は、約4mg/kg～約10mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、製剤は、約5mg/kg～約10mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、製剤は、約5mg/kg～約10mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、製剤は、約7mg/kg～約10mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、製剤は、約8mg/kg～約10mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、製剤は、約9mg/kg～約10mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、製剤は、約20mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、製剤は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの抗PVRIG抗体の投与量で投与される。

【0213】

A. 製剤の実施形態による選択された投薬

いくつかの実施形態において、本発明は、抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤の投与を提供し、抗PVRIG抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRIG抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖 (配列番号4) からのvhCDR1、vhCDR2、およびvhCDR3を含む重鎖可変ドメインと、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号9) からのvlCDR1、vlCDR2、およびvlCDR3を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗PVRIG抗体と、

(b) 10mM～100mMのヒスチジンと、

(c) 30mM～100mMのNaClと、

(d) 20mM～150mMのL-アルギニンと、

10

20

30

40

50

(e) 0.005%~0.1w/v%のポリソルベート80と、を含み、
組成物は、5.5~7.0のpHを有する。

【0214】

いくつかの実施形態において、本発明は、抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤の投与を提供し、抗PVRI G抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRI G抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、

i) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) の重鎖 (配列番号4) からのvhCDR1、vhCDR2、およびvhCDR3を含む重鎖可変ドメインと、

ii) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号9) からのvlCDR1、vlCDR2、およびvlCDR3を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗PVRI G抗体と、

(a) 抗PVRI G抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、
組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

【0215】

いくつかの実施形態において、本発明は、抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤の投与を提供し、抗PVRI G抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRI G抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、

i) 重鎖可変ドメインが、CHA. 7.518.1.H4 (S241P) の重鎖 (配列番号4) からであり、

ii) 軽鎖可変ドメインが、CHA. 7.518.1.H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号9) からである、抗PVRI G抗体と、

(b) 10mM~100mMのヒスチジンと、

(c) 30mM~100mMのNaClと、

(d) 20mM~150mMのL-アルギニンと、

(e) 0.005%~0.1w/v%のポリソルベート80と、を含み、
組成物は、5.5~7.0のpHを有する。

【0216】

いくつかの実施形態において、本発明は、抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤の投与を提供し、抗PVRI G抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRI G抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、

i) 重鎖可変ドメインが、CHA. 7.518.1.H4 (S241P) の重鎖 (配列番号4) からであり、

ii) 軽鎖可変ドメインが、CHA. 7.518.1.H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号9) からである、抗PVRI G抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、
組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

【0217】

いくつかの実施形態において、本発明は、抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤の投与を提供し、抗PVRIG抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRIG抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、

i) 重鎖であって、

a) VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3であって、VHがCHA.7.518.1.H4(S241P)からであり(配列番号4)、CH1-ヒンジ-CH2-CH3領域がIgG4からである、VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3を含む、重鎖と、

ii) 軽鎖であって、

a) VL-CLであって、VLがCHA.7.518.1.H4(S241P)からであり(配列番号9)、CL領域がヒトカップ2軽鎖からである、VL-CLを含む、軽鎖と、を含む、抗PVRIG抗体と、

(b) 10mM~100mMのヒスチジンと、

(c) 30mM~100mMのNaClと、

(d) 20mM~150mMのL-アルギニンと、

(e) 0.005%~0.1w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、5.5~7.0のpHを有する。

10

【0218】

いくつかの実施形態において、本発明は、抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤の投与を提供し、抗PVRIG抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRIG抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、

i) 重鎖であって、

a) VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3であって、VHがCHA.7.518.1.H4(S241P)からであり(配列番号4)、CH1-ヒンジ-CH2-CH3領域がIgG4からである、VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3を含む、重鎖と、

ii) 軽鎖であって、

a) VL-CLであって、VLがCHA.7.518.1.H4(S241P)からであり(配列番号9)、CL領域がヒトカップ2軽鎖からである、VL-CLを含む、軽鎖と、を含む、抗PVRIG抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

20

30

【0219】

いくつかの実施形態において、本発明は、抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤の投与を提供し、抗PVRIG抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRIG抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、

i) CHA.7.518.1.H4(S241P)からの重鎖を含む重鎖(配列番号8)と、

ii) CHA.7.518.1.H4(S241P)からの軽鎖を含む軽鎖(配列番号13)と、を含む、抗PVRIG抗体と、

(b) 10mM~100mMのヒスチジンと、

(c) 30mM~100mMのNaClと、

(d) 20mM~150mMのL-アルギニンと、

40

50

(e) 0.005%~0.1w/v%のポリソルベート80と、を含み、
組成物は、5.5~7.0のpHを有する。

【0220】

いくつかの実施形態において、本発明は、抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤の投与を提供し、抗PVRIG抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRIG抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、

i) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) からの重鎖を含む重鎖（配列番号8）と、

ii) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) からの軽鎖を含む軽鎖（配列番号13）と、を含む、抗PVRIG抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、
組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

【0221】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、製剤は抗PD-1抗体とともに投与される。

【0222】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブおよびニボルマブからなる群から選択される抗体である。

【0223】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ニボルマブである。安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ニボルマブであり、約360mgまたは480mgの投与量で投与される。安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ニボルマブであり、約360mgの投与量で投与される。安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ニボルマブであり、約480mgの投与量で投与される。

【0224】

安定な液体医薬製剤のいくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブである。

【0225】

VIII. 抗PVRIG抗体製剤の使用法

A. 治療的使用

抗PVRIG抗体（例えば、図3に示されるものと同一のCDRを有するものを含む抗PVRIG抗体）は、一般にPVRIGに関連する状態を有するヒト対象などの患者の治療に使用される。本明細書で使用される、「治療」という用語は、本例ではがんの治療に関する療法的治療および予防または防止手段の両方を指すが、以下でも記載するように、抗体および医薬組成物の使用は、感染性疾患、敗血症、および／もしくは自己免疫状態の治療法、ならびに／または遺伝子療法に続く望ましくない免疫活性化の阻害も提供する。治療を必要としているものには、既にがんを有するもの、およびがんが予防されるべきものが含まれる。よって、本明細書における治療される哺乳動物は、がんを有すると診断されていてもよい、またはがんにかかりやすいかもしくはがんに感受性であってもよい。本明細書で使用される、「治療すること」という用語は、有害な影響を予防すること、その発症を遅延させること、治療すること、逆転すること、減弱させること、軽減すること、最低限に抑えること、抑制すること、停止させること、または上記のがん性疾患、障害、もしくは状態の認識可能な症状を安定化することを指す。これは、上記のようながんを管理することを含む。「管理する」は、疾患の重症度を低減すること、疾患の発作の頻度

10

20

30

40

50

を低減すること、かかる発作の期間を低減すること、かかる発作の重症度を低減すること、がん細胞成長または増殖を遅延させる／低減すること、少なくとも1つの症状の進行を遅延させること、少なくとも1つの測定可能な身体的パラメータの緩和などを意味する。例えば、免疫刺激性抗PVRIG免疫分子は、標的細胞、例えば、がん、感染または病原細胞に対するT細胞またはNKまたはサイトカイン免疫を促進し、それにより、疾患状態に関与する細胞を枯渇させることによってがんまたは感染性疾患を治療するはずである。逆に、免疫抑制性抗PVRIG免疫分子は、自己免疫、炎症、またはアレルギー状態などの一部の免疫疾患の疾患病理に関与するT細胞もしくはNK活性および／またはまたは炎症性サイトカインの分泌を低減し、それにより、かかる状態と関連し得る疾患病理および組織破壊（例えば、リウマチ性関節炎状態と関連する関節破壊）を治療または緩和するはずである。

10

【0226】

本発明のPVRIG抗体は、治療有効投与量で提供される。本発明の少なくともいくつかの実施形態による「治療有効投与量」の抗PVRIG免疫分子は、好ましくは、疾患症状の重症度の減少、無疾患症状期間の頻度および期間の増加、生存期間の増加、疾患寛解、または疾患の苦痛に起因する機能障害もしくは身体障害の防止もしくは低減をもたらす。例えば、PVRIG陽性腫瘍の治療について、「治療有効投与量」は、好ましくは、治療されていない対象と比較して、少なくとも約20%、より好ましくは少なくとも約40%、さらにより好ましくは少なくとも約60%、なおより好ましくは少なくとも約80%、細胞成長または腫瘍成長を抑制する。化合物が腫瘍成長を阻害する能力は、ヒト腫瘍における効能を予測する動物モデル系において評価することができる。代替的に、組成物のこの特性は、当業者に既知のアッセイによって化合物が阻害する能力、かかるインビトロの阻害を調べることによって評価することができる。治療有効量の治療用化合物は、腫瘍サイズを減少させるか、または別の方法で対象において症状を緩和することができる。

20

【0227】

当業者であれば、対象のサイズ、対象の症状の重症度、および選択される特定の組成物または投与経路などの因子に基づいて、治療有効量を決定することができるであろう。

【0228】

1. がん治療

本発明のPVRIG抗体製剤は、がんの治療において際立った使用を見出す。一般に、本発明の抗体は、がん性細胞を直接攻撃するというよりは、本発明の抗PVRIG抗体が概してPVRIGの作用を阻害することによって免疫系を刺激するという点において、免疫調節性である。したがって、腫瘍成長および発達に必須である分子経路を阻害すること、ならびに／または腫瘍細胞を枯渇させることを目的とする腫瘍標的化療法とは異なり、がん免疫療法は、患者自身の免疫系を刺激してがん細胞を除外し、息の長い腫瘍破壊を提供することを目的とする。様々なアプローチをがん免疫療法において使用することができ、腫瘍特異的T細胞応答を誘導するための治療用がんワクチン、および免疫抑制経路を除去するための免疫刺激抗体（すなわち、抑制性受容体の拮抗物質＝免疫チェックポイント）がその一部である。

30

【0229】

標的化療法または従来の抗がん療法による臨床応答は、がん細胞が耐性を発達させ、腫瘍の再発が起きるため、一過性である傾向にある。しかしながら、過去数年のがん免疫療法の臨床使用により、この種の療法が永続的な臨床応答を有し得、長期的な生存率に対する劇的な影響を示すことが示されている。しかしながら、応答は長期的ではあるが、少数の患者しか応答しない（多数の患者が応答するが応答は一過性である従来のまたは標的化療法とは相対的）。

40

【0230】

腫瘍が臨床で検出されるまでに、腫瘍は、免疫耐性および免疫抑制特性を獲得すること、ならびに様々な機序および種々の免疫細胞を通して免疫抑制腫瘍微小環境を創出することによって、既に免疫防御系をかくくっている。

50

【0231】

したがって、本発明の抗PVRIG抗体は、がんの治療において有用である。免疫腫瘍学的作用機序の性質に起因して、PVRIGは、必ずしも特定のがんの種類上で過剰発現されるか、またはそれと相関する必要はなく、これはつまり、目標は、抗PVRIG抗体にT細胞およびNK細胞活性化の抑制を解除させて、免疫系ががんを狙うようにすることである。

【0232】

本明細書で使用される「がん」は、悪性成長または腫瘍（例えば、無制御性細胞成長）を引き起こす異常および無制御の細胞分裂を特徴とする任意の腫瘍性疾患（浸潤性または転移性であろうと）を広く指す。本明細書で使用される「がん」または「がん性」という用語は、悪性成長または腫瘍を引き起こす異常および無制御の細胞分裂を特徴とする任意の腫瘍性疾患（浸潤性、非浸潤性、または転移性であろうと）を包含するものと理解すべきであり、これらの非限定的例が本明細書に記載される。これは、無制御性細胞増殖を典型的に特徴とする哺乳動物におけるいずれの生理学的状態も含む。

【0233】

いくつかの実施形態において、本発明の抗PVRIG製剤は、固形腫瘍（例えば、肺、肝臓、乳房、脳、GI管のがんを含む）および血液がん（例えば、白血病および前白血病障害、リンパ腫、形質細胞障害）がん腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、および白血病またはリンパ系悪性腫瘍の治療に使用することができる。いくつかの実施形態において、がんは初期である。いくつかの実施形態において、がんは進行性（転移を含む）である。いくつかの実施形態において、本発明の治療に適したがんには、PVRIGを発現する、または発現しないがんが含まれ、さらに、非転移性または非侵襲性のがんならびに侵襲性または転移性のがんが含まれ、これには、免疫、間質、または病変細胞によるPVRIG発現が抗腫瘍応答および抗侵襲性免疫応答を抑制するがんが含まれる。いくつかの実施形態において、抗PVRIG製剤は、血管新生腫瘍の治療に使用することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗PVRIG製剤を使用する治療に適したがんは、がん腫、リンパ腫、肉腫、および／または白血病を含む。いくつかの実施形態において、本発明の抗PVRIG製剤を使用する治療に適したがんには、黒色腫、非黒色腫皮膚がん（扁平上皮および基底細胞がん）、中皮腫、扁平上皮がん、肺がん（小細胞肺がん、非小細胞肺がん、軟組織肉腫、カボジ肉腫、肺の腺がん、肺の扁平上皮がん、腹膜がん、食道がん、肝細胞がん、肝臓がん（HCCを含む）、胃がん（gastric cancer）、胃がん（stomach cancer）（胃腸がんを含む）、膵臓がん、膠芽腫、子宮頸部がん、卵巣がん、尿路上皮がん、膀胱がん、肝細胞腫、神経膠腫、脳がん（ならびに脳腫瘍に関連するものなどの浮腫）、乳がん（例えば、三種陰性乳がんを含む）、精巣がん、精巣胚細胞腫瘍、結腸がん、結腸直腸がん（CRC）、結腸直腸がんMSS（MSS-CRC；難治性MSS結腸直腸を含む；MSS＝マイクロサテライト安定状態）、原発性腹膜がん、マイクロサテライト安定性原発性腹膜がん、プラチナ耐性マイクロサテライト安定性原発性腹膜がん、CRC（MSS不明）、直腸がん、子宮内膜がん（子宮内膜がん腫を含む）、子宮がん腫、唾液腺がん腫、腎臓がん、腎細胞がん（RCC）、腎細胞がん腫（RCC）、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝がん腫、カルチノイドがん腫、頭頸部がん、B細胞リンパ腫（非ホジキンリンパ腫、ならびに低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）、小リンパ球性（SL）NHL、中等度／濾胞性NHL、中等度びまん性NHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度免疫芽球性NHL、高悪性度リンパ芽球性NHL、高悪性度小型非切れ込み核細胞性NHL、巨大病変NHL、マントル細胞リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、およびワルデンストレームマクログロブリン血症を含む）、ホジキンリンパ腫（HD）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、有毛細胞白血病、慢性骨髄芽球性白血病、多発性骨髄腫、移植後リンパ増殖性障害（PTLD）、母斑症に関連する異常な血管増殖、メイグス症候群、メルケル細胞がん、MSI高がん、KRAS変異体腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、腺様嚢胞がん

10

20

30

40

50

(腺様嚢胞がん腫を含む)、悪性黒色腫、膵臓がん、膵臓腺がん、卵巣がん(卵巣がん腫を含む)、胸膜中皮腫、神経内分泌肺がん(胸膜中皮腫、神経内分泌肺がん腫を含む)、NSCL(大細胞)、NSCLC大細胞腺がん、非小細胞肺がん腫(NSCLC)、NSCLC扁平上皮細胞、子宮頸部扁平上皮がん(子宮頸部SCC)、肛門扁平上皮がん腫(肛門SCC)、神経内分泌肺がん腫、原発不明のがん腫、胆嚢がん、悪性黒色腫、胸膜中皮腫、および／または骨髄異形成症候群(MDS)が含まれる。

【0234】

いくつかの実施形態において、本発明の抗PVRI G製剤を使用する治療に適したがんは、前立腺がん、肝臓がん(HCC)、結腸直腸がん(CRC)、結腸直腸がんMSS(MSS-CRC; 難治性MSS結腸直腸を含む)、CRC(MSS不明)、卵巣がん(卵巣がん腫を含む)、子宮内膜がん(子宮内膜がん腫を含む)、乳がん、膵臓がん、胃がん、子宮頸部がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん(扁平上皮および基底細胞がん腫)、神経膠腫、腎細胞がん(RCC)、腎細胞がん腫(RCC)、リンパ腫(非ホジキンリンパ腫(NHL)およびホジキンリンパ腫(HD))、急性骨髄性白血病(AML)、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、三種陰性乳がん、メルケル細胞がん、MSI高がん、KRAS変異体腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、胸膜中皮腫、肛門SCC、神経内分泌肺がん(神経内分泌肺がん腫を含む)、NSCLC、NSCL(大細胞)、NSCLC大細胞、NSCLC扁平上皮細胞、子宮頸部SCC、悪性黒色腫、膵臓がん、膵臓腺がん、腺様嚢胞性がん(腺様嚢胞性がん腫を含む)、原発性腹膜がん、マイクロサテライト安定性原発性腹膜がん、プラチナ抵抗性マイクロサテライト安定性原発性腹膜がん、および／または骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択されるがんを含む。

【0235】

本明細書における「がん療法」は、がんを予防もしくは治療するか、またはがんの症状のうちの1つ以上を緩和する任意の方法を指す。典型的には、かかる療法は、免疫刺激性抗PVRI G抗体(抗原結合断片を含む)を、単独で、あるいは化学療法もしくは放射線療法、または他の生物製剤との組み合わせのいずれかで、その活性を強化するために、すなわち、PVRI Gの発現が抗腫瘍応答および化学療法もしくは放射線療法の効能または生物製剤の効能を抑制する個体において、投与することを含む。

【0236】

いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、例えば、ニボルマブおよび／またはペムブロリズマブを含むがこれらに限定されない、PD-1を標的とする拮抗抗体(例えば、抗PD-1抗体)と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ニボルマブおよびペムブロリズマブからなる群から選択される抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はニボルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体はニボルマブであり、360mgで投与される。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ニボルマブであり、360mgでIV投与される。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ニボルマブであり、360mgで3週間IV投与される(例えば、360mg IV Q3週間)。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体はニボルマブであり、480mgで投与される。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ニボルマブであり、480mgでIV投与される。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ニボルマブであり、480mgで3週間IV投与される(例えば、480mg IV Q3週間)。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体と併用して抗PVRI G抗体を投与された対象は、例えば、ECOG 0~1、以前の抗PD-1、以前の抗PD-L1、以前の抗CTLA-4、以前のOX-40、および／または以前のCD137療法を含むがこれらに限定されない、すべての利用可能な標準治療を使い果たしている。

【0237】

2. 製剤の実施形態による選択された単剤療法治療

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRIG抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRIG抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖 (配列番号4) からのvhCDR1、vhCDR2、およびvhCDR3を含む重鎖可変ドメインと、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号9) からのvlCDR1、vlCDR2、およびvlCDR3を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗PVRIG抗体と、

(b) 10mM~100mMのヒスチジンと、

(c) 30mM~100mMのNaClと、

(d) 20mM~150mMのL-アルギニンと、

(e) 0.005%~0.1w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、5.5~7.0のpHを有する。

【0238】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRIG抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRIG抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖 (配列番号4) からのvhCDR1、vhCDR2、およびvhCDR3を含む重鎖可変ドメインと、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号9) からのvlCDR1、vlCDR2、およびvlCDR3を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗PVRIG抗体と、

(a) 抗PVRIG抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

【0239】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRIG抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRIG抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、

i) 重鎖可変ドメインが、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖 (配列番号4) からであり、

ii) 軽鎖可変ドメインが、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号9) からである、抗PVRIG抗体と、

(b) 10mM~100mMのヒスチジンと、

(c) 30mM~100mMのNaClと、

(d) 20mM~150mMのL-アルギニンと、

(e) 0.005%~0.1w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、5.5～7.0のpHを有する。

【0240】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRIG抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRIG抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、

i) 重鎖可変ドメインが、CHA.7.518.1.H4(S241P)の重鎖(配列番号4)からであり、

ii) 軽鎖可変ドメインが、CHA.7.518.1.H4(S241P)の軽鎖(配列番号9)からである、抗PVRIG抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

【0241】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRIG抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRIG抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、

i) 重鎖であって、

a) VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3であって、VHがCHA.7.518.1.H4(S241P)からであり(配列番号4)、CH1-ヒンジ-CH2-CH3領域がIgG4からである、VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3を含む、重鎖と、

ii) 軽鎖であって、

a) VL-CLであって、VLがCHA.7.518.1.H4(S241P)からであり(配列番号9)、CL領域がヒトカッパ2軽鎖からである、VL-CLを含む、軽鎖と、を含み、抗PVRIG抗体と、

(b) 10mM～100mMのヒスチジンと、

(c) 30mM～100mMのNaClと、

(d) 20mM～150mMのL-アルギニンと、

(e) 0.005%～0.1w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、5.5～7.0のpHを有する。

【0242】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に抗PVRIG抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRIG抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRIG抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRIG抗体であって、

i) 重鎖であって、

a) VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3であって、VHがCHA.7.518.1.H4(S241P)からであり(配列番号4)、CH1-ヒンジ-CH2-CH3領域がIgG4からである、VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3を含む、重鎖と、

ii) 軽鎖であって、

a) VL-CLであって、VLがCHA.7.518.1.H4(S241P)か

10

20

30

40

50

らであり（配列番号 9）、C L 領域がヒトカップ 2 軽鎖からである、V L - C L を含む、軽鎖と、を含む、抗 P V R I G 抗体と、

（b）約 25 mM のヒスチジンと、

（c）約 60 mM の N a C l と、

（d）約 100 mM の L - アルギニンと、

（e）約 0.01 w / v % のポリソルベート 80 と、を含み、

組成物は、6.5 + / - 0.2 の pH を有する。

【0243】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 P V R I G 抗体は、約 0.01 mg / kg、0.03 mg / kg、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、1 mg / kg、3 mg / kg、10 mg / kg、または 20 mg / kg の投与量で投与され、抗 P V R I G 抗体の安定な液体製剤は、

（a）抗 P V R I G 抗体であって、

i）C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4（S 2 4 1 P）からの重鎖を含む重鎖（配列番号 8）と、

i i）C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4（S 2 4 1 P）からの軽鎖を含む軽鎖（配列番号 13）と、を含む、抗 P V R I G 抗体と、

（b）10 mM ~ 100 mM のヒスチジンと、

（c）30 mM ~ 100 mM の N a C l と、

（d）20 mM ~ 150 mM の L - アルギニンと、

（e）0.005 % ~ 0.1 w / v % のポリソルベート 80 と、を含み、

組成物は、5.5 ~ 7.0 の pH を有する。

【0244】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 P V R I G 抗体は、約 0.01 mg / kg、0.03 mg / kg、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、1 mg / kg、3 mg / kg、10 mg / kg、または 20 mg / kg の投与量で投与され、抗 P V R I G 抗体の安定な液体製剤は、

（a）抗 P V R I G 抗体であって、

i）C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4（S 2 4 1 P）からの重鎖を含む重鎖（配列番号 8）と、

i i）C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4（S 2 4 1 P）からの軽鎖を含む軽鎖（配列番号 13）と、を含む、抗 P V R I G 抗体と、

（b）約 25 mM のヒスチジンと、

（c）約 60 mM の N a C l と、

（d）約 100 mM の L - アルギニンと、

（e）約 0.01 w / v % のポリソルベート 80 と、を含み、

組成物は、6.5 + / - 0.2 の pH を有する。

【0245】

3. 製剤の実施形態による選択された併用治療

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象にニボルマブおよび抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 P V R I G 抗体は、約 0.01 mg / kg、0.03 mg / kg、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、1 mg / kg、3 mg / kg、10 mg / kg、または 20 mg / kg の投与量で投与され、抗 P V R I G 抗体の安定な液体製剤は、

（a）抗 P V R I G 抗体であって、

i）C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4（S 2 4 1 P）の重鎖（配列番号 4）からの v h C D R 1、v h C D R 2、および v h C D R 3 を含む重鎖可変ドメインと、

i i）C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4（S 2 4 1 P）の軽鎖（配列番号 9）からの v

10

20

30

40

50

L C D R 1、v L C D R 2、および v L C D R 3 を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗 P V R I G 抗体と、

- (b) 10 mM ~ 100 mM のヒスチジンと、
- (c) 30 mM ~ 100 mM の N a C l と、
- (d) 20 mM ~ 150 mM の L - アルギニンと、
- (e) 0.005 % ~ 0.1 w / v % のポリソルベート 80 と、を含み、

組成物は、5.5 ~ 7.0 の pH を有する。

【0246】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象にニボルマブおよび抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 P V R I G 抗体は、約 0.01 mg / kg、0.03 mg / kg、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、1 mg / kg、3 mg / kg、10 mg / kg、または 20 mg / kg の投与量で投与され、抗 P V R I G 抗体の安定な液体製剤は、

- (a) 抗 P V R I G 抗体であって、
 - i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) の重鎖 (配列番号 4) からの v h C D R 1、v h C D R 2、および v h C D R 3 を含む重鎖可変ドメインと、
 - i i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) の軽鎖 (配列番号 9) からの v L C D R 1、v L C D R 2、および v L C D R 3 を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗 P V R I G 抗体と、

- (a) 抗 P V R I G 抗体と、
- (b) 約 25 mM のヒスチジンと、
- (c) 約 60 mM の N a C l と、
- (d) 約 100 mM の L - アルギニンと、
- (e) 約 0.01 w / v % のポリソルベート 80 と、を含み、

組成物は、6.5 + / - 0.2 の pH を有する。

【0247】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象にニボルマブおよび抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 P V R I G 抗体は、約 0.01 mg / kg、0.03 mg / kg、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、1 mg / kg、3 mg / kg、10 mg / kg、または 20 mg / kg の投与量で投与され、抗 P V R I G 抗体の安定な液体製剤は、

- (a) 抗 P V R I G 抗体であって、
 - i) 重鎖可変ドメインが、C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) の重鎖 (配列番号 4) からであり、
 - i i) 軽鎖可変ドメインが、C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) の軽鎖 (配列番号 9) からである、抗 P V R I G 抗体と、

- (b) 10 mM ~ 100 mM のヒスチジンと、
- (c) 30 mM ~ 100 mM の N a C l と、
- (d) 20 mM ~ 150 mM の L - アルギニンと、
- (e) 0.005 % ~ 0.1 w / v % のポリソルベート 80 と、を含み、

組成物は、5.5 ~ 7.0 の pH を有する。

【0248】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象にニボルマブおよび抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 P V R I G 抗体は、約 0.01 mg / kg、0.03 mg / kg、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、1 mg / kg、3 mg / kg、10 mg / kg、または 20 mg / kg の投与量で投与され、抗 P V R I G 抗体の安定な液体製剤は、

- (a) 抗 P V R I G 抗体であって、
 - i) 重鎖可変ドメインが、C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) の重鎖 (配列番号 4) からであり、

i i) 軽鎖可変ドメインが、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号9) からである、抗PVRI G抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

【0249】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象にニボルマブおよび抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRI G抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRI G抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、

i) 重鎖であって、

a) VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3であって、VHがCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からであり (配列番号4)、CH1-ヒンジ-CH2-CH3領域がIgG4からである、VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3を含む、重鎖と、

ii) 軽鎖であって、

a) VL-CLであって、VLがCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からであり (配列番号9)、CL領域がヒトカッパ2軽鎖からである、VL-CLを含む、軽鎖と、を含む、抗PVRI G抗体と、

(b) 10mM~100mMのヒスチジンと、

(c) 30mM~100mMのNaClと、

(d) 20mM~150mMのL-アルギニンと、

(e) 0.005%~0.1w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、5.5~7.0のpHを有する。

【0250】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象にニボルマブおよび抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRI G抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRI G抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、

i) 重鎖であって、

a) VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3であって、VHがCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からであり (配列番号4)、CH1-ヒンジ-CH2-CH3領域がIgG4からである、VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3を含む、重鎖と、

ii) 軽鎖であって、

a) VL-CLであって、VLがCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からであり (配列番号9)、CL領域がヒトカッパ2軽鎖からである、VL-CLを含む、軽鎖と、を含む、抗PVRI G抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

【0251】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象にニボルマブおよび抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗P

10

20

30

40

50

V R I G 抗体は、約 0.01 mg/kg、0.03 mg/kg、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg、または 20 mg/kg の投与量で投与され、抗 P V R I G 抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗 P V R I G 抗体であって、

i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) からの重鎖を含む重鎖 (配列番号 8) と、

i i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) からの軽鎖を含む軽鎖 (配列番号 13) と、を含む、抗 P V R I G 抗体と、

(b) 10 mM ~ 100 mM のヒスチジンと、

(c) 30 mM ~ 100 mM の N a C l と、

(d) 20 mM ~ 150 mM の L - アルギニンと、

(e) 0.005 % ~ 0.1 w/v % のポリソルベート 80 と、を含み、

組成物は、5.5 ~ 7.0 の pH を有する。

【0252】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象にニボルマブおよび抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 P V R I G 抗体は、約 0.01 mg/kg、0.03 mg/kg、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg、または 20 mg/kg の投与量で投与され、抗 P V R I G 抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗 P V R I G 抗体であって、

i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) からの重鎖を含む重鎖 (配列番号 8) と、

i i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) からの軽鎖を含む軽鎖 (配列番号 13) と、を含む、抗 P V R I G 抗体と、

(b) 約 25 mM のヒスチジンと、

(c) 約 60 mM の N a C l と、

(d) 約 100 mM の L - アルギニンと、

(e) 約 0.01 w/v % のポリソルベート 80 と、を含み、

組成物は、6.5 + / - 0.2 の pH を有する。

【0253】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に 360 mg のニボルマブおよび抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 P V R I G 抗体は、約 0.01 mg/kg、0.03 mg/kg、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg、または 20 mg/kg の投与量で投与され、抗 P V R I G 抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗 P V R I G 抗体であって、

i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) の重鎖 (配列番号 4) からの v h C D R 1、v h C D R 2、および v h C D R 3 を含む重鎖可変ドメインと、

i i) C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) の軽鎖 (配列番号 9) からの v l C D R 1、v l C D R 2、および v l C D R 3 を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗 P V R I G 抗体と、

(b) 10 mM ~ 100 mM のヒスチジンと、

(c) 30 mM ~ 100 mM の N a C l と、

(d) 20 mM ~ 150 mM の L - アルギニンと、

(e) 0.005 % ~ 0.1 w/v % のポリソルベート 80 と、を含み、

組成物は、5.5 ~ 7.0 の pH を有する。

【0254】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に 360 mg のニボルマブおよび抗 P V R I G 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 P V R I G 抗体は、約 0.01 mg/kg、0.03 mg/kg、0.1 mg

10

20

30

40

50

／kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRI G抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖 (配列番号4) からのvhCDR1、vhCDR2、およびvhCDR3を含む重鎖可変ドメインと、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号9) からのvlCDR1、vlCDR2、およびvlCDR3を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗PVRI G抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

【0255】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に360mgのニボルマブおよび抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRI G抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRI G抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、

i) 重鎖可変ドメインが、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖 (配列番号4) からであり、

ii) 軽鎖可変ドメインが、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号9) からである、抗PVRI G抗体と、

(b) 10mM~100mMのヒスチジンと、

(c) 30mM~100mMのNaClと、

(d) 20mM~150mMのL-アルギニンと、

(e) 0.005%~0.1w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、5.5~7.0のpHを有する。

【0256】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に360mgのニボルマブおよび抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRI G抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRI G抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、

i) 重鎖可変ドメインが、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の重鎖 (配列番号4) からであり、

ii) 軽鎖可変ドメインが、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号9) からである、抗PVRI G抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

【0257】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に360mgのニボルマブおよび抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRI G抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20

10

20

30

40

50

mg/kgの投与量で投与され、抗PVRI G抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、

i) 重鎖であって、

a) VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3であって、VHがCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からであり (配列番号4)、CH1-ヒンジ-CH2-CH3領域がIgG4からである、VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3を含む、重鎖と、

ii) 軽鎖であって、

a) VL-CLであって、VLがCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からであり (配列番号9)、CL領域がヒトカップ2軽鎖からである、VL-CLを含む、軽鎖と、を含む、抗PVRI G抗体と、

(b) 10mM~100mMのヒスチジンと、

(c) 30mM~100mMのNaClと、

(d) 20mM~150mMのL-アルギニンと、

(e) 0.005%~0.1w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、5.5~7.0のpHを有する。

【0258】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に360mgのニボルマブおよび抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRI G抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRI G抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、

i) 重鎖であって、

a) VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3であって、VHがCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からであり (配列番号4)、CH1-ヒンジ-CH2-CH3領域がIgG4からである、VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3を含む、重鎖と、

ii) 軽鎖であって、

a) VL-CLであって、VLがCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からであり (配列番号9)、CL領域がヒトカップ2軽鎖からである、VL-CLを含む、軽鎖と、を含む、抗PVRI G抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

【0259】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に360mgのニボルマブおよび抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRI G抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRI G抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、

i) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からの重鎖を含む重鎖 (配列番号8) と、

ii) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) からの軽鎖を含む軽鎖 (配列番号13) と、を含む、抗PVRI G抗体と、

(b) 10mM~100mMのヒスチジンと、

(c) 30mM~100mMのNaClと、

(d) 20mM~150mMのL-アルギニンと、

(e) 0.005%~0.1w/v%のポリソルベート80と、を含み、

10

20

30

40

50

組成物は、5.5～7.0のpHを有する。

【0260】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に360mgのニボルマブおよび抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRI G抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRI G抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、

i) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) からの重鎖を含む重鎖（配列番号8）と、

ii) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) からの軽鎖を含む軽鎖（配列番号13）と、を含む、抗PVRI G抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、6.5+/-0.2のpHを有する。

【0261】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に480mgのニボルマブおよび抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRI G抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRI G抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、

i) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) の重鎖（配列番号4）からのvhCDR1、vhCDR2、およびvhCDR3を含む重鎖可変ドメインと、

ii) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) の軽鎖（配列番号9）からのvlCDR1、vlCDR2、およびvlCDR3を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗PVRI G抗体と、

(b) 10mM～100mMのヒスチジンと、

(c) 30mM～100mMのNaClと、

(d) 20mM～150mMのL-アルギニンと、

(e) 0.005%～0.1w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、5.5～7.0のpHを有する。

【0262】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に480mgのニボルマブおよび抗PVRI G抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗PVRI G抗体は、約0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgの投与量で投与され、抗PVRI G抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗PVRI G抗体であって、

i) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) の重鎖（配列番号4）からのvhCDR1、vhCDR2、およびvhCDR3を含む重鎖可変ドメインと、

ii) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) の軽鎖（配列番号9）からのvlCDR1、vlCDR2、およびvlCDR3を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、抗PVRI G抗体と、

(b) 約25mMのヒスチジンと、

(c) 約60mMのNaClと、

(d) 約100mMのL-アルギニンと、

(e) 約0.01w/v%のポリソルベート80と、を含み、

組成物は、 $6.5 + / - 0.2$ の pH を有する。

【0263】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に 480 mg のニボルマブおよび抗 PVRIG 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 PVRIG 抗体は、約 0.01 mg/kg 、 0.03 mg/kg 、 0.1 mg/kg 、 0.3 mg/kg 、 1 mg/kg 、 3 mg/kg 、 10 mg/kg 、または 20 mg/kg の投与量で投与され、抗 PVRIG 抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗 PVRIG 抗体であって、

i) 重鎖可変ドメインが、CHA. 7.518.1.H4 (S241P) の重鎖 (配列番号 4) からであり、

ii) 軽鎖可変ドメインが、CHA. 7.518.1.H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号 9) からである、抗 PVRIG 抗体と、

(b) $10 \text{ mM} \sim 100 \text{ mM}$ のヒスチジンと、

(c) $30 \text{ mM} \sim 100 \text{ mM}$ の NaCl と、

(d) $20 \text{ mM} \sim 150 \text{ mM}$ の L-アルギニンと、

(e) $0.005\% \sim 0.1 \text{ w/v}\%$ のポリソルベート 80 と、を含み、

組成物は、 $5.5 \sim 7.0$ の pH を有する。

【0264】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に 480 mg のニボルマブおよび抗 PVRIG 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 PVRIG 抗体は、約 0.01 mg/kg 、 0.03 mg/kg 、 0.1 mg/kg 、 0.3 mg/kg 、 1 mg/kg 、 3 mg/kg 、 10 mg/kg 、または 20 mg/kg の投与量で投与され、抗 PVRIG 抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗 PVRIG 抗体であって、

i) 重鎖可変ドメインが、CHA. 7.518.1.H4 (S241P) の重鎖 (配列番号 4) からであり、

ii) 軽鎖可変ドメインが、CHA. 7.518.1.H4 (S241P) の軽鎖 (配列番号 9) からである、抗 PVRIG 抗体と、

(b) 約 25 mM のヒスチジンと、

(c) 約 60 mM の NaCl と、

(d) 約 100 mM の L-アルギニンと、

(e) 約 $0.01 \text{ w/v}\%$ のポリソルベート 80 と、を含み、

組成物は、 $6.5 + / - 0.2$ の pH を有する。

【0265】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に 480 mg のニボルマブおよび抗 PVRIG 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 PVRIG 抗体は、約 0.01 mg/kg 、 0.03 mg/kg 、 0.1 mg/kg 、 0.3 mg/kg 、 1 mg/kg 、 3 mg/kg 、 10 mg/kg 、または 20 mg/kg の投与量で投与され、抗 PVRIG 抗体の安定な液体製剤は、

(a) 抗 PVRIG 抗体であって、

i) 重鎖であって、

a) VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3 であって、VH が CHA. 7.518.1.H4 (S241P) からであり (配列番号 4)、CH1-ヒンジ-CH2-CH3 領域が IgG4 からである、VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3 を含む、重鎖と、

ii) 軽鎖であって、

a) VL-CL であって、VL が CHA. 7.518.1.H4 (S241P) からであり (配列番号 9)、CL 領域がヒトカップ 2 軽鎖からである、VL-CL を含む、軽鎖と、を含む、抗 PVRIG 抗体と、

(b) $10 \text{ mM} \sim 100 \text{ mM}$ のヒスチジンと、

(c) $30 \text{ mM} \sim 100 \text{ mM}$ の NaCl と、

- (d) 20 mM ~ 150 mM の L-アルギニンと、
- (e) 0.005% ~ 0.1 w/v % のポリソルベート 80 と、を含み、
組成物は、5.5 ~ 7.0 の pH を有する。

【0266】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に 480 mg のニボルマブおよび抗 PVRI G 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 PVRI G 抗体は、約 0.01 mg/kg、0.03 mg/kg、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg、または 20 mg/kg の投与量で投与され、抗 PVRI G 抗体の安定な液体製剤は、

- (a) 抗 PVRI G 抗体であって、

- i) 重鎖であって、

a) VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3 であって、VH が CHA. 7.518.1.H4 (S241P) からであり (配列番号 4)、CH1-ヒンジ-CH2-CH3 領域が IgG4 からである、VH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3 を含む、重鎖と、

- ii) 軽鎖であって、

a) VL-CL であって、VL が CHA. 7.518.1.H4 (S241P) からであり (配列番号 9)、CL 領域がヒトカップ 2 軽鎖からである、VL-CL を含む、軽鎖と、を含む、抗 PVRI G 抗体と、

- (b) 約 25 mM のヒスチジンと、

- (c) 約 60 mM の NaCl と、

- (d) 約 100 mM の L-アルギニンと、

- (e) 約 0.01 w/v % のポリソルベート 80 と、を含み、

組成物は、6.5 + / - 0.2 の pH を有する。

【0267】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に 480 mg のニボルマブおよび抗 PVRI G 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 PVRI G 抗体は、約 0.01 mg/kg、0.03 mg/kg、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg、または 20 mg/kg の投与量で投与され、抗 PVRI G 抗体の安定な液体製剤は、

- (a) 抗 PVRI G 抗体であって、

i) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) からの重鎖を含む重鎖 (配列番号 8) と、

ii) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) からの軽鎖を含む軽鎖 (配列番号 13) と、を含む、抗 PVRI G 抗体と、

- (b) 10 mM ~ 100 mM のヒスチジンと、

- (c) 30 mM ~ 100 mM の NaCl と、

- (d) 20 mM ~ 150 mM の L-アルギニンと、

- (e) 0.005% ~ 0.1 w/v % のポリソルベート 80 と、を含み、

組成物は、5.5 ~ 7.0 の pH を有する。

【0268】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象に 480 mg のニボルマブおよび抗 PVRI G 抗体の安定な液体医薬製剤を投与することにより、がんの治療を提供し、抗 PVRI G 抗体は、約 0.01 mg/kg、0.03 mg/kg、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg、または 20 mg/kg の投与量で投与され、抗 PVRI G 抗体の安定な液体製剤は、

- (a) 抗 PVRI G 抗体であって、

i) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) からの重鎖を含む重鎖 (配列番号 8) と、

ii) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) からの軽鎖を含む軽鎖 (配列番号 13) と、を含む、抗 PVRI G 抗体と、

- (b) 約 25 mM のヒスチジンと、
- (c) 約 60 mM の NaCl と、
- (d) 約 100 mM の L-アルギニンと、
- (e) 約 0.01 w/v % のポリソルベート 80 と、を含み、
組成物は、 6.5 ± 0.2 の pH を有する。

【実施例】

【0269】

実施例 1：PVRI G 抗体製剤試験

各緩衝液（A および B）に製剤化された PVRI G 抗体に、対応する賦形剤を添加して、図 6 に記載される 20 の条件を作製した。各製剤は、製剤 ID で参照された。

10

【0270】

製剤化された材料は、図 7 A ~ 7 B のストレスおよび貯蔵条件に曝された。

【0271】

製剤研究手順ステップ

サンプリング要件

条件ごとに、予備のバイアルを 1 つ追加して、試験には合計 2 つのバイアルが必要であった。Lab Chip（還元および非還元）、cIEF、濃度（A 280 nm）、効力アッセイ、および CPS での SEC-HPLC 分析には、バイアルが 1 つ必要であった。もう 1 つのバイアルは、視覚的外観および MFI 分析に必要であった。MFI および外観試験用の試料を除き、適切な試料を指定の時点で取り出し、分析を開始するまで -60°C 未満で凍結した。MFI および外観試験は取り出した直後に行われた。

20

【0272】

20 の製剤化した試料の時間ゼロ（T0）の試料は、 $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ で貯蔵され、分析まで（または外観および MFI 試験の場合はすぐに分析される） -60°C 未満で凍結されたバイアルのストックから取り出した。

【0273】

-60°C 未満での凍結／解凍研究貯蔵

各サイクルで、製剤につき 3 つのバイアル（合計 60 のバイアル）を -60°C 未満の貯蔵場所に入れた。最低 16 時間後、製剤につき 3 つのバイアルすべてを -60°C 未満の貯蔵条件から取り出し（合計 60 のバイアル）、解凍するまで 3 ~ 5 時間室温に温めた。

30

【0274】

サイクル 3 の冷凍庫に入れた後、試験を開始する準備ができるまで、3 つのバイアルを室温で解凍しなかった。次に、分析前に試料を室温に戻した。

【0275】

この実施例に記載されるように試料をアッセイした。

【0276】

攪拌

20 の製剤のそれぞれからの 3 つのバイアル（合計 60 のバイアル）を、室温で約 200 rpm で回転するシェーカーに入れ、固定した。バイアルを 24 時間以上 48 時間以内攪拌した。すぐに行われた MFI および外観試験を除いて、すべてのバイアルは分析まで -60°C 未満で凍結貯蔵された。分析前に試料を室温に平衡化した。

40

【0277】

この実施例に記載されるように試料をアッセイした。

【0278】

8 週間 $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ で貯蔵（0、2、4、8 週間で試験）

20 の製剤のそれぞれから 12 のバイアル（T0 バイアルを含む合計 240 のバイアル）を取り出し、 $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ で貯蔵した。T0 の 2 つのバイアルは、MFI および外観についてすぐに分析された。他のすべての試料に温度および時点のラベルを付け、分析まで -60°C 未満で凍結貯蔵した。分析前に試料を室温に戻した。

【0279】

50

その後の各時点で、2～8℃の貯蔵条件から製剤につき3つのバイアルを取り出し、温度および時点のラベルを付け、すぐに行われたMFIおよび外観試験を除いて、分析まで－60℃未満で凍結貯蔵した。分析前に試料を室温に戻した。

【0280】

この実施例に記載されるように試料をアッセイした。

【0281】

4週間周囲温度で貯蔵（25℃）（2および4週間での試験）

20の製剤のそれぞれから6つのバイアル（合計120のバイアル）を取り出し、周囲温度（25℃）で貯蔵した。

【0282】

各時点で、周囲温度の貯蔵場所から製剤につき3つのバイアルを取り出し、温度および時点のラベルを付け、すぐに行われたMFIおよび外観試験を除いて、分析まで－60℃未満で凍結した。分析前に試料を室温に戻した。

【0283】

この実施例に記載されるように試料をアッセイした。

【0284】

2週間40℃で貯蔵（1および2週間での試験）

20の製剤のそれぞれから6つのバイアル（合計120のバイアル）を取り出し、40℃で貯蔵した。

【0285】

各時点で、40℃の貯蔵場所から製剤につき3つのバイアルを取り出し、温度および時点のラベルを付け、すぐに行われたMFI外観試験を除いて、分析まで－60℃未満で凍結貯蔵した。分析前に試料を室温に戻した。

【0286】

この実施例に記載されるように試料をアッセイした。

【0287】

試験の計画およびスケジュール

各製剤条件について、サンプリングおよび試験を行った。

【0288】

結果

各製剤および時点からのすべてのデータは、研究全体を通して提供され、図8～78）に示される。この実施例の結果について論じる。各製剤を評価し、研究した条件と比較した。

【0289】

これらの図は、編集および分析された重要なアッセイ結果をグラフで表したものである。適切な製剤を決定するために分析された重要なアッセイは、SEC、cIEF、およびMFIであった。SEC高分子量および低分子量種を、研究全体を通して監視した（図11、18、25、32、39、46、53、60、67、および74）。cIEFの結果を、研究全体を通して得た（図12、19、26、33、40、47、54、61、68、および75）。最後に、全体を通して様々なサイズのMFI粒子/mLを監視した（図13、20、27、34、41、48、55、62、69、および76）。

【0290】

考察

A280および外観分析

SolovPEおよび外観試験によるA280は、時点および製剤にわたって顕著な変化を示さず、最終的な製剤を決定するために使用されなかった。

【0291】

凍結／解凍分析中に、SolovPEは、機器の仕様を超えたすべての異なる製剤にわたって様々な濃度をもたらした。予備のバイアルを取り出し、分析を繰り返した。しかしながら、分析は依然として様々な結果を示した。したがって、光散乱に対して320nm

10

20

30

40

50

の補正を使用して、同じ試料が繰り返された。A 280の結果は、変動がはるかに少ないことを示す（図34）。凍結／解凍データは、凍結／解凍を繰り返した後、この製品に320nmの補正が必要である可能性があることを示す。他の条件では、この変動は生じなかった。この製品は長期にわたる安定性の研究が行われるため、この製品は、S o l o V P Eを濃度決定に使用する場合、320nmの補正を使用する必要がある。

【0292】

結合アッセイ分析

結合アッセイの評価を行ったが、結合アッセイは、条件または製剤にわたって活性に顕著な変化を示さなかった。観察された変化は、方法の変動の範囲内であった。したがって、この方法は、分子が結合活性に関して安定していることを示す。この方法は、製剤を決定する上で重要なアッセイではなかった。

10

【0293】

L a b C h i p 分析

L a b C h i p データの評価は、I g G 純度およびH C + L C の割合が、時点および条件にわたってかなり安定していることを示した。I g G 純度の割合は96～97%の範囲であり、H C + L C の割合は98～100%の範囲であった。時点にわたって結果に顕著な変化がなかったため、この方法は製剤を決定するために使用されなかった。

【0294】

c I E F 分析

c I E F 分析から40℃、1週間の結果を生成すると、製剤A、B9、およびB10に追加のマイナー酸性種が存在することがわかった。これにより、研究のこの時点で、これらの製剤が推奨から削除された。しかしながら、この時点に続いて、すべての加速条件および2～8℃、4週間の時点以降、様々な量でこのマイナー種の存在が示された。したがって、適切な製剤を決定する際に、加速条件全体にわたって安定性についてマイナー種を監視した。

20

【0295】

M F I 分析

タンパク質は、熱、凍結／解凍サイクル、および攪拌などのストレス条件に応じて、目に見えない粒子を形成する可能性がある。最適な製剤は、これらのストレス条件に対してタンパク質を安定化し、粒子の形成を防ぐことができる。M F I を使用して、ストレス条件下の異なる製剤において異なるサイズ範囲（<2μm、<5μm、<10μm、および<25μm）の粒子数を評価した。M F I データを評価して、すべての時点、条件、および製剤にわたるすべての粒子サイズに対する最小量の粒子／mLの生成に基づいて適切な製剤を選択することができる。

30

【0296】

S E C 分析

S E C データは、すべての時点および条件全体を通してH M Wを示した。しかしながら、それは約1%で安定したままであった。L M Wは、加速条件および2～8℃で8週間の時点で存在した。40℃以下の条件では、L M Wは、1週目から2週目に約1%～3%に増加した。この種はプログラム全体を通して監視され、後でさらなる特徴付け分析により特定されるべきである。適切な製剤を決定する際に、L M WおよびH M Wは、安定性について時点および条件にわたって評価された。

40

【0297】

結論

このデータにより、B4として指定された緩衝液（25mMのヒスチジン、60mMのN a C l、100mMのL - アルギニン、0.01% P S 80、p H 6.5）が最終製剤であろうと判断された。この製剤はS E Cの結果が一貫しており、H M WおよびL M Wが低かった。加えて、M F I データは、すべての粒子サイズに対して粒子量／mLが少ないことを示した。L a b C h i p データは、T0と比較した場合、I g G 純度およびH C + L C の割合が製剤B4で安定していることを示した。したがって、毒物学バッチはこの

50

緩衝剤で製剤化された。

【0298】

実施例2：PVRIG抗体製剤

注入用溶液の説明および組成

製剤は、灰色のプロモブチルゴム栓およびアルミニウムフリップキャップクリンプを備えた10RタイプIの透明なホウケイ酸ガラスバイアルに20mg/mLの濃度で滅菌の防腐剤不含液体剤形として提供される。バイアルは、10mLの目標容量まで充填される。製剤は、-20℃で凍結貯蔵および出荷される。使用前に、バイアルは周囲温度で解凍され、穏やかに回転させて混合される。患者への投与のために、製剤は0.9%塩化ナトリウムで希釈される。

10

【0299】

容器閉鎖システム

製剤用に単一の容器閉鎖システムが存在し、10RタイプIの透明なホウケイ酸ガラスバイアル、20mmのプロモブチルゴム栓、および20mmのアルミニウムフリップキャップクリンプで構成される。

【0300】

製剤は、原薬を解凍してプールし、続いて0.22μmの滅菌濾過を行い、Vetterで滅菌の10Rガラスバイアルに充填することによって製造された。

【0301】

バイアル単位(10mL)当たりの公称量での製剤構成要素および製剤の定量的組成を以下の表1に示す(図6～77のB4も参照されたい)。

20

【表1】

表1：組成

構成要素	機能	提示 10R ガラスバイアル	公称量 [mg/バイアル] V=10.0mL
CHA.7.518.1.H4(S241P)mAb	有効成分	液体剤形で 20mg/ml	200
25mM のヒスチジン	緩衝液構成要素-pH 安定化	液体製剤で 25mM	39
60mM の NaCl	緩衝液構成要素-イオン 強度制御	液体製剤で 60mM	35
100mM の L-アルギニン	製剤 賦形剤-安定剤	液体製剤で 100mM	174
ポリソルベート 80	製剤 賦形剤 界面活性剤	液体製剤で 0.01%w/v	1

30

40

【0302】

正味充填重量に基づいて十分な容量がバイアルに充填され、10mLの回収可能量が確保される。

50

【0303】

実施例3：進行性固形腫瘍を有する患者における抗PVRIG抗体を評価する第1相研究。

背景：

チェックポイント阻害剤による治療に抵抗性の、またはその後再発する患者（pt）の治療（tx）には、満たされていない高い医学的ニーズがある。T細胞を活性化し、この治療前の患者集団で抗腫瘍活性を示すことができる新しい作用機序を有する新しいチェックポイント療法が緊急に必要とされている。CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）（重鎖：配列番号8；軽鎖：配列番号13）は、PVRIG（ポリオウイルス受容体関連免疫グロブリンドメイン含有）に高い親和性で結合し、そのリガンドであるPVR L2とのその相互作用を遮断する、新規のファーストインクラスヒト化IgG4モノクローナル抗体である。PVRIGおよびPVR L2は両方とも、TIGITおよびPD1と同様に、DNAM軸の一部である。PVRIGを阻害すると、T細胞およびNK細胞の活性化が増強され、PVRIGはマウス腫瘍モデルで腫瘍の成長を阻害する。CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）（重鎖：配列番号8；軽鎖：配列番号13）が、チェックポイント阻害剤の治療前であるptで抗腫瘍活性を示すと仮定する。

10

【0304】

方法：

この実施例では、進行性固形腫瘍を有する患者における進行中の非盲検ファーストインヒューマン第1相研究について説明する。この研究の最初の部分（A群）は、最初は4、次に3+3設計の単一ptコホートでの、CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）（重鎖：配列番号8；軽鎖：配列番号13）単剤療法IV Q3毎週の漸増用量を評価する。主な選択基準：18歳以上、局所進行性／転移性固形悪性腫瘍が組織学的に確認されていること、および許容される利用可能な標準治療、ECOG 0～1、以前の抗PD-1、抗PD-L1、抗CTLA-4、OX-40、CD137を使い果たしていること。

20

【0305】

主な除外基準：過去2年間に全身療法を必要とする活動性自己免疫疾患、症候性間質性または炎症性肺疾患、untxまたは症候性中枢神経系転移。主な目的は、有害事象（AE）の発生率および用量制限毒性（21日DLTウィンドウ）により測定されるCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）（重鎖：配列番号8；軽鎖：配列番号13）の安全性および忍容性、CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）（重鎖：配列番号8；軽鎖：配列番号13）の薬物動態、ならびに最大耐用量および／または推奨拡大用量を特定することである。副次的目的は、CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）（重鎖：配列番号8；軽鎖：配列番号13）の免疫原性および予備的な抗腫瘍活性を特徴付けることである。

30

【0306】

統計上の考慮事項：CTCAE v4. 03に従って等級付けされたAE、RECIST v1. 1に従う応答。すべての研究目的の分析は、記述的かつ仮説生成型である。単一ptコホートではDLTは観察されていない。コホート5に登録されたptの評価は、この提出の時点で進行中である。

40

【0307】

実施例4：進行性固形腫瘍を有する患者における抗PVRIG単剤療法およびニボルマブとの併用を評価する第1相研究

背景：

CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）は、ポリオウイルス受容体関連免疫グロブリンドメイン（PVRIG）の新規ファーストインクラスチェックポイント阻害剤である。それは、PVRIGとそのリガンドであるPVR L2との結合を阻害する。抗PD-1薬であるニボルマブは、進行性悪性腫瘍を有するptで承認されている（ニボルマブの添付文書。http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf。07/22/2019にアクセス）。PVR L2、TIGIT

50

、およびDNAMからなるDNAMシグナル伝達軸が、T/NK細胞の活性を調節する役割を果たしていることが示されている。PD-1阻害剤は、DNAMの活性化を調節することにより、この軸においても重要な役割を果たす。前臨床実験では、PVRIGを単独で、およびPD-1阻害と併用して遮断すると、腫瘍微小環境でT細胞が活性化され、それによって抗腫瘍免疫応答および腫瘍の成長阻害が生じることが示されている。承認された免疫チェックポイント阻害剤（ICI）での治療後に再発するptの単剤療法として、また承認されたICIと併用して臨床反応を深めるための新規ICIに対する満たされていない高い医学的ニーズがある。理論に拘束されないが、CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）は安全で忍容性があり、R/R固形腫瘍を有するptにおける単剤療法として、およびニボルマブと併用して予備的な抗腫瘍活性を示すと仮定されている。CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）単剤療法では、用量レベル6までDLTは報告されていないことが以前に報告されている（進行性固形腫瘍を有する患者におけるCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）を評価する第I相研究。J Clin Oncol 37, 2019（suppl; abstr TPS2657））。

10

【0308】

方法：

単剤療法IV Q3週間として、およびニボルマブ360mg IV Q3週間と併用したCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）の単一ptコホートおよび3+3研究設計による進行中のP1用量漸増研究。主な選択基準：18歳以上、進行性固形腫瘍が組織学的に確認されていること、許容される利用可能な標準治療、ECOG0～1、以前の抗PD-1、抗PD-L1、抗CTLA-4、OX-40、CD137を使い果たしていること。主な除外基準：過去2年間に全身療法を必要とする活動性自己免疫疾患、症候性間質性または炎症性肺疾患、untxまたは症候性CNS転移。主な目的：AEの発生率および用量制限毒性（21日DLTウィンドウ）により測定されるCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）単剤療法およびニボルマブとの併用での安全性および忍容性、CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）の薬物動態、および単剤療法としての／ニボルマブとの併用での最大耐用量および／または推奨拡大用量を特定すること。副次的目的：ニボルマブと併用したCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）の免疫原性および予備的な抗腫瘍活性を特徴付けること。統計上の考慮事項：CTCAE v4. 03に従うAE、RECIST v1. 1に従う応答。研究目的の分析は、記述的かつ仮説生成型である。

20

30

【0309】

結果：

この提出日現在、CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）単剤療法の用量レベル7およびニボルマブとの併用でのCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）の用量レベル1までDLTは観察されていない。

【0310】

結論：

安全性および忍容性の評価は、すべてのptで進行中である。更新された結果は、臨床試験全体を通して分析される。

40

【0311】

実施例5：進行性固形腫瘍を有する患者におけるCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）単剤療法の安全性、忍容性、および予備的な抗腫瘍活性の第1相研究

背景：

CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）は、ポリオウイルス受容体関連免疫グロブリンドメイン（PVRIG）の新規ファーストインクラスチェックポイント阻害剤（ICI）である[1]。それは、PVRIGとそのリガンドであるPVR L2との結合を阻害する。PVRIGは、T/NK細胞の活性を調節するDNAM/TIGITシグナル伝達軸のメンバーである。前臨床実験では、PVRIG阻害単独、ならびに抗PD-1および／またはTIGIT遮断剤との併用により、腫瘍微小環境でT細胞が活性化され、抗腫

50

瘍免疫応答および腫瘍の成長阻害が生じることが示された [1]。ICI はがん治療に革命をもたらしたが、ICI による治療に抵抗性の、またはその後再発する患者のための治療法を開発する緊急の必要性がある。この研究は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) が安全で忍容性があり、予備的な抗腫瘍活性を示すことを示すように設計された。

【0312】

方法：

第1a相のハイブリッド加速および3+3研究設計を利用するCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法の用量漸増は、安全性、忍容性を決定し、薬物動態 (PK)、薬力学を評価し、推奨される第2相用量を決定し、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の予備的な抗腫瘍活性を評価するために実施された。パフォーマンスステータス ECOG 0~1 で、標準治療に失敗した進行性固形腫瘍を有する患者は、包含の対象であった。以前のICI は許容された。CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 0. 01、0. 03、0. 1、0. 3、1、3、および10 mg/kg IV 3週間ごとを、進行するまで、耐えられない毒性まで、または治験責任医師もしくは患者が判断するまで投与した。有害事象はCTCAE v4. 03に従い報告され、抗腫瘍活性はRECIST v1. 1を使用して評価された。用量制限毒性 (DLT) は21日ウィンドウ以内で評価された。

【0313】

結果：

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の用量漸増中に、合計13人の患者が登録され、治療され、そのうち6人の患者は転移性結腸直腸がん (CRC)、5人はマイクロサテライト安定状態 (MSS)、1人は不明であった。患者は、7つの以前の抗がん療法 (範囲2~15) の中央値で頻繁に前治療されていた。10 mg/kg のCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 用量レベルまでDLTは報告されていない。最も頻度の高い毒性は、倦怠感 (8%)、腹痛 (6%) であった。免疫関連の有害事象の可能性：TSHの上昇および発疹が2人の患者で観察された。全体として、CRCを有する5/6人の患者 (83%) を含め、7/13人の患者 (54%) が、12週間以上 (13. 6~43週間)、安定した疾患 (SD) の最良応答を維持した。5人の患者が研究治療を継続している。末梢PVRIG受容体占有率 (90%以上) が、1 mg/kg 用量以上のCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) で示され、PKプロファイルはIV Q3毎週の投薬を支持する。

【0314】

結論：

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法は、以前に複数の抗がん療法を受けた患者集団において、予備的な抗腫瘍活性を伴う許容可能な安全性および忍容性プロファイルを示した。

【0315】

参考文献：

1. Spencer L, Ofer L et al, Discovery of COM701, a therapeutic antibody targeting the novel immune checkpoint PVRIG, for the treatment of cancer. J Clin Oncol. 2017; (suppl; abstr 3074) .

【0316】

実施例6：進行性固形腫瘍を有する患者におけるCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の進行中の第1相試験からのデータ

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) は十分に許容され、用量制限毒性は観察されなかった。

【0317】

研究の用量漸増群において、抗腫瘍活性の初期シグナルが頻繁に前治療された患者集団で観察された。

【0318】

進行性固形腫瘍を有する患者における、そのファーストインクラス抗PVRIG抗体であるCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)の進行中の第1相用量漸増研究の予備結果。CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)は十分に許容され、用量制限毒性はない。さらに、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)は、研究に登録された頻繁に前治療された患者集団において抗腫瘍活性の初期シグナルを示した。

【0319】

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)の新たな安全性プロファイルおよび初期の抗腫瘍活性は有望であった。試験のこの部分の主な目的は、すべての来院者集団におけるCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)の安全性および忍容性、ならびにマイクロサテライト安定性結腸直腸がん(MSS-CRC)を有する患者を含む、治療が困難な患者における抗腫瘍活性の初期シグナルを試験することであった。卵巣がん、子宮内膜がん、乳がん、および肺がんを有する患者における、バイオマーカー主駆動CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)単剤療法拡大コホートを開始することを期待している。CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)は、PVRIGの生物学的経路の理解に基づいて選択した、これらの適応症におけるチェックポイント阻害剤の展望を拡大することができる。

【0320】

現在利用可能な治療法に応答しないかまたは抵抗性である進行性がんを有する患者の数を考えると、がん免疫療法薬の範囲をより広い患者集団に拡大することが緊急の必要である。CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)の抗腫瘍活性の初期シグナルは、特に患者の大多数が以前の療法に抵抗性である、頻繁に前治療を受けたすべての来院者患者集団を考えると有望である。この治療が困難な患者集団における用量応答関係の傾向が観察され、さらに、典型的には、現在の免疫チェックポイント遮断剤に応答しない困難な適応症であるMSS結腸直腸を有する6人の患者のうち5人において、抗腫瘍活性の有望なシグナルが観察された。

【0321】

報告されたデータは、進行中の第1相、非盲検、用量漸増研究の単剤療法群からのものであり、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、および10mg/kg IV、3週間ごとの用量レベルで最初の6つのコホート(n=13)を含む。

【0322】

主な所見：

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)は10mg/kgまで十分に許容され、用量制限毒性は観察されなかった。

【0323】

安定した疾患(SD)/疾患制御率の最良の時点応答は、7つの以前の抗がん療法(2~15の範囲)の中央値による13人の患者のうち9人(69%)で報告された。

【0324】

CRCを有する患者全員(N=6)はマイクロサテライト安定状態にあり、5/6人のpt(83%)は安定した疾患の最良の時点応答を示した。

【0325】

薬物動態プロファイルは、IV Q3毎週投薬を支持する。

【0326】

90%以上の末梢PVRIG受容体占有率は、1mg/kg以上のCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)で示された。

【0327】

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)単剤療法での研究治療を継続している患者は3人である。

10

20

30

40

50

【0328】

毎週20mg/kg Q4でのCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法投薬への登録が継続中である。

【0329】

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 第1相研究について

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の第1相非盲検臨床試験は、進行性固形腫瘍を有する患者におけるCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法ならびにBristol-Myers Squibb's Opdivo (登録商用) との併用療法の漸増用量投与の安全性および忍容性を評価するために設計された。追加的に、副次的評価項目には、非小細胞肺癌、卵巣がん、乳がん、および子宮内膜がんを含む、選択された腫瘍型を有する患者におけるCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法ならびにOpdivoと併用したCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の予備的な抗腫瘍活性、薬物動態、および薬力学が含まれる。約140人の患者が登録されると予想される第1相研究は、現在米国で募集している。追加情報は、www.clinicaltrials.gov (NCT03667716) で入手することができる。

10

【0330】

実施例7：進行性固形腫瘍を有する患者におけるCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法の安全性、忍容性、および予備的な抗腫瘍活性の第1相研究

背景

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) は、Compugenのコンピュータによる発見プログラムによって発見されたポリオウイルス受容体関連免疫グロブリンDメイン (PVRI G) の新規ファーストインクラスチェックポイント阻害剤 (ICI) である [1]。それは、PVRI GとそのリガンドであるPVRL2との結合を阻害する。

20

【0331】

PVRI Gは、TMK細胞の活性を調節するDNAM/TIGITシグナル伝達軸のメンバーである

【0332】

前臨床実験では、PVRI Gを阻害すると、腫瘍微小環境でT細胞が活性化され、抗腫瘍免疫応答および腫瘍の成長阻害が生じることが示された [2]

【0333】

現在のICIによる治療に抵抗性の、またはその後再発する患者のための治療法を開発する緊急の必要性がある。

30

【0334】

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) が安全で忍容性があり、進行性固形腫瘍を有する患者における単剤療法として予備的な抗腫瘍活性を示すと仮定した。

【0335】

主な適格基準

包含

●年齢18歳以上

●局所進行性または転移性の固形悪性腫瘍が組織学的または細胞学的に確認されている、および利用可能なすべての標準治療を使い果たしたか、または利用可能な標準治療の候補ではない

40

●ECOGパフォーマンスステータス0～1

●以前の免疫チェックポイント阻害剤は許容される

●適切な血液、肝臓、および腎臓機能

【0336】

除外

●症候性間質性肺疾患または炎症性間質性肺炎

●未治療または症候性の中枢神経系転移

●免疫療法治療の中止に至った免疫関連事象の病歴

50

【0337】

結果

評価されたCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)の用量範囲(0. 01~10 mg / kg)では、用量制限毒性は報告されなかった。

【0338】

有害事象による治療の中止は報告されなかった。

【0339】

TEAEの大部分はG1~2であった

●頻繁なTEAEは、倦怠感(46%)、悪心(31%)、および不安(23%)であり、すべてG1~2であった；疾患の進行G5(23%)

●免疫関連有害事象の可能性は、発疹(G1)およびTSH上昇の検査所見(G1)であった。

【0340】

重篤な有害事象は5 / 13人のptにおいて報告された

●3人のptにおいて、SAEは疾患の進行によるものであった

【0341】

すべてのptは研究開始時にステージIVの疾患を有し、8 / 13人(62%)は、この研究に登録する前の最後の前治療(すなわち難治性疾患)に対してPDの最良の応答を示した。

●5 / 8人のpt(63%)でSDの最良の時点応答、1 / 5人のptでSDが確認され、2人のptが進行中の研究治療中である

【0342】

SD / 疾患制御率の最良の時点応答が9 / 13人のpt(69%)で報告された

【0343】

結腸直腸がんは、6 / 13人のptが有する、登録された最も一般的な腫瘍型であり、6人のpt全員がマイクロサテライト安定状態(MSS-CRC)にあった。

●CRCを有する5 / 6人のpt(83%)において疾患制御率(SD)

●CRCを有する4 / 6人のpt(67%)においてSD(12週目)を確認

●病歴データ11%DCR、およびMSS-CRCを有するptにおけるペムブロリズマブでの12週目のSDの最良の時点応答[3]

【0344】

CRC-kRAS変異を有する登録された3人のpt全員は、SDの最良の時点応答を示し、2 / 3人でSDを確認した

【0345】

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)曝露量は反復投薬に比例

【0346】

末梢CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)受容体占有率mg / kg IV Q 3週間

【0347】

結論

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)は、単剤療法として十分に許容される

【0348】

疾患制御率-9 / 13人のpt(69%)

【0349】

治療が困難なMSS-CRCおよびKRAS変異を伴うCRCを有するptにおける抗腫瘍活性のシグナル

●4 / 6人のpt(67%)においてSDを確認-MSS-CRC

●CRC-kRAS変異を伴う2 / 3人のptにおいてSDを確認

【0350】

抗腫瘍応答のシグナル：

●前治療抵抗性疾患を有する p t において

●I C I で以前に治療された p t において

【0351】

用量応答関係の傾向

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 曝露用量比例許容 I V Q3 週間投薬

【0352】

mg / kg CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) I V Q3 週間で、90% の末梢受容体占有率

【0353】

2 人の患者が研究治療を継続している

10

【0354】

研究登録は、A 群 (CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法) および B 群 (ニボルマブとの併用での CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)) で進行中である。

【0355】

研究 NCT03667716 は、Bristol-Myers Squibb との共同である

【0356】

参考文献

1. Whelan S, Ophir E, et al. PVRIG and PVRL2 Are Induced in Cancer and Inhibit CD8+ T-cell Function. Cancer Immunol Res. 2019 Feb; 7 (2) : 257-268.

20

2. Murter B, Pan X, et al. Mouse PVRIG Has CD8+ T Cell-Specific Contributory Functions and Dampens Antitumor Immunity. Cancer Immunol Res. 2019 Feb; 7 (2) : 244-256.

3. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. N Engl J Med. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. 2015 Jun 25; 372 (26) : 2509-20.

30

【0357】

実施例 8 : 進行性固形腫瘍を有する患者における CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法およびニボルマブと併用した第 1 相研究。

背景

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) は、ポリオウイルス受容体関連免疫グロブリンドメイン含有 (PVRIG) に高い親和性で結合し、そのリガンドである PVRL2 とのその相互作用を遮断する、新規のファーストインクラスヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である [1]。

【0358】

ニボルマブは、いくつかの悪性腫瘍を有する患者で承認された抗 PD-1 抗体である [2]。

40

【0359】

PD-1 阻害剤は、DNAM の活性化を調節することにより、この軸において重要な役割を果たす [3]。

【0360】

前臨床実験では、PVRIG 阻害単独、ならびに抗 PD-1 との併用により、腫瘍微小環境で T 細胞が活性化され、抗腫瘍免疫応答および腫瘍の成長阻害が生じることが示された [1]

【0361】

50

ICI はがん治療に革命をもたらしたが、ICI による治療に抵抗性の、またはその後再発する患者のための治療法を開発する緊急の必要性がある。

【0362】

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) が安全で忍容性があり、R/R 固形腫瘍を有する p t において抗腫瘍活性を示すと仮定する。

【0363】

方法

NCT03667716 は、R/R 固形腫瘍を有する p t における進行中の非盲検ファーストインヒューマン第1相研究である。

【0364】

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法 IV Q3 週間、およびニボルマブ 360mg IV Q3 週間との併用の漸増用量の安全性および忍容性を評価することの研究の最初の部分について報告する。

【0365】

主な結果尺度

進行性固形腫瘍を有する患者における単剤療法として、およびニボルマブとの併用での CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の安全性プロファイルの評価すること

【0366】

CTCAE v4. 03 に従って等級付けされた有害事象および用量制限毒性 (21 日 DLT ウィンドウ) の発生率

【0367】

最大耐用量および／または推奨拡大用量を特定すること

【0368】

単剤療法として、およびニボルマブとの併用での CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の PK プロファイルの特徴付けること

【0369】

副次的結果尺度

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単独およびニボルマブとの併用での免疫原性を特徴付けること

【0370】

RECIST v1. 1 に従う応答のニボルマブ (第1b相のみ) と併用した CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の予備的な抗腫瘍活性を評価すること

【0371】

探索的結果尺度

単剤療法としての CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の予備的な抗腫瘍活性を評価すること

【0372】

DNA M 軸メンバーと臨床転帰とのあらゆる関連を評価すること

【0373】

単剤療法として、ならびにニボルマブとの併用での血中における CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) を介した PD 効果の証拠を調査すること

【0374】

主な選択基準

年齢 18 歳以上

【0375】

局所進行性または転移性の固形悪性腫瘍が組織学的または細胞学的に確認されている、および利用可能なすべての標準治療を使い果たしたか、または利用可能な標準治療の候補ではない

【0376】

ECOG パフォーマンスステータス 0 ~ 1

10

20

30

40

50

【0377】

以前の抗PD-1、抗PD-L1、抗CTLA-4、OX-40、CD137は許容される

【0378】

適切な血液、肝臓、および腎臓機能

【0379】

主な除外基準

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の初回投薬前の過去2年間に全身療法を必要とする活動性自己免疫疾患

【0380】

症候性間質性肺疾患または炎症性間質性肺炎

【0381】

未治療または症候性の中樞神経系転移

【0382】

免疫療法治療の中止に至る免疫関連事象の病歴

【0383】

発生情報

7番目のCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法の投薬レベルおよびそれ以前の投薬レベル（赤いボックス）では、用量制限毒性は観察されていない。

【0384】

3番目のCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) + ニボルマブの投薬レベルおよびそれ以前の投薬レベル（緑色のボックス）では、用量制限毒性は観察されていない。

【0385】

この提示の日付時点で、8番目のCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単一投薬および4番目のCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) + ニボルマブの投薬レベルは、IV Q4週間のスケジュールで登録を受け付けている。

【0386】

研究NCT03667716は、Bristol-Myers Squibbとの共同である

【0387】

参考文献

Spencer L, Ofer L et al, Discovery of COM701, a therapeutic antibody targeting the novel immune checkpoint PVRIG, for the treatment of cancer. J Clin Oncol. 2017; (suppl; abstr 3074)

Nivolumab package insert. http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf. Accessed 07/22/2019.

Wang B, Zhang W et al., Combination cancer immunotherapy targeting PD-1 and GITR can rescue CD8+ T cell dysfunction and maintain memory phenotype. Sci. Immunol. 2018; Nov 2:3(29).

【0388】

実施例9：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) は、進行性悪性腫瘍を有する患者における単剤療法としておよびニボルマブとの併用での抗腫瘍活性を示す。

背景

緒論：

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) は、ポリオウイルス受容体関連免疫グロ

10

20

30

40

50

ブリンドメイン含有 (PVRIG) に高い親和性で結合し、そのリガンドである PVR L 2 とのその相互作用を遮断し、DNAM / TIGIT 軸を介した T / NK 細胞の活性を調節する、新規のファーストインクラス免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) である。前臨床実験では、PVRIG を単独で、ならびに抗 PD 1 および / または TIGIT と併用して阻害すると、微小環境で腫瘍成長が阻害され、T 細胞が活性化されて、抗腫瘍応答が生じる。

【0389】

方法：

様々ながん型を有する合計 28 人の pt (A / B 群は 16 / 12 人) (利用可能なすべての標準治療に失敗した様々な腫瘍型を有する患者を含む) が登録された。16 人の患者 (CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法の用量漸増) は A 群であり、12 人の患者 (ニボルマブとの CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の用量漸増) は B 群である。ハイブリッド加速 (A 群の最初の 4 用量コホート) および 3 + 3 研究設計 (A 群のコホート 5 ~ 8、および B 群のすべてのコホート)。パフォーマンスステータス ECOG 0 ~ 1 で、標準治療の治療に失敗した進行性または転移性固形腫瘍を有する患者は、適格者であった。以前の ICI は許容された。A 群では、pt は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法 0. 01、0. 03、0. 1、0. 3、1、3、10 mg / kg (すべて IV Q3 週間 (週)) および 20 mg / kg (IV Q4 週間) を受けた。B 群では、pt は、0. 3、1、または 3 mg / kg で CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) とニボルマブ 360 mg IV q3 週間 (3 人の pt / 用量コホート) を受け、3 人の pt は、10 mg / kg とニボルマブ 480 mg IV q4 週間を受けた。治療下で発生した有害事象 (TEAE) は、CTCAE v4. 03 に従って報告され、応答は RECIST v1. 1 に従って報告された。用量制限毒性 (DLT) は、21 日または 28 日のウィンドウ内で評価された (それぞれ、3 または 4 週間の投薬スケジュールの場合)。データカットオフ日は 2020 年 1 月 23 日であった。

【0390】

結果：

以前の抗がん療法の中央値数は、A 群では 7 (範囲 2 ~ 15)、B 群では、5 (範囲 2 ~ 9) であった。どの用量コホートでも DLT は報告されていない。治療は十分に許容され、毒性のために治療を中止する対象はおらず、A 群で最も頻度の高い TEAE は、倦怠感 (46%)、悪心 (31%)、および不安 (23%) であり、すべて G1 ~ 2 であった。B 群の 4 人以上の pt では、貧血、下肢の浮腫、発疹、および倦怠感であり、大部分はグレード 1 ~ 2 (88%) であった。A + B 群：部分応答 (PR) + 安定した疾患 (SD) は 57% (16 / 28) であった。注意：A 群 (CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 20 mg / kg IV q4 週間)：15 週間を超える治療継続中の原発性腹膜がんを有する pt で PR が確認された。B 群：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 0. 3 mg / kg とニボルマブを受けている MSS - CRC を有する pt の PR は未確認である。A 群の 8 番目および最後の用量コホートに登録されたマイクロサテライト安定性原発性腹膜がんを有する患者で部分応答が確認され、患者は研究治療を継続している (15 週間超)。

【0391】

360 mg IV q3 週間、34 週間超治療を継続中。

【0392】

最初の画像評価に達していない 3 人の患者を含む、全体で 11 / 28 人の患者が研究治療を続けている。両方の治療群で、部分応答および安定した疾患の時点応答 / 疾患制御率が、28 人の患者のうち 16 人 (57%) で報告された。

【0393】

結論：

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) は、進行性または転移性固形腫瘍を有する頻繁に様々な前治療された pt において、単剤療法として、およびニボルマブとの併用

で十分に許容される。CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) は、治療が困難な腫瘍型（原発性腹膜、マイクロサテライト安定性原発性腹膜がん（MSS 原発性腹膜がんまたは MSS-PPC）、およびマイクロサテライト安定性結腸直腸がん（MSS-CRC））において、単剤療法として、およびニボルマブとの併用で客観的応答を伴う予備的な抗腫瘍活性の促進を示す。

【0394】

実施例 10：CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) は、進行性悪性腫瘍を有する患者において、単剤療法として、およびニボルマブとの併用で抗腫瘍活性を示す。

緒論：

チェックポイント阻害剤による治療に抵抗性の、またはその後再発する患者の治療には、満たされていない高い医学的ニーズがある。

【0395】

マウス腫瘍モデルにおいて、ポリオウイルス受容体関連免疫グロブリンドメイン含有（PVRIg）の阻害により、T細胞およびNK細胞の活性化が促進され、腫瘍の成長が阻害される（Spencer L, Ofer L et al, Discovery of COM701, a therapeutic antibody targeting the novel immune checkpoint PVRIg, for the treatment of cancer. J Clin Oncol. 2017; (suppl; abstr 3074)）。

【0396】

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) は、PVRIg に高い親和性で結合し、そのリガンドである PVRL2 とのその相互作用を遮断する、新規のファーストインクラスヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

【0397】

以前のデータは、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法の予備的な抗腫瘍活性を支持した（Dumbrava E, Fleming G, Hamilton E et al. Journal for Immunotherapy of Cancer 2019, 7 (Suppl 1): P421. SITC Nov 2019.）

【0398】

現在のデータは、ニボルマブ（B群）と併用した CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の予備的な安全性および抗腫瘍活性に関連するデータを提供し、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法用量コホート（A群）のデータ更新を提供する。

【0399】

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) は十分に許容され、単剤療法として、およびニボルマブとの併用療法での管理可能な安全性プロファイルを有する。

a. ニボルマブとの併用による毒性の増加はない。

b. 研究薬の毒性による研究治療を中止した対象はいなかった。

【0400】

単剤 MTD CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 20mg/kg IV Q4 週間；併用用量漸増は継続される。

【0401】

2人の患者で部分応答が確認された。

【0402】

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法 20mg/kg IV Q4 週間－原発性腹膜がん（25週間研究治療を継続中）。

【0403】

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、(CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 0.3mg/kg IV Q3 週間)＋ニボルマブ（480mg IV Q3 週間）－MSS-CRC（44週間研究治療を継続中）。

【0404】

10

20

30

40

50

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法の疾患制御率は、多様な腫瘍型で11/16人[69%]であった。

【0405】

CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) + ニボルマブの疾患制御率は、多様な腫瘍型で9/12人[75%]であった。

【0406】

6/28人のp tおよび多様な腫瘍型における永続的な安定した疾患(SD>6ヶ月)。

【0407】

A群(CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法)：腺様嚢胞CA、CRC-MSS。

【0408】

B群(CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) + ニボルマブ)：肛門SCC、CRC-MSS、子宮内膜、NSCLC(扁平上皮)。

【0409】

予備的なCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) PKプロファイルは、Q4週間の投薬を支持する。

【0410】

RDFEでのCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) 単剤療法の用量拡大が計画されている(NSCLC、OVCA、乳房、子宮内膜、MSS-CRC)。

【0411】

すべての見出しおよび節の表記は、明確さおよび参照目的のために使用されているにすぎず、決して限定するものとみなされるべきではない。例えば、当業者であれば、本明細書に記載の本発明の趣旨および範囲に従って、必要に応じて異なる見出しおよび節からの様々な態様を組み合わせることの有用性を認識するであろう。

【0412】

本明細書に引用されるすべての参考文献は、各個々の刊行物または特許または特許出願が参照によりその全体がすべての目的のために組み込まれているかのように具体的かつ個別に示されるのと同程度に、参照によりそれらの全体がすべての目的のために本明細書に組み込まれる。

【0413】

当業者に明らかであるように、本出願の趣旨および範囲から逸脱することなく、本出願の多くの修正および変形が加えられてもよい。本明細書に記載の特定の実施形態および実施例はほんの一例として提供されており、本出願は、特許請求の範囲が権利を与えられる等価物の全範囲に加えて、添付の特許請求の範囲の用語によってのみ限定されるべきである。

【図面】

【図1】

膜貫通タンパク質PVRI [Homo sapiens]

NCBI参照配列: NP_076975.

1 mrteaqpval appepglega mghrtvlvpl vllticytag tpevvwvqrm eatelsfti

61 rceflgsgsi slvtvswggp ngaggttlav lhpergiraw apaqarwet assisileg

121 sgasspcant tfckckfasfp egsweacgsl ppsddpglsa pptpapilra dlagilvsg

181 vllfcgvll hlrrhkhpr aprlqpsrts ppararawa psqasqaalh vpyatintsc

241 rpatldtahp hggpswwasl pthaahrgpg paawastpipo argsfvsven glvagagerrp

301 phtgpgltlf pdorgprame gplgvr

(配列番号1)

【図2】

ヒトPVLR2アルファアイソフォーム

>gi|5360210|ref|NP_002847.1|ネクチン-2アイソフォームアルファ前駆体 [Homo sapiens]
MARAAALLPSRSPPTLLWFLLLLLLLETGAQDVRVQLPEVRGQLGGTVLPCHLLPPVPGLYISLVTV
QRDPANHQNVAAHFKMGPSFSPKPGSERLSFVSAKQSTGQDTEAELQDATALHGLTVEDEGNITC
EFATFPKGSVRGMTWLRVIAKPKNAQAQKVTFSQDPTTVALCISKEGRPPARIWLSLSDWEAKETQVS
GTLAGTVTVTSRFTLVPSGRADGVTVCVHEHSEFEEPALIPVTLVRYPPVEVISISGYDDNWYLGRTDAT
LSCDVRSNPEPTGYDWTSTSGTFTPSAQAQSQLVHAVDLSFNTFTVCTVNAVGMRAEQVIFVRETP
RASPRDVGFLVWGAAGTLLVLLLLAGGSLAFILLRVRRRRKSFGAGGASGDDGGFYDPKAVLNGNDP
VFVTFVVGPMFPGDKDEEEEEEEKAEGKGLMLFPFPALEDDMESQLDGLSLISRAVYV
(配列番号2)

ヒトPVLR2デルタアイソフォーム

>gi|112789532|ref|NP_001036189.1|ネクチン-2アイソフォームデルタ前駆体 [Homo sapiens]
MARAAALLPSRSPPTLLWFLLLLLLLETGAQDVRVQLPEVRGQLGGTVLPCHLLPPVPGLYISLVTV
QRDPANHQNVAAHFKMGPSFSPKPGSERLSFVSAKQSTGQDTEAELQDATALHGLTVEDEGNITC
EFATFPKGSVRGMTWLRVIAKPKNAQAQKVTFSQDPTTVALCISKEGRPPARIWLSLSDWEAKETQVS
GTLAGTVTVTSRFTLVPSGRADGVTVCVHEHSEFEEPALIPVTLVRYPPVEVISISGYDDNWYLGRTDAT
LSCDVRSNPEPTGYDWTSTSGTFTPSAQAQSQLVHAVDLSFNTFTVCTVNAVGMRAEQVIFVRETP
NTAGAGATGGIIGGIIAIIATAVAATGILICRQQRKQTLQGAEEDELEGPPSKPPTPKAKLEAQEM
PSQLTLGASEHSLKTPYFDAGASCTEQEMPRYHELPTLEERSGLHPGATSLGSPFVPPGPAVEDV
SLDLEDEEGEEEEEYLDKINPIYDALSY
(配列番号3)

10

20

30

40

50

【図 3】

CHA.7.518.1.H4(S241P)		配列番号:
内容	配列	
可変重 (v h) ドメイン	OYQLVQSGAEVKKPGASVKYSCKASGCTETDININWVRAFGQGLEWMGYITPYIGGSGYAQKFGQRTMTROT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTYVSS	4
vICDR1	GYTFIDYN	5
vICDR2	IYPYIGGS	6
vICDR3	AREDKTARNAMDY	7
完全長HC	QYQLVQSGAEVKKPGASVKYSCKASGCTETDININWVRAFGQGLEWMGYITPYIGGSGYAQKFGQRTMTROT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTYVSSASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSVNSGALISGHITPAVILQSSGLYSIVSVTVSSSLGTQYTCNVDRHKPSNTRKVDKRVESKYPGCP LPAPHLGDSVFLFPKPKDTLMISRTEPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVWS RVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPALTIEIQTISKAKAQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK WESGQPNFYNSIDPQSTSENGQPNENYKTTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGKLEIK	8
可変重 (v l) ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENISLAWYQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFGSGSDTFLTISLQ PEDFATYYCQHFNGITPTTFGGGTKLEIK	9
vICDR1	ENYSN	10
vICDR2	EAT	11
vICDR3	QHFNGITPTT	12
完全長輕鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENISLAWYQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFGSGSDTFLTISLQ PEDFATYYCQHFNGITPTTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLINNFYREAKVQWKVDNALQ SONGSQSVTEQDSKDSTYSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	13

【図 4】

IgG1:		
ASTKGPSVFP	LAPSSKSTSG	60
GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT	120
PSVFLFPFPK	KDTLMISRT	180
STRVVSVLTL	VLHQDWLNGK	240
LTKNQVSLTC	LVKGFYPSDI	300
QQGNVFVSCSV	MHEALHNHYT	330
(配列番号 1 4)		
IgG2:		
ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	60
GLYSLSSVVT	VPSSNFGTQT	120
LFPPKPKDTL	MISRTPEVTC	180
VVSVLTVVHQ	DWLNGKEYKC	240
QVSLTCLVKG	FYPSDIAVEW	300
VFSCSVMHFA	LHNHYTQKSL	326
(配列番号 1 5)		
IgG3:		
ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSG	60
GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT	120
DTFPFCPRCP	EPKSCOTPPP	180
LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	240
QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	300
GFYPSDIAVE	WESSGQPNEN	360
ALHNRFTRQKS	LSLSPGK	377
(配列番号 1 6)		
IgG4:		
ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	60
GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT	120
FLFPKPKDT	LMISRTPEVT	180
RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	240
NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	300
NVFSCSVMHFA	ALHNHYTQKS	327
(配列番号 1 7)		
配列番号 8 からの I G G 4		
ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	60
GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT	120
FLFPKPKDT	LMISRTPEVT	180
RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	240
NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	300
NVFSCSVMHFA	ALHNHYTQKS	327
(配列番号 5 0)		

10

20

【図 5 A】

WO2017/041004から		配列番号:
内容	配列	
重鎖 (WO2017/041004 からの配列番号5)	EYQLQSGAEVRSKASVKMSCKVNDYFTFTNNMHWLRITPCQGLEWGYTPGNGDITNQNKF KCKATLTADTSSTAYMQISLTSEDPATVFCARQGHYYIDVWGAGTITVSSG	18
vICDR1 (WO2017/041004 からの配列番号6)	DYFTNNMH	19
vICDR2 (WO2017/041004 からの配列番号7)	YTPGNGDITNQN	20
vICDR3 (WO2017/041004 からの配列番号8)	QGHYYIDV	21
輕鎖 (WO2017/041004 からの配列番号5)	DIEMTSQATLSVTPCDKRVSLSCRASQSDRLHWYQKQSHSPRLIKYVQSQSGIPSRFGSGSEF TLISNVEPEDVGYVYQCNGHSLPITFGSGTKLEIKTV	22
vICDR1 (WO2017/041004 からの配列番号9)	RASQSIRDYLH	23
vICDR2 (WO2017/041004 からの配列番号10)	YVQSIS	24
vICDR3 (WO2017/041004 からの配列番号11)	QNGHSLTL	25

【図 5 B】

WO2017/041004から		配列番号:
内容	配列	
重鎖 (WO2017/041004 からの配列番号32)	QYQLQSGAEVKKPGASVKYSCKASGCTETDININWVRAFGQGLEWMGYITPYIGGSGYAQKFGQRTMTROT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTYVSS	26
vICDR1 (WO2017/041004 からの配列番号34)	SDWMH	27
vICDR2 (WO2017/041004 からの配列番号35)	YINPSTGYTEYNQKFD	28
vICDR3 (WO2017/041004 からの配列番号36)	CSGCSWFAY	29
輕鎖 (WO2017/041004 からの配列番号33)	DIVLTQSPASLAVSLQQRATISCKASQVSTSSSYMHWYQKPKQPPKLLIKYASNLESGVTPRSGS GSGTDFTLNHPVEEDTATYQHSWEIPIYTFGGGTKLEIK	30
vICDR1 (WO2017/041004 からの配列番号37)	RASQSVSTSSSYMH	31
vICDR2 (WO2017/041004 からの配列番号38)	YASNLES	32
vICDR3 (WO2017/041004 からの配列番号39)	QHSWEIPIY	33

30

40

50

【図 5 C】

WO2017/041004から		配列	配列番号:
内容			
重鎖 (WO2017/041004からの 配列番号32)	25 mMのヒスチジン、pH5.5	QYQQSGAEIAKTCASVMSCKASGYTFTSDWMHWYKQRPQCQGLEWYINISGTYEYNQKFK DKATLTADSKSSITAYMQLRSLTSDSAYYCARGSCSWFAYWGQGLTVNSA	34
		SDWMH	35
		YNISGTYEYNQKFKD	36
		CSSGSWFAY	37
軽鎖 (WO2017/041004からの 配列番号36)	25 mMのヒスチジン、pH6.5	DVVMTCOTPLTISVTIQPASFSSCKSSQSLNSDGKTYLWILQRPQSPKRIYLYSKLDSGVPDRFTG SCSGTDFTLKSRVAEADLGYVCWQCTHPRFTGCGTKLEIK	38
		KSSQSLNSDGKTYLN	39
		LYSKLDS	40
		WQCTHPRFT	41

【図 5 D】

WO2018/017864から (334ME抗体)		配列	配列番号:
内容			
重鎖 (WO2018/017864からの 配列番号30)	25 mMのヒスチジン、pH5.5	EVLQQSVIELVRGTSVTSCKASGYTFNWLGWYKQRPQHGLEWIGDIFPGDYPNNEKFKG KATLTADTSSTAYMQLSLTSDSSVYCTRCGYDWGAGTVTVSS	42
		TNYWLG	43
		DIFPGDYPNNEKFKG	44
		TRGYFDV	45
軽鎖 (WO2018/017864からの 配列番号25)	25 mMのヒスチジン、pH6.5	DIQMTQSPSSLSYSGAEKVTMSCKSSQSLNSQNKNTLAWFQQKQTQPPKMLYNGASTR ESGVPDRFTGSGGDTFLTSSVQAEDLAVYYQNQDHSYPTFGSGTKLEIK	46
		KSSQSLNSQNKNYLA	47
		CASITRES	48
		QNQDHSYP	49

【図 6】

ID	緩衝液および pH	製剤 I D	賦形剤			
			PS80	Ｌ-アラギニン	NaCl	スクロース
A	25 mMのヒスチジン、pH5.5	A1	0.01%			
		A2	0.01%	100 mM		
		A3	0.01%		60 mM	
		A4	0.01%	100 mM	60 mM	
		A5	0.01%	100 mM		5%
		A6	0.01%	100 mM		5%
		A7	0.01%		60 mM	5%
		A8	0.01%		60 mM	5%
		A9	0.01%	100 mM	60 mM	5%
		A10	0.01%	100 mM	60 mM	5%
B	25 mMのヒスチジン、pH6.5	B1	0.01%			
		B2	0.01%	100 mM		
		B3	0.01%		60 mM	
		B4	0.01%	100 mM	60 mM	
		B5	0.01%	100 mM		5%
		B6	0.01%	100 mM		5%
		B7	0.01%		60 mM	5%
		B8	0.01%		60 mM	5%
		B9	0.01%	100 mM	60 mM	5%
		B10	0.01%	100 mM	60 mM	5%

【図 7 A】

条件	説明
凍結／解凍	<−60℃への凍結および周囲温度への解凍を3サイクル
振拌	周囲温度で24時間以上、部分的に充填したバイアル中で、200RPMで振拌
周囲温度貯蔵 (25℃)	4週間、周囲温度 (25℃) で貯蔵し、2および4週間の時点で試験
理想的な貯蔵	8週間、2〜8℃で貯蔵し、2、4、および8週間の時点で試験
高温貯蔵	2週間、約40℃で貯蔵し、1および2週間の時点で試験

10

20

30

40

50

【図 7 B】

条件	アッセイ	T = 0	3サイクル		
凍結/解凍	視覚の外観	X	X		
	SEC-HPLC	X	X		
	濃度 (A 280 nm)	X	X		
	cIEF	X	X		
	L a b C h i p (NおよびFN)	X	X		
	MFI	X	X		
	効力アッセイ	X			
授拌	アッセイ		24時間		
	視覚の外観		X		
	SEC-HPLC		X		
	濃度 (A 280 nm)		X		
	cIEF		X		
	L a b C h i p (NおよびFN)		X		
	MFI		X		
	効力アッセイ		X		
2-8℃	アッセイ	2週間	4週間	8週間	
	視覚の外観	X	X	X	
	SEC-HPLC	X	X	X	
	濃度 (A 280 nm)	X	X	X	
	cIEF	X	X	X	
	L a b C h i p (NおよびFN)	X	X	X	
	MFI	X	X	X	
	効力アッセイ	X	X	X	
周囲温度	アッセイ	2週間	4週間		
	視覚の外観	X	X		
	SEC-HPLC	X	X		
	濃度 (A 280 nm)	X	X		
	cIEF	X	X		
	L a b C h i p (NおよびFN)	X	X		
	MFI	X	X		
	効力アッセイ	X	X		
40℃	アッセイ	1週間	2週間		
	視覚の外観	X	X		
	SEC-HPLC	X	X		
	濃度 (A 280 nm)	X	X		
	cIEF	X	X		
	L a b C h i p (NおよびFN)	X	X		
	MFI	X	X		
	効力アッセイ	X	X		

【圖 8】

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
		A1	透明な液体、無色、粒子なし
		A2	透明な液体、無色、粒子なし
		A3	透明な液体、無色、粒子なし
		A4	透明な液体、無色、粒子なし
		A5	透明な液体、無色、粒子なし
		A6	透明な液体、無色、粒子なし
		A7	透明な液体、無色、粒子なし
		A8	透明な液体、無色、粒子なし
		A9	透明な液体、無色、粒子なし
		A10	透明な液体、無色、粒子なし
		B1	透明な液体、無色、粒子なし
		B2	透明な液体、無色、粒子なし
		B3	透明な液体、無色、粒子なし
		B4	透明な液体、無色、粒子なし
		B5	透明な液体、無色、粒子なし
		B6	透明な液体、無色、粒子なし
		B7	透明な液体、無色、粒子なし
		B8	透明な液体、無色、粒子なし
		B9	透明な液体、無色、粒子なし
		R10	透明な液体、無色、粒子なし

10

20

【圖 9】

アッセイ番号		アッセイ	製剤	結果 (mg/mL)
12STM-QCS-0252	S o l o V P E を使用した タンパク濃度の決定		A1	20.8
			A2	21.1
			A3	24.8
			A4	22.9
			A5	23.6
			A6	22.8
			A7	23.4
			A8	24.3
			A9	22.5
			A10	23.8
			B1	23.3
			B2	23.3
			B3	20.4
			B4	24.4
			B5	21.8
			B6	22.9
B7	23.3			
B8	22.8			
B9	23.3			
B10	21.5			

【図 10】

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果	
			インタクト% (NR)	重錡% (R)
		A1	96.13	18.99
		A2	96.44	19.09
		A3	96.46	19.19
		A4	96.50	19.35
		A5	96.56	19.38
		A6	96.63	19.18
		A7	96.42	19.28
		A8	96.65	19.46
		A9	95.98	18.90
		A10	96.53	19.10
		B1	96.30	18.88
		B2	96.32	19.02
		B3	96.00	18.58
		B4	96.14	18.78
		B5	96.32	18.80
		B6	96.46	19.01
		B7	95.63	18.56
		B8	96.20	18.57
		B9	96.43	18.70
		B10	96.27	18.62
				81.01
				80.91
				80.81
				80.65
				80.62
				80.82
				80.72
				80.54
				81.10
				80.90
				81.12
				80.98
				81.42
				81.22
				81.20
				80.99
				81.40
				81.43
				81.30
				81.38

30

40

50

【図 1 1】

T = 0 S E C 結果：

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果			
			総面積	高MW (%)	主ピーク (%)	低MW (%)
STM-QCS-0195	タンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー	A1	163.512	1.04	98.96	0.00
		A2	160.167	1.02	98.98	0.00
		A3	134.343	1.05	98.95	0.00
		A4	146.812	1.04	98.97	0.00
		A5	142.974	1.04	98.97	0.00
		A6	148.852	1.03	98.97	0.00
		A7	144.319	1.04	98.96	0.00
		A8	139.027	1.04	98.96	0.00
		A9	150.079	1.05	98.95	0.00
		A10	141.918	1.04	98.97	0.00
		B1	142.167	1.08	98.92	0.00
		B2	151.293	1.04	98.96	0.00
		B3	165.254	1.08	98.93	0.00
		B4	139.796	1.05	98.96	0.00
		B5	155.280	1.03	98.97	0.00
		B6	145.941	1.03	98.97	0.00
		B7	144.923	1.05	98.96	0.00
		B8	148.498	1.04	98.96	0.00
		B9	145.177	1.04	98.97	0.00
		B10	157.078	1.04	98.97	0.00

【図 1 2】

T = 0 c I E F 結果：

アッセイ番号	アッセイ	STM-QCS-0151							
		製剤 c I E F 分析を使用した等電点							
製剤	総結合面積	結果							電気性
		pl	マイン種 1	主要種 1	マイン種 2	主要種 2	マイン種 3	主要種 3	
A1	0.017	pl 面積% 3.86	7.05 43.88	7.24 2.41	7.33 28.61	7.43 1.97	7.48 18.41	7.62 0.88	
A2	0.017	pl 面積% 3.77	7.05 43.98	7.24 2.31	7.34 28.45	7.43 2.04	7.48 18.47	7.62 1.00	
A3	0.014	pl 面積% 3.95	7.05 43.76	7.24 2.27	7.33 28.81	7.43 1.94	7.48 18.65	7.62 0.77	
A4	0.016	pl 面積% 4.07	7.05 43.77	7.24 2.29	7.34 28.22	7.44 2.05	7.49 18.50	7.62 1.09	
A5	0.015	pl 面積% 4.01	7.05 43.97	7.24 2.18	7.34 28.81	7.43 1.76	7.49 18.40	7.62 0.88	
A6	0.016	pl 面積% 7.05	7.24 44.11	7.34 2.16	7.34 28.22	7.43 1.90	7.49 18.40	7.62 0.79	
A7	0.015	pl 面積% 3.98	7.05 43.66	7.24 2.43	7.33 28.05	7.43 2.12	7.49 18.72	7.62 1.06	
A8	0.015	pl 面積% 3.96	7.05 43.85	7.24 2.52	7.33 28.16	7.43 1.91	7.49 18.62	7.62 0.99	
A9	0.027	pl 面積% 4.10	7.04 44.08	7.24 2.23	7.32 27.92	7.42 2.64	7.47 18.33	7.61 0.71	
A10	0.016	pl 面積% 3.87	7.05 43.93	7.24 2.27	7.32 28.87	7.43 1.76	7.49 18.45	7.62 0.86	
B1	0.019	pl 面積% 3.98	7.04 44.66	7.23 2.43	7.32 27.80	7.41 2.09	7.46 18.26	7.60 0.80	
B2	0.017	pl 面積% 7.05	7.24 43.65	7.33 2.34	7.33 28.21	7.42 2.66	7.47 18.47	7.61 0.80	
B3	0.019	pl 面積% 4.13	7.05 43.62	7.24 2.37	7.33 28.19	7.43 2.21	7.48 18.29	7.62 1.00	
B4	0.014	pl 面積% 3.64	7.05 43.70	7.24 2.24	7.33 28.80	7.43 1.91	7.49 18.70	7.62 1.02	
B5	0.019	pl 面積% 3.93	7.04 44.63	7.24 2.13	7.33 28.14	7.42 1.88	7.47 18.23	7.61 0.58	
B6	0.016	pl 面積% 3.71	7.05 44.17	7.24 2.11	7.33 28.70	7.43 2.09	7.49 18.42	7.62 0.83	
B7	0.018	pl 面積% 4.12	7.05 43.68	7.24 2.60	7.33 28.49	7.42 1.95	7.48 18.29	7.61 0.88	
B8	0.017	pl 面積% 4.03	7.05 44.18	7.24 2.49	7.33 28.44	7.43 1.85	7.48 18.28	7.61 0.76	
B9	0.019	pl 面積% 3.82	7.04 43.85	7.25 2.35	7.33 28.28	7.42 2.64	7.47 18.36	7.61 0.73	
B10	0.018	pl 面積% 4.05	7.05 43.79	7.24 2.23	7.33 28.42	7.43 2.77	7.47 18.04	7.61 0.72	

10

20

【図 1 3】

T = 0 M F I 結果：

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果 (粒子/mL)			
			> 2 μ m ~< 5 μ m	> 5 μ m ~< 1 0 μ m	> 1 0 μ m ~< 2 5 μ m	> 2 5 μ m
STM-PDA-0121	マイクロ流体画像 (MFI) による粒子分析	A1	2240	370	158	23
		A2	2133	457	174	48
		A3	1564	349	195	48
		A4	2463	528	200	30
		A5	3941	777	313	67
		A6	3835	791	316	85
		A7	3595	831	360	80
		A8	4538	911	436	96
		A9	4563	872	378	87
		A10	4522	890	339	69
		B1	1656	395	195	32
		B2	1877	450	174	23
		B3	1645	406	232	30
		B4	2605	599	227	18
		B5	4771	851	325	58
		B6	5318	860	367	69
		B7	3476	633	271	69
		B8	4437	835	335	62
		B9	3760	673	215	62
		B10	5585	1116	397	44

【図 1 4】

T = 0 結合アッセイ：

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果	
			相対移動力%	
STM-QCS-0294	CHA. 7. 518. 1. H4 (S241D) を溶解するための効力 GELISA	A1	103.3	
		A2	116.7	
		A3	85.8	
		A4	102.3	
		A5	85.9	
		A6	110.8	
		A7	107.9	
		A8	89.4	
		A9	86.0	
		A10	58.6	
		B1	58.6	
		B2	83.2	
		B3	101.7	
		B4	86.0	
		B5	76.6	
		B6	96.8	
		B7	91.4	
		B8	95.3	
		B9	95.8	
		B10	111.2	

30

40

50

凍結／解凍のLabchipの結果：

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果		
			インタクト% (NR)	軽減% (R)	重減% (R)
STM-PDA-0120	Labchip (非還元および還元) によるIG純度の決定	A1	97.61	18.96	80.86
		A2	97.80	19.20	80.80
		A3	97.82	19.20	80.80
		A4	97.71	19.28	80.72
		A5	97.77	19.18	80.82
		A6	97.69	19.19	80.81
		A7	97.68	18.84	80.95
		A8	97.70	18.45	81.37
		A9	97.72	18.91	81.09
		A10	97.73	18.67	81.33
		B1	96.89	18.64	81.36
		B2	96.93	18.50	81.50
		B3	96.42	18.19	81.81
		B4	96.71	18.68	81.32
		B5	97.16	18.47	81.53
		B6	97.11	18.42	81.58
		B7	96.16	18.28	81.72
		B8	96.38	18.42	81.58
		B9	96.85	18.29	81.71
		B10	96.71	18.20	81.80

【図 1 7】

【図 1 5】

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果	
			アッセイ	結果
STM-QCS-0008	複眼的外観	A1		透明な液体、無色、粒子なし
		A2		透明な液体、無色、粒子なし
		A3		透明な液体、無色、粒子なし
		A4		透明な液体、無色、粒子なし
		A5		透明な液体、無色、粒子なし
		A6		透明な液体、無色、粒子なし
		A7		透明な液体、無色、粒子なし
		A8		透明な液体、無色、粒子なし
		A9		透明な液体、無色、粒子なし
		A10		透明な液体、無色、粒子なし
		B1		透明な液体、無色、粒子なし
		B2		透明な液体、無色、粒子なし
		B3		透明な液体、無色、粒子なし
		B4		透明な液体、無色、粒子なし
		B5		透明な液体、無色、粒子なし
		B6		透明な液体、無色、粒子なし
		B7		透明な液体、無色、粒子なし
		B8		透明な液体、無色、粒子なし
		B9		透明な液体、無色、粒子なし
		B10		透明な液体、無色、粒子なし

凍結／解凍外観結果：

凍結／解凍のSECの結果：

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果		
			総面積	高MW (%)	主ピーク (%)
STM-QCS-0195	タンパク質純度を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー	A1	162.491	1.13	98.88
		A2	164.849	1.15	98.86
		A3	137.436	1.15	98.85
		A4	146.473	1.11	98.90
		A5	137.602	1.10	98.91
		A6	154.031	1.11	98.89
		A7	147.096	1.13	98.87
		A8	140.629	1.12	98.88
		A9	152.443	1.14	98.87
		A10	148.292	1.12	98.89
		B1	142.670	1.18	98.82
		B2	150.131	1.13	98.87
		B3	171.878	1.19	98.82
		B4	157.839	1.12	98.88
		B5	164.659	1.15	98.86
		B6	152.468	1.14	98.86
		B7	154.694	1.16	98.84
		B8	156.443	1.16	98.85
		B9	152.817	1.14	98.87
		B10	170.464	1.14	98.86

【図 1 8】

凍結／解凍のASTROの結果：

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果 (mg/mL)	結果 (mg/mL) 繰り返し	
				320nm波長での読取 (mg/mL)	
STM-QCS-0252	SolovPEを使用したタンパク質純度の決定	A1	26.9	20.8	20.2
		A2	25.7	23.8	20.2
		A3	24.1	22.9	20.1
		A4	23.4	24.1	20.1
		A5	27.3	25.1	20.1
		A6	24.6	23.0	20.4
		A7	22.6	22.9	20.3
		A8	22.3	22.0	20.3
		A9	21.4	22.2	20.4
		A10	20.6	24.1	20.5
		B1	20.2	23.0	19.5
		B2	20.7	22.6	20.6
		B3	20.6	24.9	19.9
		B4	21.0	26.5	20.4
		B5	20.9	23.1	20.1
		B6	20.8	22.4	20.0
		B7	21.0	22.3	20.6
		B8	21.0	22.1	20.5
		B9	21.1	22.4	20.7
		B10	20.9	22.8	20.5

【図 1 6】

【図 19】

凍結/解凍のc L E Fの結果:									
アクセス番号			STM-QCS-0151						
アクセス			結果						
製剤	総統合面積	pl	マイナー種 1		主要種 1	マイナー種 2		主要種 2	マイナー種 3
		面積%	pl	面積%	pl	面積%	pl	面積%	面積%
A1	0.015	pl	7.05	7.24	7.34	7.43	7.48	7.62	
A2	0.016	面積%	3.63	42.89	2.67	28.67	2.28	18.81	0.87
A3	0.018	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.61	
A4	0.017	面積%	3.89	44.00	2.27	28.41	2.24	18.36	0.85
A5	0.014	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.62	
A6	0.016	面積%	4.06	44.24	2.72	28.00	2.95	18.16	0.72
A7	0.016	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.47	7.61	
A8	0.016	面積%	3.96	44.01	2.37	28.32	2.40	18.26	0.69
A9	0.016	pl	7.05	7.24	7.34	7.43	7.48	7.62	
A10	0.016	面積%	3.60	43.50	2.38	28.55	2.20	18.69	0.99
B1	0.015	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.61	
B2	0.017	面積%	3.80	43.91	2.41	28.42	2.12	18.49	0.87
B3	0.016	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.62	
B4	0.016	面積%	3.89	43.88	2.76	28.23	2.12	18.35	0.79
B5	0.016	pl	7.05	7.25	7.34	7.43	7.48	7.62	
B6	0.016	面積%	3.71	43.32	2.60	28.62	2.23	18.65	0.87
B7	0.014	pl	7.04	7.25	7.34	7.43	7.47	7.61	
B8	0.016	面積%	4.00	44.05	2.56	28.18	2.01	18.48	0.73
B9	0.016	pl	7.05	7.25	7.34	7.43	7.47	7.61	
B10	0.016	面積%	3.58	43.86	2.36	28.42	2.29	18.58	0.94
C1	0.015	pl	7.05	7.25	7.34	7.43	7.48	7.62	
C2	0.017	面積%	4.09	42.53	2.77	28.82	1.97	18.83	1.00
C3	0.016	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.61	
C4	0.014	面積%	3.81	43.89	2.49	28.16	2.08	18.75	0.84
C5	0.016	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.62	
C6	0.014	面積%	3.74	43.85	2.75	28.14	2.07	18.58	0.90
C7	0.015	pl	7.05	7.25	7.34	7.43	7.48	7.62	
C8	0.014	面積%	3.74	44.11	2.41	28.50	2.09	18.31	0.86
C9	0.015	pl	7.04	7.25	7.34	7.43	7.48	7.62	
C10	0.020	面積%	3.81	43.43	2.44	28.45	2.12	18.78	0.99
C11	0.014	pl	7.05	7.24	7.33	7.42	7.47	7.61	
C12	0.014	面積%	4.06	43.94	2.43	28.29	2.05	18.54	0.71
C13	0.014	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.62	
C14	0.014	面積%	4.12	42.81	2.77	28.51	2.20	18.67	0.94
C15	0.015	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.62	
C16	0.015	面積%	4.03	43.17	2.58	28.73	2.08	18.56	0.87
C17	0.018	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.47	7.61	
C18	0.018	面積%	4.04	43.95	2.42	28.04	2.59	18.27	0.71
C19	0.017	pl	7.04	7.25	7.33	7.42	7.47	7.61	
C20	0.017	面積%	3.78	44.09	2.39	28.21	2.57	18.26	0.72

【図 20】

凍結/解凍のMF 1の結果:			結果									
アクセス番号			アクセス									
アクセス			製剤									
製剤	総統合面積	pl	マイナー種 1		主要種 1	マイナー種 2		主要種 2	マイナー種 3	主要種 3	塩基性	塩基性
		面積%	pl	面積%	pl	面積%	pl	面積%	pl	面積%	pl	面積%
A1	0.015	pl	7.05	7.24	7.34	7.43	7.48	7.62				
A2	0.016	面積%	3.63	42.89	2.67	28.67	2.28	18.81	0.87			
A3	0.018	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.61				
A4	0.017	面積%	3.89	44.00	2.27	28.41	2.24	18.36	0.85			
A5	0.014	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.62				
A6	0.016	面積%	4.06	44.24	2.72	28.00	2.95	18.16	0.72			
A7	0.016	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.47	7.61				
A8	0.016	面積%	3.96	44.01	2.37	28.32	2.40	18.26	0.69			
A9	0.016	pl	7.05	7.24	7.34	7.43	7.48	7.62				
A10	0.016	面積%	3.60	43.50	2.38	28.55	2.20	18.69	0.99			
B1	0.015	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.61				
B2	0.017	面積%	3.80	43.91	2.41	28.42	2.12	18.49	0.87			
B3	0.016	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.62				
B4	0.016	面積%	3.89	43.88	2.76	28.23	2.12	18.35	0.79			
B5	0.016	pl	7.05	7.25	7.34	7.43	7.48	7.62				
B6	0.016	面積%	3.71	43.32	2.60	28.62	2.23	18.65	0.87			
B7	0.014	pl	7.04	7.25	7.34	7.43	7.47	7.61				
B8	0.016	面積%	4.00	44.05	2.56	28.18	2.01	18.48	0.73			
B9	0.016	pl	7.05	7.25	7.34	7.43	7.47	7.61				
B10	0.016	面積%	3.58	43.86	2.36	28.42	2.29	18.58	0.94			
C1	0.015	pl	7.05	7.25	7.34	7.43	7.48	7.62				
C2	0.017	面積%	4.09	42.53	2.77	28.82	1.97	18.83	1.00			
C3	0.016	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.61				
C4	0.014	面積%	3.81	43.89	2.49	28.16	2.08	18.75	0.84			
C5	0.016	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.62				
C6	0.014	面積%	3.74	43.85	2.75	28.14	2.07	18.58	0.90			
C7	0.015	pl	7.05	7.25	7.34	7.43	7.48	7.62				
C8	0.014	面積%	3.74	44.11	2.41	28.50	2.09	18.31	0.86			
C9	0.015	pl	7.04	7.25	7.34	7.43	7.48	7.62				
C10	0.020	面積%	3.81	43.43	2.44	28.45	2.12	18.78	0.99			
C11	0.014	pl	7.05	7.24	7.33	7.42	7.47	7.61				
C12	0.014	面積%	4.06	43.94	2.43	28.29	2.05	18.54	0.71			
C13	0.014	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.62				
C14	0.014	面積%	4.12	42.81	2.77	28.51	2.20	18.67	0.94			
C15	0.015	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.48	7.62				
C16	0.015	面積%	4.03	43.17	2.58	28.73	2.08	18.56	0.87			
C17	0.018	pl	7.05	7.25	7.33	7.43	7.47	7.61				
C18	0.018	面積%	4.04	43.95	2.42	28.04	2.59	18.27	0.71			
C19	0.017	pl	7.04	7.25	7.33	7.42	7.47	7.61				
C20	0.017	面積%	3.78	44.09	2.39	28.21	2.57	18.26	0.72			

【図 21】

凍結/解凍の組合アクセス:			結果									
アクセス番号			相対的効力%									
アクセス			製剤									
STM-QCS-0294	CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) を評価するための効 カELISA		A1	106.8								
			A2	111.1								
			A3	68.9								
			A4	84.7								
			A5	91.7								
			A6	86.6								
			A7	85.3								
			A8	72.3								
			A9	82.0								
			A10	97.3								
			B1	84.0								
			B2	96.0								
			B3	88.2								
			B4	80.3								
			B5	77.2								
			B6	113.8								
			B7	94.9								
			B8	106.2								
			B9	94.3								
			B10	95.0								

【図 2 3】

規様の A 2 8 D の結果：		結果	
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果 (m g / m L)
STM-QCS-0252	S o l o V P E を使用し たタンパク濃度の決定	A1	20.5
		A2	20.6
		A3	20.5
		A4	20.7
		A5	20.7
		A6	20.8
		A7	20.8
		A8	20.8
		A9	20.8
		A10	20.9
		B1	20.3
		B2	21.4
		B3	23.8
		B4	23.8
		B5	22.9
		B6	22.5
		B7	23.7
		B8	21.6
		B9	20.7
		B10	20.9

【図 2 4】

規様のLabChipの結果：		結果			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	インタクト% (NR)	結果	
				軽損% (R)	重損% (R)
STM-PDA-0120	LabChip (非還元および還元) によるIgG純度の決定	A1	96.55	17.23	82.62
		A2	97.26	17.76	82.24
		A3	97.22	17.67	82.21
		A4	97.18	18.54	21.47
		A5	97.24	17.79	82.21
		A6	96.99	17.55	82.15
		A7	97.24	17.49	82.51
		A8	96.50	17.41	82.59
		A9	96.86	17.56	82.28
		A10	97.06	17.40	82.40
		B1	96.67	17.79	82.21
		B2	96.78	17.71	82.29
		B3	96.52	17.83	82.17
		B4	96.86	17.71	82.29
		B5	96.74	17.74	82.26
		B6	95.96	17.82	82.18
		B7	95.82	17.11	79.73
		B8	96.01	17.67	82.15
		B9	96.41	17.78	81.99
		B10	96.39	17.44	81.74

【図 2 5】

規様の SEC の結果：

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果		
			総面積	高MW (%)	主ピーク (%)
STM-QCS-0195	タンパク質純度を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー	A1	158.989	1.00	99.01
		A2	158.406	0.96	99.05
		A3	135.114	0.99	99.02
		A4	148.112	0.97	99.03
		A5	142.845	0.97	99.03
		A6	147.839	0.95	99.05
		A7	143.145	0.97	99.04
		A8	138.815	0.96	99.05
		A9	148.432	0.95	99.06
		A10	141.647	0.95	99.06
B1	141.729	1.01	99.00		
B2	148.305	0.97	99.04		
B3	187.925	0.99	99.02		
B4	155.431	0.95	99.06		
B5	158.196	0.95	99.05		
B6	160.548	0.94	99.06		
B7	161.665	0.96	99.05		
B8	160.950	0.97	99.04		
B9	145.911	0.93	99.08		
B10	156.747	0.92	99.08		

【図 2 6】

規様の c I E F の結果：		STM-QCS-0151						
アッセイ番号		アッセイ						
製剤	総結合価	結果						
		pI	マインナー種 1	主要種 1	マインナー種 2	主要種 2	マインナー種 3	主要種 3
A1	0.013	pI 高純度% 低純度%	7.05 3.88 7.05	7.25 42.50 7.25	7.34 2.30 7.33	7.43 28.92 7.42	7.47 2.60 7.47	7.62 18.86 7.61
A2	0.017	pI 高純度% 低純度%	7.05 4.02 7.05	7.25 43.72 7.25	7.34 2.35 7.33	7.43 26.36 7.42	7.48 2.56 7.47	7.62 18.22 7.61
A3	0.018	pI 高純度% 低純度%	7.05 3.91 7.05	7.24 43.89 7.25	7.33 2.43 7.34	7.42 28.19 7.43	7.47 2.26 7.48	7.61 18.41 7.62
A4	0.016	pI 高純度% 低純度%	7.05 3.80 7.05	7.25 43.75 7.25	7.34 2.43 7.33	7.43 28.92 7.42	7.48 2.24 7.48	7.62 18.45 7.61
A5	0.017	pI 高純度% 低純度%	7.05 4.04 7.05	7.25 43.52 7.25	7.33 2.57 7.34	7.42 27.72 7.43	7.47 2.05 7.48	7.61 19.98 7.62
A6	0.016	pI 高純度% 低純度%	7.05 3.79 7.05	7.25 44.09 7.25	7.34 2.34 7.33	7.43 28.46 7.42	7.48 2.18 7.48	7.62 18.29 7.61
A7	0.016	pI 高純度% 低純度%	7.05 4.03 7.05	7.25 43.76 7.24	7.33 2.63 7.33	7.43 28.17 7.43	7.48 1.88 7.48	7.62 18.67 7.61
A8	0.016	pI 高純度% 低純度%	7.05 4.31 7.05	7.24 43.22 7.25	7.33 2.69 7.33	7.43 28.17 7.43	7.48 2.17 7.48	7.62 18.47 7.61
A9	0.016	pI 高純度% 低純度%	7.05 3.95 7.05	7.25 43.85 7.25	7.33 2.37 7.33	7.43 28.26 7.42	7.48 2.19 7.47	7.62 18.41 7.61
A10	0.017	pI 高純度% 低純度%	7.05 3.97 7.05	7.25 43.73 7.25	7.33 2.33 7.34	7.43 28.48 7.43	7.48 2.29 7.48	7.61 18.51 7.63
B1	0.015	pI 高純度% 低純度%	7.05 3.95 7.05	7.25 42.63 7.24	7.34 2.57 7.33	7.43 28.62 7.43	7.48 2.35 7.48	7.61 18.80 7.62
B2	0.017	pI 高純度% 低純度%	7.05 3.83 7.05	7.24 44.09 7.25	7.33 2.36 7.33	7.43 28.19 7.42	7.48 2.10 7.47	7.61 18.54 7.61
B3	0.018	pI 高純度% 低純度%	7.05 4.01 7.05	7.25 44.25 7.25	7.33 2.56 7.33	7.42 28.23 7.42	7.48 2.06 7.47	7.61 18.99 7.61
B4	0.018	pI 高純度% 低純度%	7.05 3.91 7.05	7.25 44.18 7.25	7.33 2.27 7.33	7.43 28.03 7.42	7.48 2.68 7.48	7.61 18.21 7.61
B5	0.020	pI 高純度% 低純度%	7.04 4.61 7.05	7.24 43.82 7.24	7.34 2.14 7.33	7.43 28.04 7.43	7.48 2.38 7.48	7.61 18.34 7.61
B6	0.016	pI 高純度% 低純度%	7.05 3.99 7.04	7.24 44.52 7.24	7.33 2.54 7.33	7.43 27.71 7.42	7.48 2.37 7.47	7.61 18.30 7.61
B7	0.021	pI 高純度% 低純度%	7.04 4.25 7.05	7.24 43.99 7.24	7.33 2.49 7.33	7.42 28.01 7.43	7.47 2.00 7.48	7.61 18.29 7.61
B8	0.017	pI 高純度% 低純度%	7.05 3.99 7.04	7.24 44.10 7.24	7.33 2.47 7.33	7.43 28.44 7.42	7.48 1.93 7.46	7.61 18.28 7.61
B9	0.018	pI 高純度% 低純度%	7.04 4.01 7.04	7.24 43.74 7.24	7.33 2.51 7.33	7.42 28.11 7.42	7.46 18.11 7.46	7.61 18.11 7.61
B10	0.019	pI 高純度% 低純度%	7.04 3.77 7.04	7.24 44.20 7.24	7.33 2.28 7.33	7.42 28.22 7.42	7.46 18.16 7.46	7.61 18.16 7.61

10

20

30

40

50

【圖 27】

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果			
			> 2 μm ~< 5 μm	> 5 μm ~< 10 μm	> 10 μm ~< 25 μm	> 25 μm
STM-PDA-0021	マイクロ液体撮像 (MF1) による粒子分析	A1	870	177	67	7
		A2	1176	234	115	25
		A3	3737	457	92	11
		A4	1775	308	94	14
		A5	3497	658	244	44
		A6	3725	733	319	41
		A7	2635	526	239	28
		A8	3175	705	303	44
		A9	4462	769	264	60
		A10	3971	685	276	57
B1	1325	416	156	14		
B2	1293	312	115	23		
B3	763	177	74	14		
B4	1540	275	140	23		
B5	3540	739	301	48		
B6	4003	795	375	106		
B7	2532	539	280	39		
B8	3129	606	253	51		
B9	3881	736	271	37		
B10	3971	737	274	48		

【圖 28】

アッセイ番号	アッセイ	割増	結果
			相対的効力%
		A1	103.1
		A2	105.2
		A3	89.4
		A4	95.8
		A5	92.2
		A6	92.7
		A7	86.6
		A8	85.6
		A9	86.9
		A10	76.7
	CHA. 7. 518. 1. H 4 (S 241 P) を評価するたもの 効力ELISA	B1	85.9
		B2	85.5
		B3	104.2
		B4	101.5
		B5	96.2
		B6	96.9
		B7	81.5
		B8	55.4
		B9	80.5
		B10	85.0

【圖 29】

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
STM-QCS-0008	規格外規	A1	透明な液体、無色、粒子なし
		A2	透明な液体、無色、粒子なし
		A3	透明な液体、無色、粒子なし
		A4	透明な液体、無色、粒子なし
		A5	透明な液体、無色、粒子なし
		A6	透明な液体、無色、粒子なし
		A7	透明な液体、無色、粒子なし
		A8	透明な液体、無色、粒子なし
		A9	透明な液体、無色、粒子なし
		A10	透明な液体、無色、粒子なし
		B1	透明な液体、無色、粒子なし
		B2	透明な液体、無色、粒子なし
		B3	透明な液体、無色、粒子なし
		B4	透明な液体、無色、粒子なし
B5	透明な液体、無色、粒子なし		
B6	透明な液体、無色、粒子なし		
B7	透明な液体、無色、粒子なし		
B8	透明な液体、無色、粒子なし		
B9	透明な液体、無色、粒子なし		
B10	透明な液体、無色、粒子なし		

【圖 30】

1週間40℃のA280の結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果 (mg/mL)
12STM-QCS-0252	SolovPEを使用したタンパク濃度の決定	A1	20.7
		A2	20.9
		A3	20.7
		A4	21.0
		A5	20.8
		A6	20.9
		A7	20.9
		A8	21.0
		A9	20.9
		A10	21.1
		B1	20.5
		B2	21.1
		B3	20.9
		B4	21.1
		B5	21.0
		B6	21.0
B7	20.9		
B8	21.3		
B9	21.1		
B10	21.4		

【図 3 1】

1 週間 4 0℃のLa b C h i pの結果：				
アクセシ番号	アクセシ	製剤	結果	
			インタクト% (NR)	重量% (R)
STM-PDA-0120	La b C h i p (非還元および還元) による I g の純度の決定	A1	96.77	17.93
		A2	96.59	17.91
		A3	97.22	18.12
		A4	97.16	17.81
		A5	95.61	17.74
		A6	97.32	17.45
		A7	97.10	17.98
		A8	96.80	17.83
		A9	97.01	17.68
		A10	97.18	17.89
		B1	95.94	18.25
		B2	95.98	18.24
		B3	95.15	18.23
		B4	95.76	18.62
		B5	95.86	18.64
		B6	93.74	18.67
		B7	96.06	18.63
		B8	95.72	18.96
		B9	95.68	18.94
		B10	95.91	19.29
				80.71

【図 3 2】

1 週間 4 0℃のS E Cの結果：				
アクセシ番号	アクセシ	製剤	結果	
			総面積	低MW (%)
		A1	165.701	1.16
		A2	165.118	1.16
		A3	133.624	1.16
		A4	146.203	1.16
		A5	141.642	1.15
		A6	146.758	1.10
		A7	144.145	1.09
		A8	138.764	1.15
		A9	150.523	1.14
		A10	142.999	1.13
		B1	141.721	1.21
STM-QCS-0195	タンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー	B2	144.698	1.12
		B3	167.818	1.16
		B4	148.755	1.10
		B5	160.228	1.08
		B6	153.873	1.09
		B7	145.470	1.16
		B8	153.537	1.13
		B9	148.410	1.06
		B10	158.008	1.07
				97.77

10

20

【図 3 3】

1 週間 4 0℃のc I E Dの結果：									
STM-QCS-0151									
アクセシ番号									
製剤	総乾分面積	結果							
		pl	マイナー種 1		マイナー種 2	マイナー種 3	マイナー種 4	マイナー種 5	マイナー種 6
A1	0.017	面積%	7.07	7.10	7.25	7.33	7.42	7.46	7.51
		重量%	4.00	2.58	41.92	2.67	27.98	2.80	17.53
A2	0.016	面積%	7.06	7.10	7.25	7.33	7.42	7.47	7.51
		重量%	4.09	2.06	42.48	2.67	27.88	2.56	17.55
A3	0.016	面積%	7.06	7.09	7.25	7.33	7.42	7.46	7.51
		重量%	4.00	2.15	42.48	2.81	27.71	2.87	17.55
A4	0.017	面積%	7.06	7.10	7.24	7.32	7.41	7.45	7.50
		重量%	4.22	1.77	43.01	2.66	27.56	2.74	17.44
A5	0.019	面積%	7.06	7.10	7.24	7.32	7.41	7.46	7.50
		重量%	4.01	2.09	42.24	2.69	27.52	2.91	17.81
A6	0.017	面積%	7.07	7.10	7.24	7.33	7.42	7.47	7.51
		重量%	4.16	1.54	42.60	2.44	28.01	2.34	17.51
A7	0.016	面積%	7.06	7.10	7.25	7.33	7.42	7.47	7.51
		重量%	3.68	2.59	42.10	2.60	28.07	2.65	17.88
A8	0.017	面積%	7.07	7.10	7.25	7.33	7.43	7.47	7.51
		重量%	3.95	2.57	42.35	2.49	27.96	2.71	17.47
A9	0.018	面積%	7.06	7.09	7.24	7.33	7.42	7.46	7.50
		重量%	4.00	1.81	43.06	2.52	27.62	2.76	17.56
A10	0.017	面積%	7.06	7.10	7.24	7.32	7.42	7.47	7.50
		重量%	4.07	1.81	42.36	2.71	27.90	2.58	17.52
B1	0.017	面積%	7.07	7.24	7.32	7.42	7.46	7.51	
		重量%	7.18	42.47	2.27	27.98	2.38	17.29	0.45
B2	0.017	面積%	7.07	7.24	7.32	7.42	7.47	7.51	
		重量%	6.82	42.96	2.28	28.01	1.88	17.38	0.70
B3	0.016	面積%	7.07	7.25	7.33	7.42	7.47	7.51	
		重量%	7.24	42.48	2.09	28.24	2.15	17.31	0.50
B4	0.016	面積%	7.07	7.25	7.33	7.42	7.47	7.51	
		重量%	6.52	43.23	2.14	27.57	2.21	17.40	0.56
B5	0.017	面積%	7.07	7.24	7.33	7.42	7.47	7.51	
		重量%	6.94	43.19	2.13	27.83	1.99	17.40	0.54
B6	0.017	面積%	7.07	7.24	7.33	7.42	7.47	7.50	
		重量%	6.72	43.46	2.02	27.99	1.93	17.43	0.47
B7	0.017	面積%	7.07	7.24	7.32	7.42	7.47	7.51	
		重量%	7.18	42.76	2.17	28.23	2.03	17.16	0.50
B8	0.016	面積%	7.07	7.24	7.32	7.42	7.47	7.51	
		重量%	7.05	42.65	2.26	28.23	2.23	17.17	0.43
B9	0.021	面積%	7.06	7.09	7.24	7.32	7.41	7.45	7.50
		重量%	5.06	1.35	43.32	2.22	27.41	2.62	17.47
B10	0.020	面積%	7.06	7.09	7.24	7.32	7.41	7.46	7.50
		重量%	5.10	1.20	43.27	2.20	27.62	2.65	17.27

【図 3 4】

1 週間 4 0℃M F I の結果：		結果 (粒子/mL)				
アクセシ番号	アクセシ	製剤	> 2 μ m 〜< 5 μ m			
			> 5 μ m 〜< 1 0 μ m	> 1 0 μ m 〜< 2 5 μ m	> 2 5 μ m	
STM-PDA-0121	マイクロ流体撮像 (M F I) 1) による粒子分析	A1	11486	1820	286	14
		A2	1208	248	112	21
		A3	704	144	50	5
		A4	1399	277	99	23
		A5	4737	1013	337	34
		A6	4746	999	408	60
		A7	3245	685	241	11
		A8	3703	731	277	18
		A9	4205	951	376	41
		A10	4609	977	300	55
		B1	438	103	21	2
B2	1210	190	89	16		
B3	736	147	55	2		
B4	1378	271	92	16		
B5	4379	864	346	53		
B6	4585	957	306	46		
B7	3139	667	273	23		
B8	3327	762	333	33		
B9	4697	980	347	78		
B10	4842	1057	370	44		

30

40

50

【図 3 5】

1 週間で 40℃ の結合アッセイ：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果 相対的効力%
STM-QCS-0294	CHA, 7.518.1. H4 (S241P) を評価するため の効力ELISA	A1	104.8
		A2	97.2
		A3	84.7
		A4	87.6
		A5	83.8
		A6	104.6
		A7	91.0
		A8	96.9
		A9	52.9
		A10	98.9
		B1	72.1
		B2	118.1
		B3	88.1
		B4	77.2
		B5	83.5
		B6	92.2
		B7	95.5
		B8	95.1
		B9	82.9
		B10	100.3

【図 3 7】

40℃で2週間のA280の結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果 (mg/mL)
STM-QCS-0252	Solovpeを使 用したタンパク濃度 の決定	A1	21.3
		A2	21.4
		A3	21.5
		A4	21.6
		A5	21.6
		A6	21.6
		A7	21.5
		A8	21.5
		A9	21.6
		A10	21.6
		B1	21.8
		B2	21.6
		B3	21.5
		B4	21.6
		B5	21.8
		B6	21.9
		B7	21.9
		B8	21.8
		B9	22.0
		B10	21.7

【図 3 6】

40℃で2週間の外観の結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
STM-QCS-0008	視覚的外観	A1	透明な液体、無色、粒子なし
		A2	透明な液体、無色、粒子なし
		A3	透明な液体、無色、粒子なし
		A4	透明な液体、無色、粒子なし
		A5	透明な液体、無色、粒子なし
		A6	透明な液体、無色、粒子なし
		A7	透明な液体、無色、粒子なし
		A8	透明な液体、無色、粒子なし
		A9	透明な液体、無色、粒子なし
		A10	透明な液体、無色、粒子なし
		B1	透明な液体、無色、粒子なし
		B2	透明な液体、無色、粒子なし
		B3	透明な液体、無色、粒子なし
		B4	透明な液体、無色、粒子なし
		B5	透明な液体、無色、粒子なし
		B6	透明な液体、無色、粒子なし
		B7	透明な液体、無色、粒子なし
		B8	透明な液体、無色、粒子なし
		B9	透明な液体、無色、粒子なし
		B10	透明な液体、無色、粒子なし

【図 3 8】

40℃で2週間のLabChipの結果：				
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果	
			インタクト% (NR)	重量% (R)
STM-PDA-0120	LabChip（非還元および 還元）による1gG純度の決定	A1	94.02	20.19
		A2	94.36	20.23
		A3	93.54	20.20
		A4	94.51	20.34
		A5	94.40	20.37
		A6	94.44	20.35
		A7	94.18	20.11
		A8	94.15	20.23
		A9	94.43	20.61
		A10	94.47	20.40
		B1	93.51	20.08
		B2	93.15	20.24
		B3	92.94	20.10
		B4	93.22	20.28
		B5	92.74	20.24
		B6	93.11	20.20
		B7	93.24	20.05
		B8	93.43	20.12
		B9	92.88	20.20
		B10	93.01	20.27

【図 3 9】

40℃で2週間のSECの結果：						
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果			
			総面積	高MW (%)	主ピーク (%)	低MW (%)
STM-QCS-0195	タンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフ イー	A1	165.974	1.19	95.29	3.54
		A2	160.612	1.17	95.39	3.45
		A3	139.199	1.18	95.37	3.45
		A4	150.334	1.19	95.38	3.44
		A5	147.619	1.09	95.44	3.48
		A6	153.114	1.11	95.50	3.39
		A7	147.335	1.13	95.46	3.41
		A8	142.876	1.12	95.50	3.39
		A9	153.198	1.13	95.52	3.37
		A10	147.100	1.11	95.51	3.38
		B1	148.058	1.13	95.62	3.26
		B2	149.628	1.02	95.80	3.19
		B3	169.695	1.09	95.72	3.20
		B4	140.870	0.98	95.87	3.15
		B5	158.877	0.99	95.85	3.17
		B6	154.362	0.97	95.89	3.15
		B7	149.889	1.06	95.82	3.13
		B8	154.025	1.04	95.84	3.13
		B9	152.076	0.97	95.98	3.06
		B10	162.569	0.98	96.02	3.01

【図 4 1】

4 0℃で2週間のMF Iの結果：						
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果			
			> 2 μm ～< 5 μm	> 5 μm ～< 1 0 μ m	> 1 0 μ m ～< 2 5 μ m	> 25 μm
STM-PDA-0121	マイクログ液体撮像 (MF I) による粒子分析	A1	1695	326	87	9
		A2	1471	213	94	16
		A3	1121	283	124	0
		A4	1594	251	87	12
		A5	3245	1488	921	161
		A6	4299	1507	733	129
		A7	3431	1583	880	149
		A8	3465	1063	518	53
		A9	3581	636	218	48
		A10	3859	741	259	30
		B1	539	158	28	0
		B2	1442	274	87	16
		B3	2033	924	614	76
		B4	2324	871	528	85
		B5	5628	1791	961	113
		B6	5318	1746	865	193
		B7	2443	479	197	23
		B8	2676	587	259	18
		B9	3486	679	235	32
		B10	5297	835	288	30

【図 4 2】

4 0℃で2週間の結合アッセイ：				
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果	
			相対的効力%	
STM-QCS-0294	CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) を評価するための効力ELISA	A1	124.4	
		A2	100.7	
		A3	83.8	
		A4	90.6	
		A5	85.3	
		A6	81.7	
		A7	83.2	
		A8	62.5	
		A9	95.0	
		A10	89.6	
		B1	95.8	
		B2	94.9	
		B3	107.2	
		B4	87.3	
		B5	96.1	
		B6	97.2	
		B7	96.2	
		B8	99.5	
		B9	93.7	
		B10	107.3	

【図 4 3】

4 0℃で2週間のSECの結果：						
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果			
			総面積	高MW (%)	主ピーク (%)	低MW (%)
STM-QCS-0195	タンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフ	A1	165.974	1.19	95.29	3.54
		A2	160.612	1.17	95.39	3.45
		A3	139.199	1.18	95.37	3.45
		A4	150.334	1.19	95.38	3.44
		A5	147.619	1.09	95.44	3.48
		A6	153.114	1.11	95.50	3.39
		A7	147.335	1.13	95.46	3.41
		A8	142.876	1.12	95.50	3.39
		A9	153.198	1.13	95.52	3.37
		A10	147.100	1.11	95.51	3.38
STM-QCS-0196	タンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフ	B1	148.058	1.13	95.62	3.26
		B2	149.628	1.02	95.80	3.19
		B3	169.695	1.09	95.72	3.20
		B4	140.870	0.98	95.87	3.15
		B5	158.877	0.99	95.85	3.17
		B6	154.362	0.97	95.89	3.15
		B7	149.889	1.06	95.82	3.13
		B8	154.025	1.04	95.84	3.13
		B9	152.076	0.97	95.98	3.06
		B10	162.569	0.98	96.02	3.01

【図 4 4】

4 0℃で2週間の結合アッセイ：				
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果	
			相対的効力%	
STM-QCS-0294	CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) を評価するための効力ELISA	A1	124.4	
		A2	100.7	
		A3	83.8	
		A4	90.6	
		A5	85.3	
		A6	81.7	
		A7	83.2	
		A8	62.5	
		A9	95.0	
		A10	89.6	
		B1	95.8	
		B2	94.9	
		B3	107.2	
		B4	87.3	
		B5	96.1	
		B6	97.2	
		B7	96.2	
		B8	99.5	
		B9	93.7	
		B10	107.3	

【図 4 0】

4 0℃で2週間のSECの結果：				STM-QC5-0151									
		アッセイ番号		アッセイ									
				結果									
製剤	総収合面積	酸性	塩基性	マイナー種1	マイナー種4	主要種1	マイナー種2	主要種2	マイナー種3	主要種3	塩基性		
A1	0.015	PI	7.09	NA	7.25	7.33	7.42	7.48	7.59				
		PI	0.45	9.0	NA	40.20	3.07	27.26	2.28	17.50	0.26		
		PI	0.75	7.07	7.11	7.25	7.34	7.43	7.47	7.60			
A3	0.015	PI	7.09	NA	7.26	7.32	7.43	7.47	7.60				
		PI	0.53	8.56	NA	40.69	3.28	27.36	2.74	16.76	0.10		
		PI	0.78	7.09	7.11	7.26	7.32	7.43	7.48	7.61			
A4	0.017	PI	0.88	5.56	2.69	40.63	2.71	27.33	2.03	16.92	0.26		
		PI	0.67	7.07	7.11	7.25	7.32	7.43	7.47	7.61			
		PI	0.53	4.56	2.77	41.16	2.74	27.97	2.63	17.05	0.23		
A6	0.015	PI	7.08	7.11	7.25	7.31	7.42	7.47	7.61				
		PI	0.54	5.31	2.53	40.68	3.16	28.35	2.54	16.84	0.09		
		PI	0.79	7.09	7.11	7.25	7.32	7.43	7.47	7.61			
A7	0.016	PI	0.50	5.97	2.68	41.20	2.66	27.64	2.81	16.38	0.16		
		PI	0.75	7.09	7.12	7.26	7.32	7.43	7.47	7.61			
		PI	0.45	3.56	3.11	41.00	2.83	28.784	3.12	16.16	0.15		
A9	0.016	PI	7.08	7.11	7.26	7.32	7.43	7.47	7.61				
		PI	0.51	4.89	2.52	40.93	3.10	28.25	2.45	17.28	0.42		
		PI	0.78	7.08	7.11	7.25	7.32	7.43	7.47	7.60			
A10	0.016	PI	0.66	5.03	2.80	40.40	2.97	28.19	2.47	17.15	0.24		
		PI	0.67	7.09	7.12	7.26	7.33	7.43	7.47	7.61			
		PI	1.44	6.55	2.15	40.78	2.44	26.75	2.66	16.89	0.37		
B2	0.016	PI	7.08	7.11	7.26	7.32	7.43	7.48	7.61				
		PI	1.16	7.35	1.91	40.86	2.56	27.16	1.75	17.00	0.27		
		PI	7.08	7.11	7.26	7.32	7.43	7.47	7.61				
B3	0.016	PI	1.00	8.00	1.91	41.41	2.02	26.83	2.61	16.09	0.15		
		PI	0.94	7.01	8.89	41.11	2.25	26.62	1.62	16.69	0.22		
		PI	7.08	7.11	7.26	7.32	7.43	7.48	7.62				
B5	0.016	PI	1.10	7.44	1.74	40.70	2.48	27.70	1.95	17.41	0.24		
		PI	7.08	7.12	7.26	7.31	7.42	7.47	7.61				
		PI	0.84	7.33	1.55	41.18	2.45	27.91	2.00	16.46	0.32		
B7	0.017	PI	7.09	7.11	7.26	7.32	7.43	7.47	7.61				
		PI	1.23	7.66	1.16	40.86	2.58	27.10	2.42	15.51	0.51		
		PI	7.08	7.12	7.25	7.32	7.42	7.47	7.61				
B8	0.018	PI	1.16	6.10	1.10	40.53	2.60	27.12	1.34	16.85	0.25		
		PI	7.08	7.11	7.25	7.32	7.42	7.47	7.61				
		PI	1.08	7.05	2.03	40.60	2.87	27.99	1.59	16.54	0.25		
B10	0.019	PI	7.08	7.12	7.26	7.32	7.43	7.47	7.61				
		PI	0.85	7.32	1.80	41.22	2.57	26.91	2.06	16.34	0.26		

【図 4 3】

周囲温度で2週間の外観の結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
STM-QCS-0008	視覚的肉眼	A1	透明な液体、無色、粒子なし
		A2	透明な液体、無色、粒子なし
		A3	透明な液体、無色、粒子なし
		A4	透明な液体、無色、粒子なし
		A5	透明な液体、無色、粒子なし
		A6	透明な液体、無色、粒子なし
		A7	透明な液体、無色、粒子なし
		A8	透明な液体、無色、粒子なし
		A9	透明な液体、無色、粒子なし
		A10	透明な液体、無色、粒子なし
		B1	透明な液体、無色、粒子なし
		B2	透明な液体、無色、粒子なし
		B3	透明な液体、無色、粒子なし
		B4	透明な液体、無色、粒子なし
		B5	透明な液体、無色、粒子なし
		B6	透明な液体、無色、粒子なし
		B7	透明な液体、無色、粒子なし
		B8	透明な液体、無色、粒子なし
		B9	透明な液体、無色、粒子なし
		B10	透明な液体、無色、粒子なし

【図 4 4】

周囲温度で2週間のA280の結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果 (m g/mL)
STM-QCS-0252	So l o V P Eを使用した タンパク濃度の決定	A1	20.8
		A2	21.3
		A3	20.6
		A4	21.0
		A5	21.2
		A6	21.3
		A7	21.2
		A8	20.9
		A9	20.8
		A10	20.9
		B1	20.3
		B2	20.9
		B3	20.9
		B4	20.9
		B5	21.5
		B6	21.0
		B7	21.3
		B8	21.5
		B9	21.8
		B10	21.4

【図 4 5】

周囲温度で2週間のL a b C h i pの結果：				
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果	
			インタクト% (NR)	重量% (R)
STM-PDA-0120	L a b C h i p (非還元および還元) による1 g純度の決定	A1	96.93	19.55
		A2	96.74	20.44
		A3	96.94	18.79
		A4	97.03	18.62
		A5	97.09	19.19
		A6	97.06	19.63
		A7	97.09	20.37
		A8	96.97	19.27
		A9	96.93	19.22
		A10	96.95	19.42
		B1	96.18	19.58
		B2	96.32	19.32
		B3	96.20	19.24
		B4	96.64	19.28
		B5	96.41	19.16
		B6	96.51	19.28
		B7	95.49	19.32
		B8	95.32	19.17
		B9	96.33	18.95
		B10	95.92	18.95

【図 4 6】

周囲温度で2週間のS E Cの結果：					
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果		
			総面積	高MW (%)	主ピーク (%)
STM-QCS-0195	タンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー	A1	168.682	1.06	97.91
		A2	187.583	1.02	97.95
		A3	160.563	1.06	97.88
		A4	173.024	1.02	97.91
		A5	164.984	1.00	98.01
		A6	166.580	1.00	97.99
		A7	166.536	1.04	97.93
		A8	158.303	1.03	97.97
		A9	171.959	1.02	98.02
		A10	161.663	1.01	97.94
		B1	162.230	1.11	97.85
		B2	171.298	1.02	97.97
		B3	188.940	1.09	97.86
		B4	166.806	1.01	97.98
		B5	172.730	1.01	97.98
		B6	164.746	1.00	97.98
		B7	168.017	1.06	97.87
		B8	167.666	1.06	97.88
		B9	165.599	1.03	97.96
		B10	177.316	1.02	97.90

【図 4 7】

周囲温度で2週間のc I E Dの結果：

アッセイ番号		STM-QCS-0151									
アッセイ		結果									
製剤	総統合面積	pl									
		面積%	酸性	マイナー種 1	マイナー種 4	主要種 1	マイナー種 2	主要種 2	マイナー種 3	主要種 3	塩基性
A1	0.017	pl	7.07	7.11	7.25	7.33	7.42	7.47	7.61		
		面積%	0.46	3.70	1.35	42.89	2.36	28.29	2.39	17.71	0.86
A2	0.018	pl	7.07	7.11	7.25	7.33	7.42	7.47	7.61		
		面積%	0.59	3.57	1.06	42.91	2.67	28.26	1.96	18.23	0.77
A3	0.017	pl	7.06	7.11	7.25	7.33	7.42	7.47	7.61		
		面積%	0.94	3.72	1.46	42.63	2.51	28.37	2.17	17.52	0.70
A4	0.016	pl	7.07	7.10	7.26	7.33	7.42	7.46	7.61		
		面積%	0.40	3.24	1.07	43.45	2.64	28.48	2.19	18.06	0.49
A5	0.017	pl	7.07	7.10	7.26	7.33	7.42	7.46	7.61		
		面積%	0.90	3.66	1.24	41.86	2.61	27.72	2.57	18.40	1.07
A6	0.017	pl	7.07	7.11	7.25	7.33	7.42	7.46	7.61		
		面積%	0.86	3.75	1.02	42.26	2.56	27.90	2.78	18.10	0.80
A7	0.017	pl	7.07	7.11	7.26	7.33	7.42	7.47	7.62		
		面積%	0.56	3.83	1.30	43.18	2.63	28.26	2.02	17.49	0.76
A8	0.017	pl	7.07	7.11	7.26	7.33	7.42	7.47	7.61		
		面積%	0.65	3.58	1.58	42.63	2.75	28.03	2.26	17.67	0.86
A9	0.017	pl	7.08	7.11	7.26	7.33	7.42	7.47	7.61		
		面積%	0.92	3.65	1.29	42.45	2.59	28.00	2.22	18.02	0.88
A10	0.018	pl	7.08	7.11	7.26	7.33	7.42	7.47	7.61		
		面積%	0.91	3.97	1.07	42.19	2.51	28.05	2.56	17.84	0.92
B1	0.016	pl	7.08	7.10	7.26	7.34	7.42	7.47	7.62		
		面積%	0.76	4.11	1.33	42.35	2.39	27.91	2.07	18.32	0.78
B2	0.018	pl	7.08	7.10	7.26	7.33	7.42	7.46	7.61		
		面積%	1.06	4.09	1.29	41.84	2.40	27.70	2.38	18.26	1.01
B3	0.017	pl	7.08	7.10	7.26	7.33	7.42	7.47	7.61		
		面積%	0.79	3.69	1.53	42.38	2.44	27.84	2.21	17.91	1.02
B4	0.017	pl	7.07	7.10	7.26	7.33	7.42	7.46	7.61		
		面積%	0.68	3.76	0.83	43.65	2.44	28.55	1.87	17.65	0.60
B5	0.017	pl	7.08	7.10	7.26	7.33	7.42	7.47	7.61		
		面積%	0.97	4.11	1.06	42.71	2.58	28.07	2.08	17.82	0.61
B6	0.017	pl	7.08	7.10	7.26	7.33	7.42	7.47	7.61		
		面積%	0.95	3.99	1.06	42.51	2.65	28.01	1.82	18.21	0.79
B7	0.018	pl	7.08	7.10	7.26	7.33	7.42	7.47	7.62		
		面積%	0.66	3.99	1.08	43.82	2.32	28.13	2.04	17.31	0.53
B8	0.018	pl	7.08	7.10	7.26	7.33	7.42	7.46	7.61		
		面積%	1.14	4.37	1.20	42.45	2.22	28.12	1.96	17.80	0.77
B9	0.020	pl	7.08	7.10	7.26	7.32	7.41	7.46	7.61		
		面積%	0.94	3.88	1.15	42.60	2.65	27.94	1.89	18.19	0.80
B10	0.020	pl	7.08	7.10	7.26	7.33	7.41	7.46	7.61		
		面積%	1.15	4.11	1.38	42.10	2.81	27.31	2.34	18.06	0.76

【図 4 8】

周囲温度で2週間のMF Iの結果：

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果			
			> 2 μ m 〜< 5 μ m	> 5 μ m 〜< 1 0 μ m	> 1 0 μ m 〜< 2 5 μ m	> 25 μ m
STM-PDA-0121	マイクロ流体画像 (MF I) による粒子分析	A1	12513	2738	464	32
		A2	3120	1612	99	18
		A3	1969	709	219	16
		A4	2705	830	494	78
		A5	4640	1835	745	156
		A6	4735	1738	1048	173
		A7	2860	560	230	14
		A8	2612	563	209	34
		A9	3626	688	290	51
		A10	10189	2433	1401	229
STM-QCS-0008	視覚的外観	B1	2390	427	182	46
		B2	2825	1005	472	62
		B3	1052	393	243	25
		B4	2569	1050	696	103
		B5	4538	1594	1064	200
		B6	4566	1922	1262	293
		B7	4047	1518	1070	200
		B8	3718	1528	928	207
		B9	5642	2146	1311	223
		B10	6270	2202	1048	172

【図 4 9】

周囲温度で2週間の結合アッセイ：

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
STM-QCS-0294	CHA. 7. 5 I 8. 1. H 4 (S 2 4 I P) を評価するための効力ELISA	A1	99.7
		A2	96.7
		A3	86.5
		A4	78.5
		A5	82.3
		A6	82.6
		A7	85.3
		A8	52.3
		A9	84.9
		A10	75.0
STM-QCS-0008	視覚的外観	B1	81.6
		B2	91.1
		B3	99.8
		B4	90.2
		B5	96.8
		B6	88.9
		B7	82.3
		B8	83.7
		B9	92.3
		B10	90.9

【図 5 0】

周囲温度で4週間の外観の結果：

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
STM-QCS-0008	視覚的外観	A1	透明な液体、無色、粒子なし
		A2	透明な液体、無色、粒子なし
		A3	透明な液体、無色、粒子なし
		A4	透明な液体、無色、粒子なし
		A5	透明な液体、無色、粒子なし
		A6	透明な液体、無色、粒子なし
		A7	透明な液体、無色、粒子なし
		A8	透明な液体、無色、粒子なし
		A9	透明な液体、無色、粒子なし
		A10	透明な液体、無色、粒子なし
STM-QCS-0008	視覚的外観	B1	透明な液体、無色、粒子なし
		B2	透明な液体、無色、粒子なし
		B3	透明な液体、無色、粒子なし
		B4	透明な液体、無色、粒子なし
		B5	透明な液体、無色、粒子なし
		B6	透明な液体、無色、粒子なし
		B7	透明な液体、無色、粒子なし
		B8	透明な液体、無色、粒子なし
		B9	透明な液体、無色、粒子なし
		B10	透明な液体、無色、粒子なし

【図 5 1】

周囲温度で4週間のA280の結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果 (m g / m L)
STM-QCS-0252	S o l v P E を使用したタンパク濃度の決定	A1	21.3
		A2	21.9
		A3	21.7
		A4	21.4
		A5	21.7
		A6	21.8
		A7	21.9
		A8	21.7
		A9	21.4
		A10	21.8
		B1	21.1
		B2	21.7
		B3	21.6
		B4	21.8
		B5	21.8
		B6	21.9
		B7	22.3
		B8	22.4
		B9	22.5
		B10	22.5

【図 5 2】

周囲温度で4週間のL a b C h i pの結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
STM-PDA-0120	L a b C h i p (非還元および還元)によるI g G純度の決定	A1	インタクト% (N R) 98.05 軽鎖% (R) 18.68 重鎖% (R) 81.10
		A2	97.65 18.53 81.28
		A3	97.69 18.64 81.20
		A4	97.55 18.61 81.19
		A5	97.65 18.39 81.47
		A6	97.65 18.32 81.42
		A7	97.41 18.60 81.40
		A8	98.09 18.57 81.43
		A9	97.41 18.13 81.59
		A10	97.43 18.51 81.31
		B1	97.25 18.46 81.47
		B2	97.16 18.42 81.55
		B3	97.23 18.39 81.61
		B4	97.05 18.36 81.64
		B5	96.97 18.59 81.41
		B6	95.23 18.41 81.25
		B7	96.34 18.15 81.79
		B8	96.01 18.17 81.83
		B9	96.32 18.47 81.53
		B10	96.32 18.06 81.94

【図 5 3】

周囲温度で4週間のS E Cの結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
STM-QCS-0195	タンパク質純度を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー	A1	高MW (%) 1.04 主ピーク (%) 97.64 低MW (%) 1.33
		A2	0.96 97.77 1.28
		A3	1.00 97.70 1.30
		A4	0.95 97.78 1.28
		A5	0.95 97.79 1.27
		A6	0.95 97.79 1.26
		A7	0.99 97.68 1.33
		A8	0.96 97.73 1.32
		A9	0.95 97.71 1.35
		A10	0.94 97.73 1.34
		B1	1.08 97.57 1.36
		B2	0.96 97.74 1.31
		B3	1.00 97.72 1.28
		B4	0.93 97.81 1.27
		B5	0.95 97.76 1.29
		B6	0.92 97.77 1.31
		B7	1.00 97.74 1.26
		B8	0.98 97.73 1.29
		B9	0.92 97.83 1.25
		B10	0.93 97.80 1.28

【図 5 4】

周囲温度で4週間のe l E Pの結果：												
アッセイ番号					STM-QCS-0151							
アッセイ												
製剤		総統合面積	結果									
			pH	酸性	マイナー種1	マイナー種4	主要種1	マイナー種2	主要種2	マイナー種3	主要種3	偏置性
A1	0.017	pH	7.08	7.11	7.25	7.33	7.43	7.48	7.62			
		酸性	1.45	4.37	2.18	41.54	2.57	27.23	2.52	17.30	0.86	
A2	0.017	pH	7.07	7.10	7.25	7.33	7.43	7.47	7.62			
		酸性	1.60	4.36	1.86	41.56	2.57	27.76	1.99	17.81	0.53	
A3	0.016	pH	7.07	7.11	7.25	7.34	7.43	7.48	7.62			
		酸性	0.70	3.99	1.76	43.39	2.42	26.50	1.85	17.10	0.32	
A4	0.016	pH	7.07	7.10	7.25	7.33	7.42	7.48	7.61			
		酸性	0.89	3.98	1.50	42.30	2.76	28.17	2.07	17.87	0.48	
A5	0.016	pH	7.07	7.11	7.25	7.33	7.43	7.48	7.62			
		酸性	0.72	3.83	1.45	42.98	2.38	28.47	1.71	18.16	0.31	
A6	0.017	pH	7.07	7.10	7.26	7.33	7.43	7.48	7.62			
		酸性	0.86	3.85	1.50	42.42	2.48	28.32	1.81	18.36	0.43	
A7	0.017	pH	7.07	7.11	7.25	7.34	7.43	7.48	7.62			
		酸性	0.90	4.24	1.71	41.84	2.73	27.62	2.52	17.65	0.82	
A8	0.016	pH	7.08	7.11	7.25	7.34	7.43	7.48	7.62			
		酸性	1.08	4.12	2.10	41.73	2.50	27.91	2.55	17.43	0.61	
A9	0.017	pH	7.07	7.10	7.25	7.33	7.43	7.47	7.61			
		酸性	1.53	4.30	1.80	41.68	2.45	27.71	2.08	17.90	0.57	
A10	0.017	pH	7.07	7.10	7.25	7.34	7.43	7.47	7.61			
		酸性	1.30	4.25	1.60	41.37	2.79	27.65	2.22	18.28	0.58	
B1	0.016	pH	7.08	7.10	7.26	7.33	7.43	7.48	7.62			
		酸性	1.00	4.91	1.67	42.27	2.06	28.42	1.86	17.18	0.64	
B2	0.017	pH	7.07	7.11	7.26	7.34	7.43	7.47	7.62			
		酸性	1.23	5.06	1.32	42.17	2.20	27.84	1.99	17.68	0.52	
B3	0.017	pH	7.08	7.10	7.26	7.34	7.43	7.48	7.62			
		酸性	1.49	5.18	1.77	41.35	2.32	27.98	1.88	17.38	0.67	
B4	0.017	pH	7.07	7.10	7.26	7.33	7.43	7.47	7.61			
		酸性	1.51	4.81	1.57	41.55	2.37	27.84	1.98	17.71	0.67	
B5	0.017	pH	7.07	7.10	7.26	7.33	7.43	7.47	7.62			
		酸性	1.79	5.07	1.74	41.14	2.63	27.18	2.29	17.44	0.73	
B6	0.019	pH	7.07	7.10	7.26	7.33	7.42	7.48	7.61			
		酸性	1.61	5.10	1.53	41.93	2.38	27.78	1.48	17.64	0.58	
B7	0.018	pH	7.08	7.11	7.26	7.33	7.43	7.48	7.62			
		酸性	1.30	5.37	1.52	41.57	2.27	27.98	1.88	17.46	0.67	
B8	0.018	pH	7.08	7.11	7.25	7.33	7.42	7.47	7.62			
		酸性	1.05	5.19	1.35	42.11	2.12	28.24	1.71	17.61	0.63	
B9	0.019	pH	7.07	7.10	7.26	7.33	7.42	7.47	7.61			
		酸性	1.37	4.86	1.35	42.21	2.45	27.47	2.18	17.64	0.58	
B10	0.019	pH	7.07	7.10	7.25	7.33	7.42	7.47	7.61			
		酸性	1.59	5.10	1.40	42.21	2.56	27.37	1.98	17.29	0.51	

10

20

30

40

50

【圖 5 5】

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果			
			$> 5 \mu\text{m}$ $\sim < 2.5 \mu\text{m}$	$> 5 \mu\text{m}$ $\sim < 1.0 \mu\text{m}$	$> 1.0 \mu\text{m}$ $\sim < 2.5 \mu\text{m}$	$> 2.5 \mu\text{m}$
STM-PDA-0121	マイクログラビメトリック画像 (MF1) による粒子分析	A1	3897	1014	181	12
		A2	1423	578	304	67
		A3	2432	1129	743	109
		A4	1367	486	274	30
		A5	5002	1855	1013	219
		A6	6397	2357	1309	364
		A7	4883	1592	1034	242
		A8	4944	1925	1257	224
		A9	3991	1389	806	100
		A10	6931	2279	1309	158
		B1	3218	1294	746	97
		B2	1206	481	283	25
		B3	2121	964	564	108
		B4	2909	899	384	67
		B5	5506	1659	917	219
		B6	5445	1984	1259	116
		B7	3612	1334	1017	131
		B8	5492	2189	1136	131
		B9	5914	2107	1296	196
		B10	6736	2552	1444	14

【圖 5 6】

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果 相対的効力%
STM-QCS-0294	CHA, 7, 518, 1H4 (S241P)を評価するた めの効力ELISA	A1	62.5
		A2	89.2
		A3	97.5
		A4	70.0
		A5	97.1
		A6	92.1
		A7	80.6
		A8	99.8
		A9	97.7
		A10	67.9
		B1	87.7
		B2	81.6
		B3	98.4
		B4	84.3
B5	103.7		
B6	78.1		
B7	113.4		
B8	113.0		
B9	93.3		
B10	74.5		

【圖 5 7】

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
		A1	透明な液体、無色、粒子なし
		A2	透明な液体、無色、粒子なし
		A3	透明な液体、無色、粒子なし
		A4	透明な液体、無色、粒子なし
		A5	透明な液体、無色、粒子なし
		A6	透明な液体、無色、粒子なし
		A7	透明な液体、無色、粒子なし
		A8	透明な液体、無色、粒子なし
		A9	透明な液体、無色、粒子なし
		A10	透明な液体、無色、粒子なし
	視覚的外観	B1	透明な液体、無色、粒子なし
		B2	透明な液体、無色、粒子なし
		B3	透明な液体、無色、粒子なし
		B4	透明な液体、無色、粒子なし
		B5	透明な液体、無色、粒子なし
		B6	透明な液体、無色、粒子なし
		B7	透明な液体、無色、粒子なし
		B8	透明な液体、無色、粒子なし
		B9	透明な液体、無色、粒子なし
		B10	透明な液体、無色、粒子なし

【圖 58】

2～8℃で2週間のA280の結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果 (m g / m L)
STM-QCS-0252	S o l o V P E を使用 したタンパク濃度の決 定	A1	20.5
		A2	20.6
		A3	20.5
		A4	20.7
		A5	20.7
		A6	20.9
		A7	20.8
		A8	20.8
		A9	20.6
		A10	21.0
	B1	20.3	
	B2	21.0	
	B3	20.6	
	B4	20.8	
	B5	20.9	
	B6	20.8	
	B7	20.8	
	B8	20.9	
	B9	20.9	
	B10	21.2	

2~8℃で2週間の外観の結果：

2~8℃で2週間のA280の結果:

【図 5 9】

2～8℃で2週間のLa b C h i pの結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
			インタクト% (NR) 軽鎖% (R) 重鎖% (R)
STM-PDA-0120	La b C h i p (非還元および還元) による I g G 純度の決定	A1	97.68 18.83 80.73
		A2	97.84 18.79 81.06
		A3	97.80 18.83 80.85
		A4	98.11 18.62 81.24
		A5	98.29 18.75 81.01
		A6	98.37 18.79 81.04
		A7	98.02 19.03 80.79
		A8	98.00 18.86 80.96
		A9	97.79 18.91 81.09
		A10	97.69 18.97 80.70
		B1	97.18 19.00 81.00
		B2	97.48 18.99 81.01
		B3	97.05 19.15 80.85
		B4	97.58 19.22 80.78
		B5	98.12 18.83 80.75
		B6	98.28 18.79 81.21
		B7	96.47 19.33 80.67
		B8	97.01 19.18 80.82
		B9	96.82 18.92 81.09
		B10	97.31 19.12 80.88

【図 6 0】

2～8℃で2週間のSECの結果：					
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果		
			総面積	高MW (%)	主ピーク (%)
STM-QCS-0195	タンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー	A1	163.514	1.12	98.88
		A2	160.832	1.10	98.90
		A3	144.803	1.11	98.90
		A4	150.519	1.11	98.89
		A5	148.618	1.08	98.93
		A6	150.979	1.09	98.92
		A7	146.470	1.13	98.87
		A8	144.151	1.12	98.88
		A9	152.146	1.13	98.88
		A10	145.397	1.12	98.89
B1		143.451	1.17	98.84	
B2		148.778	1.14	98.86	
B3		169.019	1.17	98.84	
B4		143.488	1.16	98.85	
B5		159.423	1.15	98.85	
B6		150.731	1.09	98.91	
B7		149.247	1.16	98.85	
B8		152.109	1.16	98.85	
B9		152.521	1.15	98.86	
B10		161.090	1.14	98.87	

【図 6 1】

3～8℃で2週間のc I E Dの結果：			
製剤	総観合面積	アッセイ	STM-QCS-0191
			製剤c I E D分析を使用した等電点
製剤	総観合面積	アッセイ	結果
			pI 酸性 マイナー種 1 主要種 1 マイナー種 2 主要種 2 マイナー種 3 主要種 3 塩基性
A1	0.016	pI	7.07 7.26 7.33 7.43 7.47 7.61
		酸性%	0.71 4.42 43.00 2.66 26.07 2.25 18.08 0.81
A2	0.016	pI	7.07 7.25 7.34 7.42 7.48 7.61
		酸性%	0.61 4.22 42.96 2.97 29.40 1.81 16.22 0.84
A3	0.017	pI	7.07 7.26 7.33 7.43 7.47 7.61
		酸性%	0.55 4.11 43.07 2.73 27.89 1.94 18.74 0.98
A4	0.016	pI	7.07 7.25 7.33 7.42 7.47 7.61
		酸性%	0.51 4.08 43.36 2.86 28.38 1.84 18.36 0.64
A5	0.017	pI	7.07 7.25 7.32 7.42 7.46 7.61
		酸性%	1.05 4.78 43.51 2.85 27.72 1.94 17.68 0.48
A6	0.016	pI	7.07 7.25 7.33 7.42 7.47 7.62
		酸性%	0.68 4.17 42.94 2.92 28.29 1.91 18.27 0.82
A7	0.016	pI	7.07 7.25 7.33 7.42 7.46 7.62
		酸性%	0.87 4.38 43.11 2.57 27.71 2.44 18.27 0.66
A8	0.016	pI	7.07 7.25 7.33 7.42 7.47 7.61
		酸性%	1.37 4.80 42.23 2.79 27.88 1.95 18.17 0.84
A9	0.016	pI	7.07 7.25 7.33 7.42 7.47 7.61
		酸性%	0.61 4.05 43.09 2.98 28.23 1.68 18.53 0.85
A10	0.016	pI	7.07 7.25 7.33 7.42 7.47 7.61
		酸性%	0.66 4.20 43.45 2.85 27.91 1.99 18.23 0.73
B1	0.016	pI	7.07 7.26 7.33 7.42 7.46 7.61
		酸性%	0.71 4.21 43.16 2.71 27.66 2.44 18.37 0.76
B2	0.016	pI	7.07 7.25 7.33 7.42 7.47 7.61
		酸性%	0.64 4.12 43.66 2.68 28.47 1.73 18.10 0.72
B3	0.016	pI	7.07 7.25 7.33 7.42 7.47 7.61
		酸性%	0.77 4.24 43.48 2.67 28.12 2.17 18.02 0.55
B4	0.016	pI	7.07 7.25 7.33 7.42 7.47 7.61
		酸性%	0.59 3.96 43.85 2.74 28.68 1.56 18.00 0.65
B5	0.016	pI	7.07 7.26 7.33 7.42 7.47 7.61
		酸性%	0.69 4.33 43.20 2.77 28.53 1.48 18.27 0.75
B6	0.018	pI	7.07 7.25 7.33 7.42 7.47 7.61
		酸性%	0.45 4.09 43.85 2.75 28.21 1.93 17.95 0.77
B7	0.018	pI	7.07 7.25 7.33 7.42 7.46 7.61
		酸性%	1.35 4.88 42.64 2.70 27.34 2.26 18.08 0.77
B8	0.018	pI	7.07 7.25 7.33 7.42 7.47 7.61
		酸性%	1.17 5.06 42.74 2.72 27.84 1.86 18.03 0.60
B9	0.018	pI	7.07 7.25 7.33 7.42 7.47 7.61
		酸性%	0.48 4.15 43.53 2.76 28.10 1.82 18.39 0.80
B10	0.019	pI	7.06 7.25 7.33 7.42 7.46 7.61
		酸性%	0.61 4.37 43.56 2.83 27.51 2.29 18.18 0.67

【図 6 2】

アッセイ番号		アッセイ	結果			
		製剤	> 2 μ m ～< 5 μ m	> 5 μ m ～< 10 μ m	> 10 μ m ～< 25 μ m	> 25 μ m
STM-PDA-0121	マイクロ液体撮像 (MF I) による粒子分析	A1	3773	879	288	30
		A2	1655	641	296	37
		A3	689	232	156	25
		A4	1209	190	94	9
		A5	3762	762	209	41
		A6	3608	706	278	53
		A7	2824	538	191	21
		A8	3758	1249	860	64
		A9	5614	1854	1111	120
		A10	4978	1673	854	149
B1		1110	437	253	44	
B2		1038	241	80	25	
B3		646	149	44	7	
B4		1201	209	112	18	
B5		3801	770	313	41	
B6		4038	1257	718	113	
B7		3560	1235	791	156	
B8		4498	1554	905	81	
B9		4956	1592	949	190	
B10		3294	593	186	44	

10

20

30

40

50

【図 6 3】

2～8℃で2週間の結合アッセイ：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
STM-QCS-0294	CHA、7-518、1H4 (S241P)を評価するた めの効力ELISA	A1	101.8
		A2	105.6
		A3	66.4
		A4	59.6
		A5	79.6
		A6	84.0
		A7	46.5
		A8	52.3
		A9	69.15
		A10	81.6
		B1	97.1
		B2	102.3
		B3	102.9
		B4	91.6
		B5	104.1
		B6	91.2
		B7	99.0
		B8	97.3
		B9	97.3
		B10	101.7

【図 6 4】

2～8℃で4週間の外観の結果:

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
STM-QCS-0008	複眼的外観	A1	透明な液体、無色、粒子なし
		A2	透明な液体、無色、粒子なし
		A3	透明な液体、無色、粒子なし
		A4	透明な液体、無色、粒子なし
		A5	透明な液体、無色、粒子なし
		A6	透明な液体、無色、粒子なし
		A7	透明な液体、無色、粒子なし
		A8	透明な液体、無色、粒子なし
		A9	透明な液体、無色、粒子なし
		A10	透明な液体、無色、粒子なし
		B1	透明な液体、無色、粒子なし
		B2	透明な液体、無色、粒子なし
		B3	透明な液体、無色、粒子なし
		B4	透明な液体、無色、粒子なし
		B5	透明な液体、無色、粒子なし
		B6	透明な液体、無色、粒子なし
		B7	透明な液体、無色、粒子なし
		B8	透明な液体、無色、粒子なし
		B9	透明な液体、無色、粒子なし
		B10	透明な液体、無色、粒子なし

【図 6 5】

2～8℃で4週間のA280の結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果 (mg/mL)
STM-QCS-0252	SolovPEを使用 したタンパク濃度の決 定	A1	20.5
		A2	20.5
		A3	20.5
		A4	20.7
		A5	20.9
		A6	20.8
		A7	20.9
		A8	20.8
		A9	20.9
		A10	20.9
		B1	20.6
		B2	21.0
		B3	21.0
		B4	21.1
		B5	21.1
		B6	21.1
		B7	21.2
		B8	21.4
		B9	21.4
		B10	21.4

【図 6 6】

2～8℃で4週間のLabChippの結果：				
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果	
			インタクト% (NR)	重鎖% (R)
STM-PDA-0120	LabChipp (非還元および還元) による1 g G純度の決定	A1	97.08	19.02
		A2	97.09	19.46
		A3	97.21	19.32
		A4	97.21	19.25
		A5	96.53	19.11
		A6	96.93	18.99
		A7	97.34	19.04
		A8	97.53	19.09
		A9	97.11	19.20
		A10	97.22	19.03
		B1	96.83	18.91
B2		97.16	19.03	
B3		97.07	18.94	
B4		97.02	19.04	
B5		97.29	19.26	
B6		96.76	18.93	
B7		96.48	18.81	
B8		94.68	19.01	
B9		95.37	19.11	
B10		95.48	18.99	
				80.63
			80.30	
			80.50	
			80.50	
			80.59	
			80.75	
			80.85	
			80.91	
			80.35	
			80.50	
			81.06	
			80.97	
			81.06	
			80.96	
			80.74	
			81.07	
			81.19	
			80.98	
			80.89	
			81.01	

【図 6 7】

2～8℃で4週間のSECの結果：				
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果	
			高MW (%)	主ピーク (%)
STM-QCS-0195	タンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー	A1	161.577	1.01
		A2	173.881	0.97
		A3	151.164	1.01
		A4	164.618	0.98
		A5	158.530	0.97
		A6	161.512	0.95
		A7	158.372	1.00
		A8	152.409	0.99
		A9	158.180	0.98
		A10	160.644	0.97
		B1	150.166	1.06
		B2	163.007	0.98
		B3	188.597	1.02
		B4	153.223	0.97
		B5	168.909	0.98
		B6	163.944	0.98
		B7	188.317	0.99
		B8	157.385	1.00
		B9	160.081	0.96
		B10	163.593	0.97

【図 6 9】

2～8℃で4週間のMP Iの結果：				
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果	
			> 2 μm ～< 5 μm	> 5 μm ～< 10 μm
STM-PDA-0121	マイクロ流体撮像(MP I) による粒子分析	A1	7821	1549
		A2	936	341
		A3	1193	254
		A4	2264	476
		A5	5038	608
		A6	4763	1790
		A7	3425	807
		A8	13970	1324
		A9	5849	1860
		A10	4190	932
		B1	1186	415
		B2	2627	329
		B3	1630	539
		B4	1104	348
		B5	6711	2418
		B6	6591	2391
		B7	3638	1422
		B8	4521	1664
		B9	5645	1905
		B10	6121	1957

【図 6 8】

2～4℃で4週間のcIEFの結果:										
		アッセイ番号		STM-QC5-0151						
		アッセイ		試験機 cIEF 分析を使用した試験電圧						
製剤	試験成績簿	pI	結果							塩基性
			酸性	マイナー種1	マイナー種4	主要種1	マイナー種2	主要種2	マイナー種3	
A1	0.017	酸性%		7.07	7.10	7.26	7.33	7.43	7.48	7.62
		塩基性%	1.65	4.10	1.39	41.69	2.75	28.12	1.52	18.26
A2	0.017	酸性%		7.07	7.25	7.33	7.42	7.47	7.61	
		塩基性%	1.32	5.10		42.56	2.80	27.51	2.08	17.98
A3	0.017	酸性%		7.07	7.11	7.26	7.34	7.43	7.48	
		塩基性%	1.30	3.87	1.31	42.15	2.76	27.40	2.37	17.88
A4	0.018	酸性%		7.07	7.10	7.26	7.33	7.42	7.48	7.61
		塩基性%	1.17	3.96	1.05	42.60	3.00	27.52	2.04	17.89
A5	0.018	酸性%		7.07	7.10	7.25	7.33	7.42	7.47	7.61
		塩基性%	1.29	4.06	1.18	42.73	2.35	27.64	2.27	17.67
A6	0.017	酸性%		7.07	7.09	7.25	7.33	7.42	7.47	7.61
		塩基性%	1.40	3.75	1.07	42.62	2.69	27.81	1.98	17.83
A7	0.018	酸性%		7.07	7.10	7.26	7.34	7.43	7.48	7.62
		塩基性%	1.64	4.60	1.39	41.91	2.85	27.65	1.73	17.98
A8	0.017	酸性%		7.07	7.10	7.26	7.34	7.43	7.47	7.62
		塩基性%	1.72	4.04	1.30	42.38	2.64	27.65	2.00	17.62
A9	0.018	酸性%		7.07	7.26	7.34	7.42	7.47	7.62	
		塩基性%	1.30	5.00		42.66	2.68	27.31	2.26	17.98
A10	0.017	酸性%		7.07	7.26	7.34	7.43	7.48	7.62	
		塩基性%	1.24	4.68		42.85	2.75	27.69	1.95	17.84
B1	0.016	酸性%		7.08	7.11	7.26	7.34	7.43	7.48	7.62
		塩基性%	1.55	3.95	1.38	42.26	2.62	28.06	2.05	17.33
B2	0.017	酸性%		7.07	7.10	7.26	7.34	7.43	7.48	7.62
		塩基性%	1.68	4.30	1.11	42.76	2.46	27.46	2.12	17.51
B3	0.017	酸性%		7.07	7.11	7.26	7.34	7.43	7.48	7.62
		塩基性%	1.47	4.24	1.19	42.22	2.72	27.85	1.92	17.80
B4	0.018	酸性%		7.07	7.10	7.26	7.33	7.42	7.47	7.61
		塩基性%	1.73	4.29	1.22	41.95	2.81	27.19	2.17	17.78
B5	0.018	酸性%		7.07	7.10	7.25	7.33	7.42	7.47	7.61
		塩基性%	1.45	4.21	1.00	42.59	2.88	27.56	1.62	18.00
B6	0.017	酸性%		7.07	7.09	7.25	7.33	7.42	7.47	7.61
		塩基性%	1.24	3.99	1.17	42.92	2.74	27.96	1.71	17.76
B7	0.019	酸性%		7.07	7.09	7.26	7.34	7.42	7.47	7.62
		塩基性%	1.21	3.84	1.34	42.76	2.70	28.04	1.85	17.63
B8	0.018	酸性%		7.07	7.10	7.26	7.34	7.43	7.47	7.61
		塩基性%	0.91	3.88	1.17	42.67	2.66	28.05	2.10	17.87
B9	0.020	酸性%		7.06	7.09	7.25	7.32	7.42	7.47	7.61
		塩基性%	1.31	3.88	1.14	42.82	2.46	27.81	1.76	18.05
B10	0.019	酸性%		7.07	7.09	7.26	7.33	7.42	7.47	7.62
		塩基性%	1.25	4.05	1.18	42.81	2.47	27.79	1.59	17.71

【図 7 0】

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果	
			相対的効力%	
STM-QCS-0294	CHA、7、518、1H4 (S241P)を評価するための効力ELISA	A1	95.8	
		A2	87.9	
		A3	98.0	
		A4	72.1	
		A5	80.8	
		A6	71.1	
		A7	63.9	
		A8	61.4	
		A9	99.6	
		A10	114.7	
		B1	89.7	
		B2	94.1	
		B3	92.7	
		B4	99.2	
		B5	102.6	
		B6	110.8	
		B7	92.1	
		B8	97.9	
		B9	98.7	
		B10	106.8	

【図 7 1】

2～8℃で8週間の外観の結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
STM-QCS-0008	視覚的外観	A1	透明な液体、無色、粒子なし
		A2	透明な液体、無色、粒子なし
		A3	透明な液体、無色、粒子なし
		A4	透明な液体、無色、粒子なし
		A5	透明な液体、無色、粒子なし
		A6	透明な液体、無色、粒子なし
		A7	透明な液体、無色、粒子なし
		A8	透明な液体、無色、粒子なし
		A9	透明な液体、無色、粒子なし
		A10	透明な液体、無色、粒子なし
		B1	透明な液体、無色、粒子なし

【図 7 3】

2～8℃で8週間のL a b C h i pの結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
			インタクト% (NR) 軽鎖% (R) 重鎖% (R)
STM-PDA-0120	L a b C h i p (非還元および還元) による1 g G純度の決定	A1	97.67 19.04 80.84
		A2	97.60 18.99 81.01
		A3	97.94 19.10 80.78
		A4	98.13 18.97 81.03
		A5	98.34 19.17 80.71
		A6	98.37 19.15 80.85
		A7	98.34 19.18 80.82
		A8	98.79 19.21 80.79
		A9	97.20 19.05 80.79
		A10	97.37 19.17 80.72
		B1	97.56 19.08 80.92

【図 7 2】

2～8℃で8週間のA 2 8 0の結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果 (m g / m L)
STM-QCS-0252	S o l o V P E を使用したタンパク濃度の決定	A1	20.4
		A2	20.6
		A3	20.5
		A4	20.9
		A5	21.0
		A6	21.1
		A7	20.9
		A8	20.9
		A9	20.9
		A10	21.0
		B1	20.5

【図 7 4】

2～8℃で8週間のS E Cの結果：			
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
			総面積 高MW (%) 主ピーク (%) 低MW (%)
STM-QCS-0195	タンパク質凝集を決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー	A1	164.205 1.15 97.85 1.01
		A2	170.461 1.12 97.84 1.05
		A3	145.384 1.11 97.88 1.02
		A4	162.190 1.13 97.85 1.02
		A5	158.755 1.14 97.80 1.07
		A6	158.717 1.10 97.87 1.04
		A7	157.077 1.12 97.82 1.06
		A8	150.759 1.11 97.83 1.07
		A9	165.076 1.13 97.81 1.07
		A10	154.389 1.10 97.83 1.08
		B1	148.977 1.16 97.85 0.99

【図 7 5】

2〜4℃で8週間のc1EDFの結果:

アッセイ番号		STM-QCS-0151									
アッセイ		顕像c1EDF分析を使用した等電点									
製剤	総結合面積	結果									
		pI	酸性	マイナー種 1	マイナー種 4	主要種 1	マイナー種 2	主要種 2	マイナー種 3	主要種 3	塩基性
A1	0.017	pI	7.05	7.08	7.22	7.31	7.42	7.48	7.62		
		面積%	2.01	4.41	1.99	40.90	2.63	26.96	2.96	18.78	0.28
A2	0.017	pI	7.05	7.08	7.23	7.31	7.42	7.48	7.62		
		面積%	1.62	3.93	1.55	41.51	2.48	26.90	2.48	19.26	0.29
A3	0.017	pI	7.06	7.08	7.23	7.31	7.42	7.48	7.62		
		面積%	2.13	4.31	2.11	40.60	2.51	27.00	2.24	18.68	0.34
A4	0.018	pI	7.04	7.07	7.22	7.31	7.42	7.47	7.62		
		面積%	1.96	4.42	1.75	40.77	2.52	26.58	2.86	18.84	0.30
A5	0.017	pI	7.06	7.08	7.23	7.32	7.43	7.48	7.62		
		面積%	2.33	4.28	2.19	40.99	2.54	26.58	2.13	18.82	0.16
A6	0.017	pI	7.05	7.07	7.22	7.31	7.42	7.47	7.61		
		面積%	1.72	4.31	1.77	41.23	2.43	26.88	2.54	18.88	0.26
A7	0.017	pI	7.05	7.08	7.22	7.31	7.42	7.48	7.62		
		面積%	2.15	4.24	2.07	40.85	2.70	27.03	2.38	18.28	0.22
A8	0.017	pI	7.05	7.08	7.22	7.31	7.42	7.48	7.61		
		面積%	2.35	4.33	2.19	40.81	2.52	26.81	2.49	18.23	0.19
A9	0.017	pI	7.04	7.08	7.22	7.31	7.42	7.48	7.61		
		面積%	1.77	4.26	1.62	41.26	2.49	26.86	2.46	19.09	0.21
A10	0.018	pI	7.04	7.08	7.22	7.31	7.42	7.47	7.61		
		面積%	1.85	4.25	1.81	41.24	2.53	26.95	2.25	18.93	0.20
B1	0.018	pI	7.05	7.07	7.22	7.31	7.42	7.48	7.62		
		面積%	2.96	4.86	2.71	39.85	2.83	26.11	2.35	18.13	0.27
B2	0.017	pI	7.05	7.08	7.22	7.31	7.42	7.48	7.61		
		面積%	1.98	4.35	2.02	40.79	2.38	26.99	2.19	19.09	0.24
B3	0.017	pI	7.05	7.07	7.22	7.31	7.42	7.48	7.61		
		面積%	2.22	3.90	2.49	40.81	2.47	27.02	2.49	18.37	0.24
B4	0.017	pI	7.04	7.07	7.22	7.31	7.42	7.48	7.61		
		面積%	2.15	4.29	2.12	41.05	2.34	26.99	2.13	18.72	0.23
B5	0.017	pI	7.05	7.07	7.22	7.31	7.42	7.48	7.61		
		面積%	1.63	3.98	1.77	41.77	2.24	27.23	2.43	18.90	0.08
B6	0.017	pI	7.05	7.07	7.22	7.31	7.42	7.48	7.62		
		面積%	2.40	4.23	2.35	40.68	2.58	26.64	2.25	18.61	0.27
B7	0.016	pI	7.05	7.07	7.23	7.31	7.43	7.49	7.62		
		面積%	1.36	3.49	2.07	41.63	2.41	27.43	2.26	19.08	0.29
B8	0.017	pI	7.05	7.07	7.22	7.31	7.42	7.48	7.62		
		面積%	2.14	4.04	2.29	40.98	2.52	26.96	1.88	18.98	0.22
B9	0.016	pI	7.05	7.08	7.22	7.31	7.42	7.48	7.61		
		面積%	0.76	3.87	1.26	42.10	2.16	27.77	2.35	19.38	0.37
B10	0.018	pI	7.05	7.08	7.22	7.31	7.42	7.48	7.61		
		面積%	2.49	4.80	2.02	40.62	2.51	26.52	2.34	18.47	0.25

【図 7 6】

2〜8℃で8週間のMIF Iの結果:

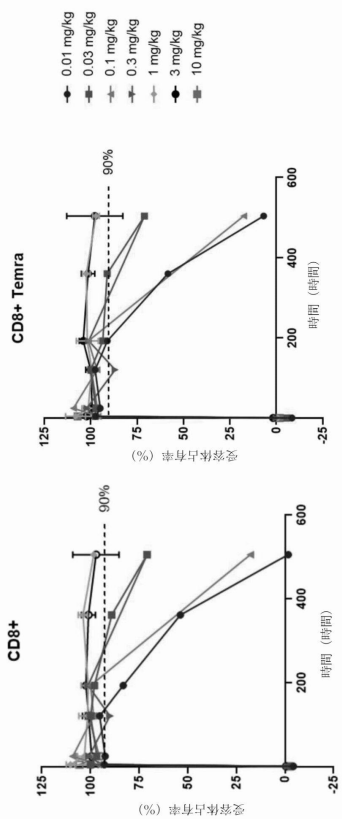
アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果									
			> 2 μ m 〜< 5 μ m	> 5 μ m 〜< 10 μ m	> 10 μ m 〜< 25 μ m	> 25 μ m						
STM-PDA-0121	マイクロ流注顕像 (MIF I) による粒子分 析	A1	8725	2362	1341	216						
		A2	4206	1773	1321	276						
		A3	4496	1998	1344	177						
		A4	4582	2019	1317	235						
		A5	3691	1736	1140	217						
		A6	5397	2097	1313	253						
		A7	2960	1098	784	166						
		A8	3231	943	668	158						
		A9	5884	2544	1635	236						
		A10	5285	2507	1678	371						
		B1	3354	1543	845	83						
		B2	4084	1527	936	162						
		B3	3211	1497	958	99						
		B4	3811	1519	1030	155						
		B5	3975	1149	651	125						
		B6	3006	890	543	109						
		B7	6502	1699	1000	234						
		B8	2855	1339	839	226						
		B9	2718	1015	644	226						
		B10	6988	1793	805	174						

【図 7 7】

2〜8℃で8週間の結合アッセイ:

アッセイ番号	アッセイ	製剤	結果
STM-QCS-0294	CHA、7、51.8、1HL4 (S24LP)を評価するため の効力ELISA	A1	71.6
		A2	82.6
		A3	51.5
		A4	92.2
		A5	75.2
		A6	107.4
		A7	106.9
		A8	111.4
		A9	93.4
		A10	104.7
		B1	93.0
		B2	89.5
		B3	107.7
		B4	90.0
		B5	87.2
		B6	90.2
		B7	95.3
		B8	107.6
		B9	109.8
		B10	84.6

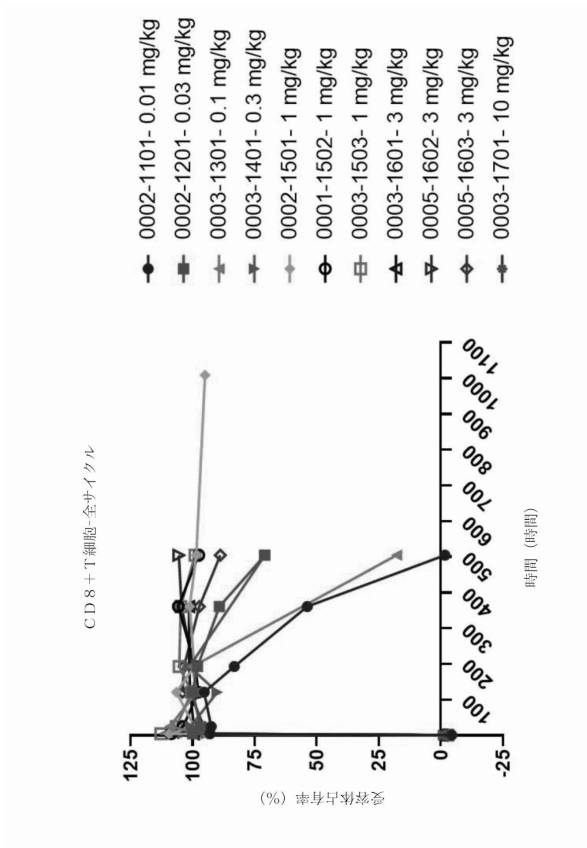
【図 7 8】



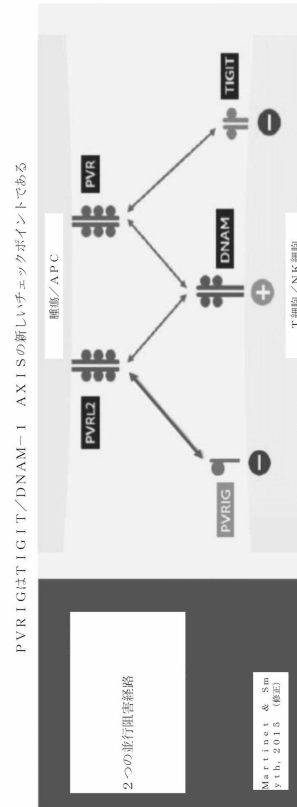
【図 7 9】



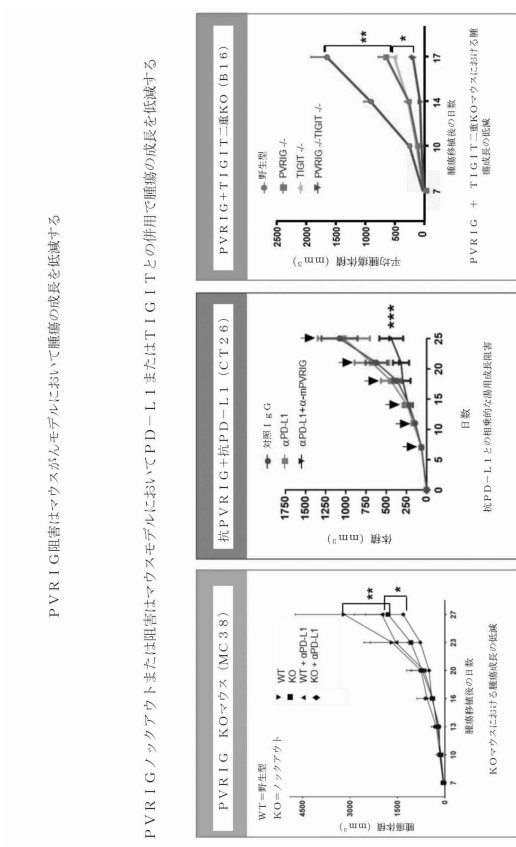
【図 7 9】



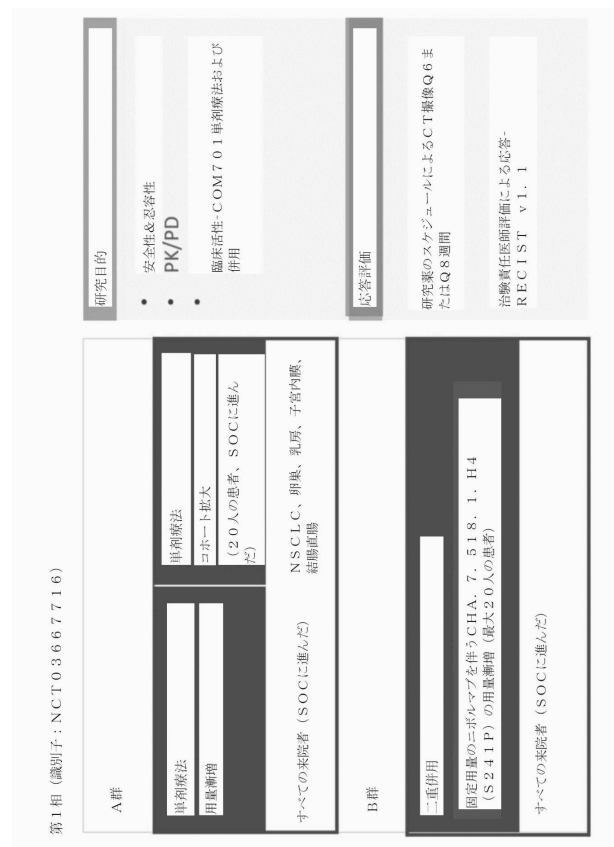
【図 8 0】



【図 8 1】



【図 8 2】



10

20

30

40

50

【圖 8 3】

患者の特徴-ベースライン特徴

		CHA. 7. 5. 18. H.r (S241P) 単相療法 (mg/kg) IV Q3週間の用量							合計
		0.01	0.03	0.1	0.3	1	3	10	
年齢	65歳以下	0	1	1	1	3	1	3	
	65歳超	1	0	0	0	0	2	0	
ECOGパフォーマンスステータス	0							3	
	1	1	1	1	1	2	3	8	
性別	女性	1	1	1	0	1	2	8	
	男性				1	2	1	5	
研究登録時の性別		IV	IV	IV	IV	IV*	IV	IV	
研究登録時の腫瘍型									
結節性腫瘍がん		-	-	1	-	2	1	6	
非小細胞性肺癌がん		1	-	-	-	-	-	1	
肺癌がん		-	-	-	1	-	-	1	
肺癌がん		-	-	-	-	1	1	1	
肺癌悪性がん		-	1	-	-	-	-	1	
原発不明のがん		-	-	-	-	1	-	1	
胆嚢がん		-	-	-	-	-	1	1	
膵臓がん		-	-	-	-	-	1	1	

※単相療法中の用量をmg/kgとして示す。

【圖 8 4】

患者の特徴-治療内訳

	CHA. 7. 518. Hr (S241P) 単相検法 (mg/kg) IV Q3週間の用量							合計
	0.01	0.03	0.1	0.3	1	3	10	
登録および治療された患者の数	1	1	1	1	3	3	13	
用量制限なし	0	0	0	0	0	0	0	
CONFOTOのサイクルの中央値数	2	38*	5*	1	2	7	8	
以前の治療の中央値数 (レジメン)	7 (9)	2 (2)	7 (3)	3 (1)	10 (3)	7 (9)	6 (2)	
研究治療中止の理由								
有害事象	-	-	-	-	-	-	0	
RECIST v1.1による進行性疾患	1	0	1	0	2	1	5	
治療責任医師の判断/臨床進行/悪化	-	-	-	1	-	2	4	
治療継続	-	1	-	-	-	0	2	

【図 8 5】

治療中に発生した有害事象の発生率（2人以上の患者）

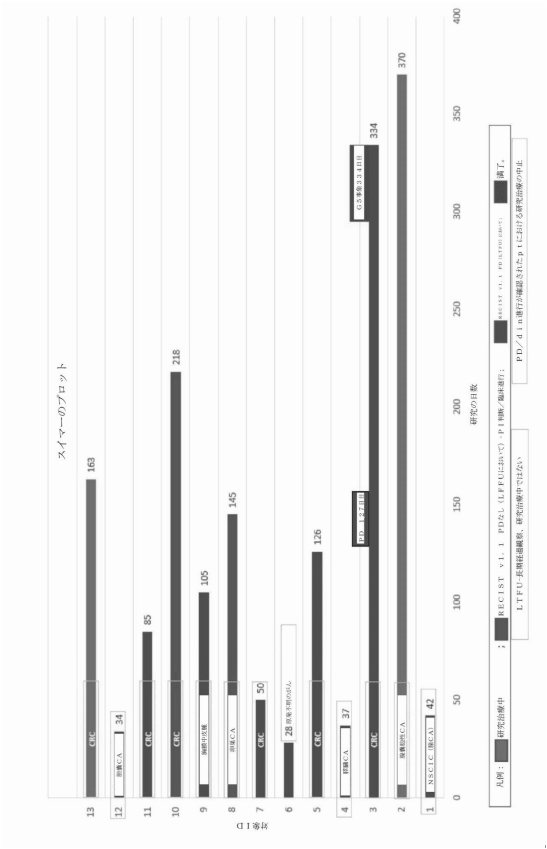
治療中に生じた有害事象 (TEAE, PR, PT, SAE)	グレード1~2	グレード3	グレード4	グレード5
倦怠感	6 (46)	-	-	-
悪心	4 (31)	-	-	-
嘔吐	3 (23)	1 (8)	-	-
疾患進行/急性期進行	3 (23)	-	-	3 (23)
不安	3 (23)	-	-	-
腹部膨満	2 (15)	-	-	-
腹痛	2 (15)	1 (8)	-	-
便秘	2 (15)	-	-	-
痙攣	2 (15)	-	-	-
呼吸困難	2 (15)	1 (8)	-	-
発熱	2 (15)	-	-	-
低血圧	2 (15)	-	-	-
口内炎、粘膜炎	2 (15)	-	-	-
96例	2 (15)	-	-	-

【圖 8 6】

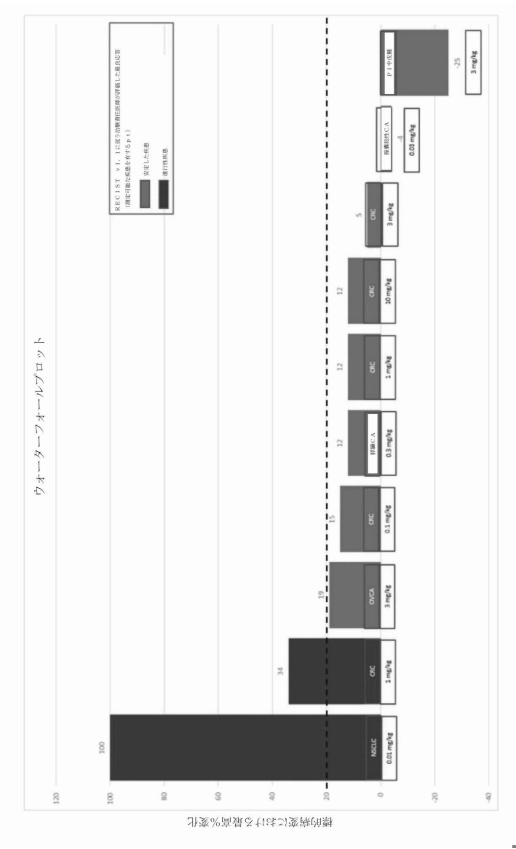
治療中に発生した重篤な有害事象の発生率

	CHL 7.5(1.4)(S24P) N=13	任意のグループ N (%)	グレートード N=13	CHA ₂ S ₂ A ₂ 1, H ₄ (S24 P) との関係	疾患との関係
任意の重篤な有害事象と有する患者 (n = 1)	5 (38)	-	-	関連していない (3 / 9人の p.t.)	4 / 5人の p.t. に関連
悪性腫瘍進行、疾患進行	3 (23)	5	5	関連していない	関連している
嘔吐	1 (8)	3	3	関連していない	関連している
腹痛	1 (8)	3	3	関連していない	関連している
発熱	1 (8)	1	1	明らかに関連している	関連していない
心拍数増加	1 (8)	3	3	関連している可能性は低い	関連している
血圧がシスプラチン増加	1 (8)	3	3	関連していない	関連している

【図 8 7】



【図 8 8】



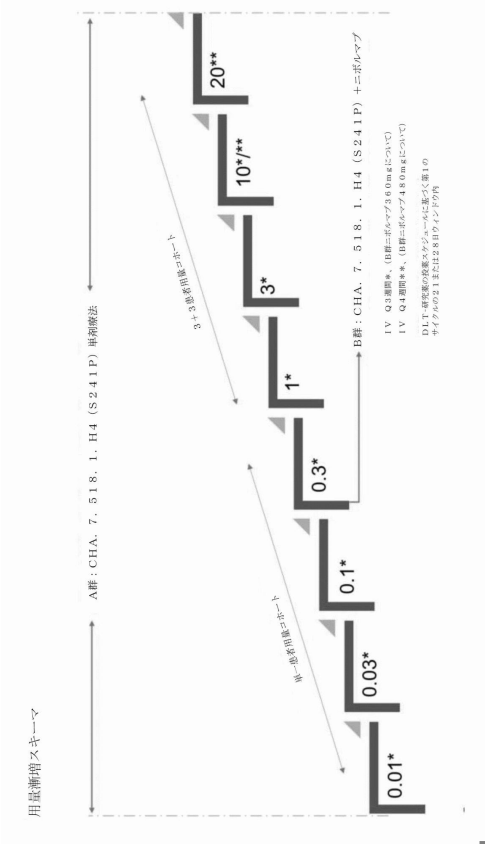
【図 8 9】

対象 ID	COM7011 用量	研究の経過観察中	安定した疾患を認める (Y/N)	腫瘍型	PD または死に達した研究治療の日数
2	0.03 mg/kg	安定した疾患	Y	肺がん (研究治療を継続中)	N/A (研究治療を継続中)
3	0.1 mg/kg	安定した疾患	Y	CRC*	PD-127 日目 (3.3.4 日に死亡)
4	0.3 mg/kg	安定した疾患	N	肺がん*	3.7 (死亡)
5	1 mg/kg	安定した疾患	Y	CRC*	1.2.6 (LTFU において)
8	3 mg/kg	安定した疾患	N	肺がん (以前にベムプロリスマップに曝露)	1.4.5 (LTFU において)
9	3 mg/kg	安定した疾患	N	肺がん (以前にベムプロリスマップに曝露)	1.0.5 (LTFU において)
10	3 mg/kg	安定した疾患	Y	CRC*	2.1.8 (LTFU において)
11	10 mg/kg	安定した疾患	N	CRC*	8.5 (LTFU において)
13	10 mg/kg	安定した疾患	Y	CRC*	N/A (研究治療を継続中)

【図 9 0】

対象 ID	腫瘍型	研究の経過観察中	安定した疾患を認める (Y/N)	PD または死に達した研究治療の日数
1	NSCLC	PD	N	研究治療を継続中
3	CRC	PD	Y	研究治療を継続中
4	肺がん	PD	N	研究治療を継続中
6	肺がん	PD	N	研究治療を継続中
8	OVCA	PD	N	研究治療を継続中
11	CRC	PD	N	研究治療を継続中
12	CRC	PD	N	研究治療を継続中
13	CRC	PD	Y	研究治療を継続中

【図 9 5】



【図 9 6】

有害事象の要約・安全性分析セット

パラメータ	A群	B群
用量増強 (患者全数)	N= 18 n (%)	N=13 n (%)
任意のTEAE (n, %)	17 (95)	13 (100)
≤G2	10 (56)	7 (54)
G3	6 (33)	5 (38)
G4	-	-
グレード5	1* (6)	1** (8)
研究治療中止につながるAE	5 (28)	-
任意のSAE (n, %)	7 (39)	5 (39)
≤G2	1 (6)	1 (8)
G3	5 (27)	3 (23)
G4	-	-
グレード5	1* (6)	1** (8)
研究治療中止につながるSAE	5 (28)	-

安全性分析セット: 1 階級以上の研究薬のいずれかを受けた対象者
研究治療中止につながるAE/SAEは治療責任医師の判断により原因に関連するとみなされた。
*心停止
**進行性肺病

【図 9 7】

研究治療中止につながる重篤な有害事象の要約

対象ID (群)	症候型	有害事象	関連性 (治療責任医師の評価に従う)
801 (A)	肝臓がん	心停止 (G5)	疾患に関連
4 (A)	肝臓がん	嘔吐 (G3)	疾患に関連
13 (A)	CRC	肺転移症、腹水の悪化 (G3前方と後)	疾患に関連
10 (A)	CRC	心臓細胞の悪化 (G3)	疾患に関連
12 (A)	胆管CA	進行性肺病、尿閉 (G1)、血便とリルビリン増強 (G2)、下痢 (G3)	疾患に関連

安全性分析セット: 1 階級以上の研究薬のいずれかを受けた対象者

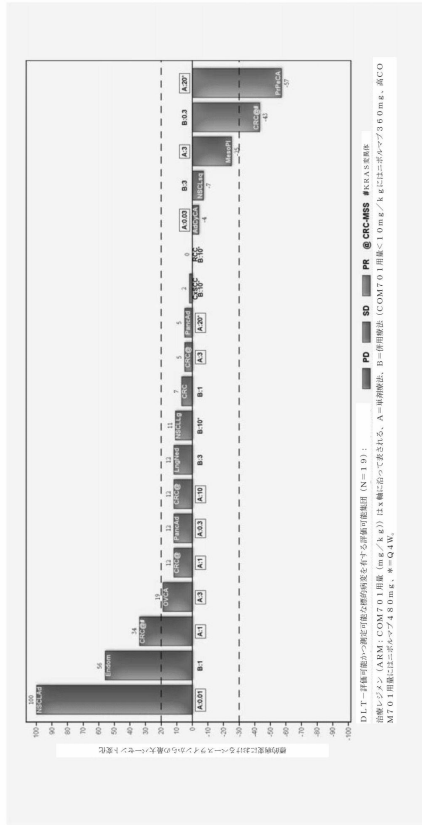
【図 9 8】

3人以上の患者における治療中に発生した有害事象 (TEAE) の発生率・単剤療法

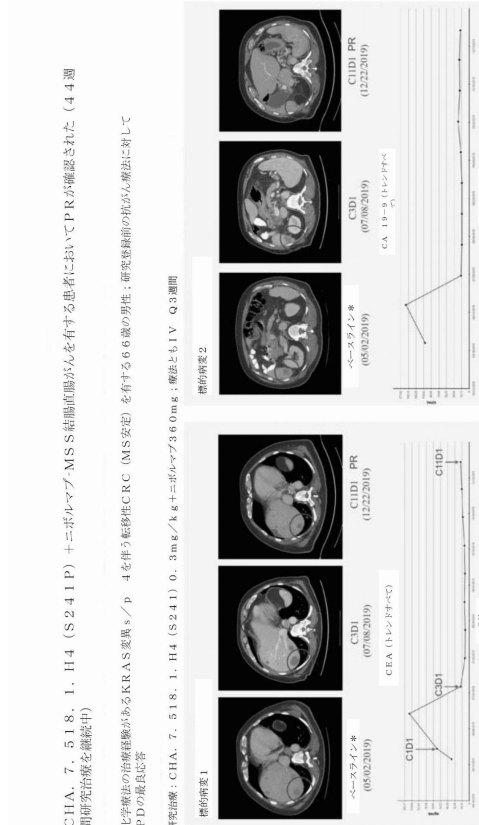
好ましい用語	グレード1/2 n (%)	グレード3/4/5* n (%)	すべてのグレード n (%)
任意のTEAE	10 (56)	7 (39)	17 (95)
倦怠感	7 (39)	-	7 (39)
悪心	5 (28)	-	5 (28)
不安	4 (22)	-	4 (22)
下痢	3 (17)	1 (5)	4 (22)
呼吸困難	3 (17)	1 (5)	4 (22)
嘔吐	3 (17)	1 (5)	4 (22)
腹痛	2 (11)	1 (5)	3 (16)
発熱	3 (17)	-	3 (17)

安全性分析セット: 1 階級以上の研究薬のいずれかを受けた対象者
グレード1 (軽微な) 1 G5 (重度) 1 任意のTEAEについては報告された。
*心停止は研究薬に関連なく、治療責任医師の判断により原因不明と判断する。

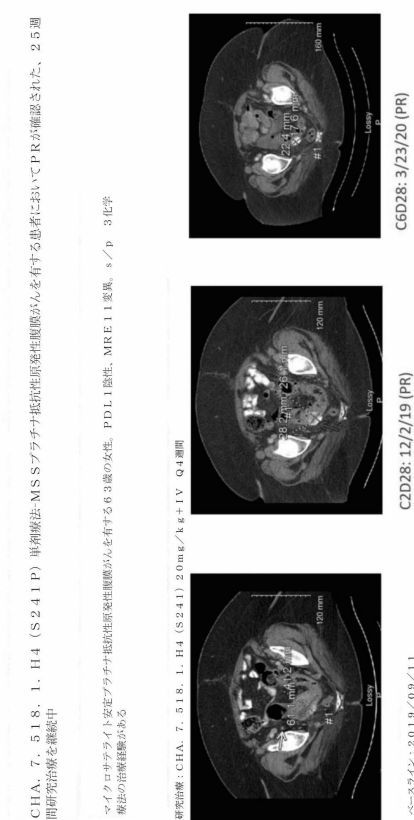
【図 105】



【図 106】



【図 107】



10

20

30

40

50

【配列表】

2022542505000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/043921

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K39/395 C07K16/28 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/134335 A2 (COMPUGEN LTD [IL]) 25 August 2016 (2016-08-25) column 00279 - column 00280 -----	1-33
A	WO 2004/091658 A1 (GENENTECH INC [US]; LIU JUN [US]; SHIRE STEVEN [US]) 28 October 2004 (2004-10-28) page 2, line 3 - line 16 -----	1-33
A	WO 2018/116198 A1 (SERUM INSTITUTE OF INDIA PRIVATE LTD [IN]) 28 June 2018 (2018-06-28) claim 69 -----	1-33
X	WO 2018/033798 A1 (COMPUGEN LTD [IL]) 22 February 2018 (2018-02-22) example 18 ----- -/--	1-33
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
1 February 2021		12/02/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Fleitmann, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/043921

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CARPENTER J F ET AL: "Rational design of stable lyophilized protein formulations: Some practical advice", PHARMACEUTICAL RESEARCH, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 14, no. 8, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 969-975, XP002303280, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1012180707283 page 971, left-hand column, paragraph 2 - paragraph 3 -----	1-33
A	WANG WEI ED - BLANCO-PRIETO MARIA J ET AL: "Instability, stabilization, and formulation of liquid protein pharmaceuticals", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER, NL, vol. 185, no. 2, 20 August 1999 (1999-08-20), pages 129-188, XP002323952, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/S0378-5173(99)00152-0 page 138, left-hand column, paragraph 2; table 1 -----	1-33
X	LIANG SPENCER ET AL: "Discovery of COM701, a therapeutic antibody targeting the novel immune checkpoint PVRIG, for the treatment of cancer", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US, vol. 35, no. 15 suppl 20 May 2017 (2017-05-20), page 3074, XP009514589, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_SUPPL.3074 Retrieved from the Internet: URL:http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3074 abstract -----	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/043921

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016134335 A2	25-08-2016	EP 3259597 A2	27-12-2017
		US 2017088607 A1	30-03-2017
		US 2020385445 A1	10-12-2020
		WO 2016134335 A2	25-08-2016
WO 2004091658 A1	28-10-2004	AR 043826 A1	17-08-2005
		AR 104198 A2	05-07-2017
		AT 480567 T	15-09-2010
		AU 2004229335 A1	28-10-2004
		AU 2010200784 A1	25-03-2010
		BR PI0403964 A	01-03-2005
		CA 2519408 A1	28-10-2004
		CL 2004000731 A1	20-05-2005
		CL 2013000142 A1	01-04-2013
		CL 2017000208 A1	23-06-2017
		CN 1798575 A	05-07-2006
		CN 102258464 A	30-11-2011
		CO 5660273 A2	31-07-2006
		CY 1111232 T1	11-06-2015
		CY 1118467 T1	12-07-2017
		DK 1610820 T3	29-11-2010
		DK 2335725 T3	23-01-2017
		EC SP056142 A	19-04-2006
		EC SP14011269 A	31-12-2015
		EP 1610820 A1	04-01-2006
		EP 2335725 A1	22-06-2011
		EP 3178492 A1	14-06-2017
		ES 2349779 T3	11-01-2011
		ES 2609010 T3	18-04-2017
		HK 1085933 A1	08-09-2006
		HR P20050934 A2	30-06-2006
		HU E030579 T2	29-05-2017
		IL 170866 A	30-09-2013
		JP 4869064 B2	01-02-2012
		JP 5449268 B2	19-03-2014
		JP 2007524602 A	30-08-2007
		JP 2011246484 A	08-12-2011
		KR 20060017583 A	24-02-2006
		KR 20110067067 A	20-06-2011
		LT 2335725 T	25-01-2017
		MA 27773 A1	01-02-2006
		MX PA05010555 A	09-03-2006
		NO 338143 B1	01-08-2016
		NO 20160963 A1	03-06-2016
		NZ 542964 A	30-06-2008
		PE 20050394 A1	19-06-2005
		PL 1610820 T3	31-03-2011
		PL 2335725 T3	28-04-2017
		PT 1610820 E	16-12-2010
		PT 2335725 T	06-01-2017
		RU 2332986 C2	10-09-2008
		TN SN05229 A1	11-06-2007
		TW 1357820 B	11-02-2012
		US 2004197324 A1	07-10-2004
		US 2007053900 A1	08-03-2007
		US 2009280129 A1	12-11-2009
		US 2012064086 A1	15-03-2012
		US 2015225485 A1	13-08-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/043921

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2017049888 A1	23-02-2017
		US 2019358323 A1	28-11-2019
		WO 2004091658 A1	28-10-2004
		ZA 200507757 B	31-01-2007

WO 2018116198 A1	28-06-2018	AR 110584 A1	10-04-2019
		AU 2017380842 A1	11-07-2019
		BR 112019011900 A2	26-11-2019
		CA 3047530 A1	28-06-2018
		CN 110337445 A	15-10-2019
		CO 2019006289 A2	28-06-2019
		CR 20190291 A	05-11-2019
		EA 201900326 A1	29-11-2019
		EP 3559027 A1	30-10-2019
		JP 2020501592 A	23-01-2020
		KR 20190099269 A	26-08-2019
		PE 20191436 A1	14-10-2019
		PH 12019501472 A1	09-03-2020
		TW 201829777 A	16-08-2018
		US 2020131251 A1	30-04-2020
		UY 37547 A	29-06-2018
		WO 2018116198 A1	28-06-2018

WO 2018033798 A1	22-02-2018	AU 2017313405 A1	28-02-2019
		BR 112019003129 A2	09-07-2019
		CA 3032331 A1	22-02-2018
		CL 2019000424 A1	05-07-2019
		CN 110088132 A	02-08-2019
		CO 2019001980 A2	08-03-2019
		DK 3347379 T3	17-02-2020
		EP 3347379 A1	18-07-2018
		EP 3617232 A1	04-03-2020
		ES 2774320 T3	20-07-2020
		HR P20200189 T1	01-05-2020
		HU E048313 T2	28-07-2020
		JP 2019533984 A	28-11-2019
		KR 20190039421 A	11-04-2019
		LT 3347379 T	11-05-2020
		PL 3347379 T3	18-05-2020
		PT 3347379 T	18-02-2020
		SG 11201901077R A	28-03-2019
		SI 3347379 T1	30-04-2020
		US 2018169238 A1	21-06-2018
		US 2018280506 A1	04-10-2018
		US 2018305456 A1	25-10-2018
		US 2021000952 A1	07-01-2021
		WO 2018033798 A1	22-02-2018

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	Y
		C 0 7 K	16/28	Z N A
		C 1 2 N	15/13	
(32)優先日	令和2年3月5日(2020.3.5)			
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			
(31)優先権主張番号	62/880,021			
(32)優先日	令和1年7月29日(2019.7.29)			
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			
(31)優先権主張番号	62/968,660			
(32)優先日	令和2年1月31日(2020.1.31)			
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			
(31)優先権主張番号	63/009,367			
(32)優先日	令和2年4月13日(2020.4.13)			
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW			
	ユージェン リミテッド内			
(72)発明者	アデオイ, アデボイ, ヘンリー			
	イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテッド内			
(72)発明者	バックリー, マイケル			
	イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテッド内			
(72)発明者	ルー, ジュン			
	イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテッド内			
(72)発明者	ハンター, ジョン			
	イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテッド内			
(72)発明者	コーヘン ダヤグ, アナット			
	イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテッド内			
F ターム (参考)	4C076 AA11 AA12 BB11 BB13 CC27 DD09Q DD23Q DD51Q FF36 FF61 FF63			
	4C085 AA13 AA14 BB11 BB36 BB41 BB42 BB43 CC22 CC23 DD11 DD13 DD15 EE01 EE07 GG01 GG02			

F ターム (参考)

4H045 AA11 AA30 DA76 EA20 FA74