(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-512031
(P2025-512031A)
(43)公表日　令和7年4月16日(2025.4.16)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｍ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ　9/08　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	9/08		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ　47/26　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/26		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全41頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-560320(P2024-560320)
(86)(22)出願日　令和5年4月12日(2023.4.12)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月10日(2024.10.10)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/087860
(87)国際公開番号　WO2023/198115
(87)国際公開日　令和5年10月19日(2023.10.19)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2022/086868
(32)優先日　令和4年4月14日(2022.4.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人　519371552
ベイジーン スウィッツァーランド ゲーエムベーハー
スイス連邦、４０５１ バーゼル、アエッシェングラーベン ２７
(74)代理人　110001896
弁理士法人朝日奈特許事務所
(72)発明者　ウ、ジュン
中華人民共和国 チャンスー ２１５０００、スーヂョウ、スーヂョウ インダストリアル パーク、サンティアン ストリート ２１８、バイオ－メディカル インダストリアル パーク
(72)発明者　ジン、シャオチン
中華人民共和国 チャンスー ２１５００
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＰＤ－１抗体を含有する安定した高濃度塩化ナトリウム製剤及びその使用方法

(57)【要約】
それは、一般に、ヒトプログラム細胞死受容体ＰＤ－１に対する抗体またはその抗原結合フラグメントの医薬製剤の分野に関する。製剤は、さらに、ヒスチジン緩衝液、無機塩、糖ポリオール、及び非イオン性界面活性剤を含有してもよい。医薬製剤は、熱ストレス及び他の物理的ストレスを受けた後でも、低粘度及びかなりの程度の抗体安定性を示す。そのような抗体製剤の製造方法及び使用方法も提供される。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
低粘度医薬製剤であって、
約１０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの抗プログラム細胞死受容体１（ＰＤ－１）抗体、またはその抗原結合フラグメント、
約５．０～約７．０のｐＨを提供する製剤緩衝液、
糖ポリオール、
粘度低下剤、及び
非イオン性界面活性剤、を含み、
前記医薬製剤が、３０ｃＰ以下の粘度、及び約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ～約４００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの浸透圧を有する、前記低粘度医薬製剤。
【請求項２】
前記ＰＤ－１抗体またはその抗原結合フラグメントが、（ａ）配列番号１のＨＣＤＲ１（重鎖相補性決定領域１）；（ｂ）配列番号２のＨＣＤＲ２；（ｃ）配列番号３のＨＣＤＲ３、を含む重鎖可変領域と、（ｄ）配列番号４のＬＣＤＲ１（軽鎖相補性決定領域１）；（ｅ）配列番号５のＬＣＤＲ２、及び（ｆ）配列番号６のＬＣＤＲ３、を含む軽鎖可変領域と、を含む、請求項１に記載の製剤。
【請求項３】
前記製剤緩衝液が、ヒスチジン、酢酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、リン酸、ヒスチジンと酢酸の混合物、またはヒスチジンとクエン酸の混合物からなる群より選択される、請求項２に記載の製剤。
【請求項４】
前記製剤緩衝液が、ヒスチジンである、請求項３に記載の製剤。
【請求項５】
前記緩衝液の濃度が、１５ｍＭ～２５ｍＭである、請求項４に記載の製剤。
【請求項６】
前記製剤が、２０ｍＭのヒスチジン緩衝液を含む、請求項５に記載の製剤。
【請求項７】
前記ｐＨが、５．５～６．０である、請求項５または６に記載の製剤。
【請求項８】
前記糖ポリオールが、トレハロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、マルトース、デキストラン、または（２－ヒドロキシプロピル）－ｂ－シクロデキストリンからなる群より選択される、請求項１～７のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項９】
前記糖ポリオールが、トレハロースである、請求項８に記載の製剤。
【請求項１０】
前記トレハロースの濃度が、７０ｍＭ～２４０ｍＭである、請求項１～９のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項１１】
前記トレハロースの濃度が、８０ｍＭ～１６０ｍＭである、請求項１０に記載の製剤。
【請求項１２】
前記トレハロースの濃度が、７０ｍＭ～１００ｍＭである、請求項１０に記載の製剤。
【請求項１３】
前記トレハロースの濃度が、８０ｍＭである、請求項１２に記載の製剤。
【請求項１４】
前記粘度低下剤が、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、酢酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、塩化アンモニウム、または硫酸アンモニウムからなる群より選択される無機塩である、請求項１～１３のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項１５】
前記無機塩が、５０ｍＭ～１５０ｍＭの濃度の塩化ナトリウムである、請求項１４に記

載の製剤。
【請求項１６】
前記塩化ナトリウムの濃度が、５０ｍＭ～１００ｍＭである、請求項１５に記載の製剤。
【請求項１７】
前記塩化ナトリウムの濃度が、７０ｍＭである、請求項１６に記載の製剤。
【請求項１８】
前記非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート２０、ポリソルベート８０、またはポロキサマー１８８からなる群より選択される、請求項１～１７のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項１９】
前記ポリソルベート２０の濃度が、０．０２％～０．０８％である、請求項１８に記載の製剤。
【請求項２０】
ポリソルベート２０の濃度が、０．０８％である、請求項１９に記載の製剤。
【請求項２１】
前記製剤が、２０ｍＭのヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ、１００ｍＭのＮａＣｌ、７０ｍＭのトレハロース、及び０．０８％のポリソルベート２０を含み、ｐＨが、ｐＨ６．０である、請求項１に記載の製剤。
【請求項２２】
前記製剤が、２０ｍＭのヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ、５０ｍＭのＮａＣｌ、１００ｍＭのトレハロース、及び０．０２％のポリソルベート２０を含み、ｐＨが、ｐＨ６．０である、請求項１に記載の製剤。
【請求項２３】
前記製剤が、２０ｍＭのヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ、７０ｍＭのＮａＣｌ、８０ｍＭのトレハロース、及び０．０８％ポリソルベート２０を含み、ｐＨが、ｐＨ６．０である、請求項１に記載の製剤。
【請求項２４】
抗ヒトＰＤ－１抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度が、約１００ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬである、請求項１～２３のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項２５】
抗体製剤の製造方法であって、前記方法が、
ａ．抗体にトレハロース及び塩化ナトリウムを添加して、５０ｍＭ以上のトレハロース濃度及び２５ｍＭ以上の塩化ナトリウム濃度を有する抗体製剤を得ることであって、前記抗体が、（ａ）配列番号１のＨＣＤＲ１（重鎖相補性決定領域１）；（ｂ）配列番号２のＨＣＤＲ２；（ｃ）配列番号３のＨＣＤＲ３、を含む重鎖可変領域と、（ｄ）配列番号４のＬＣＤＲ１（軽鎖相補性決定領域１）；（ｅ）配列番号５のＬＣＤＲ２、及び（ｆ）配列番号６のＬＣＤＲ３、を含む軽鎖可変領域と、を含む、前記得ることと、
ｂ．（ａ）の抗体製剤を１５０～２００ｍｇ／ｍＬに濃縮することと、
ｃ．（ｂ）の抗体製剤にポリソルベート２０を添加して、ポリソルベート２０の濃度が０．０１ｍｇ／ｍＬ以上の抗体製剤を得ることと、を含み、
（ｃ）の抗体製剤が、水溶液であり、２５℃で３０ｃＰ以下の粘度を有し、（ｃ）の抗体製剤が、撹拌、凍結融解、及び熱ストレスに対して安定である、前記方法。
【請求項２６】
がんの処置を必要とするヒト患者のがんを処置するための方法であって、請求項１に記載の抗ヒトＰＤ－１抗体製剤の有効量を皮下投与することを含む、前記方法。
【請求項２７】
前記抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、約１００ｍｇ～約１０００ｍｇの用量で皮下投与される、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】

前記抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、２００ｍｇの用量で皮下投与される、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、３００ｍｇの用量で皮下投与される、請求項２７に記載の方法。
【請求項３０】
前記抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、４００ｍｇの用量で皮下投与される、請求項２７に記載の方法。
【請求項３１】
前記抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、５００ｍｇの用量で皮下投与される、請求項２７に記載の方法。
【請求項３２】
前記抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、週１回皮下投与される、請求項２７に記載の方法。
【請求項３３】
前記抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、２週間に１回皮下投与される、請求項２７に記載の方法。
【請求項３４】
前記抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、３週間に１回皮下投与される、請求項２７に記載の方法。
【請求項３５】
前記がんが、肺癌（小細胞肺癌、または非小細胞肺癌を含む）、副腎癌、肝臓癌、胃癌、子宮頸癌、黒色腫、腎臓癌、乳癌、大腸癌、白血病、膀胱癌、骨癌、脳癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、リンパ腫、卵巣癌、皮膚癌、甲状腺腫瘍、または食道癌である、請求項２６に記載の方法。
【請求項３６】
前記ヒト患者が、少なくとも１つの他の治療薬を投与される、請求項２６に記載の方法。
【請求項３７】
前記少なくとも１つの他の治療薬が、ザヌブルチニブ、パミパリブ、抗ＣＴＬＡ４抗体、抗４－１ＢＢ抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＴＩＭ－３抗体、第２のＰＤ－１抗体、ＣＤ４０アゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、ＣＡＲ－Ｔ細胞、または化学療法薬である、請求項３６に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本明細書では、ヒトプログラム細胞死受容体１（ＰＤ－１）に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントを含む安定した高濃度製剤が開示される。本明細書では、本開示の製剤を調製する方法及び製剤を用いてがんを処置する方法も開示される。
【背景技術】
【０００２】
治療薬としての抗体は、診療所での使用が増加している。しかし、抗体は、一般に、類似した構造を有するが、同じ標的タンパク質に結合する抗体であっても、１次アミノ酸配列は異なる。抗体の１次アミノ酸配列の特徴は、種々の製剤における抗体の溶解性及び／または安定性の特性を決定する主要な決定因子の１つである。ある抗体の溶解性及び安定性をもたらす抗体製剤は、別の抗体に対して十分に発揮することができず、抗体の沈殿またはフラグメント化がもたらされる。これは、特に、皮下抗体製剤が望ましい場合に当てはまる。
【０００３】
皮下注射は、患者自身による投与を提供する可能性があるので、タンパク質治療薬の送達について、ますます注目を集めている。迅速で少量の注射により、患者は、通常通院を

必要とする静脈内注入を必要とせずに抗体治療薬を投与し得る。しかし、多くの抗体は、効果的である一定の投与量が必要であり、一般に、抗体を少量に濃縮する必要がある。皮下投与経路の容量制限は、皮下投与で考慮すべき重要な因子であり、高濃度の抗体投与が必要になる。次に、タンパク質の溶解性、物理的、及び化学的安定性、皮下抗体製剤の製造、保管、及び送達の難しさに関する課題が生じる。例えば、抗体は、加工中及び／または保管中に、溶解性を失い、特定の製剤では粒子を形成し得、これにより、皮下投与の効果が低下する。皮下製剤中の抗体の濃縮特性により、製品の注入性が制限されるので、高粘度も克服すべきもう１つの問題である。また、製造プロセスでは、高粘度の抗体製剤は、特に、限外濾過及び滅菌濾過において処理が困難になる。最後に、皮下抗体製剤は、抗体の構造及び機能を維持する必要がある。タンパク質分解または抗体構造の劣化を引き起こす皮下抗体製剤は、抗体が標的タンパク質に結合する能力を損なうものと同様、有効性が低減することになる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

従って、当該技術分野では、様々ながん及び感染症を処置するための抗ヒトＰＤ－１抗体の皮下抗体製剤に対する長年の切実なニーズがある。そのような製剤は、良好な抗体の溶解性、安定性、長期の保存可能期間を有し、高濃度での投与にも適し得る。

【課題を解決するための手段】

【０００５】

本開示は、安定した低粘度及び高濃度の抗体製剤を提供する。低粘度医薬製剤であって、

約１０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの抗プログラム細胞死受容体１（ＰＤ－１）抗体、またはその抗原結合フラグメント、

約５．０～約７．０のｐＨを提供する製剤緩衝液、

糖ポリオール、

粘度低下剤、及び

非イオン性界面活性剤、を含み、

医薬製剤が、３０ｃＰ以下の粘度、及び約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ～約４００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの浸透圧を有する、低粘度医薬製剤。

【０００６】

ＰＤ－１抗体またはその抗原結合フラグメントが、（ａ）配列番号１のＨＣＤＲ１（重鎖相補性決定領域１）；（ｂ）配列番号２のＨＣＤＲ２；（ｃ）配列番号３のＨＣＤＲ３、を含む重鎖可変領域と、（ｄ）配列番号４のＬＣＤＲ１（軽鎖相補性決定領域１）；（ｅ）配列番号５のＬＣＤＲ２、及び（ｆ）配列番号６のＬＣＤＲ３、を含む軽鎖可変領域、を含む製剤。

【０００７】

製剤緩衝液が、ヒスチジン、酢酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、リン酸、ヒスチジンと酢酸の混合物、またはヒスチジンとクエン酸の混合物からなる群より選択される、製剤。

【０００８】

製剤緩衝液が、ヒスチジンである、製剤。

【０００９】

緩衝液の濃度が、１５ｍＭ～２５ｍＭである、製剤。

【００１０】

製剤が、２０ｍＭのヒスチジン緩衝液を含む、製剤。

【００１１】

ｐＨが、５．５～６．０である、製剤。

【００１２】

糖ポリオールが、トレハロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、マルトース、デキストラン、または（２－ヒドロキシプロピル）－ｂ－シクロデキストリンからな

る群より選択される、製剤。
【００１３】
糖ポリオールが、トレハロースである、製剤。
【００１４】
トレハロース濃度が、７０ｍＭ～２４０ｍＭである、製剤。
【００１５】
トレハロース濃度が、８０ｍＭ～１６０ｍＭである、製剤。
【００１６】
トレハロース濃度が、７０ｍＭ～１００ｍＭである、製剤。
【００１７】
トレハロース濃度が、８０ｍＭである、製剤。
【００１８】
粘度低下剤が、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、酢酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、塩化アンモニウム、または硫酸アンモニウムからなる群より選択される無機塩である、製剤。
【００１９】
無機塩が、５０ｍＭ～１５０ｍＭの濃度の塩化ナトリウムである、製剤。
【００２０】
塩化ナトリウムの濃度が、５０ｍＭ～１００ｍＭである、製剤。
【００２１】
塩化ナトリウム濃度が、７０ｍＭである、製剤。
【００２２】
非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート２０、ポリソルベート８０、またはポロキサマー１８８からなる群より選択される、製剤。
【００２３】
ポリソルベート２０の濃度が、０．０２％～０．０８％である、製剤。
【００２４】
ポリソルベート２０の濃度が、０．０８％である、製剤。
【００２５】
製剤が、２０ｍＭのヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ、１００ｍＭのＮａＣｌ、７０ｍＭのトレハロース、及び０．０８％のポリソルベート２０を含み、ｐＨが、ｐＨ６．０である、製剤。
【００２６】
製剤が、２０ｍＭのヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ、５０ｍＭのＮａＣｌ、１００ｍＭのトレハロース、及び０．０２％のポリソルベート２０を含み、ｐＨが、ｐＨ６．０である、製剤。
【００２７】
製剤が、２０ｍＭのヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ、７０ｍＭのＮａＣｌ、８０ｍＭのトレハロース、及び０．０８％ポリソルベート２０を含み、ｐＨが、ｐＨ６．０である、製剤。
【００２８】
抗ヒトＰＤ－１抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度が、約１０ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬである、製剤。
【００２９】
抗体製剤の製造方法であって、方法が、
ａ．抗体にトレハロース及び塩化ナトリウムを添加して、５０ｍＭ以上のトレハロース濃度及び２５ｍＭ以上の塩化ナトリウム濃度を有する抗体製剤を得ること（抗体が、（ａ）配列番号１のＨＣＤＲ１（重鎖相補性決定領域１）；（ｂ）配列番号２のＨＣＤＲ２；（ｃ）配列番号３のＨＣＤＲ３、を含む重鎖可変領域と、（ｄ）配列番号４のＬＣＤＲ１（軽鎖相補性決定領域１）；（ｅ）配列番号５のＬＣＤＲ２、及び（ｆ）配列番号６のＬ

ＣＤＲ３、を含む軽鎖可変領域、を含む）。
ｂ．（ａ）の抗体製剤を１５０～２００ｍｇ／ｍＬに濃縮すること、ならびに
ｃ．（ｂ）の抗体製剤にポリソルベート２０を添加して、ポリソルベート２０の濃度が０．０１ｍｇ／ｍＬ以上の抗体製剤を得ること、を含み、
（ｃ）の抗体製剤が、水溶液であり、２５℃で３０ｃＰ以下の粘度を有し、（ｃ）の抗体製剤が、撹拌、凍結融解、及び熱ストレスに対して安定である、方法。
【００３０】
処置を必要とするヒト患者のがんを処置するための方法であって、有効量の抗ヒトＰＤ－１抗体製剤を皮下投与することを含む、方法。
【００３１】
抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、約１００ｍｇ～約１０００ｍｇの用量で皮下投与される、方法。
【００３２】
抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、２００ｍｇの用量で皮下投与される、方法。
【００３３】
抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、３００ｍｇの用量で皮下投与される、方法。
【００３４】
抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、４００ｍｇの用量で皮下投与される、方法。
【００３５】
抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、５００ｍｇの用量で皮下投与される、方法。
【００３６】
抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、週１回皮下投与される、方法。
【００３７】
抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、２週間に１回皮下投与される、方法。
【００３８】
抗ヒトＰＤ－１抗体製剤が、３週間に１回皮下投与される、方法。
【００３９】
がんが、肺癌（小細胞肺癌、または非小細胞肺癌を含む）、副腎癌、肝臓癌、胃癌、子宮頸癌、黒色腫、腎臓癌、乳癌、大腸癌、白血病、膀胱癌、骨癌、脳癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、リンパ腫、卵巣癌、皮膚癌、甲状腺腫瘍、または食道癌である、方法。
【００４０】
ヒト患者が少なくとも１つの他の治療薬を投与する方法は、ザヌブルチニブ、パミパリブ、抗ＣＴＬＡ４抗体、抗４－１ＢＢ抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＴＩＭ－３抗体、ＣＤ４０アゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、ＣＡＲ－Ｔ細胞、または化学療法薬である、方法。
【００４１】
いくつかの実施形態では、抗体製剤は、抗ＰＤ－１抗体またはその抗原結合フラグメント、製剤緩衝液、糖ポリオール、粘度低下剤、及び非イオン性界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、製剤緩衝液は、５．０～７．０のｐＨ範囲を提供する。いくつかの実施形態では、抗体製剤の粘度は、３０センチポアズ（ｃＰ）以下である。いくつかの実施形態では、抗体製剤の浸透圧は、約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ～約４００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。いくつかの実施形態では、抗体製剤は、撹拌、凍結融解、及び熱ストレスに対して安定である。
【００４２】
いくつかの実施形態では、抗体製剤は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの抗ＰＤ－１抗体またはその抗原結合フラグメント、製剤緩衝液、糖ポリオール、粘度低下剤、及び非イオン性界面活性剤を含み得、ｐＨが、約６．０±０．５である。いくつかの実施形態では、抗体製剤は、約１００ｍｇ／ｍＬ～約１８０ｍｇ／ｍＬの抗ＰＤ－１抗体、製剤緩衝液、糖ポリオール、粘度低下剤、及び非イオン性界面活性剤から本質的になり得、ｐＨが、６．０±０．５である。

【００４３】
いくつかの実施形態では、製剤緩衝液は、ヒスチジン、酢酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、リン酸塩、ヒスチジンと酢酸の混合物、ヒスチジンとクエン酸の混合物からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、製剤緩衝液は、ヒスチジン緩衝液であり得る。いくつかの実施形態では、ヒスチジン緩衝液の濃度は、約１０ｍＭ～約３０ｍＭである。いくつかの実施形態では、ヒスチジン緩衝液の濃度は、約２０ｍＭのヒスチジンである。
【００４４】
いくつかの実施形態では、糖ポリオールは、トレハロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、マルトース、デキストラン、または（２－ヒドロキシプロピル）－ｂ－シクロデキストリンからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、糖ポリオールは、トレハロースであり得る。いくつかの実施形態では、トレハロースは、α，α－トレハロース二水和物である。他の実施形態では、糖ポリオールは、スクロースであり得る。いくつかの実施形態では、糖ポリオールの濃度は、約２５ｍＭ～約２４０ｍＭであり得る。いくつかの実施形態では、糖ポリオールの濃度は、約５０ｍＭ～約１５０ｍＭ、好ましくは、約７０ｍＭ、約７５ｍＭ、約８０ｍＭ、約８５ｍＭ、約９０ｍＭ、約９５ｍＭ、または約１００ｍＭであり得る。
【００４５】
いくつかの実施形態では、粘度低下剤は、無機塩である。いくつかの実施形態では、粘度低下剤は、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、酢酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、塩化アンモニウム、または硫酸アンモニウムからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、粘度低下剤は、塩化ナトリウムである。いくつかの実施形態では、塩化ナトリウムの濃度は、約２５ｍＭ～約１５０ｍＭ、約５０ｍＭ、約５５ｍＭ、約６０ｍＭ、約６５ｍＭ、約７０ｍＭ、約７５ｍＭ、約８０ｍＭ、約８５ｍＭ、約９０ｍＭ、約９５ｍＭ、または約１００ｍＭであり得る。
【００４６】
いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート８０（ＰＳ８０）、ポリソルベート２０（ＰＳ２０）、またはポロキサマー１８８からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤の濃度は、約０．０１～約１ｍｇ／ｍＬであり得る。いくつかの実施形態では、ポリソルベートの濃度は、約０．２ｍｇ／ｍＬ、約０．３ｍｇ／ｍＬ、約０．４ｍｇ／ｍＬ、約０．５ｍｇ／ｍＬ、約０．６ｍｇ／ｍＬ、約０．７ｍｇ／ｍＬ、または約０．８ｍｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態では、ポリソルベートは、ポリソルベート２０である。
【００４７】
いくつかの実施形態では、抗体製剤は、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１０５ｍｇ／ｍＬ、約１１０ｍｇ／ｍＬ、約１１５ｍｇ／ｍＬ、約１２０ｍｇ／ｍＬ、約１２５ｍｇ／ｍＬ、約１３０ｍｇ／ｍＬ、約１３５ｍｇ／ｍＬ、約１４０ｍｇ／ｍＬ、約１４５ｍｇ／ｍＬ、約１５０ｍｇ／ｍＬ、約１５５ｍｇ／ｍＬ、約１６０ｍｇ／ｍＬ、約１６５ｍｇ／ｍＬ、約１７０ｍｇ／ｍＬ、約１７５ｍｇ／ｍＬ、約１８０ｍｇ／ｍＬ、約１８５ｍｇ／ｍＬ、約１９０ｍｇ／ｍＬ、約１９５ｍｇ／ｍＬ、または約２００ｍｇ／ｍＬの抗ＰＤ－１抗体またはその抗原結合フラグメント、約２０ｍＭのヒスチジン緩衝液、約７０ｍＭ～約１００ｍＭのα，α－トレハロース二水和物またはスクロース、約５０ｍＭ～約１００ｍＭの塩化ナトリウム、約０．２ｍｇ／ｍＬ～約０．８ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０を含み、抗体製剤が、ｐＨ６．０±０．５である。いくつかの実施形態では、抗体製剤の粘度は、２５℃で３０ｃＰ以下である。
【００４８】
本発明のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、チスレリズマブ（ＢＧＢ－Ａ３１７）またはチスレリズマブの抗原結合フラグメントである。
【００４９】
本明細書では、安定した低粘度の抗体製剤を作製する方法も提供されており、方法は、トレハロースまたはスクロース及び塩化ナトリウムを抗体に添加して、５０ｍＭ以上のト

レハロースまたはスクロース濃度及び２５ｍＭ以上の塩化ナトリウム濃度を有する抗体製剤を得ること；抗体を約２００ｍｇ／ｍＬに濃縮すること；ポリソルベート２０を抗体製剤に添加して、０．０１ｍｇ／ｍＬ以上のポリソルベート２０濃度を含む抗体製剤を得ること（抗体製剤が、水溶液であり、２５℃で３０ｃＰ以下の粘度を有する）を含む。

【００５０】

本明細書では、がんに罹患しているヒト患者のがんを処置する方法も提供され、方法は、有効量の本明細書に記載のＰＤ－１抗体製剤を、患者に皮下投与することを含む。

【００５１】

本明細書では、ＰＤＬ－１発現がんに罹患するヒト患者のがんを処置する方法が提供され、方法は、有効量の本明細書に記載のＰＤ－１抗体製剤を患者に皮下投与することを含む。

【図面の簡単な説明】

【００５２】

【図１】４０℃で２週間保存され（グラフでは「４０Ｃ２Ｗ」と表記）、２週間光に曝露させた（グラフでは「ｐｈｏ２Ｗ」と表記）１０ｍｇ／ｍｌのチスレリズマブ製剤に対するＳＥＣ－ＨＰＬＣ研究（図１Ａ）及びＣＺＥ研究（図１Ｂ）の結果を示す。Ｔ０は、試料の開始点を指す。

【図２】Ａ～Ｂは、凍結／解凍（グラフでは「３ＦＴ」と表記）、振盪（グラフでは「ＳＫ」と表記）、及び熱ストレス（グラフでは「４０Ｃ４Ｗ」と表記）後の各製剤の凝集体（図２Ａ）及びモノマー（図２Ｂ）の量（ＳＥＣ－ＨＰＬＣで測定）を示す。Ｔ０は、試料の開始点を指す。「２５Ｃ６Ｍ」は、製剤が２５℃で６ヶ月間保管されたことを示す。「５Ｃ６Ｍ」は、製剤が５℃で６ヶ月間保管されたことを示す。

【図３】皮下抗体製剤を４０℃で４週間保存したＣＺＥ研究の結果を示す（グラフでは「４０Ｃ４Ｗ」と表記）。Ｔ０は、開始時点を指す。「２５Ｃ６Ｍ」は、製剤を２５℃で６ヶ月間保管したことを示す。「５Ｃ６Ｍ」は、製剤を５℃で６ヶ月間保管したことを示す。

【図４】非還元条件下でＣＥ－ＳＤＳで測定された、４０℃で４週間にわたる製剤の純度（グラフでは「４０Ｃ４Ｗ」と表記）を示す。Ｔ０は、開始時点を指す。「２５Ｃ６Ｍ」は、製剤を２５℃で６ヶ月間保管したことを示す。「５Ｃ６Ｍ」は、製剤を５℃で６ヶ月間保管したことを示す。

【図５】２５℃（「２５Ｃ」と表記）及び５±３℃（「５Ｃ」と表記）の条件で保存された製剤Ｆ１８に対するＳＥＣ－ＨＰＬＣ研究（図５Ａ及び図５Ｂ）、ＣＺＥ研究（図５Ｃ）、及びＣＥ－ＳＤＳ（ＮＲ）研究（図５Ｄ）の結果を示す。「０」月は、試料の開始時点を指す。

【図６Ａ】Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットモデルにおけるｆ１８皮下製剤の生物学的利用能のデータを示す。

【図６Ｂ】Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットモデルにおけるｆ１８皮下製剤の生物学的利用能のデータを示す。

【図７】サルモデルにおけるｆ１８皮下製剤の生物学的利用能データを示す。

【図８】動物の様々な部位に皮下製剤を投与した時に、ラットとミニブタの両方で注射部位反応がないことを示す写真である。

【発明を実施するための形態】

【００５３】

定義

本文書の他の箇所で特に定義の限り、本明細書で使用される他の全ての技術用語及び科学用語は、当業者が一般に理解する意味を有する。

【００５４】

本明細書で使用される場合、添付の請求項を含め、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」などの単数形の単語は、文脈に別途明示のない限り、対応する複数形の指示対象も含む。

【００５５】

「または」という用語は、文脈に別途明示のない限り、「及び／または」という用語を意味するために使用され、それと互換的に使用される。

【００５６】

本明細書及びそれに続く請求項全体を通じて、文脈に別途要求のない限り、「含む」という語と、「含む」及び「含む」などの変形は、記載されたアミノ酸配列、ＤＮＡ配列、ステップ、またはそれらの群を含むが、他の任意のアミノ酸配列、ＤＮＡ配列、ステップを除外すること意味することが理解されるであろう。本明細書で使用される「含むこと」という用語は、「含有すること」、「含むこと」、または、場合により、「有すること」という用語に置き換えることができる。

【００５７】

本明細書の「投与」、「投与すること」、「処置すること」、及び「処置」という用語は、動物、ヒト、実験対象、細胞、組織、臓器、または生体液に適用される場合、外因性の医薬品、治療薬、診断薬、または抗体製剤を動物、ヒト、対象、細胞、組織、臓器、または生体液に接触させることを意味する。細胞の処置は、試薬を細胞に接触させること、及び試薬を流体と接触させること（流体は、細胞と接触している）を包含する。「投与」及び「処置」という用語は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ及びｅｘ　ｖｉｖｏでの処置、例えば、試薬、診断、結合化合物、または別の細胞による細胞の処置、も意味する。本明細書の「対象」という用語は、任意の生物、好ましくは、動物、より好ましくは、哺乳動物（例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ、ウサギ）、最も好ましくは、ヒトを含む。一態様において、任意の疾患または障害を処置することは、疾患または障害を緩和すること（すなわち、疾患またはその臨床症状のうちの少なくとも１つの発症を遅らせる、または阻止する、または減少させること）を指す。別の態様では、「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、患者が認識できない可能性のあるものも含む、少なくとも１つの物理的パラメータを軽減または改善することを指す。さらに別の態様では、「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、疾患または障害を、物理的に（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば、物理的パラメータの安定化）、またはその両方で調節することを指す。

【００５８】

本明細書で使用される「治療的有効量」という用語は、疾患、または疾患もしくは障害の臨床症状の少なくとも１つを処置するために対象に投与される場合に、疾患、障害、または症状に対するそのような処置を達成するのに十分な抗ＰＤ－１抗体の量を指す。「治療的有効量」は、薬剤、疾患、障害、及び／または疾患もしくは障害の症状、疾患、障害、及び／または疾患もしくは障害の症状の重症度、処置されるべき対象の年齢、ならびに／あるいは処置されるべき対象の体重により変動し得る。任意の所与の場合における適切な量は、当業者らには明らかであり得るか、または日常的な実験により決定することができる。併用療法の場合では、「治療的有効量」は、疾患、障害、または状態の有効な処置のための組み合わせ対象物の総量を指す。本開示のいくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【００５９】

「医薬製剤」または「製剤」は、有効成分が有効に作用するような形態であり、製剤が投与される対象に毒性となる追加の構成成分を含まない抗体調製物を指す。

【００６０】

「安定した」製剤は、抗体の物理的安定性及び／または化学的安定性及び／または生物学的活性を経時的に維持するように抗体が調製される製剤である。タンパク質の安定性を測定するための様々な分析手法は、当該技術分野で利用可能であり、以下で概説されている：Ｐｅｐｔｉｄｅ　ａｎｄ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，２４７－３０１，Ｖｉｎｃｅｎｔ　Ｌｅｅ　Ｅｄ．，Ｍａｒｃｅｌ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，Ｐｕｂｓ．（１９９１）ａｎｄ　Ｊｏｎｅｓ，Ａ．Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｒｅｖ．１０：２９－９０（１９９３）。安定性は、選択した温度で選択した期間にわたって測定することができる。

【００６１】
本明細書の「抗体」という用語は、最も広い意味で使用され、具体的には、抗原（例えば、ＰＤ－１）を認識する限り、抗体（全長モノクローナル抗体を含む）及び抗体フラグメントを網羅する。抗体は、通常、単一特異性であるが、イディオ特異性、異種特異性、または多重特異性とも呼ばれ得る。抗体分子は、特定の結合部位により、抗原上の特定の抗原決定基またはエピトープに結合する。
【００６２】
本明細書の「モノクローナル抗体」または「ｍＡｂ」または「Ｍａｂ」という用語は、実質的に均質な抗体の集団を意味し、すなわち、集団に含まれる抗体分子は、微量に存在し得る天然に存在する可能な変異を除いて、アミノ酸配列が同一である。対照的に、従来の（ポリクローナル）抗体調製物は、通常、可変ドメイン、特に、相補性決定領域（ＣＤＲ）に異なるアミノ酸配列を有する多数の異なる抗体を含み、これらは、多くの場合、異なるエピトープに特異的である。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に均質な抗体集団から得られるような抗体の特性を示し、特定の方法による抗体の産生を必要とするものと解釈されるべきではない。モノクローナル抗体（ｍＡｂｓ）は、当業者らに既知の方法により得られ得る。例えば、以下を参照のこと：Ｋｏｈｌｅｒ Ｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ １９７５ ２５６：４９５－４９７；Ｕ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏ．４，３７６，１１０；Ａｕｓｕｂｅｌ ＦＭ ｅｔ ａｌ．，ＣＵＲＲＥＮＴ ＰＲＯＴＯＣＯＬＳ ＩＮ ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＢＩＯＬＯＧＹ １９９２；Ｈａｒｌｏｗ Ｅ ｅｔ ａｌ．，ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ：Ａ ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ ＭＡＮＵＡＬ，Ｃｏｌｄ ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ １９８８；及びＣｏｌｌｉｇａｎ Ｊ Ｅ ｅｔ ａｌ．，ＣＵＲＲＥＮＴ ＰＲＯＴＯＣＯＬＳ ＩＮ ＩＭＭＵＮＯＬＯＧＹ １９９３。本明細書に開示のｍＡｂは、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＡ、及びそれらの任意のサブクラスを含む任意の免疫グロブリンクラスのものであり得る。ｍＡｂを産生するハイブリドーマは、ｉｎ ｖｉｔｒｏまたはｉｎ ｖｉｖｏで培養され得る。ｉｎ ｖｉｖｏでの産生により、高力価のｍＡｂｓを得ることができ、個々のハイブリドーマからの細胞をマウス（例えば、初期プライミングされたＢａｌｂ／ｃマウス）の腹腔内に注入して、高濃度の所望のｍＡｂを含有する腹水液を生成する。アイソタイプＩｇＭまたはＩｇＧのＭＡｂは、当業者らに周知のカラムクロマトグラフィー法を使用して、そのような腹水または培養上清から精製され得る。
【００６３】
一般に、基本的な抗体構造単位は、四量体を含む。各テトラマーは、２つの同一のポリペプチド鎖のペアを含み、各ペアは、１つの「軽鎖」（約２５ｋＤａ）及び１つの「重鎖」（約５０～７０ｋＤａ）を有する。各鎖のアミノ末端部分は、主に、抗原認識に関与している約１００～１１０以上のアミノ酸の可変領域を含む。重鎖のカルボキシ末端部分は、主に、エフェクター機能に関与している定常領域を定義し得る。通常、ヒトの軽鎖は、カッパ軽鎖及びラムダ軽鎖に分類される。さらに、ヒト重鎖は、通常、α、δ、ε、γ、またはμに分類され、抗体のアイソタイプを、それぞれ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭとして定義する。軽鎖及び重鎖内では、可変領域及び定常領域は、約１２個以上のアミノ酸の「Ｊ」領域によって連結されており、重鎖には、約１０個以上のアミノ酸の「Ｄ」領域も含まれている。
【００６４】
各軽鎖／重鎖（ＶＬ／ＶＨ）対の可変領域は、抗体結合部位を形成する。従って、一般に、インタクト抗体は、２つの結合部位を有する。二重機能性抗体または二重特異性抗体を除き、２つの結合部位は、一般に、同じである。
【００６５】
通常、重鎖及び軽鎖の両方の可変ドメインは、３つの
「相補性決定領域（ＣＤＲ）」とも呼ばれる超可変領域を含み、これは、
比較的保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）の間に位置している。ＣＤＲは、通常、フレームワーク領域によりアラインされ、特定のエピトープへの結合を可能にする。一般に

、軽鎖及び重鎖の可変ドメインは双方ともに、Ｎ末端からＣ末端に向かって、ＦＲ－１（またはＦＲ１）、ＣＤＲ－１（またはＣＤＲ１）、ＦＲ－２（ＦＲ２）、ＣＤＲ－２（ＣＤＲ２）、ＦＲ－３（またはＦＲ３）、ＣＤＲ－３（ＣＤＲ３）、及びＦＲ－４（またはＦＲ４）を順次含む。各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、一般に、以下の定義に従う：Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｋａｂａｔ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．；５ｔｈ ｅｄ．；ＮＩＨ Ｐｕｂｌ．Ｎｏ．９１－３２４２（１９９１）；Ｋａｂａｔ（１９７８）Ａｄｖ．Ｐｒｏｔ．Ｃｈｅｍ．３２：１－７５；Ｋａｂａｔ，ｅｔ ａｌ．，（１９７７）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２：６６０９－６６１６；Ｃｈｏｔｈｉａ，ｅｔ ａｌ，（１９８７）Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７またはＣｈｏｔｈｉａ，ｅｔ ａｌ．，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７８－８８３。

【００６６】

「超可変領域」という用語は、抗原結合に関与している抗体のアミノ酸残基を意味する。超可変領域は、「ＣＤＲ」のアミノ酸残基（すなわち、軽鎖可変ドメインのＶＬ－ＣＤＲ１、ＶＬ－ＣＤＲ２、及びＶＬ－ＣＤＲ３と、重鎖可変ドメインのＶＨ－ＣＤＲ１、ＶＨ－ＣＤＲ２、及びＶＨ－ＣＤＲ３）を含む。以下を参照のこと：Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（抗体のＣＤＲ領域を配列により定義する）；以下も参照のこと：Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ（１９８７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（抗体のＣＤＲ領域を構造により定義する）。「フレームワーク」または「ＦＲ」残基という用語は、本明細書でＣＤＲ残基として定義される超可変領域残基以外の可変ドメイン残基を意味する。

【００６７】

別途指示のない限り、「抗体フラグメント」または「抗原結合フラグメント」は、抗体の抗原結合フラグメント、すなわち、全長抗体が結合する抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体フラグメント、例えば、１つ以上のＣＤＲ領域を保持するフラグメントを意味する。抗原結合フラグメントの例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、及びＦｖフラグメント、ダイアボディ、線状抗体、単鎖抗体分子（例えば、単鎖Ｆｖ（ＳｃＦｖ））；抗体フラグメントから形成されたナノボディ及び多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６８】

特定の標的タンパク質に特異的に結合する抗体は、また、特定の標的タンパク質への特異的に結合として記載されている。これは、抗体が他のタンパク質と比較してその標的に優先的に結合することを示すが、この特異性は、絶対的な結合特異性を必要としない。抗体は、その結合により試料中の標的タンパク質の存在が決定され、例えば、偽陽性などの望ましくない結果を生ぜず、意図した標的に対して「特異的」であるとみなされる。本発明に有用な抗体またはその結合フラグメントは、
非標的タンパク質との親和性よりも少なくとも２倍、好ましくは、少なくとも１０倍、より好ましくは、少なくとも２０倍、最も好ましくは、少なくとも１００倍高い親和性で、標的タンパク質に結合するであろう。本明細書の抗体は、所与のアミノ酸配列を含むポリペプチドに特異的に結合すると言われている。

【００６９】

本明細書の「ヒト抗体」という用語は、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体を意味する。ヒト抗体は、マウス、マウス細胞、またはマウス細胞由来のハイブリドーマで生成された場合、マウス糖鎖を含有し得る。同様に、「マウス抗体」または「ラット抗体」は、それぞれ、マウスまたはラットの免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体を意味する。

【００７０】
「ヒト化抗体」という用語は、非ヒト（例えば、マウス）抗体及びヒト抗体の配列も含有する抗体の形態を意味する。そのような抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含有する。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、通常、２つの可変ドメインの実質的に全てを含み、超可変ループの全てまたは実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリンの超可変ループに対応し、ＦＲ領域の全てまたは実質的に全てが、ヒト免疫グロブリン配列のＦＲ領域である。ヒト化抗体は、任意に、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部、通常ヒト免疫グロブリンのものも含むであろう。「ｈｕｍ」、「ｈｕ」、「Ｈｕ」、または「ｈ」という接頭辞は、ヒト化抗体を親齧歯動物抗体と区別する必要がある場合、抗体クローン名称に追加される。齧歯動物抗体のヒト化形態は、一般に、親齧歯動物抗体と同じＣＤＲ配列を含むが、親和性を増加させるためか、ヒト化抗体の安定性を増加させるためか、または他の理由により、特定のアミノ酸置換が含まれ得る。
【００７１】
本出願の抗体は、がんの処置において潜在的な治療的用途を有する。本明細書の「がん」または「腫瘍」という用語は、通常無秩序な細胞成長を特徴とする哺乳動物の生理学的状態を意味するか、またはそれを表す。がんの例としては、肺癌（小細胞肺癌、または非小細胞肺癌を含む）、副腎癌、肝臓癌、胃癌、子宮頸癌、黒色腫、腎臓癌、乳癌、大腸癌、白血病、膀胱癌、骨癌、脳癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、リンパ腫、卵巣癌、皮膚癌、甲状腺腫瘍、または食道癌が挙げられるが、これらに限定されない。
【００７２】
さらに、本出願の抗体は、免疫寛容または「枯渇」に機序的に関与しているウイルス感染及び他のヒト疾患の制御において治療的使用が潜在的にある。本出願の文脈では、「枯渇」という用語は、がんまたは慢性ウイルス感染に応答する免疫細胞の能力の枯渇につながるプロセスを指す。
【００７３】
抗ＰＤ－１抗体
本開示は、抗ＰＤ－１抗体及びその皮下製剤を提供する。例えば、チスレリズマブ（ＢＧＢ－Ａ３１７）は、米国特許第８，７３５，５５３号に開示されており、抗ＰＤ－１抗体であり、その配列は、以下の表１に提示される。

【表１－１】

表１

チスレリズマブ(BGB-A317)		
ドメイン	配列番号	アミノ酸配列
HCDR1	配列番号 1	GFSLTSYGVH
HCDR2	配列番号 2	VIYADGSTNYNPSLKS
HCDR3	配列番号 3	ARAYGNYWYIDV
LCDR1	配列番号 4	KSSESVSNDVA
LCDR2	配列番号 5	YAFHRFT
LCDR3	配列番号 6	HQAYSSPYT
VH	配列番号 7	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHWIRQPPGK GLEWIGVIYADGSTNYNPSLKSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCARAYGNYWYIDVWGQGTTVTVSS
VL	配列番号 8	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVSNDVAWYQQKPGQ PPKLLINYAFHRFTGVPDRFSGSGYGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCHQAYSSPYTFGQGTKLEIK
IgG4 定常ドメイン	配列番号 9	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
重鎖	配列番号 10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHWIRQPPGK GLEWIGVIYADGSTNYNPSLKSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCARAYGNYWYIDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPPVAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【表１－２】

軽鎖	配列番号 11	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVSNDVAWYQQKPGQ PPKLLINYAFHRFTGVPDRFSGSGYGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCHQAYSSPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

【００７４】
抗ＰＤ－１抗体は、チスレリズマブ、ペンブロリズマブ、またはニボルマブを含み得るが、これらに限定されない。チスレリズマブは、ＵＳ８，７３５，５５３に開示されている。ＭｅｒｃｋによるＵＳ８，３５４，５０９及びＵＳ８，９００，５８７において開示されているペムブロリズマブ（旧名ＭＫ－３４７５）は、ＰＤ－１受容体を標的とし、ＰＤ－１受容体リガンドＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２の結合を阻害するヒト化ＩｇＧ４－Ｋ免疫グロブリンである。ペムブロリズマブは、転移性黒色腫及び転移性非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）の適応症について承認されており、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）及び難治性ホジキンリンパ腫（ｃＨＬ）の処置について臨床研究されている。ニボルマブ（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｅｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂによって開示）は、完全ヒトＩｇＧ４－Ｋモノクローナル抗体である。ニボルマブ（クローン５Ｃ４）は、米国特許第８，００８，４４９号及びＷＯ２００６／１２１１６８号に開示されている。ニボルマブは、黒色腫、肺癌、腎臓癌、及びホジキンリンパ腫の処置用に承認されている。
【００７５】
Ｆｃ領域のフレームワークのさらなる変更
さらに他の態様において、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て抗体のエフェクター機能を改変することにより、Ｆｃ領域が改変される。例えば、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する改変された親和性を有するが、親抗体の抗原結合能力を保持するように、異なるアミノ酸残基で置き換えることができる。親和性が変化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。このアプローチは、例えば、Ｗｉｎｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．による米国特許第５，６２４，８２１号及び同第５，６４８，２６０号に記載されている。
【００７６】
別の態様において、抗体が改変されたＣ１ｑ結合及び／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、１つ以上のアミノ酸残基が、１つ以上の異なるアミノ酸残基に置き換えられ得る。このアプローチは、例えば、Ｉｄｕｓｏｇｉｅ　ｅｔ　ａｌ．による米国特許第６，１９４，５５１号に記載されている。
【００７７】
さらに別の態様では、１つ以上のアミノ酸残基が変更され、それにより、抗体の補体を固定する能力が変更される。このアプローチは、例えば、Ｂｏｄｍｅｒ　ｅｔ　ａｌ．によるＰＣＴ公開ＷＯ９４／２９３５１に記載されている。特定の態様では、本開示の抗体またはその抗原結合フラグメントの１つ以上のアミノ酸は、ＩｇＧ１サブクラス及びカッパアイソタイプについて、１つ以上のアロタイプアミノ酸残基により置換される。アロタイプアミノ酸残基は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、及びＩｇＧ３サブクラスの重鎖の定常領域と、Ｊｅｆｆｅｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，ＭＡｂｓ．１：３３２－３３８（２００９）に記載のカッパアイソタイプの軽鎖の定常領域も含むが、これらに限定されない。
【００７８】
別の態様では、Ｆｃ領域は、１つ以上のアミノ酸を改変することにより、抗体依存性細

胞傷害（ＡＤＣＣ）を媒介する抗体の能力を高めるように、及び／またはＦｃγ受容体に対する抗体の親和性を高めるように改変される。このアプローチは、例えば、ＰｒｅｓｔａによるＰＣＴ公開ＷＯ００／４２０７２に記載されている。さらに、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、ＦｃγＲＩＩＩ、及びＦｃＲｎのヒト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アントが記載されている（Ｓｈｉｅｌｄｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６：６５９１－６６０４，２００１を参照）。

【００７９】

さらに別の態様では、抗体のグリコシル化が改変される。例えば、非グリコシル化抗体（すなわち、抗体のグリコシル化が欠如しているか、または低減している）を作成することができる。グリコシル化を変更して、例えば「抗原」に対する抗体の親和性を高めることができる。そのような炭水化物の改変は、例えば、抗体配列内の１つ以上のグリコシル化部位を変更することにより達成することができる。例えば、１つ以上の可変領域フレームワークグリコシル化部位の除去がもたらされ、それにより、その部位でのグリコシル化が除去される１つ以上のアミノ酸置換を行うことができる。そのようなグリコシル化により、抗体の抗原に対する親和性を高め得る。そのようなアプローチは、例えば、Ｃｏ　ｅｔ　ａｌ．による米国特許第５，７１４，３５０号及び同第６，３５０，８６１号に記載されている。

【００８０】

追加的または代替的に、グリコシル化のタイプの変更がある抗体（例えば、フコシル残基の量が低減した低フコシル化抗体、またはバイセクティングＧｌｃＮＡｃ構造が増加した抗体）を作成することができる。そのような変化した糖化パターンは、抗体のＡＤＣＣ能力を高めることが実証されている。そのような炭水化物の改変は、例えば、グリコシル化機序が変更した宿主細胞内で抗体を発現することにより達成することができる。グリコシル化機序が変更された細胞は、当該技術分野で説明されており、組み換え抗体を発現し、それにより、グリコシル化が変更された抗体を産生する宿主細胞として使用することができる。例えば、Ｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．によるＥＰ１，１７６，１９５は、フコシルトランスフェラーゼをコードする機能的に破壊されたＦＵＴ８遺伝子を有する細胞株について説明しており、その結果、そのような細胞株で発現される抗体は、低フコシル化を示す。ＰｒｅｓｔａによるＰＣＴ公開ＷＯ０３／０３５８３５は、バリアントＣＨＯ細胞株、Ｌｅｃｌ３細胞（フコースをＡｓｎ（２９７）結合炭水化物に付着させる能力が低減しており、その宿主細胞で発現される抗体のフコース化も低下する）について記載している（Ｓｈｉｅｌｄｓ　ｅｔ　ａｌ．，（２００２）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７７：２６７３３－２６７４０も参照）。Ｕｍａｎａ　ｅｔ　ａｌ．によるＰＣＴ公開ＷＯ９９／５４３４２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、ベータ（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（操作細胞株で発現された抗体がバイセクティングＧｌｃＮＡｃ構造の増加を示し、その結果、抗体のＡＤＣＣ活性が増加するように）操作された細胞株について記載している（Ｕｍａｎａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．１７：１７６－１８０，１９９９も参照）。

【００８１】

別の態様では、ＡＤＣＣの低減が望まれる場合、ヒト抗体サブクラスＩｇＧ４は、多くの以前の報告で、中程度のＡＤＣＣしか有せず、ＣＤＣエフェクター機能をほとんど有さないことが示されている（Ｍｏｏｒｅ　Ｇ　Ｌ，ｅｔ　ａｌ．，２０１０　ＭＡｂｓ，２：１８１－１８９）。一方、天然ＩｇＧ４は、ストレス条件下（例えば、酸性緩衝液中または温度の増加中）では安定性が低下することが判明した（Ａｎｇａｌ，Ｓ．１９９３　Ｍｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ，３０：１０５－１０８；Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ，Ｗ．ｅｔ　ａｌ，１９９８　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，３７：９２６６－９２７３；Ａａｌｂｅｒｓｅ　ｅｔ　ａｌ．，２００２　Ｉｍｍｕｎｏｌ，１０５：９－１９）。ＡＤＣＣの低減は、ＦｃγＲ結合またはＣ１ｑ結合活性を低減または欠損する改変の組み合わせで操作されたＩｇＧ４に抗体を作動可能に連結することにより達成し、それにより、ＡＤＣＣ及びＣ

ＤＣエフェクター機能が低減または除去され得る。生物学的製剤としての抗体の物理化学的特性を考慮すると、ＩｇＧ４のあまり望ましくない固有の特性のうちの１つは、溶液中で２つの重鎖が動的に分離して、半抗体を形成し、これが、「Ｆａｂアーム交換」と呼ばれるプロセスによりｉｎ ｖｉｖｏで生成された二重特異性抗体をもたらす（Ｖａｎ ｄｅｒ Ｎｅｕｔ Ｋｏｌｆｓｃｈｏｔｅｎ Ｍ，ｅｔ ａｌ．，２００７ Ｓｃｉｅｎｃｅ，３１７：１５５４－１５７）。２２８番目の位置（ＥＵナンバリングシステム）のセリンからプロリンへの変異は、ＩｇＧ４重鎖の分離を阻害するようにみえる（Ａｎｇａｌ，Ｓ．１９９３ Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ，３０：１０５－１０８；Ａａｌｂｅｒｓｅ ｅｔ ａｌ．，２００２ Ｉｍｍｕｎｏｌ，１０５：９－１９）。ヒンジ及びγＦｃ領域のアミノ酸残基のいくつかは、Ｆｃγ受容体との抗体相互作用に影響を与えることが報告されている（Ｃｈａｐｐｅｌ Ｓ Ｍ，ｅｔ ａｌ．，１９９１ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８８：９０３６－９０４０；Ｍｕｋｈｅｒｊｅｅ，Ｊ．ｅｔ ａｌ．，１９９５ ＦＡＳＥＢ Ｊ，９：１１５－１１９；Ａｒｍｏｕｒ，Ｋ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．，１９９９ Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，２９：２６１３－２６２４；Ｃｌｙｎｅｓ，Ｒ．Ａ．ｅｔ ａｌ，２０００ Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，６：４４３－４４６；Ａｒｎｏｌｄ Ｊ．Ｎ．，２００７ Ａｎｎｕ Ｒｅｖ ｉｍｍｕｎｏｌ，２５：２１－５０）。さらに、ヒト集団でまれに発生するＩｇＧ４アイソフォームのいくつかは、異なる物理化学的特性も引き起こし得る（Ｂｒｕｓｃｏ，Ａ．ｅｔ ａｌ．，１９９８ Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔ，２５：３４９－５５；Ａａｌｂｅｒｓｅ ｅｔ ａｌ．，２００２ Ｉｍｍｕｎｏｌ，１０５：９－１９）。ＡＤＣＣ、ＣＤＣ、及び不安定性が低いＰＤ－１抗体を生成するために、ヒトＩｇＧ４のヒンジ及びＦｃ領域を改変し、多数の変更を導入することが可能である。これらの改変ＩｇＧ４Ｆｃ分子は、配列番号８３～８８、米国特許第８，７３５，５５３号に見出すことができる。

【００８２】

処置方法

本開示の抗体または抗原結合フラグメントは、限定されないが、ＰＤ－１関連障害または疾患を処置するための方法を含む様々な用途に有用である。一態様では、ＰＤ－１関連障害または疾患は、がんである。

【００８３】

一態様では、本開示は、がんを処置する方法を提供する。特定の態様では、方法は、抗ＰＤ－１抗体または抗原結合フラグメントの有効量を、必要とする患者に投与することを含む。がんは、肺癌（小細胞肺癌、または非小細胞肺癌を含む）、副腎癌、肝臓癌、胃癌、子宮頸癌、黒色腫、腎臓癌、乳癌、大腸癌、白血病、膀胱癌、骨癌、脳癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、リンパ腫、卵巣癌、皮膚癌、甲状腺腫瘍、または食道癌を含み得るが、これらに限定されない。

【００８４】

本発明の抗体または抗原結合フラグメントは、任意の好適な手段（非経口投与、肺内投与、及び鼻腔内投与、ならびに局所処置が望ましい場合は、病巣内投与を含む）により投与することができる。非経口投与は、筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、または皮下投与を含む。投与は、投与が短期または長期であるかに部分的に応じて、任意の好適な経路、例えば、静脈内または皮下注入等の注入によるものであり得る。様々な投与スケジュール（限定されないが、様々な時点での単回または複数回投与、ボーラス投与、及びパルス注入を含む）が本明細書で企図される。

【００８５】

本発明の抗体または抗原結合フラグメントは、適正な医療行為と合致する方法で処方、投与、及び投与されるであろう。本文脈中の考慮事項に対する因子は、処置される特定の障害、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医師に既知の他の要素を含む。抗体は、問題の障害を予防または処置するために現在使用されている１つ以上の薬剤と共に製剤化される必要がないが、任意に、それと共に製剤化される。そのような他の薬剤の有効量は、製剤中に

存在する抗体の量、障害または処置の種類、及び上で考察された他の因子により決まる。これらは、一般に、本明細書に記載のものと同じ投薬量及び投与経路、または本明細書に記載の投薬量の約１～９９％、または経験的／臨床的に適切であると判断される任意の投薬量及び任意の経路で使用される。

【００８６】

疾患の予防または処置の場合、本発明の抗体または抗原結合フラグメントの好適な投薬量は、処置されるべき疾患の種類、抗体の種類、疾患の重症度及び経過、抗体が予防目的または治療目的で投与されるか、以前の治療、患者の病歴及び抗体への応答、ならびに主治医の判断により決まるであろう。

【００８７】

ＰＤ－１に向けられる抗体は、様々な用量範囲及び投与サイクルでヒトがん患者に投与される場合、安全であることが示されている。本明細書に開示の皮下抗体製剤は、１００ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、８００ｍｇ、９００ｍｇ、または１０００ｍｇで投与することができる。皮下抗体製剤は、１日２回、毎日、週１回、週２回、週３回、週４回、週５回、２週間に１回、３週間に１回、月に１回、２ヶ月に１回、３ヶ月に１回、４ヶ月に１回、５ヶ月に１回、または６ヶ月に１回投与することができる。いくつかの実施形態では、投与計画は、３週間に１回、１００ｍｇのチスレリズマブを投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、３週間に１回、２００ｍｇのチスレリズマブを投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、３週間に１回、３００ｍｇのチスレリズマブを投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、３週間に１回、４００ｍｇのチスレリズマブを投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、３週間に１回、５００ｍｇのチスレリズマブを投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、３週間に１回、６００ｍｇのチスレリズマブを投与することを含む。

【００８８】

特定の実施形態では、チスレリズマブは、他の治療法、例えば、ザヌブルチニブ、パミパリブ、抗ＣＴＬＡ４抗体、抗４－１ＢＢ抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＴＩＭ－３抗体、ＣＤ４０アゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、ＣＡＲ－Ｔ細胞、または化学療法薬と組み合わせて投与することができる。

【００８９】

医薬組成物及び製剤

抗ＰＤ－１抗体またはその抗原結合フラグメントを含む医薬製剤を含む組成物も提供される。特定の実施形態では、組成物は、ＰＤ－１に結合する１つ以上の抗体または抗原結合フラグメントを含む。これらの組成物は、さらに、緩衝剤を含む薬学的に許容される賦形剤などの好適な担体を含み得る。

【００９０】

本明細書に記載の抗ＰＤ－１抗体または抗原結合フラグメントの医薬製剤は、所望の純度を有するそのような抗体または抗原結合フラグメントを、１つ以上の薬学的に許容される担体（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０））と混合することにより、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で調製される。薬学的に許容される担体は、一般に、用いられる投薬量及び濃度でレシピエントに対して無毒であり、緩衝剤（例えば、リン酸、クエン酸、及び他の有機酸）；抗酸化剤（アスコルビン酸及びメチオニンを含む）；防腐剤（例えば、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；アルキルパラベン（例えば、メチルもしくはプロピルパラベン）；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；及びｍ－クレゾール）；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；タンパク質（例えば、血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン）；親水性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン）；アミノ酸（例えば、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）；単糖類、二糖類、及び他の炭水化物（グルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む）；キレート剤（例えば、ＥＤＴＡ）；糖（例えば、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）；塩形成対イオン（例えば、ナトリウム）；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；及び／または非イオン性界面活性剤（例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）もしくはポリソルベート２０）を含むが、これらに限定されない。

【００９１】

本開示は、本明細書に詳細に記載される抗ＰＤ－１抗体の様々な医薬製剤を提供する。一例として、製剤は、抗ＰＤ－１抗体、特定のｐＨを提供する緩衝剤（例えば、ヒスチジン）、糖ポリオール（例えば、スクロースまたはトレハロース）、粘度低下剤（例えば、ＮａＣｌ）、及び非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート２０）を含み得る。

【００９２】

徐放性調製物を調製することができる。徐放性調製物の好適な例としては、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられ、このマトリックスは、成形品（例えば、フィルムまたはマイクロカプセル）の形態をとる。

【００９３】

ｉｎ　ｖｉｖｏ投与に使用される製剤は、一般に、無菌である。滅菌性は、例えば、滅菌濾過膜を介した濾過によって容易に達成され得る。

【実施例】

【００９４】

特定の実施形態の例及び説明は、請求項で定義される本発明を制限するものではなく、説明のために使用することができる。容易に理解されるように、特許請求の範囲に記載された本発明から逸脱することなく、上記の特徴の多数の変形及び組み合わせを利用することができる。そのような変形は全て、本発明の範囲内に含まれることが意図される。引用された参考文献は全て、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００９５】

分析方法

本方法のセクションは、以下の実施例１～５で使用される方法の概要を示す。

【００９６】

ＳＥＣ－ＨＰＬＣ

可溶性凝集体の形成を、Ｗａｔｅｒｓ　ＨＰＬＣシステムによるサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）で分析する。等濃度勾配法を使用して、タンパク質を、３７±５℃に維持されたＴＳＫｇｅｌ　Ｇ３０００（商標）ＳＷＸＬカラムで分子サイズに基づいて分離する。分子量種を、溶出させて、２８０ｎｍにおけるＵＶ吸収で検出する。凝集体、モノマー、及びフラグメントの分布を、標準及び試料のピーク面積により定量する。

【００９７】

ＣＺＥ

自由溶液キャピラリー電気泳動とも呼ばれるキャピラリーゾーン電気泳動法（ＣＺＥ）によるＰＡ８００　Ｐｌｕｓ（商標）（Ｂｅｃｋｍａｎ）を使用して、試料の電荷不均一性を決定する。カプロン酸を含有する緩衝液で満たされた毛細管内の分析物の電荷及び流体力学的半径の差異により生じる電気泳動移動度に基づいて、試料を分離する。試料は、外部電界を印加される場合、本来の状態で分析され、抗体の様々な電荷バリアント（酸性、塩基性、及び主要な電荷バリアント）を示す特定のピークパターンが生じる。試料を圧力で注入し、移動したタンパク質を２１４ｎｍにおけるＵＶ吸光度で検出する。

【００９８】

ＣＥ－ＳＤＳ（ＮＲ）

キャピラリーゲル電気泳動（ＣＥ）法によりＰＡ８００　Ｐｌｕｓ（商標）（Ｂｅｃｋｍａｎ）を使用して、試料の純度を決定する。試料をドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）で変性し、ふるい分け媒体として機能するゲルが充填された毛細管内でサイズに基づいて分離する。非還元（ＮＲ）試料では、アルキル化剤であるＮ－エチルマレイミド（ＮＥＭ

）を添加して、試料調製物により引き起こされる任意のフラグメント化を回避し、主要なＩｇＧピークが原形を保つことを確認する。試料を電気運動的に注入し、ＵＶ検出器を使用して、移動したタンパク質を２００ｎｍにおけるＵＶ吸光度で検出する。非還元試料の報告可能な値は、主要なＩｇＧピークの時間補正面積パーセント（ＴＣＡ）％である。

【００９９】

タンパク質濃度

タンパク質濃度をＵＶ２８０ｎｍで決定する。

【０１００】

粘度

抗体製剤の粘度をチップベースのｍｉｃｒｏＶＩＳＣ（商標）機器（Ｒｈｅｏｓｅｎｓｅ）で測定し、圧力差は、溶液の動粘度と相関する。試料サイズは、約７０～１００μＬである。アリコートを、４００ｍＬのｍｉｃｒｏＶＩＳＣ（商標）使い捨てピペットにロードし、チップに連結した。測定を、剪断速度５００Ｓ$^{-1}$、温度約２５℃で３回ずつ行う。

【０１０１】

熱安定性

３つの異なる測定モード（蛍光、静的光散乱（ＳＬＳ）、及び動的光散乱（ＤＬＳ））を組み合わせるＵｎｃｌｅ（商標）（Ｕｎｃｈａｉｎｅｄ　Ｌａｂｓ）を使用して、安定性の決定を実施した。ＳＬＳ及び固有蛍光法を実施して、それぞれ、製剤の凝集開始温度（Ｔａｇｇ）及び融解温度（Ｔｍ）を決定した。

【０１０２】

濁度

濁度の指標として、９６ウェルプレートＭｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　Ｍ２ｅ（商標）リーダーを使用して、３５０ｎｍにおけるＵＶ吸収を測定する。吸収の読み値を、ブランクのウェルの読み値に対して制御し、試料のパス長に対して正規化する。

【０１０３】

目に見える粒子

約２０００ルクスの白色蛍光灯を使用して、可視粒子を黒色背景及び白色背景に対して検査した。調査中のバイアルを、静かに回転させ、各背景に対して５秒以上検査した。

【０１０４】

肉眼では見ることができない粒子

マイクロフローイメージング（ＭＦＩ、Ｍｉｃｒｏ－ＦｌｏｗＩｍａｇｉｎｇ（商標）５２００、ＰｒｏｔｅｉｎＳｉｍｐｌｅ）を使用して、肉眼では見ることができない粒子を分析した。水フラッシュを、各分析の間に実施した。さらに、バックグラウンドカウントが試験に適切であることを確認するために、試料分析の前に、水フラッシュを実施した。１ｍＬ当たりの平均累積数を報告した。

【０１０５】

実施例１：低濃度ＰＤ－１抗体製剤の安定性へのｐＨの影響

ｐＨ範囲内での抗体の安定性を決定するために、チスレリズマブ（表１）を調製し、精製した。最初は、１０ｋＤａのＭＷＣＯの透析カセットを用いて、異なるｐＨ（５．０、５．５、６．０、６．５、及び７．０）の２０ｍＭのリン酸水素二ナトリウム－クエン酸緩衝液にチスレリズマブを透析することにより、低濃度の抗体（１０ｍｇ／ｍｌ）を調製した。この抗体溶液をＭｉｌｌｅｘ（商標）ＧＰ　０．２２μｍ　ＰＥＳ　３３ｍｍフィルターで濾過し、２ｍＬのすぐに使用できるガラスバイアル（Ｓｃｈｏｔｔ）に充填した。低濃度での抗体の安定性への影響を評価するために、抗体試料を４０℃の安定チャンバーに２週間置き（図１Ａ～Ｂでは「４０Ｃ２Ｗ」と表記）、その後、１０℃の安定チャンバーで２週間光に曝露した（図１Ａ～Ｂでは「ｐｈｏ２Ｗ」と表記）。対照として、試料を開始時点で評価した（グラフではＴ０として表記）。全ての試料について、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによる純度及びＣＺＥによる電荷不均一性を測定した。結果は、図１Ａ～Ｂにグラフで示されている。

【０１０６】
ｐＨ依存の電荷プロファイルには明確な傾向が観察され、低ｐＨ製剤は、熱ストレスと光ストレスの両方において、より高い主要なピーク％を示した。最も高い抗体凝集体は、ｐＨ５．０で熱ストレス下及び光ストレス下でｐＨ７．０の製剤で観察された。ＳＥＣ－ＨＰＬＣの結果（図１Ａ）及びＣＺＥの結果（図１Ｂ）を合わせると、ｐＨ５．５～６．５の低濃度抗ＰＤ－１抗体製剤は、ｐＨ値５．０及び７．０の場合よりも比較的安定していたことを示した。従って、ｐＨ５．５～６．５のｐＨ範囲が抗体の安定性をもたらすことに結論付けることができる。
【０１０７】
実施例２：高濃度ＰＤ－１抗体製剤の粘度及び安定性へのｐＨの影響
低濃度の抗体で決定されたｐＨ範囲で、このデータを高濃度の抗体の実験で使用した。チスレリズマブの貯蔵液を調製するために、チスレリズマブを、１０ｋＤａのＭＷＣＯ透析カセットを用いて表２に記載の種々の緩衝液に緩衝液交換した。トレハロース含有（１５０ｍＭ）高濃度製剤を調製するために、高濃度トレハロース貯蔵液をチスレリズマブ貯蔵液にスパイクし、次に、３０ｋＤａのＡｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ（商標）遠心フィルターを使用して約１５０ｍｇ／ｍｌのチスレリズマブに濃縮した。
【０１０８】
タンパク質濃度及び粘度を測定した。結果は、表２に示される。結果は、ｐＨ５．５及びｐＨ６．０のヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ緩衝液中で製剤化された製剤が最も低い粘度を示したことを示した。同じヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ緩衝液中のチスレリズマブの濃度が１５０ｍｇ／ｍｌであるが、ｐＨが６．０を超えると、粘度が高くなった。表２に示されるように、チスレリズマブ製剤Ｆ４及びＦ５は、良好な粘度と低い凝集に関して良好な結果を提供した。チスレリズマブ抗体製剤Ｆ５は、粘度（ｃＰ）が１５．５３、凝集度が２．９９が注目に値する。
【０１０９】
チスレリズマブの高濃度（約１５０ｍｇ／ｍＬ）製剤の凍結融解安定性を決定するために、製剤化されたチスレリズマブ溶液のそれぞれを、Ｍｉｌｌｅｘ（商標）ＧＰ　０．２２μｍ　ＰＥＳ　３３ｍｍフィルターで濾過し、２ｍＬのガラスバイアルに充填した。試料を、－４０℃での凍結及び室温での解凍の３サイクル（凍結解凍（３ＦＴ））にかけた。加えて、試料を４０℃で２週間保存した（４０Ｃ２Ｗ）。凝集体形成を、ＳＥＣ－ＨＰＬＣで評価した。対照として、試料を開始時点で分析し、表にＴ０として表記した。結果は、表２にまとめられている。ＳＥＣ－ＨＰＬＣの結果は、凍結融解実験で試験された製剤の範囲全体にわたって同様の量の凝集体が形成され、開始時点と凍結融解の終了の間の値の大部分が同一であることを示した。これは、これらのチスレリズマブ抗体製剤が適切な安定性を高濃度で抗体に提供したことを示す。４０℃で２週間保存されたチスレリズマブ抗体製剤（４０Ｃ２Ｗ）に関しては、凝集体の約０．６％～１．５％の増加が検出され、これらの製剤が、高濃度のチスレリズマブ抗体に適切な安定性を提供したことを再度示した。最低量の凝集体が、４０℃で２週間保存された製剤４（Ｆ４）及び凍結融解サイクル中の製剤５（Ｆ５）で観察された。
【０１１０】
凝集と溶液粘度の両方を考慮すると、ヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ（特に、ｐＨ６．０）緩衝液を含む高濃度抗ＰＤ－１抗体製剤が最良の結果を生じた。

【表２】

表２．異なる緩衝液中のＰＤ－１抗体の高濃度製剤の粘度及び凝集体形成

No.	製剤	抗体濃度 (mg/mL)	粘度(cP)	SEC-HPLC による凝集体%		
				T0	40C2W	凍結融解 (3FT)
F1	pH6.5、15mM のヒスチジン+25mM のクエン酸、150mM のトレハロース	155.31	35.61	1.99	3.36	1.99
F2	pH6.0、15mM のヒスチジン+25mM のクエン酸、150mM のトレハロース	159.81	36.48	1.97	3.15	1.96
F3	pH6.5、20mM のヒスチジン-ヒスチジン HCl、150mM のトレハロース	154.26	45.50	2.08	2.97	1.91
F4	pH6.0、20mM のヒスチジン-ヒスチジン HCl、150mM のトレハロース	149.38	28.81	1.93	2.61	1.92
F5	pH5.5、20mM のヒスチジン-ヒスチジン HCl、150mM のトレハロース	144.09	15.53	1.88	2.99	1.88
F6	pH6.0、20mM のヒスチジン-HAc、150mM のトレハロース	158.58	39.81	1.96	3.00	1.93
F7	pH5.5、20mM のヒスチジン-HAc、150mM のトレハロース	155.19	26.66	1.94	3.07	1.92
F8	pH6.0、20mM のヒスチジン-クエン酸、150mM のトレハロース	155.70	32.16	1.94	2.98	1.92
F9	pH5.5、20mM の NaAc-HAc、150mM のトレハロース	155.19	29.15	2.15	3.49	2.13

注記：Ｔ０は、試料の開始時点を指す。４０Ｃ２Ｗは、４０℃で２週間保存した試料を指す。凍結融解（３ＦＴ）は、凍結及び融解を３サイクルした試料を指す。

【０１１１】

実施例３：ＮａＣｌを含む低濃度ＰＤ－１抗体製剤の構造安定性及びコロイド安定性の評価

この実験により、抗ＰＤ－１抗体の構造安定性及びコロイド安定性へのｐＨ及びＮａＣｌの影響が決定された。この研究では、ｐＨ５．５、６．０、及び６．５の２０ｍＭのヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ緩衝液中で様々な濃度のＮａＣｌ及びトレハロース貯蔵液を調製した。続いて、透析によりチスレリズマブを２０ｍＭのヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ緩衝液（ｐＨ５．５、６．０、及び６．５）に緩衝液交換し、チスレリズマブの貯蔵液を調製した。トレハロース貯蔵液及び／またはＮａＣｌ貯蔵液をチスレリズマブ貯蔵液に混ぜて、所望の目的賦形剤濃度を達成した（表３）。各試料の最終抗体濃度を、１０ｍｇ／ｍｌに調整した。

【０１１２】

変性中点温度（Ｔｍ）と凝集開始温度（Ｔａｇｇ）を測定することにより、ＮａＣｌを含有する製剤（表３）中のチスレリズマブの構造安定性及びコロイド安定性を評価した。Ｔｍ値及びＴａｇｇ値は、ＮａＣｌ濃度の増加と共に明らかに下降傾向を示したが、ｐＨの増加と共に、わずかに増加傾向を示した。１５０ｍＭのＮａＣｌを添加すると、チスレリズマブ製剤の構造安定性及びコロイド安定性が大幅に減少した。これらの結果は、低抗体濃度で、５０～１００ｍＭのＮａＣｌを含むｐＨ５．５～６．０のチスレリズマブ製剤

が最良の構造安定性及びコロイド安定性を示したことを示す。
【表３】

表３．低濃度抗ＰＤ－１抗体製剤の変性中点温度及び凝集温度

No.	製剤			熱特性		
	pH	NaCl(mM)	トレハロース二水和物(mM)	Tm1(℃)	Tm2(℃)	Tagg(473nm、℃)
F10	5.5	50	160	57.32	80.10	77.87
F11	5.5	150	なし	54.71	77	74.70
F12	6.0	100	80	59.76	79.54	77.16
F13	6.5	50	160	64.12	81.47	79.14
F14	6.5	150	なし	61.28	79.09	76.73

【０１１３】
実施例４：高濃度ＰＤ－１抗体製剤の粘度
この実験は、トレハロース及びＮａＣｌの様々な濃度の高濃度抗ＰＤ－１抗体製剤の粘度への影響を判定した。この研究では、２０ｍＭのヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ緩衝液（ｐＨ６．０）中で様々な濃度のＮａＣｌ及びトレハロース貯蔵液を調製した。続いて、透析によりチスレリズマブを２０ｍＭのヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ緩衝液（ｐＨ６．０）に緩衝液交換して、高濃度チスレリズマブ貯蔵液を調製した。トレハロース貯蔵液及び／またはＮａＣｌ貯蔵液を、チスレリズマブ高濃度抗体貯蔵液に混ぜた（表４及び表５）。３０ｋＤａのＡｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ（商標）遠心フィルターを使用することにより、試料を様々な濃度に濃縮した。
【０１１４】
粘度分析を、流量５００Ｓ$^{-1}$、温度約２５℃で実施した。結果は、表４に示される。このデータは、抗ＰＤ－１抗体製剤の粘度が抗体濃度の増加と共に指数関数的に増加したことを示す。基本緩衝液製剤と比較して、１００ｍＭのトレハロース及び２４０ｍＭのトレハロースを添加すると、１００ｍＭのトレハロースの濃度でも、特に、２４０ｍＭのトレハロースの高濃度でも、粘度が増加した。皮下製剤は、「注射性能」の要素を有し、これは、皮下製剤が注射器（例えば、２０～２５ゲージ）の針を通して投与される能力である。従って、粘度低下剤の添加が必要であった。
【０１１５】
特に、５０ｍＭのＮａＣｌを添加すると、高濃度抗ＰＤ－１抗体製剤の粘度が低下した。対照的に、１００ｍＭのＮａＣｌを添加すると、同等の粘度の低減が生じ、１４０ｍＭのＮａＣｌにより、わずかに顕著な粘度の低減効果が生じた。実施例３に示されるように、ｐＨ５．５～６．０で５０～１００ｍＭのＮａＣｌと共に製剤化されたチスレリズマブ抗体は、最良の構造安定性及びコロイド安定性を示した。粘度の低減と、構造安定性及びコロイド安定性の両方を考慮して、高濃度抗ＰＤ－１抗体製剤への５０～１００ｍＭのＮａＣｌの添加を検討した。

【表４】

表４．２０ｍＭのヒスチジン（ｐＨ６．０）を含有する高濃度抗ＰＤ－１抗体製剤の溶液粘度へのＮａＣｌ及びトレハロースの影響

安定剤または粘度低下剤	抗体濃度(mg/mL)	粘度 25℃(cP)で
なし	160.42	16.53
	173.08	29.69
100mM のトレハロース	143.48	13.15
	164.56	23.96
	180.50	31.79
240mM のトレハロース	151.51	16.83
	163.54	21.72
	178.30	36.71
50mM の NaCl	155.91	13.58
	182.49	26.92
100mM の NaCl	151.20	12.43
	187.23	31.61
140mM の NaCl	158.97	14.25
	178.30	25.20

【０１１６】

トレハロース存在下で５０～１００ｍＭのＮａＣｌを含有する抗ＰＤ－１抗体製剤の粘度及び浸透圧も研究した（表５に示される）。結果は、５０ｍＭのＮａＣｌと１００ｍＭのトレハロースの組み合わせで同様の粘度値（１５４．７０ｍｇ／ｍｌのチスレリズマブで１３．９８ｃＰの粘度を有する）を示した。７０ｍＭのＮａＣｌと８０ｍＭのトレハロースの組み合わせは、１５２ｍｇ／ｍｌのチスレリズマブで１３．４３ｃＰの粘度を有し、１００ｍＭのＮａＣｌ及び７０ｍＭのトレハロースは、１５３．６４ｍｇ／ｍｌのチスレリズマブで１１．５２ｃＰの粘度を有していた。

【０１１７】

抗体濃度が約１８０ｍｇ／ｍｌに達すると、粘度値は全て、約３０ｃＰであった。粘度に関しては、試験された製剤の全ては、注射性能の向上を示した。具体的には、高濃度チスレリズマブ製剤により生成される粘度は、通常皮下投与に使用される２３ゲージまたは２５ゲージの針を含有する注射器と良好な適合性を示した。さらに、５０ｍＭのＮａＣｌと１００ｍＭのトレハロースの組み合わせの粘度（１８４．５１ｍｇ／ｍｌの抗体濃度で３３．１９ｃＰ）は、５０ｍＭのＮａＣｌ単独（１８２．４９ｍｇ／ｍＬで２６．９２ｃＰ）よりも高く、１００ｍＭ以下のトレハロースの添加が、粘度と浸透圧の両方に基づいて考慮されていたことを示した。

【表５】

表５．２０ｍＭのヒスチジン（ｐＨ６．０）を含有する高濃度抗ＰＤ－１抗体製剤の溶液粘度及び浸透圧へのＮａＣｌとトレハロースの組み合わせの影響

安定剤及び粘度低下剤	抗体濃度(mg/mL)	粘度 25℃(cP)で	浸透圧 (mOsmol/kg)
50mM の NaCl+100mM のトレハロース	154.70	13.98	333
	174.10	23.36	データなし
	184.51	33.19	
70mM の NaCl+80mM のトレハロース	152.00	13.43	301
	166.65	21.49	データなし
	182.28	29.46	
100mM の NaCl+70mM のトレハロース	153.64	11.52	416
	161.20	15.15	データなし
	181.69	26.45	

【０１１８】
実施例５：高濃度ＰＤ－１抗体製剤の安定性
高濃度チスレリズマブ抗体の安定性を、表６に記載の様々な製剤で評価した。全ての製剤を、２０ｍＭのヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ緩衝液（ｐＨ６．０）中で調製した。製剤Ｆ１５及びＦ１６を、１００ｍＭのＮａＣｌと７０ｍＭのトレハロースの組み合わせで調製したが、製剤Ｆ１７を、５０ｍＭのＮａＣｌと１００ｍＭのトレハロースの組み合わせで調製した。－これらの製剤では、ポリソルベート２０の濃度は、０～０．８ｍｇ／ｍＬ（０．０８％に相当）の範囲であった。
【０１１９】
透析により、チスレリズマブを２０ｍＭのヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ緩衝液（ｐＨ６．０）に緩衝液交換し、チスレリズマブの貯蔵液を得た。２０ｍＭのヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ緩衝液（ｐＨ６．０）中でＮａＣｌとトレハロースの組み合わせの貯蔵液を調製し、チスレリズマブ貯蔵液に混ぜた。続いて、３０ｋＤａのＡｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ（商標）遠心フィルターを使用して、試料を約１５０ｍｇ／ｍＬに濃縮した。高濃度ＰＳ２０貯蔵液を添加することにより、様々な濃度のポリソルベート２０（ＰＳ２０：０、０．２ｍｇ／ｍｌ、及び０．８ｍｇ／ｍｌ）の製剤を作製した。０．２２μｍのＰＥＳシリンジフィルターを使用して、製剤化溶液のそれぞれを濾過し、２ｍＬのすぐに使用できるガラスバイアルに、０．５ｍＬの医薬品の充填容量で充填した。
【０１２０】
バイアルを－４０℃での凍結及び室温での融解の３サイクルにかけることによる凍結融解研究を実施した（グラフでは「３ＦＴ」と表示）。製剤の高温安定性及び撹拌安定性を研究するために、試料を４０℃の安定性チャンバーに４週間保管したか（グラフでは「４０Ｃ４Ｗ」と表記）、または４８時間撹拌することにより機械的ストレスを加えた（グラフでは「ＳＫ」と表記）。製剤を、Ａ３５０、ＳＥＣ（純度）、ＣＺＥ（電荷プロファイル）、及びＣＥ－ＳＤＳ（ＮＲ）（純度）で評価した。対照として、試料を開始時点で分析した（グラフではＴ０として表記）。これらの結果は、表８及び図２～４で提示された

。

【０１２１】

３５０ｎｍでの光学密度を測定することにより、医薬品の濁度を決定した。４０℃及び２５℃で保存された試料は、濁度のわずかな増加を示し、ＰＳ２０を含まない試料のＡ３５０は、他の試料よりも高いことが判明した。振盪条件下では、ＰＳ２０を含まない試料では、Ａ３５０のより顕著な増加が観察されたが、他の試料では、有意な変化は観察されなかった。製剤のいずれに対しても、凍結融解ストレスによる濁度の測定可能な変化はなかった。

【０１２２】

４０℃では、抗体の安定性のわずかな減少があり、それに応じて、凝集体量が増加し、製剤Ｆ１５、Ｆ１６、及びＦ１７において観察された。さらに、振盪及び凍結融解ストレスによる製剤のＳＥＣ純度の有意な変化が全くなかった。全ての製剤のＳＥＣ純度は、モノマーの臨床許容基準が９５．０％以内であった。４０℃で保存された試料は、主要なピーク％及び総塩基性ピーク％（データは示さず）の減少を示し、それに応じて、酸性ピーク％（データは示さず）が増加した。ＣＥ－ＳＤＳ（ＮＲ）による純度は、４０℃で４週間保存すると、モノマーのわずかな低減のみがもたらされたことを示した。４０℃では異なる製剤間の差はなかった。

【０１２３】

結論として、これらの結果は、ＰＳ２０（例えば、Ｆ１６及びＦ１７）を含有する高濃度チスレリズマブ製剤は、撹拌、凍結融解、及び熱ストレス、５℃及び２５℃での６ヶ月間の保管時に安定していたことを示した。それに続く、７０ｍＭのＮａＣｌ及び８０ｍＭのトレハロースを含む製剤１８（Ｆ１８）の長期安定性及び加速安定性を決定するための追加研究を実施した。濃縮チスレリズマブ原薬を、濃縮及び透析濾過により、２０ｍＭのヒスチジン－ヒスチジンＨＣｌ緩衝液（ｐＨ６．０）中で約２００ｍｇ／ｍＬに調製した。ＮａＣｌ、トレハロース、及びポリソルベート２０の貯蔵液をチスレリズマブ原薬に混ぜることにより、製剤Ｆ１８を調製して、表６に記載の目標組成を得た。０．２２μｍのＰＥＳシリンジフィルターを使用して、製剤化溶液のそれぞれを濾過し、２ｍＬのすぐに使用できるガラスバイアルに、２ｍＬの医薬品の充填容量で充填した。試料を段階分けし、各時点毎に２つのバイアルで、５±３℃及び２５℃の安定性チャンバー内に置いた。研究の計画期間は、５±３℃で２４ヶ月、２５℃で６ヶ月であった。

【０１２４】

表９は、１５２ｍｇ／ｍｌの製剤Ｆ１８に対する、最大２４ヶ月間の可視粒子及び可視下粒子の結果をまとめたものである。最大２４ヶ月間のＳＥＣ（純度）、ＣＺＥ（電荷プロファイル）、及びＣＥ－ＳＤＳ（ＮＲ）（純度）の結果を、図５Ａ～Ｄに提示した。１５２ｍｇ／ｍｌの製剤Ｆ１８を、目視検査し、５±３℃で２４ヶ月間及び２５℃で６ヶ月間、目に見える粒子が実質的に存在しないことが判明した。５±３℃では、肉眼では見ることができない粒子において有意な変化は観察されず、２５℃では１０μｍ以上の粒子の増加が検出された。さらに、５±３℃での凝集体、ＳＥＣモノマー、主要なＣＺＥピーク、及びＣＥ－ＳＤＳ（ＮＲ）純度に有意な変化は検出されなかった。２５℃で６ヶ月間保管すると、凝集体がわずかに増加し、ＣＺＥ及びＣＥ－ＳＤＳ（ＮＲ）の純度における試料の主要なピークが低下した。しかし、５±３℃を意図された保管条件の液体製剤の場合、目に見えない粒子及び凝集体の増加と、２５℃でのＣＺＥ及びＣＥ－ＳＤＳ（ＮＲ）純度の主要なピークの減少は許容範囲である。

【０１２５】

それ故、これらの結果の全てを考え合わせると、製剤Ｆ１６、Ｆ１７、及びＦ１８は、臨床使用に適した適切な皮下抗ＰＤ－１抗体製剤である。特に、数ヶ月間の安定性データに基づいて、１５２ｍｇ／ｍｌの製剤Ｆ１８は、推奨された保管条件（５℃で最大２４ヶ月間）安定しており、製品の品質特性に測定可能な変化はない。

【表６】

表６．安定性研究で使用された製剤組成

No.	抗体濃度 (mg/mL)	製剤組成
F15	157.97	20mM のヒスチジン-ヒスチジン HCl、100mM の NaCl+70mM のトレハロース、pH6.0
F16	157.97	20mM のヒスチジン-ヒスチジン HCl、100mM の NaCl+70mM のトレハロース、0.08%のポリソルベート 20、pH6.0
F17	151.02	20mM のヒスチジン-ヒスチジン HCl、50mM の NaCl+100mM のトレハロース、0.02%のポリソルベート 20、pH6.0
F18	152	20mM のヒスチジン-ヒスチジン HCl、70mM の NaCl+80mM のトレハロース、0.08%のポリソルベート 20、pH6.0

【表７】

表７．製剤安定性研究スキーム

	研究条件	試験項目
高温(40℃)研究	試料を 40℃の安定チャンバーに 4 週間置いた。	濁度(OD_{350nm}) 純度(SEC 及び CE-SDS(NR)) 電荷バリアント(CZE)
撹拌研究	振盪による撹拌、800rpm、48 時間	
凍結融解研究	-40℃での凍結及び常温での解凍の 3 サイクル	
加速安定性(25℃)研究	試料を 25℃の安定チャンバーに 6 ヶ月間置いた。	目に見える粒子 肉眼では見ることができない粒子(MFI) 純度(SEC 及び CE-SDS(NR)) 電荷バリアント(CZE)
長期安定性(5±3℃)研究	試料を 5±3℃の安定チャンバーに 24 ヶ月間置いた。	

【表８】

表８．製剤Ｆ１５、Ｆ１６、及びＦ１７の濁度結果

		開始	40C4W	振盪	3FT	25C6M	5C6M
濁度 (OD_{350nm})	F15	0.106	0.141	0.485	0.107	0.135	0.104
	F16	0.104	0.130	0.104	0.103	0.126	0.118
	F17	0.093	0.125	0.104	0.104	0.116	0.105

注記：４０Ｃ４Ｗは、４０℃で４週間保存された試料を指す。３ＦＴは、３回の凍結／解凍サイクルにかけられた試料を指す。２５Ｃ６Ｍは、２５℃で６ヶ月間保存された試料を指す。５Ｃ６Ｍは、５℃で６ヶ月間保存された試料を指す。

【表９】

表９．５℃及び２５℃での製剤Ｆ１８の安定性データ

	時間間隔		開始	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
152mg/ml、5℃	目に見える粒子		VPF	VPF	VPF	VPF	VPF	VPF
	肉眼では見ることができない粒子(粒子/ml)	≧10μm	35	89	85	15	40	49
		≧25μm	7	20	6	2	2	1
152mg/ml、25℃	目に見える粒子		VPF	VPF	VPF	データなし	データなし	データなし
	肉眼では見ることができない粒子(粒子/ml)	≧10μm	35	564	242	データなし	データなし	データなし
		≧25μm	7	31	25	データなし	データなし	データなし

注記：ＶＰＦは、目に見える粒子がないことを指す。５Ｃは、５±３℃で保存された試料を指す。２５Ｃは、２５℃で保存された試料を指す。

【０１２６】

実施例６：皮下注射の生物学的利用能

皮下製剤の生物学的利用能を試験するために、製剤１８（Ｆ１８、表６）を使用した。チスレリズマブをマウスに静脈内（ｉｖ）投与し、動物の背部への１０ｍｐｋ（ｍｇ／ｋｇ）のＦ１８皮下投与、動物の腹部への１０ｍｐｋの皮下投与、または動物の腹部への２０ｍｐｋの皮下投与と比較した。この研究では、ヒトＰＤ－１をノックインしたＣ５７マウスを使用した。皮下注射全体の生物学的利用能は、７５．８％であった。このデータは、以下の表１０に示される。

【表１０】

表１０．Ｃ５７－ｈＰＤ－１マウスへのチスレリズマブの皮下投与

	i.v	s.c-B	s.c-A	s.c-A	i.v	s.c-B	s.c-A	s.c-A
用量 (mg/kg)	10	10	10	20	10	10	10	20
濃度 (mg/mL)	2	1	1	2	2	1	1	2
	$AUC_{0\sim最終}$(hr×μg/mL)				生物学的利用能(%)			
＃1	10819	8691	5886	12666	/	91.2	61.8	66.4
＃2	7764	6909	9026	15054	/	72.5	94.7	79.0
＃3	10009	7231	7494	14426	/	75.9	78.6	75.7
＃4		6800	7840	12451	/	71.4	82.3	65.3
平均	9531	7408	7561	13649	/	78	79	72
中央値、95%CI					/	75.8%［95%CI:69.9～82.5%］		

注記：ｓ．ｃ－Ｂ、背部の皮下注射；ｓ．ｃ－Ａ、腹部の皮下注射

【０１２７】

別の研究では、ＮＯＤ－ＳＣＩＤマウスを使用した。チスレリズマブをマウスに静脈内（ｉ．ｖ．）投与し、動物の背部への１０ｍｐｋ（ｍｇ／ｋｇ）のＦ１８の皮下投与、動物の背部への２０ｍｐｋの皮下投与、動物の腹部への１０ｍｐｋの皮下投与、または動物の腹部への２０ｍｐｋの皮下投与と比較した。皮下注射全体の生物学的利用能は、５４．８％であった。このデータは、以下の表１１に示される。

【表１１】

表１１．ＮＯＤ－ＳＣＩＤマウスへのチスレリズマブの皮下投与

	i.v	s.c-B	s.c-B	s.c-A	s.c-A	i.v	s.c-B	s.c-B	s.c-A	s.c-A
用量(mg/kg)	10	10	20	10	20	10	10	20	10	20
濃度(mg/ml)	2	1	2	1	2	2	1	2	1	2
	$AUC_{0\sim最終}$(hr×μg/mL)					生物学的利用能(%)				
＃1	12187	6662	13593	8798	10385	/	57.5	58.7	76.0	44.9
＃2	11105	8117	12390	6354	11318	/	70.1	53.5	54.9	48.9
＃3	11499	8820	12640	8605	11257	/	76.2	54.6	74.3	48.6
＃4	11515	7085	12321	6329	12127	/	61.2	53.2	54.7	52.4
平均	11577	7671	12736	7521	11272	/	66	55	65	49
中央値、95%CI						/	54.8%［95%CI:53.4～64.1%］			

注記：ｓ．ｃ－Ｂ、背部の皮下注射；ｓ．ｃ－Ａ、腹部の皮下注射

【０１２８】

Ｆ１８製剤を、より大きな動物（Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットのもの）においても試験した。チスレリズマブを、１００ｍｐｋ（１０ｍｇ／ｍｌ）で静脈内投与するか、１００ｍｐｋ（１５０ｍｇ／ｍｌ）でラットの腹部に皮下投与するか、１００ｍｐｋ（１００ｍｇ／ｍｌ）で腹部に皮下投与するか、２００ｍｐｋ（１５０ｍｇ／ｍｌ）で腹部に皮下投与するか、または１００ｍｐｋ（１５０ｍｇ／ｍｌ）で背部に皮下投与した。全体的な生物学的利用能は、５７．２％であり、このデータは、図６Ａ～Ｂに示される。

【０１２９】

Ｆ１８チスレリズマブ製剤を、ミニブタモデルでも試験した。この研究では、６ｍｐｋを、ミニブタに静脈内投与するが、６ｍｐｋを、脚に皮下注射するか、または、６ｍｐｋを、動物の耳の後ろに皮下注射した。皮下注射によるチスレリズマブの全体的な生物学的利用能は７９．８％であった。このデータは、表１２に示されている。

【表１２】

表１２．ミニブタへのチスレリズマブの皮下投与

	IV	SC-脚	SC-耳の後ろ	IV	SC-脚	SC-耳の後ろ
注射部位	静脈内ボーラス	脚	耳の後ろ	静脈内ボーラス	脚	耳の後ろ
用量(mg/kg)	6	6	6	6	6	6
濃度(mg/ml)	10.3	147.3	147.3	10.3	147.3	147.3
容量(mL/kg)	0.583	0.041	0.041	0.583	0.041	0.041
	$AUC_{0\sim336}$(時間×μg/mL)			生物学的利用能(%)		
＃1	15220.45	7613.11	10915.52	/	58.03	83.20
＃2	7584.392	10022.78	5544.97	/	76.40	42.27
＃3	16552.22	13093.80	7899.81	/	99.81	60.22
＃4	/	14910.93	8426.25	/	113.66	64.23
＃5	/	14466.60	14982.78	/	110.27	114.21
平均	13119.02	12021.44	9553.87	/	91.63	72.83
中央値、95%CI				/	79.8%［95%CI:63.6～100.9%］	

【０１３０】

最後に、サルのＰＫ研究において、チスレリズマブ皮下製剤を試験した。３匹のサルに、Ｆ１８チスレリズマブ製剤３０ｍｇ／ｋｇを投与し、投与後０、４時間、８時間、２４時間、４８時間、４日、７日、１４日、及び２１日の時点で血液を採取した。結果は、図７に示されており、皮下投与の結果は、ＩＶ製剤及び投与を使用して、以前に実施されたサルの研究のＡＵＣと比較された。体重に明らかな変化はなく、臨床病理がみられなかった。注射部位において、組織病理学的変化がみられなかった。

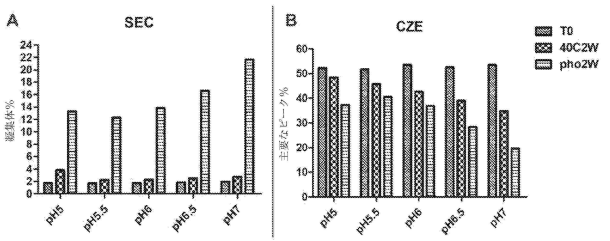
【０１３１】

チスレリズマブ皮下製剤は忍容性が良好で、図８に示されるように使用された注射部位または濃度に関わらず、ラットまたはミニブタモデルのいずれにおいても注射部位反応が

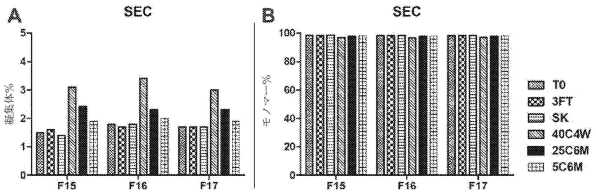
なかった。

【図面】

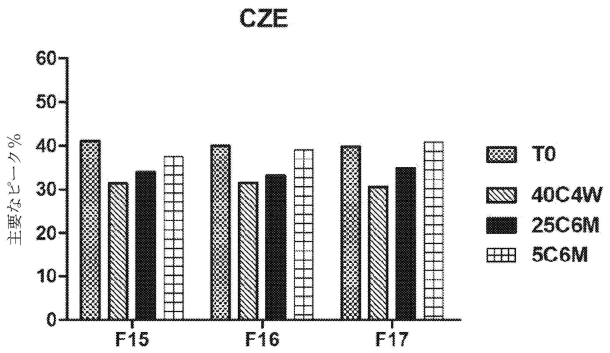
【図１】



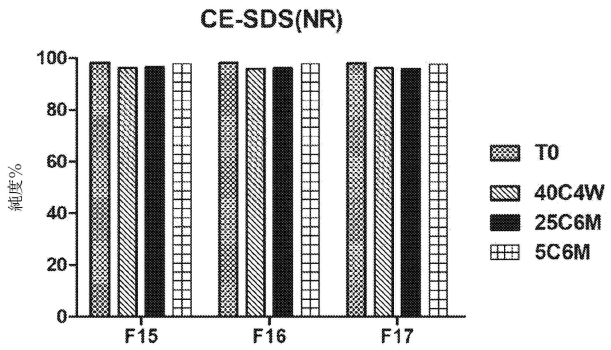
【図２】



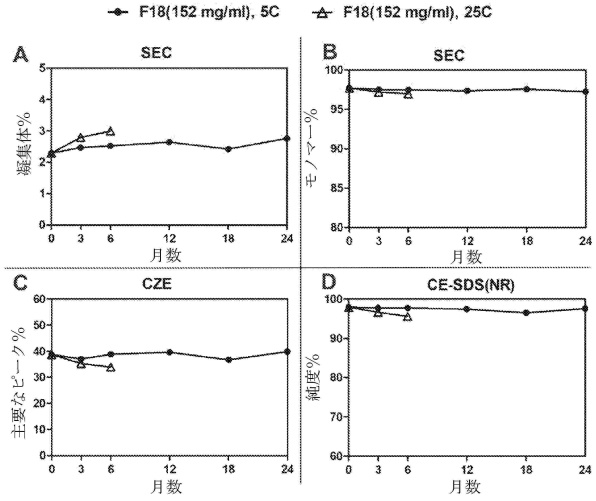
【図３】



【図４】



【図５】



【図６Ａ】

	IV	SC-1	SC-2	SC-3	SC-4	IV	SC-1	SC-2	SC-3	SC-4
注射部位	尾静脈	腹部			背部	尾静脈	腹部			背部
用量 (mg/kg)	100	100	100	200	100	100	100	100	200	100
濃度 (mg/ml)	10	150	100	150	150	10	150	100	150	150
容量 (mL/kg)	10	0.67	1	1.33	0.67	10	0.67	1	1.33	0.67

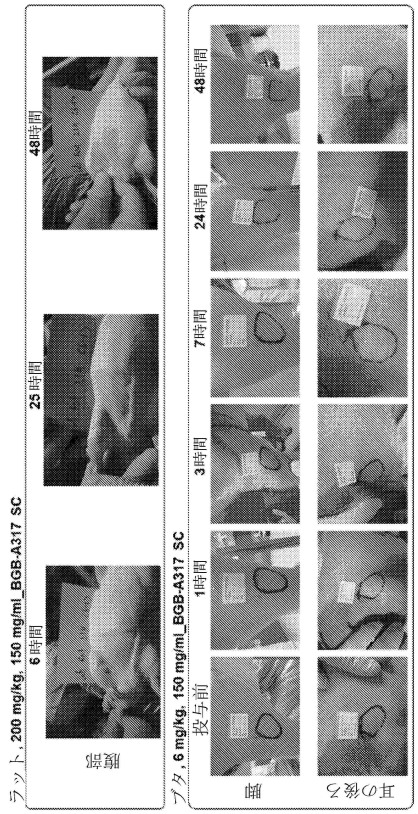
【図６Ｂ】

	$AUC_{0\text{-}240}$ (時間*μg/mL)					生物学的利用能（%）				
#1	290738	162455	165827	312280	147467	/	58.3	59.5	56.0	52.9
#2	262523	180005	130094	350869	152917	/	64.6	46.7	62.9	54.8
#3	260808	156334	138913	341289	126669	/	56.1	49.8	61.2	45.4
#4	301364	163346	155369	363486	172903	/	58.6	55.7	65.2	62.0
平均値	278859	165535	147551	341981	149989	/	59.4	52.9	61.3	53.8
中央値、95% CI						/	57.2% [95% CI: 53.7-60.0%]			

【図７】

用量レベル（mg／kg）	動物ID	$T_{1/2}$（時間）	$T_{最大}$（時間）	$C_{最大}$（μg／mL）	$AUC_{0\text{-}504時間}$/用量	生物学的利用能（%）
30 (SC)	1-1	348	24	518	5,113	114
	1-2	44.3	24	357	1,571	35
	1-3	79.4	48	309	2,085	47
平均		157	32	395	2,923	65
3～30（IV）	N/A	N/A	N/A	N/A	4,470	

【図８】



【配列表】

2025512031000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/087860

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K39/395(2006.01)i; A61K47/18(2017.01)i; A61K47/26(2006.01)i; C07K16/28(2006.01)i; A61K47/10(2017.01)i; A61K9/08(2006.01)i; A61K47/02(2006.01)i

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)

IPC: A61K, C07K

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)

VEN,CNABS, PubMed, DWPI, CNTXT, WOTXT, USTXT, EPTXT, JPTXT, CNKI, Web of Science, baidu, Patentics, NCBI Genbank, EBI, STNext: formulation, PD-1, antibody, osmolarity, viscosity, reducer, NaCl, sodium chloride, magnesium chloride, histidine, trehalose, sucrose, sorbitol, mannitol, maltose, polysorbate, Tislelizumab, zanubrutinib, pamiparib

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018187057 A1 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.) 11 October 2018 (2018-10-11) claims 1-33, description paragraph 123, example 6	1-37
X	WO 2018204368 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 08 November 2018 (2018-11-08) claims 1-57	1-37
X	WO 2021083271 A1 (SHANGHAI JUNSHI BIOSCIENCES CO.,LTD. et al.) 06 May 2021 (2021-05-06) claims 1-15	1-37
X	WO 2020097141 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 14 May 2020 (2020-05-14) claims 1-55	1-37
X	WO 2022066832 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 31 March 2022 (2022-03-31) claims 1-57	1-37
X	WO 2012135408 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 04 October 2012 (2012-10-04) claims 1-30	1-37

☑ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
07 July 2023	**20 July 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China**	Authorized officer **XI,Jing** Telephone No. **(+86) 010-53961974**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/087860

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021063201 A1 (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.) 08 April 2021 (2021-04-08) the whole document	1-37

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/087860

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/087860

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **26-37**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 26-37 relate to a method for treating cancer in a human patient, and therefore do not warrant an international search according to the criteria set out in PCT Rule 39.1(iv). However, the search has been carried out and based on the use of the product for manufacturing of a medicament for the treatment of disease.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/087860

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018187057	A1	11 October 2018	US	2023183348	A1	15 June 2023
				AU	2018247501	A1	31 October 2019
				EP	3606504	A1	12 February 2020
				IL	269499	A	28 November 2019
				US	2019040137	A1	07 February 2019
				US	11603407	B2	14 March 2023
				JP	2020516608	A	11 June 2020
				JP	7229171	B2	27 February 2023
				CO	2019011021	A2	17 January 2020
				CA	3059087	A1	11 October 2018
				CL	2019002828	A1	27 December 2019
				EA	201992377	A1	17 February 2020
				SG	11201908540	PA	30 October 2019
				KR	20190134743	A	04 December 2019
				TW	201900210	A	01 January 2019
				TWI	795396	B	11 March 2023
				MX	2019011207	A	11 December 2019
				BR	112019020246	A2	12 May 2020
				PH	12019502123	A1	29 June 2020
				MA	49043	A	12 February 2020
				AR	111455	A1	17 July 2019
				SG	10202111008	QA	29 November 2021
WO	2018204368	A1	08 November 2018	PE	20200513	A1	05 March 2020
				DOP	2019000280	A	15 December 2019
				EA	201992590	A1	08 April 2020
				NI	201900112	A	04 February 2020
				AU	2018263862	A1	21 November 2019
				CL	2019003142	A1	10 July 2020
				CA	3062160	A1	08 November 2018
				MA	50663	A	26 May 2021
				US	2020147213	A1	14 May 2020
				US	11633476	B2	25 April 2023
				ECSP	19078502	A	27 December 2019
				KR	20190142392	A	26 December 2019
				EP	3618808	A1	11 March 2020
				EP	3618808	A4	26 May 2021
				CO	2019012151	A2	07 February 2020
				JP	2020518599	A	25 June 2020
				SG	11201910182	RA	28 November 2019
				CR	20190497	A	20 January 2020
				BR	112019022972	A2	26 May 2020
				PH	12019502484	A1	20 July 2020
				MX	2019013028	A	05 February 2020
				JOP	20190260	A1	31 October 2019
WO	2021083271	A1	06 May 2021	CN	114616249	A	10 June 2022
WO	2020097141	A1	14 May 2020	US	2021380694	A1	09 December 2021
				EP	3876978	A1	15 September 2021
				EP	3876978	A4	28 September 2022
WO	2022066832	A1	31 March 2022	KR	20230074516	A	30 May 2023

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/087860

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				AU	2021347967	A1	01 June 2023
				AR	123585	A1	21 December 2022
				CA	3192509	A1	31 March 2022
				CO	2023003576	A2	27 April 2023
				US	2022089738	A1	24 March 2022
				BR	112023005377	A2	25 April 2023
				TW	202227133	A	16 July 2022
WO	2012135408	A1	04 October 2012	RU	2015123476	A	20 October 2015
				RU	2633509	C2	12 October 2017
				KR	20140026434	A	05 March 2014
				KR	102031020	B1	14 October 2019
				SI	2691112	T1	31 July 2018
				LT	2691112	T	25 July 2018
				TR	201810298	T4	27 August 2018
				KR	20190116563	A	14 October 2019
				HUE	039209	T2	28 December 2018
				MX	2013011246	A	17 October 2013
				MX	341076	B	04 August 2016
				RS	57492	B1	31 October 2018
				RU	2013148537	A	10 May 2015
				RU	2563346	C2	20 September 2015
				HK	1256245	A1	20 September 2019
				ES	2676205	T3	17 July 2018
				EP	2691112	A1	05 February 2014
				EP	2691112	A4	03 December 2014
				EP	2691112	B1	23 May 2018
				KR	20210101336	A	18 August 2021
				HRP	20181139	T1	21 September 2018
				JP	2014515017	A	26 June 2014
				JP	6014116	B2	25 October 2016
				PL	2691112	T3	28 September 2018
				KR	20210008149	A	20 January 2021
				KR	102289394	B1	13 August 2021
				DK	2691112	T3	30 July 2018
				EP	3398612	A1	07 November 2018
				CA	2830806	A1	04 October 2012
				CA	2830806	C	12 May 2020
				CY	1120359	T1	10 July 2019
				US	2014234296	A1	21 August 2014
				US	9220776	B2	29 December 2015
				AU	2012236479	A1	26 September 2013
				AU	2012236479	B2	20 October 2016
				PT	2691112	T	10 July 2018
WO	2021063201	A1	08 April 2021	EP	4039704	A1	10 August 2022
				EP	4039704	A4	26 April 2023
				KR	20220070201	A	30 May 2022
				JP	2022550243	A	01 December 2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/22*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22		
Ａ６１Ｋ	*47/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02		
Ｃ０７Ｋ	*16/28*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/28	ＺＮＡ	

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

０、スーヂョウ、スーヂョウ インダストリアル パーク、サンティアン ストリート ２１８、バイオ－メディカル インダストリアル パーク

(72)発明者 ジ、ユ
中華人民共和国 チャンスー ２１５０００、スーヂョウ、スーヂョウ インダストリアル パーク、サンティアン ストリート ２１８、バイオ－メディカル インダストリアル パーク

(72)発明者 グ、スファン
中華人民共和国 チャンスー ２１５０００、スーヂョウ、スーヂョウ インダストリアル パーク、サンティアン ストリート ２１８、バイオ－メディカル インダストリアル パーク

(72)発明者 シェン、チャン
中華人民共和国 チャンスー ２１５０００、スーヂョウ、スーヂョウ インダストリアル パーク、サンティアン ストリート ２１８、バイオ－メディカル インダストリアル パーク

(72)発明者 チウ、ボ
中華人民共和国 グワンドン ５１００００、グワンヂョウ、フワンプ ディストリクト、カンギャオ サウス ロード、ナンバー ８３

Ｆターム（参考） 4C076 AA12 BB16 CC27 DD09E DD23G DD60Z DD67 EE23E FF15 FF17 FF63 GG45
4C085 AA14 CC23 DD62 EE01 GG04
4H045 AA11 AA30 DA76 EA22 EA28 GA45