

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7303184号
(P7303184)

(45)発行日 令和5年7月4日(2023.7.4)

(24)登録日 令和5年6月26日(2023.6.26)

(51)国際特許分類

C 1 2 N	1/04 (2006.01)	F I	C 1 2 N	1/04
A 6 1 K	35/17 (2015.01)		A 6 1 K	35/17
A 6 1 K	35/12 (2015.01)		A 6 1 K	35/12
A 6 1 K	35/545 (2015.01)		A 6 1 K	35/545
A 6 1 K	9/08 (2006.01)		A 6 1 K	9/08

請求項の数 13 (全11頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-515812(P2020-515812)
 (86)(22)出願日 平成30年5月24日(2018.5.24)
 (65)公表番号 特表2020-520680(P2020-520680)
 A)
 (43)公表日 令和2年7月16日(2020.7.16)
 (86)国際出願番号 PCT/CN2018/088246
 (87)国際公開番号 WO2018/214943
 (87)国際公開日 平成30年11月29日(2018.11.29)
 審査請求日 令和3年5月13日(2021.5.13)
 (31)優先権主張番号 201710375424.X
 (32)優先日 平成29年5月24日(2017.5.24)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 中国(CN)

前置審査

(73)特許権者 519420355
 セルラー バイオメディシン グループ
 (シャンハイ) リミテッド
 中華人民共和国 200233 シャンハイ シュファイ ディストリクト グイピン
 ロード 333 ビルディング 1 レベル 6
 519420366
 セルラー バイオメディシン グループ
 (ウシー) リミテッド
 中華人民共和国 214174 ジャンスー ウシー フイシャン ディストリクト
 フイシャン ロード 1619 ビルディング 2 スイート 301
 (74)代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

(54)【発明の名称】凍結保存細胞製剤および細胞再生方法

(57)【特許請求の範囲】**【請求項1】**細胞凍結保存用の細胞製剤であつて、(1)細胞と、(2)塩化ナトリウム、保護性タンパク質、ジメチルスルホキシド、および水よりなる凍結保存組成物と、からなり、

前記製剤における塩化ナトリウムの濃度は0.85%～0.95%(w/v)であり、前記製剤における保護性タンパク質の濃度は15%～90%(w/v)であり、前記製剤におけるジメチルスルホキシドの濃度は8%～40%(v/v)であることを特徴とする製剤。

10

【請求項2】

前記の細胞は、初代T細胞、增幅培養されたT細胞、遺伝子形質導入されたT細胞、幹細胞、またはこれらの組み合わせからなる群から選ばれることを特徴とする請求項1に記載の製剤。

【請求項3】

前記の細胞は、浮遊培養細胞および付着培養細胞からなる群から選ばれることを特徴とする請求項1に記載の製剤。

【請求項4】

前記の製剤で、細胞密度の範囲は 1×10^5 ～ 5×10^8 /mLであることを特徴とする請求項1に記載の製剤。

20

【請求項 5】

前記の製剤で、保護性タンパク質の濃度は15%～25%（w/v）であることを特徴とする請求項1に記載の製剤。

【請求項 6】

前記の製剤で、ジメチルスルホキシドの濃度は8%～12%（v/v）であることを特徴とする請求項1に記載の製剤。

【請求項 7】

請求項1に記載の製剤の製造方法であって、

(a) 凍結保存される細胞、ならびに塩化ナトリウム、保護性タンパク質、及び水を含む凍結保存組成物を提供し、前記凍結保存組成物で前記細胞を再懸濁させ、第一の凍結保存混合物を得る工程と、

(b) 前記の第一の凍結保存混合物に前記凍結保存組成物を入れ、均一に混合し、第二の凍結保存混合物を得る工程と、

(c) 前記の第二の凍結保存混合物を容器に移し、プログラム降温で-80℃以下にし、前記の凍結保存製剤を得る工程と、

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 8】

凍結保存細胞の再生方法であって、

(i) 請求項1に記載の凍結保存細胞製剤を提供する工程と、

(ii) 前記の凍結保存細胞製剤を35～40℃の恒温設備に置いて再生させ、再生した細胞-凍結保存液複合体を得る工程と、

(iii) 注射器または使い捨ての連結器で前記製剤における細胞を注射ビヒクルに移す工程と、

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 9】

前記の注射ビヒクルは静脈注射が可能な溶液であることを特徴とする請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記の注射ビヒクルが、塩化ナトリウム注射液、多電解質注射液、アミノ酸注射液からなる群から選ばれることを特徴とする請求項8に記載の方法。

【請求項 11】

塩化ナトリウム、保護性タンパク質、ジメチルスルホキシド、及び水よりなる細胞凍結保存組成物であって、

前記保存組成物における塩化ナトリウムの濃度は0.85%～0.95%（w/v）であり、前記保存組成物における保護性タンパク質の濃度は15%～90%（w/v）であり、前記保存組成物におけるジメチルスルホキシドの濃度は8%～40%（v/v）であることを特徴とする、細胞凍結保存組成物。

【請求項 12】

保護性タンパク質が15%～25%（w/v）の範囲の濃度を有することを特徴とする請求項11に記載の細胞凍結保存組成物。

【請求項 13】

ジメチルスルホキシドが8%～12%（v/v）の範囲の濃度を有することを特徴とする請求項11に記載の細胞凍結保存組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、細胞治療の分野に属し、具体的に、洗浄不要で静脈点滴可能な冷凍細胞製剤、および当該凍結細胞製剤の使用の簡易化を提供する。

【背景技術】**【0002】**

10

20

30

40

50

細胞治療の施用時、通常、新鮮な細胞で静脈または局所の注射を行うか、あるいは凍結保存した細胞を洗浄して使用する。新鮮な細胞は、臨床使用の前に、一般的に8時間未満の有効期限しかなく、遠距離の輸送に不利で、臨床患者の病状変化にも適応できない。そのため、治療分野で細胞を応用する必要があれば、必ず細胞に対する凍結保存および再生の過程に関わる。

【0003】

実験室の凍結保存・再生の過程において、凍結保存した細胞に対する再生・洗浄の操作は、通常、クリーンな環境（たとえば無菌室）で行われ、かつプロの生物技術者によって操作される必要がある。しかしながら、実際の治療の過程において、凍結保存・再生の過程は通常の病院で行われ、無菌室の環境を提供できず、相応する実験技術を持つ人員も不足し、これによって細胞治療の広がりが制限される。

10

【0004】

このように、本分野で、操作が簡単な細胞の凍結保存・再生方法および相応する試薬が切望されている。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、洗浄不要な凍結保存液で細胞凍結製剤の製造を行い、簡単な薬剤配合のような操作で細胞の再生と希釈を行えば臨床で使用することができる。友好的に細胞治療の分野における上記問題を解決した。

【0006】

20

本発明の第一の側面では、凍結保存（凍結）細胞製剤であって、

(1) 細胞と、

(2) 塩化ナトリウム水溶液、保護性タンパク質、およびジメチルスルホキシドを含む凍結保存液と、

を含む製剤を提供する。

【0007】

もう一つの好適な例において、前記の細胞は、初代T細胞、增幅培養されたT細胞、遺伝子形質導入されたT細胞、幹細胞、またはこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。

【0008】

もう一つの好適な例において、前記の細胞は、浮遊培養細胞および付着培養細胞からなる群から選ばれる。

30

【0009】

もう一つの好適な例において、前記の付着培養細胞は、前記の凍結保存製剤を製造する前に、予め消化して浮遊させておく。

【0010】

もう一つの好適な例において、前記の製剤で、細胞密度の範囲は $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^8 / \text{mL}$ である。

【0011】

もう一つの好適な例において、前記の製剤で、塩化ナトリウムの濃度は0.85% ~ 0.95% (w/v) である。

40

【0012】

もう一つの好適な例において、前記の製剤で、保護性タンパク質の濃度は10% ~ 90% (w/v) である。

【0013】

もう一つの好適な例において、前記の製剤で、保護性タンパク質の濃度は10% ~ 30% (w/v) である。

【0014】

もう一つの好適な例において、前記の製剤で、保護性タンパク質の濃度は15% ~ 25% (w/v) である。

【0015】

50

もう一つの好適な例において、前記の製剤で、ジメチルスルホキシドの濃度は5%～40%（v/v）である。

【0016】

もう一つの好適な例において、前記の製剤で、ジメチルスルホキシドの濃度は5%～20%（v/v）である。

【0017】

もう一つの好適な例において、前記の製剤で、ジメチルスルホキシドの濃度は8%～12%（v/v）である。

【0018】

もう一つの好適な例において、前記方法は、

10

(a) 凍結保存される細胞ならびに塩化ナトリウム水溶液、および保護性タンパク質を含む凍結保存希釈液を提供し、前記の凍結保存希釈液で前記細胞を再懸濁させ、第一の凍結保存混合物を得る工程と、

(b) 前記の第一の凍結保存混合物に凍結保存液を入れ、均一に混合し、第二の凍結保存混合物を得る工程と、

(c) 前記の第二の凍結保存混合物を容器に移し、プログラム降温で-80℃以下にし、前記の凍結保存製剤を得る工程と、

を含む。

【0019】

もう一つの好適な例において、工程（b）における前記の凍結保存液の体積V_bと工程（a）における前記の凍結保存希釈液の体積V_aの比V_b：V_a = 1 : 0.8～1.2である。

20

【0020】

もう一つの好適な例において、前記の容器は、凍結保存袋または凍結保存管である。

【0021】

もう一つの好適な例において、前記の凍結保存希釈液は、塩化ナトリウム水溶液、および保護性タンパク質を含む。

【0022】

もう一つの好適な例において、前記の凍結保存希釈液で、塩化ナトリウムの濃度は0.85%～0.95%（w/v）である。

【0023】

30

もう一つの好適な例において、前記の凍結保存希釈液で、保護性タンパク質の濃度は10%～90%（w/v）である。

【0024】

もう一つの好適な例において、前記の製剤で、保護性タンパク質の濃度は10%～30%（w/v）である。

【0025】

もう一つの好適な例において、前記の製剤で、保護性タンパク質の濃度は15%～25%（w/v）である。

【0026】

本発明の第二の側面では、凍結保存細胞の再生方法であって、

40

(i) 本発明の第一の側面に記載の凍結保存細胞製剤を提供する工程と、

(ii) 前記の凍結保存細胞製剤を35～40℃の恒温設備に置いて再生させ、再生した細胞-凍結保存液複合体を得る工程と、

(iii) 注射器または使い捨ての連結器で前記製剤における細胞を注射ビヒクルに移す工程と、

を含む方法を提供する。

【0027】

もう一つの好適な例において、前記の再生は、さらに、細胞に対して生存率検出を行い、生存率が使用の要求に合う場合、臨床の使用に供する工程を含む。

【0028】

50

もう一つの好適な例において、前記の恒温設備は、恒温水浴鍋である。

【0029】

もう一つの好適な例において、前記の細胞解凍時間は、30秒間～3分間である。

【0030】

もう一つの好適な例において、前記の注射ビヒクルは静脈注射が可能な溶液で、好みくは塩化ナトリウム注射液、多電解質注射液、アミノ酸注射液からなる群から選ばれる。

【0031】

もちろん、本発明の範囲内において、本発明の上記の各技術特徴および下記（たとえば実施例）の具体的に記述された各技術特徴は互いに組み合わせ、新しい、または好適な技術方案を構成できることが理解される。紙数に限りがあるため、ここで逐一説明しない。

10

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】図1は、実施例1における凍結保存前と再生後の細胞の生存率の比較図である。

【図2】図2は、実施例1における凍結保存・再生後の細胞の増殖能力の曲線図である。

【図3】図3は、実施例1における凍結保存前と凍結保存後のCAR-T細胞の腫瘍抗原の応答能力の変化の比較図である。

【図4】図4は、異なる凍結保存の手段（プログラム）の比較である。

【発明を実施するための形態】

【0033】

20

具体的な実施形態

本発明者は、長期間にわたって深く研究したところ、操作が簡単な細胞凍結保存-再生方法、および使用される相応する凍結保存液を設計した。前記の方法は、通常の実験室の環境において、医療従業者によって簡単に行われることが可能なため、細胞治療の過程における凍結保存-再生方法として有用である。上記の知見に基づき、発明者らは本発明を完成させた。

【0034】

凍結保存細胞製剤

本明細書で用いられるように、用語「凍結保存細胞製剤」および「凍結細胞製剤」とは、入れ替えて使用することができ、いずれも低温（たとえば-80℃、または液体窒素の環境）の状態において保存される治療活性細胞を含有する製剤である。

30

【0035】

本発明の凍結保存（凍結）細胞製剤は、

(1) 細胞と、

(2) 塩化ナトリウム水溶液、保護性タンパク質、およびジメチルスルホキシドを含む凍結保存液と、

を含む。

【0036】

前記の細胞は細胞治療に使用できる活性細胞で、その種類が特別に限定されないが、本発明の好適な実施例において、前記の細胞は、初代T細胞、増幅培養されたT細胞、遺伝子形質導入されたT細胞、幹細胞、またはこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。

40

【0037】

本発明の細胞の種類は特別に限定されないが、もう一つの好適な例において、前記の細胞は、浮遊培養細胞および付着培養細胞からなる群から選ばれる。好みしくは、前記の付着培養細胞は、前記の凍結保存製剤を製造する前に、予め消化して浮遊させておく。

【0038】

前記の製剤で、細胞密度の範囲は特別に限定されないが、たとえば $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^8 / \text{mL}$ でもよい。

【0039】

好みしくは、前記の製剤で、塩化ナトリウムの濃度は0.85%～0.95%（w/v）である。

50

【 0 0 4 0 】

もう一つの好適な実施例において、前記の製剤で、保護性タンパク質の濃度は10%～90% (w/v) である。

【 0 0 4 1 】

もう一つの好適な実施例において、前記の製剤で、ジメチルスルホキシドの濃度は5%～40% (v/v) である。

【 0 0 4 2 】**細胞凍結保存・再生方法**

また、本発明は、細胞凍結保存・再生方法であって、

(a) 凍結保存される細胞ならびに塩化ナトリウム水溶液、および保護性タンパク質を含む凍結保存希釈液を提供し、前記の凍結保存希釈液で前記細胞を再懸濁させ、第一の凍結保存混合物を得る工程と、

(b) 前記の第一の凍結保存混合物に前記の凍結保存液を入れ、均一に混合し、第二の凍結保存混合物を得る工程と、

(c) 前記の第二の凍結保存混合物を容器に移し、プログラム降温で-80℃以下にし、凍結保存製剤を得る工程と、
を含む方法を提供する。

【 0 0 4 3 】

ここで、工程 (b) における前記の凍結保存液の体積Vbと工程 (a) における前記の凍結保存希釈液の体積Vaの比Vb : Va = 1 : 0.8～1.2である。もちろん、凍結保存される細胞の種類、凍結保存温度などの条件によって、上記両者の比率が多少異なる。

【 0 0 4 4 】

前記の容器は特別に限定されないが、注射器で容器の表面を突き通して吸液ができる容器が好ましい。本発明の好適な実施例において、前記の容器は、凍結保存袋または凍結保存管である。上記装置を使用すれば、最大限に通常の実験室の環境による汚染を避けることができる。

【 0 0 4 5 】

前記の凍結保存された細胞は通常の非無菌環境において再生することができ、本発明の好適な実施例において、前記の再生過程は、

(i) 前記の凍結保存細胞製剤を提供する工程と、

(ii) 前記の凍結保存細胞製剤を35～40℃の恒温設備に置いて再生させ、再生した細胞-凍結保存液複合体を得る工程と、

(iii) 注射器または使い捨ての連結器で前記製剤における細胞を注射ビヒクルに移す工程と、

を含む。

【 0 0 4 6 】

もう一つの好適な例において、前記の再生は、さらに、細胞に対して生存率検出を行い、生存率が使用の要求に合う場合、臨床の使用に供する工程を含む。

【 0 0 4 7 】

前記の恒温設備は特別に限定されないが、実験室における通常の恒温設備（たとえば恒温水浴鍋）でもよい。

【 0 0 4 8 】

もう一つの好適な例において、前記の細胞解凍時間は、30秒間～3分間である。

【 0 0 4 9 】

前記の注射ビヒクルは特別に限定されないが、好ましくは静脈注射が可能な溶液でもよく、より好ましくは塩化ナトリウム注射液、多電解質注射液、アミノ酸注射液からなる群から選ばれる。

【 0 0 5 0 】

本発明の好適な実施例において、凍結保存する前に、まず、各項の残留が製品の臨床使用の要求に合うように、生理食塩水で収集された細胞を洗浄する。凍結保存希釈液は、ジ

10

20

30

40

50

メチルスルホキシド以外、ほかの成分は凍結保存液の成分と同様である。凍結保存の仕様に応じ、細胞濃度が最終濃度の2倍になるように、凍結保存希釈液で細胞を再懸濁させ、さらにゆっくり等体積の凍結保存液を添加し、十分に均一に混合する。細胞懸濁液を凍結保存袋（または凍結保存管）に移し、1~2 °C/minの降温速度でプログラム降温を行う。-80 °C以下に降温させたら、液体窒素冷蔵庫に移して保存する。

【0051】

使用時、液体窒素冷蔵庫から凍結製剤を取り出し、37 °Cの条件で快速に解凍する。解凍後、注射器または使い捨ての連結器で生理食塩水に移す。希釈された細胞製剤に対して生存率の検出を行う。生存率が使用の要求に合うと、臨床使用を行う。

【0052】

既存技術と比べ、本発明の主な利点は以下のものを含む。

【0053】

(1) 本発明で製造された細胞製剤を使用すれば、長期間保存後も高い細胞生存率を維持し、製造元から病院への遠距離輸送がしやすい。

【0054】

(2) 本発明に係る細胞凍結保存製剤はすべて助剤級または薬品級の試薬を使用し、安全に臨床で応用することができる。

【0055】

(3) 本発明の使用方法で凍結保存細胞製剤に対して再生操作を行えば、細胞製剤の操作の無菌環境に対する厳しい要求をなくし、トレーニングをうけていない看護師でも凍結細胞の再生および高い細胞生存率の維持を簡単に掌握することができる。

【0056】

(4) 本発明の使用方法で凍結保存細胞製剤に対して再生操作を行えば、細胞の生物学的活性を維持することができる。

【0057】

以下、具体的な実施例によって、さらに本発明を説明する。これらの実施例は本発明を説明するために用いられるものだけで、本発明の範囲の制限にはならないと理解されるものである。以下の実施例において、具体的な条件が記載されていない実験方法は、通常、通常の条件、あるいはメーカーの薦めの条件で行われた。特に断らない限り、%と部は、重量で計算された。

【0058】

実施例1

凍結細胞製剤の凍結保存容器は凍結保存袋であった。細胞の種類はCAR-T細胞であった。凍結保存の仕様は 2×10^7 /10 mLであった。凍結細胞製剤の成分は下記表に示す。前記のCAR-T細胞を100mLで3か月凍結保存した後、37 °Cの水浴において2分間解凍し、注射器で解凍した細胞を100 mLの生理食塩水に希釈した。希釈された細胞を取って生存率の検出、腫瘍抗原の応答の検出および細胞増殖能力の検出を行った。

【0059】

【表1】

番号	成分	含有量
1	細胞	2×10^7 /mL
2	塩化ナトリウム	0.9% (w/v)
3	ヒト血清アルブミン	20% (w/v)
4	ジメチルスルホキシド	10% (v/v)

細胞生存率の変化：希釈された細胞懸濁液に対してトリパンブルーで染色する方法によって生存率を検出し、結果を図1に示す。結果から、再生した細胞が高い生存率を維持したことが示された。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 0 】

凍結保存した細胞の増殖能力：凍結保存・再生した細胞を完全培地で培養を続け、毎日細胞の密度を記録した。2～3日おきに培地を補充し、成長曲線を描いた（図2に示す）。図から、凍結保存・再生の過程後も、細胞が優れた増殖能力を有することがわかる。

【 0 0 6 1 】

凍結保存前後のCAR-T細胞の腫瘍抗原の応答能力：凍結保存・再生した細胞を腫瘍抗原を持つ腫瘍細胞と1:1で一晩共培養し、培養上清液を収集してCAR-T細胞から放出されたIFNr量を検出した。細胞を収集してCD3陽性細胞のCD137を発現する比率を検出して腫瘍抗原の応答能力を評価した。凍結保存前のデータと凍結保存後7日培養を続けたデータを比較し、比較図を図3に示す。結果から、凍結保存-再生過程を経た後、細胞の腫瘍抗原の応答能力は顕著に低下しなかったことが示された。10

【 0 0 6 2 】

結論：3か月凍結保存して再生した凍結細胞製剤は生存率が90%以上に達した。再生した凍結CAR-T細胞製剤も増殖能力を有する。再生した凍結CAR-T細胞製剤は、腫瘍抗原の応答能力の可逆的な低下が生じ、培養を続けた後、回復した。つまり、当該凍結細胞製剤は新鮮な細胞の元の機能を維持し、臨床で使用することができる。

【 0 0 6 3 】**実施例2 異なる凍結保存のプログラムにおける細胞の再生率の比較**

細胞を異なる凍結保存のプログラムで凍結保存した後、迅速に37℃の水浴で解凍して37℃で予備加熱したDMEMに移し、約0.3 mLを取って生存率の検出を行った。結果から、本願の方法によって細胞の凍結保存・再生を行った後、再生率が対照群の凍結保存・再生方法によって凍結保存・再生を行った後の再生率よりも高かったことが示された。20

【 0 0 6 4 】

各文献がそれぞれ単独に引用されるように、本発明に係るすべての文献は本出願で参考として引用する。また、本発明の上記の内容を読み終わった後、当業者が本発明を各種の変動や修正をすることができるが、それらの等価の形態のものは本発明の請求の範囲に含まれることが理解されるはずである。

【図面】

【図 1】

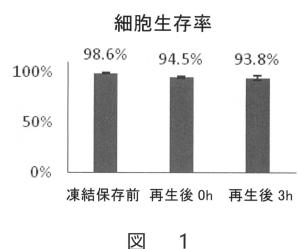


図 1

【図 2】

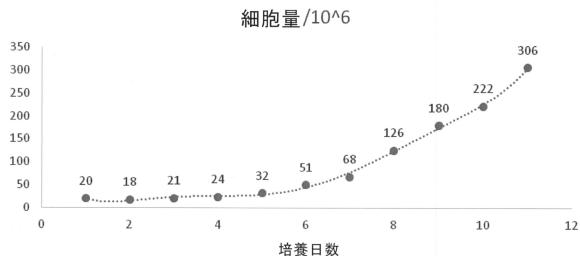


図 2

10

【図 3】

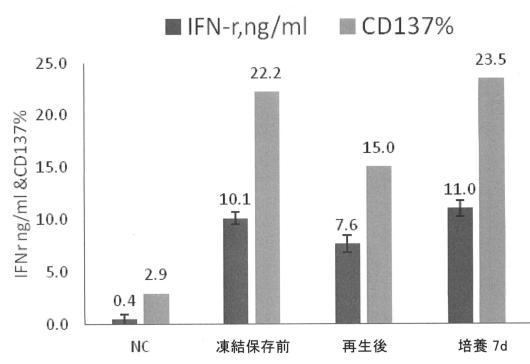


図 3

【図 4】

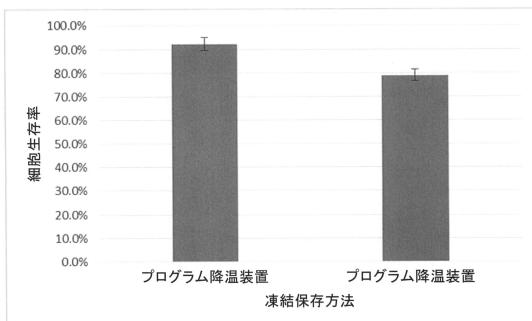


図 4

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I
A 6 1 K	47/02 (2006.01)
A 6 1 K	47/42 (2017.01)
A 6 1 K	47/20 (2006.01)
C 1 2 N	5/071(2010.01)
A 6 1 P	35/00 (2006.01)
C 1 2 N	5/0783(2010.01)

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川寄 洋祐

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 チャン リ

中華人民共和国 200233 シャンハイ シュトイ ディストリクト グイピン ロード 333
ビルディング 1 レベル 6

(72)発明者 ワン フェイ

中華人民共和国 200233 シャンハイ シュトイ ディストリクト グイピン ロード 333
ビルディング 1 レベル 6

(72)発明者 ヘ ジアピン

中華人民共和国 200233 シャンハイ シュトイ ディストリクト グイピン ロード 333
ビルディング 1 レベル 6

(72)発明者 リン ナンジン

中華人民共和国 200233 シャンハイ シュトイ ディストリクト グイピン ロード 333
ビルディング 1 レベル 6

(72)発明者 リュウ リピン

中華人民共和国 200233 シャンハイ シュトイ ディストリクト グイピン ロード 333
ビルディング 1 レベル 6

(72)発明者 リュウ シン

中華人民共和国 200233 シャンハイ シュトイ ディストリクト グイピン ロード 333
ビルディング 1 レベル 6

(72)発明者 リ チャオ

中華人民共和国 200233 シャンハイ シュトイ ディストリクト グイピン ロード 333
ビルディング 1 レベル 6

(72)発明者 ユ シュキエン
中華人民共和国 200233 シャンハイ シュフイ ディストリクト グイピン ロード 333
ビルディング 1 レベル 6

(72)発明者 フ ヨンライ
中華人民共和国 200233 シャンハイ シュフイ ディストリクト グイピン ロード 333
ビルディング 1 レベル 6

(72)発明者 チヤオ ジャウェイ
中華人民共和国 200233 シャンハイ シュフイ ディストリクト グイピン ロード 333
ビルディング 1 レベル 6

(72)発明者 スン チェ
中華人民共和国 200233 シャンハイ シュフイ ディストリクト グイピン ロード 333
ビルディング 1 レベル 6

(72)発明者 リュウ シャオユ
中華人民共和国 200233 シャンハイ シュフイ ディストリクト グイピン ロード 333
ビルディング 1 レベル 6

審査官 大久保 智之

(56)参考文献 特表2017-501740 (JP, A)
国際公開第2016/007506 (WO, A1)
特開2005-013223 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C12N 1/00 - 38
C12N 5/00 - 28