

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-535041

(P2024-535041A)

(43)公表日 令和6年9月26日(2024.9.26)

(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	U Z N A 4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K 47/18	4 C 0 8 5
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	4 H 0 4 5
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/10 (2017.01)	A 6 1 K 47/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全59頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-516809(P2024-516809)	(71)出願人	524007033
(86)(22)出願日	令和4年9月16日(2022.9.16)		チャンスー アルファマブ バイオファーマシューティカルズ カンパニー, リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年3月14日(2024.3.14)		中華人民共和国 2 1 5 0 0 0 チャンスー, ソシュウ, エスアイピー, ファンチオウ ロード ナンバー 1 7 5
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/119187	(71)出願人	524098709
(87)国際公開番号	WO2023/040999		ソシュウ アルファマブ カンパニー, リミテッド
(87)国際公開日	令和5年3月23日(2023.3.23)		中華人民共和国 2 1 5 1 2 5 チャンスー, ソシュウ, エスアイピー, シンフーストリート ナンバー 2 1 8, バイオペイ, ビルディング シー 2 3
(31)優先権主張番号	202111112052.4	(74)代理人	110002572
(32)優先日	令和3年9月18日(2021.9.18)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
(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,		

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 P D - L 1 抗原結合断片を含む組成物及びその使用

(57)【要約】

本発明は、PD-L1に特異的に結合することができる免疫グロブリン単一可変ドメインを含む抗原結合断片であって、上記免疫グロブリン単一可変ドメインはCDR1~3を含み、上記CDR3は、配列番号47に示されるアミノ酸配列を含む抗原結合断片と、プロリンを含み得る賦形剤とを含む組成物に関する。上記組成物は、安定性が高く、粘度が適切であり、皮下注射に用いることができる。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

PD-L1に特異的に結合することができる免疫グロブリン単一可変ドメインを含む抗原結合断片であって、前記免疫グロブリン単一可変ドメインはCDR1～3を含み、前記CDR3は、配列番号47に示されるアミノ酸配列を含む抗原結合断片と、

プロリン、マンニトール、スクロース、グリシン及びL-アルギニン塩酸塩からなる群から選択される1種又は複数種であり、

又は、プロリン、スクロース、マンニトール、ソルビトール及びグリセロールからなる群から選択される1種又は複数種の賦形剤と、を含む、
組成物。

10

【請求項 2】

前記CDR2は、配列番号46に示されるアミノ酸配列を含む、
請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記CDR1は、配列番号45又は48に示されるアミノ酸配列を含む、
請求項1又は2の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 4】

前記免疫グロブリン単一可変ドメインは、配列番号1～6の何れか1つに示されるアミノ酸配列を含む、

請求項1～3の何れか1項に記載の組成物。

20

【請求項 5】

前記PD-L1はヒトPD-L1である、
請求項1～4の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記抗原結合断片は、免疫グロブリンのFc領域を含む、
請求項1～5の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記免疫グロブリンのFc領域のN末端は、前記免疫グロブリン単一可変ドメインのC末端に直接又は間接的に連結される、

請求項6に記載の組成物。

30

【請求項 8】

前記免疫グロブリンのFc領域のN末端は、リンカーによって、前記免疫グロブリン単一可変ドメインのC末端に連結される、

請求項6又は7の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記リンカーは、配列番号42～44の何れか1つに示されるアミノ酸配列を含む、
請求項8に記載の組成物。

【請求項 10】

前記免疫グロブリンのFc領域は、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4からなる群から選択される免疫グロブリンに由来するFc領域を含む、

請求項6～9の何れか1項に記載の組成物。

40

【請求項 11】

前記免疫グロブリンのFc領域はADCC活性を有さず、及び/又は、前記免疫グロブリンのFc領域はCDC活性を有しない、

請求項6～10の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記免疫グロブリンのFc領域は、ヒトに由来する、
請求項6～11の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記免疫グロブリンのFc領域は、ヒトIgGに由来する、

50

請求項6～12の何れか1項に記載の組成物。

【請求項14】

前記免疫グロブリンFc領域は、配列番号7～9の何れか1つに示されるアミノ酸配列を含む、

請求項6～13の何れか1項に記載の組成物。

【請求項15】

前記抗原結合断片は、配列番号14～31の何れか1つに示されるアミノ酸配列を含む、
請求項1～14の何れか1項に記載の組成物。

【請求項16】

前記抗原結合断片は、約1 mg/mL～約220 mg/mLの濃度を有する、
請求項1～15の何れか1項に記載の組成物。

10

【請求項17】

前記抗原結合断片は、約20 mg/mL～約220 mg/mLの濃度を有する、
請求項1～16の何れか1項に記載の組成物。

【請求項18】

前記抗原結合断片は、約50 mg/mL～約200 mg/mLの濃度を有する、
請求項1～17の何れか1項に記載の組成物。

【請求項19】

前記抗原結合断片は、約180 mg/mL～約220 mg/mLの濃度を有する、
請求項1～17の何れか1項に記載の組成物。

20

【請求項20】

抗原結合断片は、約100 mg/mL～約280 mg/mLの濃度を有する、
請求項1～15の何れか1項に記載の組成物。

【請求項21】

前記抗原結合断片は、約150 mg/mL～約250 mg/mLの濃度を有する、
請求項1～15の何れか1項に記載の組成物。

【請求項22】

前記賦形剤は、約50 mM～約500 mMの濃度を有する、
請求項1～21の何れか1項に記載の組成物。

【請求項23】

前記賦形剤は、濃度が約50 mM～約390 mMのプロリンを含む、
請求項1～22の何れか1項に記載の組成物。

30

【請求項24】

前記賦形剤は、濃度が約150 mM～約250 mMのプロリンを含む、
請求項1～23の何れか1項に記載の組成物。

【請求項25】

前記賦形剤は、濃度が約150 mM～約220 mMのプロリンを含む、
請求項1～24の何れか1項に記載の組成物。

【請求項26】

前記賦形剤は、濃度が約150 mM～約220 mMのL-プロリンを含む、
請求項1～25の何れか1項に記載の組成物。

40

【請求項27】

前記賦形剤は、濃度が約165 mM～約275 mMのL-プロリンを含む、
請求項1～26の何れか1項に記載の組成物。

【請求項28】

前記賦形剤は、濃度が約50 mM～約500 mMのマニトールを含む、
請求項1～27の何れか1項に記載の組成物。

【請求項29】

前記賦形剤は、濃度が約50 mM～約500 mMのスクロースを含む、
請求項1～28の何れか1項に記載の組成物。

50

- 【請求項 30】
前記賦形剤は、濃度が約90 mM～約500 mMのスクロースを含む、
請求項1～29の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 31】
前記賦形剤は、濃度が約50 mM～約500 mMのグリシンを含む、
請求項1～30の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 32】
前記賦形剤は、濃度が約150 mM～約250 mMのグリシンを含む、
請求項1～31の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 33】 10
前記賦形剤は、濃度が約50 mM～約500 mMのL-アルギニン塩酸塩を含む、
請求項1～32の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 34】
前記賦形剤は、濃度が約150 mM～約500 mMのL-アルギニン塩酸塩を含む、
請求項1～33の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 35】
前記賦形剤は、濃度が約50 mM～約500 mMのソルビトールを含む、
請求項1～34の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 36】 20
前記賦形剤は、濃度が約100 mM～約300 mMのソルビトールを含む、
請求項1～35の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 37】
前記賦形剤は、濃度が50 mM～約500 mMのグリセロールを含む、
請求項1～36の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 38】
前記賦形剤は、濃度が100 mM～約300 mMのグリセロールを含む、
請求項1～37の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 39】 30
pHが約5.0～約7.5である、
請求項1～38の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 40】
pHが約5.9～約6.9である、
請求項1～39の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 41】
pHが約6.3～約6.5である、
請求項1～40の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 42】
pHが約6.4である、
請求項1～41の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 43】 40
酢酸ナトリウム-酢酸、ヒスチジン-酢酸、L-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩、リン酸
ナトリウム、及びクエン酸-水酸化ナトリウムからなる群から選択される1種又は複数種
の緩衝成分を含む、
請求項1～42の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 44】
前記緩衝成分は、約5 mM～約50 mMの濃度を有する、
請求項43に記載の組成物。
- 【請求項 45】 50
前記緩衝成分は、濃度が約5 mM～約35 mMの酢酸ナトリウム-酢酸を含む、
請求項43又は44の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記緩衝成分は、濃度が約 10 mM ~ 約 30 mM の酢酸ナトリウム-酢酸を含む、
請求項 43 ~ 45 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記緩衝成分は、濃度が約 20 mM の酢酸ナトリウム-酢酸を含む、
請求項 43 ~ 46 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 4 8】

ポリソルベート 20、ポリソルベート 80、及びポロキサマー 188 からなる群から選択される 1 種又は複数種の界面活性剤を含む、
請求項 1 ~ 47 の何れか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 4 9】

前記界面活性剤は、約 0 mg/mL ~ 約 0.8 mg/mL の濃度を有する、
請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記界面活性剤は、濃度が約 0 mg/mL ~ 約 0.4 mg/mL のポリソルベート 20 を含む、
請求項 48 又は 49 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5 1】

前記界面活性剤は、濃度が約 0.2 mg/mL ~ 約 0.4 mg/mL のポリソルベート 20 を含む、
請求項 48 ~ 50 の何れか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 5 2】

前記界面活性剤は、濃度が約 0.1 mg/mL ~ 約 0.3 mg/mL のポリソルベート 20 を含む、
請求項 48 ~ 50 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5 3】

前記界面活性剤は、濃度が約 0.2 mg/mL のポリソルベート 20 を含む、
請求項 48 ~ 52 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5 4】

1) 約 20 mg/mL ~ 約 220 mg/mL の請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の抗原結合断片と、

30

2) 約 5 mM ~ 約 35 mM の酢酸ナトリウム-酢酸と、

3) 約 50 mM ~ 約 390 mM のプロリンと、

4) 約 0 mg/mL ~ 約 0.4 mg/mL のポリソルベート 20 とを含み、

且つ pH が約 5.9 ~ 約 6.9 である、

請求項 1 ~ 53 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5 5】

1) 約 50 mg/mL ~ 約 220 mg/mL の請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の抗原結合断片と、

2) 約 10 mM ~ 約 30 mM の酢酸ナトリウム-酢酸と、

3) 約 150 mM ~ 約 250 mM のプロリンと、

40

4) 約 0.2 mg/mL ~ 約 0.4 mg/mL のポリソルベート 20 とを含み、

且つ pH が約 6.3 ~ 約 6.5 である、

請求項 1 ~ 54 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5 6】

1) 約 200 mg/mL の請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の抗原結合断片と、

2) 約 20 mM の酢酸ナトリウム-酢酸と、

3) 約 220 mM の L-プロリンと、

4) 約 0.2 mg/mL のポリソルベート 20 とを含み、

且つ pH が約 6.4 である、

請求項 1 ~ 55 の何れか 1 項に記載の組成物。

50

- 【請求項 57】
注射に用いられる、
請求項1～56の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 58】
皮下注射に用いられる、
請求項1～57の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 59】
製剤である、
請求項1～58の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 60】 10
液体製剤である、
請求項1～59の何れか1項に記載の組成物。
- 【請求項 61】
請求項1～60の何れか1項に記載の組成物と、請求項1～60の何れか1項に記載の組成物を収容する容器とを含む、
試薬キット。
- 【請求項 62】
前記容器は、ガラス瓶を含む、
請求項61に記載の試薬キット。
- 【請求項 63】 20
前記容器中の前記組成物は、約0.5 mL～約5.0 mLの体積を有する、
請求項61～62の何れか1項に記載の試薬キット。
- 【請求項 64】
前記容器中の前記組成物は、約0.5 mL～約1.5 mLの体積を有する、
請求項61～63の何れか1項に記載の試薬キット。
- 【請求項 65】
腫瘍を予防、緩和及び/又は治療する薬物の製造における、請求項1～60の何れか1項に記載の組成物、及び/又は請求項61～64の何れか1項に記載の試薬キットの、
使用。
- 【請求項 66】 30
前記腫瘍は、PD-L1陽性腫瘍を含む、
請求項65に記載の使用。
- 【請求項 67】
前記腫瘍は、悪性固形腫瘍を含む、
請求項65～66の何れか1項に記載の使用。
- 【請求項 68】
感染性疾患を予防、緩和及び/又は治療する薬物の製造における、請求項1～60の何れか1項に記載の組成物、及び/又は請求項61～64の何れか1項に記載の試薬キットの、
使用。
- 【請求項 69】 40
前記感染性疾患は、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、及び/又は寄生虫感染に起因する疾患を含む、
請求項68に記載の使用。
- 【発明の詳細な説明】
- 【技術分野】
- 【0001】
本願は、バイオ医薬品分野に関し、具体的には、PD-L1抗原結合断片を含む組成物及びその使用に関する。
- 【背景技術】
- 【0002】 50

PD-L1の発現は、ヒト肺癌、卵巣癌、結腸癌、黒色腫、及び種々の骨髄腫を含む、いくつかのマウス及びヒト癌において見出されている。既存の結果から、腫瘍細胞によって高発現されるPD-L1は、T細胞のアポトーシスを増加させることによって、腫瘍の免疫回避において重要な役割を果たすことが示されている。

【0003】

抗体薬物製剤には、注射用製剤又は凍結乾燥製剤などが含まれる。頻繁に使用される製品及び慢性投与には、皮下投与経路がより好ましい。これにより、患者が自己管理できるようにし、治療の利便性、迅速性及びコンプライアンスを向上させ、医療部門のために大きなコストを節約し、患者の生活の質を向上させる。

【0004】

従って、高濃度のPD-L1抗体製剤の開発が必要とされている。

【発明の概要】

【0005】

本願は、PD-L1に特異的に結合する抗原結合断片及び賦形剤を含む組成物を提供する。上記組成物は、1)高濃度(例えば、200 mg/mL)の抗原結合断片を含むこと、2)粘度が適切であること、3)皮下注射に適しており、被験者の疼痛感を低減することができること、4)安定性(例えば、加速安定性及び/又は長期安定性)が良好であること、5)輸液による副作用を回避すること、6)成分が簡単であり、製造が容易であり、コストが低いことという有益な効果の少なくとも1つを含む。

【0006】

本発明は、PD-L1に特異的に結合することができる免疫グロブリン単一可変ドメインを含む抗原結合断片であって、上記免疫グロブリン単一可変ドメインはCDR1~3を含み、上記CDR3は、配列番号47に示されるアミノ酸配列を含む抗原結合断片と、プロリン、マンニトール、スクロース、グリシン及びL-アルギニン塩酸塩からなる群から選択される1種又は複数種の賦形剤と、を含む組成物を提供する。

【0007】

別の実施形態において、上記賦形剤は、プロリン、スクロース、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びL-アルギニン塩酸塩からなる群から選択される1種又は複数種であってもよい。

【0008】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、好ましくは、プロリン、スクロース、マンニトール、ソルビトール及びグリセロールからなる群から選択される1種又は複数種であり、より好ましくは、プロリン、スクロース、マンニトール及びソルビトールの1種又は複数種である。

【0009】

一部の実施形態において、上記賦形剤はL-プロリンであるか、又は上記賦形剤はスクロースであるか、又は上記賦形剤はマンニトールであるか、又は上記賦形剤はソルビトールである。

【0010】

一部の実施形態において、上記CDR2は、配列番号46に示されるアミノ酸配列を含む。

【0011】

一部の実施形態において、上記CDR1は、配列番号45又は48に示されるアミノ酸配列を含む。

【0012】

一部の実施形態において、上記免疫グロブリン単一可変ドメインは、配列番号1~6の何れか1つに示されるアミノ酸配列を含む。

【0013】

一部の実施形態において、上記PD-L1はヒトPD-L1である。

【0014】

一部の実施形態において、上記抗原結合断片は、免疫グロブリンのFc領域を含む。

10

20

30

40

50

- 【0015】
一部の実施形態において、上記免疫グロブリンのFc領域のN末端は、上記免疫グロブリン単一可変ドメインのC末端に直接又は間接的に連結される。
- 【0016】
一部の実施形態において、上記免疫グロブリンのFc領域のN末端は、リンカーによって、上記免疫グロブリン単一可変ドメインのC末端に連結される。
- 【0017】
一部の実施形態において、上記リンカーは、配列番号42～44の何れか1つで示されるアミノ酸配列を含む。
- 【0018】 10
一部の実施形態において、上記免疫グロブリンのFc領域は、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4からなる群から選択される免疫グロブリンに由来するFc領域を含む。
- 【0019】
一部の実施形態において、上記免疫グロブリンのFc領域はADCC活性を有さず、及び/又は、上記免疫グロブリンのFc領域はCDC活性を有しない。
- 【0020】
一部の実施形態において、上記免疫グロブリンのFc領域は、ヒトに由来する。
- 【0021】
一部の実施形態において、上記免疫グロブリンのFc領域は、ヒトIgGに由来する。
- 【0022】 20
一部の実施形態において、上記免疫グロブリンFc領域は、配列番号7～9の何れか1つに示されるアミノ酸配列を含む。
- 【0023】
一部の実施形態において、上記抗原結合断片は、配列番号14～31の何れか1つに示されるアミノ酸配列を含む。
- 【0024】
一部の実施形態において、上記抗原結合断片は、約1 mg/mL～約300 mg/mLの濃度を有する。
- 【0025】 30
一部の実施形態において、上記抗原結合断片は、約5 mg/mL～約250 mg/mLの濃度を有する。
- 【0026】
一部の実施形態において、上記抗原結合断片は、約1 mg/mL～約220 mg/mLの濃度を有する。
- 【0027】
一部の実施形態において、上記抗原結合断片は、約20 mg/mL～約220 mg/mLの濃度を有する。
- 【0028】 40
一部の実施形態において、上記抗原結合断片は、約50 mg/mL～約200 mg/mLの濃度を有する。
- 【0029】
一部の実施形態において、上記抗原結合断片は、約100 mg/mL～約280 mg/mLの濃度を有する。
- 【0030】
一部の実施形態において、上記抗原結合断片は、約150 mg/mL～約250 mg/mLの濃度を有する。
- 【0031】
一部の実施形態において、上記抗原結合断片は、約180 mg/mL～約250 mg/mLの濃度を有する。
- 【0032】 50

一部の実施形態において、上記抗原結合断片は、約180 mg/mL ~ 約220 mg/mLの濃度を有する。

【0033】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、約50 mM ~ 約500 mMの濃度を有する。

【0034】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約50 mM ~ 約390 mMのプロリンを含む。

【0035】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約150 mM ~ 約250 mMのプロリンを含む。

【0036】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約150 mM ~ 約220 mMのプロリンを含む。

【0037】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約150 mM ~ 約220 mMのL-プロリンを含む。

【0038】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約165 mM ~ 約275 mMのL-プロリンを含む。

【0039】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約50 mM ~ 約500 mMのマニトールを含む。

【0040】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約50 mM ~ 約500 mMのスクロースを含む。

【0041】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約90 mM ~ 約500 mMのスクロースを含む。

【0042】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約50 mM ~ 約500 mMのグリシンを含む。

【0043】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約150 mM ~ 約250 mMのグリシンを含む。

【0044】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約50 mM ~ 約500 mMのL-アルギニン塩酸塩を含む。

【0045】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約150 mM ~ 約500 mMのL-アルギニン塩酸塩を含む。

【0046】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約50 mM ~ 約500 mMのソルビトールを含む。

【0047】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約100 mM ~ 約300 mMのソルビトールを含む。

【0048】

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が50 mM ~ 約500 mMのグリセロールを含む。

【0049】

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、上記賦形剤は、濃度が約100 mM～約300 mMのグリセロールを含む。

【0050】

一部の実施形態において、上記組成物は、約5.0～約7.5のpHを有する。

【0051】

一部の実施形態において、上記組成物は、約5.9～約6.9のpHを有する。

【0052】

一部の実施形態において、上記組成物は、約6.3～約6.5のpHを有する。

【0053】

一部の実施形態において、上記組成物は、約6.4のpHを有する。

10

【0054】

一部の実施形態において、上記組成物は、酢酸ナトリウム-酢酸、ヒスチジン-酢酸、L-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩、リン酸ナトリウム、及びクエン酸-水酸化ナトリウムからなる群から選択される1種又は複数種の緩衝成分を含む。

【0055】

一部の実施形態において、上記緩衝成分は、酢酸ナトリウム-酢酸、L-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩、及びクエン酸-水酸化ナトリウムからなる群から選択される1種又は複数種であり、好ましくは、上記緩衝成分は、酢酸ナトリウム-酢酸又はL-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩である。

【0056】

一部の実施形態において、上記緩衝成分は、約5 mM～約50 mMの濃度を有する。

20

【0057】

一部の実施形態において、上記緩衝成分は、濃度が約5 mM～約35 mMの酢酸ナトリウム-酢酸を含む。

【0058】

一部の実施形態において、上記緩衝成分は、濃度が約10 mM～約30 mMの酢酸ナトリウム-酢酸を含む。

【0059】

一部の実施形態において、上記緩衝成分は、濃度が約20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸を含む。

30

【0060】

一部の実施形態において、上記緩衝成分は、濃度が約5 mM～約35 mM、好ましくは約10 mM～約30 mM、更により好ましくは20 mMのL-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩を含む。一部の実施形態において、上記組成物は、ポリソルベート20、ポリソルベート80、及びポロキサマー188からなる群から選択される1種又は複数種の界面活性剤を含む。

【0061】

一部の実施形態において、上記界面活性剤は、約0 mg/mL～約0.8 mg/mLの濃度を有する。

【0062】

一部の実施形態において、上記界面活性剤は、濃度が約0 mg/mL～約0.4 mg/mLのポリソルベート20を含む。

40

【0063】

一部の実施形態において、上記界面活性剤は、濃度が約0.2 mg/mL～約0.4 mg/mLのポリソルベート20を含む。

一部の実施形態において、上記界面活性剤は、濃度が約0.1 mg/mL～約0.3 mg/mLのポリソルベート20を含む。

【0064】

一部の実施形態において、上記界面活性剤は、濃度が約0.2 mg/mLのポリソルベート20を含む。

50

【 0 0 6 5 】

一部の実施形態において、上記界面活性剤は、濃度が約0.05 mg/mL ~ 約1 mg/mL、好ましくは0.1 mg/mL ~ 0.5 mg/mL、より好ましくは0.1 mg/mL ~ 0.3 mg/mL、更により好ましくは0.2 mg/mLのポリソルベート80を含む。

一部の実施形態において、上記界面活性剤は、濃度が約0.05 mg/mL ~ 約5 mg/mL、好ましくは0.1 mg/mL ~ 約3 mg/mL、より好ましくは0.2 mg/mL ~ 約2 mg/mLのポロキサマー188を含む。

【 0 0 6 6 】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約20 mg/mL ~ 約220 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約5 mM ~ 約35 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約50 mM ~ 約390 mMのプロリン、4)約0 mg/mL ~ 約0.4 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約5.9 ~ 約6.9である。 10

【 0 0 6 7 】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約50 mg/mL ~ 約220 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM ~ 約30 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約150 mM ~ 約250 mMのプロリン、4)約0.2 mg/mL ~ 約0.4 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約6.3 ~ 約6.5である。

【 0 0 6 8 】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約150 mg/mL ~ 約250 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM ~ 約30 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約150 mM ~ 約250 mMのプロリン、4)約0.2 mg/mL ~ 約0.4 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約6.3 ~ 約6.5である。 20

【 0 0 6 9 】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約200 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約220 mMのプロリン、4)約0.2 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約6.4である。

【 0 0 7 0 】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約100 mg/mL ~ 約280 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約5 mM ~ 約35 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約50 mM ~ 約500 mMのスクロース、4)約0.05 mg/mL ~ 約0.4 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約5.9 ~ 約6.9である。 30

【 0 0 7 1 】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約150 mg/mL ~ 約250 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM ~ 約30 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約50 mM ~ 約300 mMのスクロース、4)約0.1 mg/mL ~ 約0.3 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約6.3 ~ 約6.5である。

【 0 0 7 2 】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約100 mg/mL ~ 約280 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約5 mM ~ 約35 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約50 mM ~ 約500 mMのマンニトール、4)約0.05 mg/mL ~ 約0.4 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約5.9 ~ 約6.9である。 40

【 0 0 7 3 】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約150 mg/mL ~ 約250 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM ~ 約30 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約100 mM ~ 約300 mMのマンニトール、4)約0.1 mg/mL ~ 約0.3 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約6.3 ~ 約6.5である。

【 0 0 7 4 】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約100 mg/mL ~ 約280 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約5 mM ~ 約35 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約50 mM ~ 約500 mMのソルビトール、4)約0.05 mg/mL ~ 約0.4 mg/mLのポリソルベート20 40

を含み、且つpHが約5.9～約6.9である。

【0075】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約150 mg/mL～約250 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM～約30 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約100 mM～約300 mMのソルビトール、4)約0.1 mg/mL～約0.3 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約6.3～約6.5である。

【0076】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約100 mg/mL～約280 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約5 mM～約35 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約50 mM～約500 mMのグリセロール、4)約0.05 mg/mL～約0.4 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約5.9～約6.9である。

10

【0077】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約150 mg/mL～約250 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM～約30 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約100 mM～約300 mMのグリセロール、4)約0.1 mg/mL～約0.3 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約6.3～約6.5である。

【0078】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約150 mg/mL～約250 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM～約30 mMのL-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩、3)約150 mM～約250 mMのプロリン、4)約0.2 mg/mL～約0.4 mg/mLのポリソルベート20、且つpHが約6.3～約6.5である。

20

【0079】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約150 mg/mL～約250 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM～約30 mMのL-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩、3)約50 mM～約300 mMのスクロース、4)約0.1 mg/mL～約0.3 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約6.3～約6.5である。

【0080】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約150 mg/mL～約250 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM～約30 mMのL-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩、3)約100 mM～約300 mMのマニトール、4)約0.1 mg/mL～約0.3 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約6.3～約6.5である。

30

【0081】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約150 mg/mL～約250 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM～約30 mMのL-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩、3)約100 mM～約300 mMのソルビトール、4)約0.1 mg/mL～約0.3 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約6.3～約6.5である。

【0082】

一部の実施形態において、上記組成物は、1)約150 mg/mL～約250 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM～約30 mMのL-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩、3)約100 mM～約300 mMのグリセロール、4)約0.1 mg/mL～約0.3 mg/mLのポリソルベート20を含み、且つpHが約6.3～約6.5である。

40

【0083】

一部の実施形態において、上記組成物は、注射に用いられる。

【0084】

一部の実施形態において、上記組成物は、皮下注射に用いられる。

【0085】

一部の実施形態において、上記組成物は製剤である。

【0086】

一部の実施形態において、上記組成物は液体製剤である。

【0087】

50

別の態様において、本願は、本願に記載の組成物と、本願に記載の組成物を収容する容器とを含む試薬キットを提供する。

【0088】

一部の実施形態において、上記容器はガラス瓶を含む。

【0089】

一部の実施形態において、上記容器中の上記組成物は、約0.5 mL～約5.0 mLの体積を有する。

【0090】

一部の実施形態において、上記容器中の上記組成物は、約0.5 mL～約1.5 mLの体積を有する。

【0091】

別の態様において、本願は、腫瘍を予防、緩和及び/又は治療する薬物の製造における、本願に記載の組成物、及び/又は本願に記載の試薬キットの使用を提供する。

【0092】

一部の実施形態において、上記腫瘍は、PD-L1陽性腫瘍を含む。

【0093】

一部の実施形態において、上記腫瘍は、悪性固形腫瘍を含む。

【0094】

別の態様において、本願は、感染性疾患を予防、緩和及び/又は治療する薬物の製造における、本願に記載の組成物、及び/又は本願に記載の試薬キットの使用を提供する。

【0095】

一部の実施形態において、上記感染性疾患は、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、及び/又は寄生虫感染に起因する疾患を含む。

【0096】

当業者は、以下の詳細な説明から本願の他の態様及び利点を容易に洞察することができる。以下の詳細な説明には、本願の例示的な実施形態のみを示して説明する。当業者に明らかにならないように、本願の内容により、当業者は、本願にかかる発明の精神及び範囲から逸脱することなく、開示された具体的な実施形態を変更することができる。従って、本願の図面及び明細書における説明は、限定的なものではなく、単に例示的なものである。

【0097】

本願にかかる発明の具体的な特徴は、添付される特許請求の範囲に記載される通りである。以下に詳細に説明する例示的な実施形態及び図面を参照することで、本願にかかる発明の特徴及び利点をよりよく理解することができる。図面の簡単な説明は以下の通りである。

【図面の簡単な説明】

【0098】

【図1】本願に記載の抗原結合断片を含む製剤処方 T_m 値の結果を示す。

【図2】本願に記載の抗原結合断片を含む製剤処方のポリマー傾向の検出結果を示す。

【図3】本願に記載の抗原結合断片を含む製剤処方のSEC-HPLCによるメインピーク含有量の検出結果を示す。

【図4】本願に記載の抗原結合断片を含む製剤処方のSEC-HPLCによるポリマー含有量の検出結果を示す。

【図5】本願に記載の抗原結合断片を含む製剤処方のWCX-HPLCによる酸性成分の検出結果を示す。

【図6】本願に記載の抗原結合断片を含む製剤処方の粘度検出結果を示す。

【図7】本願に記載の抗原結合断片を含む製剤処方の結合活性結果を示す。

【図8】本願に記載の抗原結合断片を含む製剤処方の遮断活性結果を示す。

【図9】本願に記載の抗原結合断片を含む製剤処方のSEC-HPLCによるメインピーク含有量の検出結果を示す。

【図10】本願に記載の抗原結合断片の製剤処方のSEC-HPLCによるポリマー含有量の

10

20

30

40

50

検出結果を示す。

【図11】本願に記載の抗原結合断片の製剤処方 of WCX-HPLCによる酸性成分の検出結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0099】

以下、特定の具体的な実施例により、本願の発明の実施形態を説明し、当業者は、本明細書に開示された内容から本願の発明の他の利点及び効果を容易に理解することができる。

【0100】

用語の定義

本願において、「抗原結合断片」という用語は、一般に、抗原のエピトープと特異的に相互作用する能力(例えば、結合又は立体障害などによる)を保持する抗体の1つ以上の部分を指す。抗体の抗原結合機能は、Fv、scFv、dsFv、Fab、Fab'若しくはF(ab')₂の断片を含む重鎖、又はFv、scFv、dsFv、Fab、Fab'若しくはF(ab')₂の断片を含む軽鎖によって達成することもできる。(1)VL、VH、CL及びCHドメインからなる一価断片であるFab断片、(2)ヒンジ領域でのジスルフィド結合により連結された2つのFab断片を含む二価断片であるF(ab')₂断片、(3)VH及びCHドメインからなるFd断片、(4)抗体の単一アームのVL及びVHドメインからなるFv断片、(5)VHドメインからなるdAb断片(Wardら、(1989)Nature 341:544-546)、(6)単離された相補性決定領域(CDR)、及び(7)任意選択的にリンカーによって連結された2つ以上の単離されたCDRの組み合わせである。例えば、VLとVHの対から形成される一価一本鎖分子Fv(scFv)も含まれ得る(Birdら、(1988)Science 242:423-426、及びHustonら(1988)Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883を参照)。例えば、抗体軽鎖を欠失して重鎖可変領域のみを有する抗体VHHのクラスも含まれ得る(例えば、康曉センら、生物工程学報、2018、34(12):1974~1984を参照)。上記「抗原結合部分」は、(1)免疫グロブリンヒンジ領域ポリペプチドに融合した結合ドメインポリペプチド、(2)ヒンジ領域に融合した免疫グロブリン重鎖CH₂定常領域、及び(3)CH₂定常領域に融合した免疫グロブリン重鎖CH₃定常領域から選択される、結合ドメインを含む免疫グロブリン融合タンパク質を更に含んでもよい。

【0101】

本願において、「賦形剤」という用語は、一般に、上記組成物が所望する任意のタイプ又は製品形態に合わせて選択される任意の材料を意味する。例えば、上記製品形態は、液体、顆粒、粉末、ペースト、スプレー、錠剤、又はゲルを含んでもよい。上記賦形剤は、上記抗原結合断片の存在形態又は安定性に影響を与えなくてもよく、上記抗原結合断片のいかなる生物学的活性(例えば、対応する抗原への特異的結合)に影響を与えなくてもよい。本願において、上記賦形剤は、安定剤として機能し、上記組成物の安定性、及び/又は上記組成物における上記抗原結合断片の安定性を向上させることができる。

【0102】

本願において、「PD-L1」という用語は、一般に、CD274又はB7H1とも呼ばれ得るプログラム細胞死タンパク質1リガンド1を指す。本願において、上記PD-L1は、哺乳動物由来のPD-L1であってもよく、例えば、上記PD-L1は、霊長類に由来してもよく、げっ歯類(例えば、マウス又はラット)に由来してもよい。ヒトPD-L1は、NCBI受託番号NP_054862.1で示されるアミノ酸配列を有してもよい。上記PD-L1は、天然のPD-L1を含んでもよく、PD-L1の変異体、アイソタイプ、種ホモログ、及びPD-L1と少なくとも1つの共通エピトープを有する類似体を含んでもよい。

【0103】

本願において、「免疫グロブリン可変ドメイン」という用語は、一般に、「フレームワーク領域1」又は「FR1」、「フレームワーク領域2」又は「FR2」、「フレームワーク領域3」又は「FR3」、及び「フレームワーク領域4」又は「FR4」の4つの「フレームワーク領域」と、「相補性決定領域1」又は「CDR1」、「相補性決定領域2」又は「CD

10

20

30

40

50

R2」、及び「相補性決定領域3」又は「CDR3」の3つの「相補性決定領域」又は「CDR」とを含むポリペプチド分子を指す。上記免疫グロブリン可変ドメインは、タンパク質の3次構造を有することができる。本願において、上記免疫グロブリン可変ドメインは、抗原(例えば、PD-L1)に特異的に結合する機能を有することができる。上記免疫グロブリン可変ドメインは、FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4の構造を含むことができる。

【0104】

本願において、「免疫グロブリン単一可変ドメイン」という用語は、一般に、抗原(例えば、PD-L1)に特異的に結合する独立した機能を有する上記免疫グロブリン可変ドメインを指す。例えば、上記免疫グロブリン単一可変ドメインは、他の免疫グロブリン可変ドメインと対合することなく、抗原又はそのエピトープに特異的に結合することができる。例えば、上記免疫グロブリン単一可変ドメインは、重鎖可変領域VH及び/又は軽鎖可変領域VLであってもよい。本願において、上記免疫グロブリン単一可変ドメインはVHHであってもよい。本願において、上記VHHは、重鎖抗体、ナノ抗体、又は単一ドメイン抗体と呼ぶことができる。上記VHHのCDRは、Kabat法に従って分けることができ(「Sequence of proteins of immunological interest」、US Public Health Services、NIH Bethesda、MDを参照)、例えば、VHHアミノ酸配列の1~30番目のアミノ酸がFR1であり、31~35番目のアミノ酸がCDR1であり、36~49番目のアミノ酸がFR2であり、50~65番目のアミノ酸がCDR2であり、66~94番目のアミノ酸がFR3であり、95~102番目のアミノ酸がCDR3であり、103~113番目のアミノ酸がFR4である。しかし、各CDRのアミノ酸残基の総数は、異なる可能性があり、且つKabat番号付けによって示されるアミノ酸残基の総数に対応しない可能性がある(即ち、Kabat番号付けによる1つ以上の位置が実際の配列において占有されていないか、又は実際の配列がKabat番号付けによって許容される数よりも多くのアミノ酸残基を含む可能性がある)ため、Kabatによる番号付けは、実際の配列におけるアミノ酸残基の実際の番号付けに対応しても、対応しなくてもよいことに注意すべきである。

【0105】

本願において、「組成物」という用語は、一般に、本願に記載の抗原結合断片を含む混合物を指す。上記組成物は、本願に記載の賦形剤などの少なくとも1つの薬学的に許容される成分を含んでもよい。

【0106】

本願において、「製剤」という用語は、一般に、本願に記載の抗原結合断片を所定量又は割合で含む製品、及び直接又は間接的に本願に記載の抗原結合断片の所定量を組み合わせることで生成される任意の製品を指す。本願に記載の製剤の意味は、薬物製剤、即ち、本願に記載の抗原結合断片及び上記賦形剤、並びに任意の2つ以上の成分の組み合わせ、複合体化、又は凝集から直接又は間接的に生じる任意の生成物を含むことができる。上記製剤は、液体形態で存在してもよい。

【0107】

本願において、「緩衝成分」という用語は、一般に、緩衝効果(例えば、pH変化に対する抵抗)を提供する機能を有する試薬を意味する。例えば、上記緩衝成分は、酸性又は塩基性物質の添加及び/又は放出によるpHの変化を調節することができる。例えば、上記緩衝成分は、弱酸及びその共役塩基を含んでもよく、弱塩基及びその共役酸を含んでもよい。

本願において、「界面活性剤」という用語は、一般に、タンパク質(例えば、本願に記載の抗原結合断片)を、空気/溶液界面によって誘導される応力、溶液/表面によって誘導される応力の影響から保護し、このタンパク質の凝集を減少させるか、又は上記組成物中の粒子状物質の形成を最小限に抑えることができる試薬を指す。上記界面活性剤は、疎水性基及び親水性基の両方を含んでもよい。上記界面活性剤は、1つ又は複数の界面活性剤の混合物又は組み合わせを含んでもよい。上記界面活性剤は、非イオン性界面活性剤を含んでもよい。

10

20

30

40

50

【0108】

本願において、「PD-L1陽性」という用語は、一般に、腫瘍細胞及び腫瘍浸潤性炎症性細胞を含む被験組織試料中のPD-L1発現細胞割合が、この試料を細胞表面PD-L1発現と評価したレベルに対応する細胞割合よりも高いことを意味する。例えば、上記細胞割合は、免疫組織化学(IHC)によって測定することができる。本願において、上記PD-L1陽性は、ある試料中の総数の少なくとも約0.01%、少なくとも約0.5%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、又は少なくとも約30%のPD-L1発現細胞であってもよい。

10

【0109】

本願において、「腫瘍」という用語は、一般に、異常な細胞成長によって引き起こされる損傷を指す。例えば、上記腫瘍は、迅速で制御されない細胞増殖によって個々の組織塊を形成することができる。上記組織塊は、良性、前悪性、又は悪性であってもよい。上記腫瘍は、無制限に成長し、及び/又は正常組織を攻撃する構造及び/又は機能を有する場合、悪性と見なすことができる。上記悪性腫瘍は、癌と交換して使用されてもよい。本願において、「悪性固形腫瘍」という用語は、一般に、転移可能性を有する任意のタイプの形態を有する腫瘍を指す。

【0110】

本願において、「感染性疾患」という用語は、一般に、ウイルス、細菌、真菌、寄生虫などの病原体及び特定の毒素が人体に侵入することによる局所組織及び全身性炎症反応を意味する。

20

【0111】

本願において、「約」という用語は、一般に、対応する値の通常の変差範囲を意味する。ここで言及される「約」ある値又はパラメータは、この値又はパラメータ自体に対する解決策を含む(且つ記述する)。疑問があると、又は特定の値もしくはパラメータの変差範囲が当該分野によって認められていないという一般的な理解があると、「約」は、この値もしくはパラメータの $\pm 5\%$ を意味する。

【0112】

一態様において、本願は、PD-L1に特異的に結合することができる免疫グロブリン単一可変ドメインを含むことができる上記抗原結合断片であって、上記免疫グロブリン単一可変ドメインは、配列番号1~6の何れか1つに示されるアミノ酸配列を含むことができる上記抗原結合断片と、プロリン、マンニトール、スクロース、グリシン及びL-アルギニン塩酸塩からなる群から選択される1種又は複数種の上記賦形剤と、を含むことができる組成物を提供する。

30

【0113】

抗原結合断片

本願において、上記抗原結合断片は、PD-L1に特異的に結合することができる。例えば、上記PD-L1は、ヒトPD-L1であってもよい。

本願において、上記抗原結合断片は、免疫グロブリンのFc領域を含むことができる。例えば、上記抗原結合断片は、式A-L-Bのアミノ酸配列で構成されてもよく、そのうち、Aは、免疫グロブリン単一可変ドメインを表し、Lは、アミノ酸リンカー又は非存在を表し、Bは、ヒト免疫グロブリンFc領域を表す。

40

【0114】

例えば、上記免疫グロブリンのFc領域のN末端は、上記免疫グロブリン単一可変ドメインのC末端に直接又は間接的に連結されてもよい。

【0115】

例えば、上記免疫グロブリンのFc領域のN末端は、リンカーによって、上記免疫グロブリン単一可変ドメインのC末端に連結されてもよい。

【0116】

50

本願において、上記免疫グロブリン単一可変ドメインは、抗原相補性決定領域CDR1-3を含むことができる。例えば、上記CDR1は、配列番号45又は48に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。例えば、上記CDR2は、配列番号46に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。例えば、上記CDR3は、配列番号47に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。例えば、上記CDR1は、配列番号45に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、上記CDR2は、配列番号46に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、上記CDR3は、配列番号47に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。例えば、上記CDR1は、配列番号48に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、上記CDR2は、配列番号46に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、上記CDR3は、配列番号47に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

【0117】

10

本願において、上記リンカーは、約1～約20のアミノ酸残基の長さを有することができる。例えば、上記リンカーは、2次以上の構造を有しなくてもよい。例えば、上記リンカーは、可撓性リンカーであってもよい。例えば、上記リンカーは、GGGG、GS又はGAPであってもよい。例えば、上記リンカーは、配列番号42～44の何れか1つに示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

【0118】

例えば、上記免疫グロブリンのFc領域は、IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4からなる群から選択される免疫グロブリンに由来するFc領域を含むことができる。上記ヒトIgG1、IgG2、IgG3又はIgG4の定常領域は、それぞれwww.uniprot.orgタンパク質データベース中のエントリーP01857、P01859、P01860、P01861に示されるアミノ酸配列

20

【0119】

例えば、上記免疫グロブリンのFc領域は、ヒトに由来してもよい。例えば、上記免疫グロブリンのFc領域は、ヒトIgGに由来してもよい。例えば、上記免疫グロブリンのFc領域は、ヒトIgG1に由来してもよい。

【0120】

本願において、上記免疫グロブリンのFc領域は、ADCC活性を有しなくてもよく、及び/又は、上記免疫グロブリンのFc領域は、CDC活性を有しなくてもよい。例えば、上記免疫グロブリンのFc領域は、突然変異によってADCC活性及び/又はCDC活性を喪失することができる。例えば、上記免疫グロブリンのFc領域は、配列番号7～9の何れか1つに

30

【0121】

本願において、上記抗原結合断片は、ホモ二量体を有してもよい。上記ホモ二量体は、上記免疫グロブリンのFc領域の相互作用によって形成することができる。

【0122】

本願において、上記抗原結合断片は、 1×10^{-7} M未満、 1×10^{-8} M未満、 1×10^{-9} M未満、 1×10^{-10} M未満、 1×10^{-11} M未満の K_D 値でPD-L1に特異的に結合することができる。

【0123】

本願において、上記抗原結合断片は、ヒトPD-L1に特異的に結合すると共に、PD-L1とPD-1との相互作用を遮断することができる。本願において、上記抗原結合断片は、ヒトPD-L1に特異的に結合すると共に、PD-L1とCD80との相互作用を遮断することができる。

40

【0124】

本願において、上記抗原結合断片は、上記腫瘍の増殖を少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%又はそれ以上阻害することができる。

【0125】

本願において、上記抗原結合断片は、塩基処理及び/又は酸化処理に対して耐性を有することができる。例えば、強塩基(例えば、重炭酸アンモニウム)で上記抗原結合断片を少

50

なくとも8時間処理した後、抗原結合断片は、PD-L1に特異的に結合する能力を依然として保持する。別の例として、酸化剤(例えば、1%過酸化水素水)で上記抗原結合断片を少なくとも2時間処理した後、抗原結合断片は、PD-L1に特異的に結合する能力を依然として保持する。

【0126】

本願において、上記抗原結合断片は、配列番号14~31の何れか1つに示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

【0127】

本願において、上記抗原結合断片は、上記抗原結合断片の機能的変異体及びその断片、誘導体及びその断片、類似体及びその断片及び/又は相同体及びその断片を含むことができる。

10

【0128】

上記機能的変異体は、天然に存在する配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有するか、又は実質的に同一のヌクレオチド配列によってコードされ、天然に存在する配列の1つ以上の活性を有することができるポリペプチドであってもよい。例えば、上記機能的変異体は、配列番号14~31の何れか1つに示されるアミノ酸配列に基づき、その中の残基を修飾し、且つ少なくとも1つの内因性機能を保持する配列であってもよい(例えば、ヒトPD-L1に特異的に結合することができる)。例えば、上記修飾は、少なくとも1つのアミノ酸残基の付加、欠失、置換、修飾、交換、及び/又は変異を含んでもよい。

【0129】

上記誘導体は、配列番号14~31の何れか1つに示されるアミノ酸配列の1つ(又は複数)のアミノ酸残基に任意の置換、変異、修飾、交換、欠失及び/又は付加を含み、少なくとも1つの内因性機能を保持する配列を含んでもよい。

20

【0130】

上記相同体は、配列番号14~31の何れか1つに示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも80%、85%、90%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%又は99.9%同一であるアミノ酸配列であってもよい。配列同一性を決定するために、配列アラインメントを行うことができ、これは、当業者に知られている様々な方法によって行うことができ、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、NEEDLE、Megalign(DNASTAR)ソフトウェアなどが用いられる。当業者は、比較される全長配列において最適なアラインメントを達成するのに必要な任意のアルゴリズムを含む、アラインメントのための適切なパラメータを決定することができる。上記アナログは、本願に記載の抗原結合断片に関する少なくとも1つの内因性機能を保持するポリペプチドの模倣体を含んでもよい。

30

【0131】

本願に記載の抗原結合断片は、サイレントな変化が生じ、機能的に同等なタンパク質をもたらすアミノ酸残基の欠失、挿入又は置換を有することができる。意図的なアミノ酸置換は、内因性機能が保持される限り、残基の極性、電荷、溶解性、疎水性、親水性、及び/又は両性特性の類似性に応じて行うことができる。

【0132】

本願に記載の組成物において、上記抗原結合断片の濃度は、約1 mg/mL~約220 mg/mLであってもよい。例えば、上記抗原結合断片の濃度は、約20 mg/mL~約220 mg/mLであってもよい。例えば、上記抗原結合断片の濃度は、約30 mg/mL~約220 mg/mL、約40 mg/mL~約220 mg/mL、約50 mg/mL~約220 mg/mL、約30 mg/mL~約200 mg/mL、約40 mg/mL~約200 mg/mL、又は約50 mg/mL~約200 mg/mLであってもよい。例えば、上記抗原結合断片の濃度は、約1 mg/mL~約300 mg/mLであってもよく、例えば、上記抗原結合断片の濃度は、具体的には、約5 mg/mL、10 mg/mL、20 mg/mL、30 mg/mL、40 mg/mL、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、150 mg/mL、160 mg/mL、170 mg/mL、180

40

50

mg/mL、190 mg/mL、200 mg/mL、210 mg/mL、220 mg/mL、230 mg/mL、240 mg/mL、250 mg/mL、260 mg/mL、270 mg/mL、280 mg/mL、290 mg/mL、300 mg/mLであつてもよく、例えば、上記抗原結合断片の濃度は、約5 mg/mL～約250 mg/mL、約10 mg/mL～約290 mg/mL、約20 mg/mL～約290 mg/mL、約30 mg/mL～約290 mg/mL、約50 mg/mL～約290 mg/mL、約60 mg/mL～約280 mg/mL、約70 mg/mL～約280 mg/mL、約80 mg/mL～約280 mg/mL、約100 mg/mL～約280 mg/mL、約110 mg/mL～約250 mg/mL、約130 mg/mL～約250 mg/mL、約150 mg/mL～約250 mg/mL、約160 mg/mL～約250 mg/mL、約170 mg/mL～約250 mg/mL、約180 mg/mL～約250 mg/mL、約120 mg/mL～約220 mg/mL、約140 mg/mL～約220 mg/mL、約150 mg/mL～約220 mg/mL、約175 mg/mL～約220 mg/mL、約190 mg/mL～約220 mg/mLであつてもよい。

10

【0133】

例えば、上記抗原結合断片の濃度は、約50 mg/mL～約200 mg/mLであつてもよい。例えば、上記抗原結合断片の濃度は、約50 mg/mLであつてもよく、例えば、上記抗原結合断片の濃度は、約200 mg/mLであつてもよい。

【0134】

賦形剤及びその他の成分

例えば、上記賦形剤の濃度は、約50 mM～約500 mMであつてもよい。例えば、上記賦形剤の濃度は、約50 mM～約500 mM、約100 mM～約500 mM、約150 mM～約500 mM、約160 mM～約500 mM、約165 mM～約500 mM、約170 mM～約500 mM、約100 mM～約300 mM、約150 mM～約300 mM、約160 mM～約300 mM、約165 mM～約300 mM、約170 mM～約300 mM、約100 mM～約275 mM、約150 mM～約275 mM、約160 mM～約275 mM、約165 mM～約275 mM、約170 mM～約275 mM、約100 mM～約220 mM、約150 mM～約220 mM、約160 mM～約220 mM、約165 mM～約220 mM、約170 mM～約220 mMであつてもよい。

20

【0135】

例えば、上記賦形剤は、濃度が約50 mM～約500 mMであり得るプロリンを含んでもよい。例えば、上記プロリンの濃度は、約50 mM～約500 mM、約100 mM～約500 mM、約150 mM～約500 mM、約160 mM～約500 mM、約165 mM～約500 mM、約170 mM～約500 mM、50 mM～約390 mM、約100 mM～約390 mM、約150 mM～約390 mM、約160 mM～約390 mM、約165 mM～約390 mM、約170 mM～約390 mM、約100 mM～約300 mM、約150 mM～約300 mM、約160 mM～約300 mM、約165 mM～約300 mM、約170 mM～約300 mM、約100 mM～約275 mM、約150 mM～約275 mM、約160 mM～約275 mM、約165 mM～約275 mM、約170 mM～約275 mM、約100 mM～約250 mM、約150 mM～約250 mM、約160 mM～約250 mM、約165 mM～約250 mM、約170 mM～約250 mM、約100 mM～約220 mM、約150 mM～約220 mM、約160 mM～約220 mM、約165 mM～約220 mM、約170 mM～約220 mMであつてもよい。例えば、上記賦形剤は、濃度が約165 mM～約275 mMであり得るプロリンを含んでもよい。例えば、上記賦形剤は、濃度が約150 mM～約250 mMであり得るプロリンを含んでもよい。例えば、上記賦形剤は、濃度が約220 mMの濃度であり得るプロリンを含んでもよい。例えば、上記賦形剤は、濃度が約50 mM～約500 mMであり得るL-プロリンを含んでもよい。例えば、上記L-プロリンの濃度は、約50 mM～約500 mM、約100 mM～約500 mM、約150 mM～約500 mM、約160 mM～約500 mM、約165 mM～約500 mM、約170 mM～約500 mM、50 mM～約390 mM、約100 mM～約390 mM、約150 mM～約390 mM、約160 mM～約390 mM、約165 mM～約390 mM、約170 mM～約390 mM、約100 mM～約300 mM、約150 mM～約300 mM、約160 mM～約300 mM、約165 mM～約300 mM、約170 mM～約300 mM、約100 mM～約275 mM、約150 mM～約275 mM、約160 mM～約275 mM、約165 mM～約275 mM、約

30

40

50

170 mM ~ 約275 mM、約100 mM ~ 約250 mM、約150 mM ~ 約250 mM、約160 mM ~ 約250 mM、約165 mM ~ 約250 mM、約170 mM ~ 約250 mM、約100 mM ~ 約220 mM、約150 mM ~ 約220 mM、約160 mM ~ 約220 mM、約165 mM ~ 約220 mM、約170 mM ~ 約220 mMであつてもよい。例えば、上記賦形剤は、濃度が約165 mM ~ 約275 mMであり得るL-プロリンを含んでもよい。例えば、上記賦形剤は、濃度が約150 mM ~ 約250 mMであり得るL-プロリンを含んでもよい。例えば、上記賦形剤は、濃度が約220 mMであり得るL-プロリンを含んでもよい。

【0136】

例えば、上記賦形剤は、濃度が約50 mM ~ 約500 mMであり得るマンニトールを含んでもよい。例えば、上記マンニトールの濃度は、約50 mM ~ 約500 mM、約100 mM ~ 約500 mM、約150 mM ~ 約500 mM、約160 mM ~ 約500 mM、約165 mM ~ 約500 mM、約170 mM ~ 約500 mM、50 mM ~ 約390 mM、約100 mM ~ 約390 mM、約150 mM ~ 約390 mM、約160 mM ~ 約390 mM、約165 mM ~ 約390 mM、約170 mM ~ 約390 mM、約100 mM ~ 約300 mM、約150 mM ~ 約300 mM、約160 mM ~ 約300 mM、約165 mM ~ 約300 mM、約170 mM ~ 約300 mM、約100 mM ~ 約275 mM、約150 mM ~ 約275 mM、約160 mM ~ 約275 mM、約165 mM ~ 約275 mM、約170 mM ~ 約275 mM、約100 mM ~ 約250 mM、約150 mM ~ 約250 mM、約160 mM ~ 約250 mM、約165 mM ~ 約250 mM、約170 mM ~ 約250 mM、約100 mM ~ 約220 mM、約150 mM ~ 約220 mM、約160 mM ~ 約220 mM、約165 mM ~ 約220 mM、約170 mM ~ 約220 mMであつてもよい。

【0137】

例えば、上記賦形剤は、濃度が約50 mM ~ 約500 mMであり得るスクロースを含んでもよい。例えば、上記スクロースの濃度は、約50 mM ~ 約500 mM、約90 mM ~ 約500 mM、約100 mM ~ 約500 mM、約150 mM ~ 約500 mM、約160 mM ~ 約500 mM、約165 mM ~ 約500 mM、約170 mM ~ 約500 mM、50 mM ~ 約390 mM、約100 mM ~ 約390 mM、約150 mM ~ 約390 mM、約160 mM ~ 約390 mM、約165 mM ~ 約390 mM、約170 mM ~ 約390 mM、約100 mM ~ 約300 mM、約150 mM ~ 約300 mM、約160 mM ~ 約300 mM、約165 mM ~ 約300 mM、約170 mM ~ 約300 mM、約100 mM ~ 約275 mM、約150 mM ~ 約275 mM、約160 mM ~ 約275 mM、約165 mM ~ 約275 mM、約170 mM ~ 約275 mM、約100 mM ~ 約250 mM、約150 mM ~ 約250 mM、約160 mM ~ 約250 mM、約165 mM ~ 約250 mM、約170 mM ~ 約250 mM、約100 mM ~ 約220 mM、約150 mM ~ 約220 mM、約160 mM ~ 約220 mM、約165 mM ~ 約220 mM、約170 mM ~ 約220 mM、約30 mM ~ 約300 mM、約40 mM ~ 約300 mM、約50 mM ~ 約300 mM、約60 mM ~ 約300 mM、約80 mM ~ 約300 mM、約30 mM ~ 約275 mM、約40 mM ~ 約275 mM、約50 mM ~ 約275 mM、約30 mM ~ 約250 mM、約40 mM ~ 約250 mM、約50 mM ~ 約250 mM、約30 mM ~ 約220 mM、約40 mM ~ 約220 mM、約50 mM ~ 約220 mMであつてもよい。

【0138】

例えば、上記賦形剤は、グリシンの濃度が約50 mM ~ 約500 mMであり得るグリシンを含んでもよい。例えば、上記グリシンの濃度は、約50 mM ~ 約500 mM、約100 mM ~ 約500 mM、約150 mM ~ 約500 mM、約160 mM ~ 約500 mM、約165 mM ~ 約500 mM、約170 mM ~ 約500 mM、50 mM ~ 約390 mM、約100 mM ~ 約390 mM、約150 mM ~ 約390 mM、約160 mM ~ 約390 mM、約165 mM ~ 約390 mM、約170 mM ~ 約390 mM、約100 mM ~ 約300 mM、約150 mM ~ 約300 mM、約160 mM ~ 約300 mM、約165 mM ~ 約300 mM、約170 mM ~ 約300 mM、約100 mM ~ 約275 mM、約150 mM ~ 約275 mM、約160 mM ~ 約275 mM、約165 mM ~ 約275 mM、約170 mM ~ 約275 mM、約100 mM ~ 約250 mM、約150 mM ~ 約250 mM、約160 mM ~ 約250 mM、約165 mM ~ 約250 mM、約170 mM ~ 約250 mM、約100 mM ~ 約220 mM、約150 mM ~ 約220 mM、約160 mM ~ 約220 mM

、約165 mM～約220 mM、約170 mM～約220 mMであつてもよい。

【0139】

例えば、上記賦形剤は、濃度が約50 mM～約500 mMの濃度であり得るL-アルギニン塩酸塩を含んでもよい。例えば、上記L-アルギニン塩酸塩の濃度は、約50 mM～約500 mM、約100 mM～約500 mM、約150 mM～約500 mM、約160 mM～約500 mM、約165 mM～約500 mM、約170 mM～約500 mM、50 mM～約390 mM、約100 mM～約390 mM、約150 mM～約390 mM、約160 mM～約390 mM、約165 mM～約390 mM、約170 mM～約390 mM、約100 mM～約300 mM、約150 mM～約300 mM、約160 mM～約300 mM、約165 mM～約300 mM、約170 mM～約300 mM、約100 mM～約275 mM、約150 mM～約275 mM、約160 mM～約275 mM、約165 mM～約275 mM、約170 mM～約275 mM、約100 mM～約250 mM、約150 mM～約250 mM、約160 mM～約250 mM、約165 mM～約250 mM、約170 mM～約250 mM、約100 mM～約220 mM、約150 mM～約220 mM、約160 mM～約220 mM、約165 mM～約220 mM、約170 mM～約220 mMであつてもよい。

10

【0140】

例えば、上記賦形剤は、濃度が約50 mM～約500 mMであり得るソルビトールを含んでもよい。例えば、上記ソルビトールの濃度は、約100 mM～約500 mM、約130 mM～約500 mM、約150 mM～約500 mM、約200 mM～約500 mM、約80 mM～約400 mM、約100 mM～約400 mM、約150 mM～約400 mM、約180 mM～約400 mM、約100 mM～約350 mM、約130 mM～約350 mM、約150 mM～約350 mM、約170 mM～約350 mM、約190 mM～約350 mM、約75 mM～約300 mM、約100 mM～約300 mM、約120 mM～約300 mM、約150 mM～約300 mM、約170 mM～約300 mM、約180 mM～約300 mM、約200 mM～約300 mM、約100 mM～約275 mM、約120 mM～約275 mM、約150 mM～約275 mM、約180 mM～約275 mM、約100 mM～約250 mM、約130 mM～約250 mM、約150 mM～約250 mM、約160 mM～約250 mM、約170 mM～約250 mM、約180 mM～約250 mM、約100 mM～約220 mM、約120 mM～約220 mM、約140 mM～約220 mM、約160 mM～約220 mM、約180 mM～約220 mMであつてもよい。

20

【0141】

例えば、上記賦形剤は、濃度が約50 mM～約500 mMの濃度であり得るグリセロールを含んでもよい。例えば、上記ソルビトールの濃度は、約100 mM～約500 mM、約130 mM～約500 mM、約150 mM～約500 mM、約200 mM～約500 mM、約80 mM～約400 mM、約100 mM～約400 mM、約150 mM～約400 mM、約180 mM～約400 mM、約100 mM～約350 mM、約130 mM～約350 mM、約150 mM～約350 mM、約170 mM～約350 mM、約190 mM～約350 mM、約75 mM～約300 mM、約100 mM～約300 mM、約120 mM～約300 mM、約150 mM～約300 mM、約170 mM～約300 mM、約180 mM～約300 mM、約200 mM～約300 mM、約100 mM～約275 mM、約120 mM～約275 mM、約150 mM～約275 mM、約180 mM～約275 mM、約100 mM～約250 mM、約130 mM～約250 mM、約150 mM～約250 mM、約160 mM～約250 mM、約170 mM～約250 mM、約180 mM～約250 mM、約100 mM～約220 mM、約120 mM～約220 mM、約140 mM～約220 mM、約160 mM～約220 mM、約180 mM～約220 mMであつてもよい。

30

40

【0142】

本願において、上記賦形剤は、安定剤を含んでもよい。上記安定剤は、上記組成物の構造的完全性を維持するのに役立つ成分であつてもよい。例えば、上記安定剤は、凍結、凍結乾燥及び/又は保存中に上記組成物の構造的完全性を維持するのに役立つことができる。例えば、上記安定剤は、タンパク質(例えば、本願に記載の抗原結合断片)の変性を軽減する浸透剤として機能することができる。

【0143】

50

本願に記載の賦形剤は、メチオニン、フェノール、ベンゾフェノール、アスコルビン酸、グルタチオン、チオ硫酸ナトリウム、クエン酸及びニコチンアミドの1種又は複数種から選択され得る酸化防止剤を更に含むことができる。例えば、本願に記載の賦形剤は、濃度が約0.1 mM～約100 mM、約0.5 mM～約100 mM、約1 mM～約100 mM、約2 mM～約100 mM、約5 mM～約100 mM、約0.2 mM～約50 mM、約1 mM～約50 mM、約3 mM～約50 mM、約4 mM～約50 mM、約5 mM～約50 mM、約0.1 mM～約30 mM、約0.3 mM～約30 mM、約0.6 mM～約30 mM、約1 mM～約30 mM、約2 mM～約30 mM、約5 mM～約30 mM、約0.1 mM～約20 mM、約0.5 mM～約20 mM、約1 mM～約20 mM、約2 mM～約20 mM、約0.1 mM～約10 mM、約0.2 mM～約10 mM、約0.5 mM～約10 mM、約0.8 mM～約10 mM、約1 mM～約10 mM、約1.5 mM～約10 mM、約2 mM～約10 mM、約2.5 mM～約10 mM、約3 mM～約10 mM、約4 mM～約10 mM、約5 mM～約10 mMであり得るL-メチオニンを更に含んでもよい。

10

【0144】

本願に記載の賦形剤は、キレート剤を更に含んでもよく、上記キレート剤は、濃度が約0.1 mM～約10 mM、約0.5 mM～約10 mM、約1 mM～約10 mM、約0.1 mM～約5 mM、約0.2 mM～約5 mM、約0.3 mM～約5 mM、約0.4 mM～約5 mM、約0.5 mM～約5 mM、約0.1 mM～約3 mM、約0.5 mM～約3 mM、約0.6 mM～約3 mM、約0.7 mM～約3 mM、約0.8 mM～約3 mM、約0.1 mM～約2 mM、約0.2 mM～約2 mM、約0.5 mM～約2 mM、約0.75 mM～約2 mM、約0.9 mM～約2 mM、約1 mM～約2 mMであり得るEDTA二ナトリウムであってもよい。

20

【0145】

例えば、上記組成物のpHは、約5.0～約7.5であってもよい。例えば、上記組成物のpHは、約5.9～約6.9であってもよい。例えば、上記組成物のpHは、約5.9～約6.8、約5.9～約6.7、約5.9～約6.6、約5.9～約6.5、約5.9～約6.4、約6.0～約6.9、約6.1～約6.9、約6.2～約6.9、約6.3～約6.9、約6.4～約6.9、約6.0～約6.5、約6.1～約6.5、約6.2～約6.5、約6.3～約6.5、又は約6.4～約6.5であってもよい。例えば、上記組成物のpHは、約6.3～約6.5であってもよい。例えば、上記組成物のpHは、約6.4であってもよい。

【0146】

例えば、上記組成物は、酢酸ナトリウム-酢酸、ヒスチジン-酢酸、L-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩、リン酸ナトリウム及びクエン酸-水酸化ナトリウムからなる群から選択される1種又は複数種の緩衝成分を含むことができる。

30

【0147】

例えば、上記緩衝成分の濃度は、約5 mM～約50 mMであってもよい。例えば、上記緩衝成分の濃度は、約5 mM～約50 mM、約5 mM～約45 mM、約5 mM～約40 mM、約5 mM～約35 mM、約5 mM～約30 mM、約5 mM～約25 mM、約5 mM～約20 mM、約5 mM～約50 mM又は約5 mM～約30 mMであってもよい。例えば、上記緩衝成分の濃度は、約10 mM～50 mMであってもよい。例えば、上記緩衝成分の濃度は、約10 mM～約50 mM、約10 mM～約45 mM、約10 mM～約40 mM、約10 mM～約35 mM、約10 mM～約30 mM、約10 mM～約25 mM、約10 mM～約20 mM、約20 mM～約50 mM又は約20 mM～約30 mMであってもよい。

40

【0148】

例えば、上記緩衝成分は、濃度が約10 mM～約50 mMであり得る酢酸ナトリウム-酢酸を含んでもよい。例えば、上記酢酸ナトリウム-酢酸の濃度は、約5 mM～50 mM、約5 mM～約45 mM、約5 mM～約40 mM、約5 mM～約35 mM、約5 mM～約30 mM、約5 mM～約25 mM、約5 mM～約20 mM、約10 mM～50 mM、約10 mM～約45 mM、約10 mM～約40 mM、約10 mM～約35 mM、約10 mM～約30 mM、約10 mM～約25 mM、約10 mM～約20 mM、約20 mM～約50 mM又は約20 mM～約30 mMであってもよい。例えば、上記緩衝成分は、濃度が約5 mM～約35 mMで

50

あり得る酢酸ナトリウム-酢酸を含んでもよい。例えば、上記緩衝成分は、濃度が約10 mM～約30 mMであり得る酢酸ナトリウム-酢酸を含んでもよい。例えば、上記緩衝成分は、濃度が約20 mMであり得る酢酸ナトリウム-酢酸を含んでもよい。

【0149】

例えば、上記緩衝成分は、濃度が約10 mM～約50 mMであり得るL-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩を含んでもよい。例えば、上記L-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩の濃度は、約5 mM～50 mM、約5 mM～約45 mM、約5 mM～約40 mM、約5 mM～約35 mM、約5 mM～約30 mM、約5 mM～約25 mM、約5 mM～約20 mM、約10 mM～50 mM、約10 mM～約45 mM、約10 mM～約40 mM、約10 mM～約35 mM、約10 mM～約30 mM、約10 mM～約25 mM、約10 mM～約20 mM、約20 mM～約50 mM又は約20 mM～約30 mMであってもよい。例えば、上記緩衝成分は、濃度が約5 mM～約35 mMであり得るL-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩を含んでもよい。例えば、上記緩衝成分は、濃度が約10 mM～約30 mMであり得るL-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩を含んでもよい。例えば、上記緩衝成分は、濃度が約20 mMであり得るL-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩を含んでもよい。

10

【0150】

例えば、上記組成物は、ポリソルベート20、ポリソルベート80及びポロキサマー188からなる群から選択され得る1種又は複数種の界面活性剤を含んでもよい。本願は、界面活性剤の濃度を表すためにmg/mL又は%(w/v)を使用し、当業者は、両者を換算することができ、例えば、0.02%界面活性剤を0.2 mg/mLに換算することができることを理解すべきである。

20

【0151】

例えば、上記界面活性剤の濃度は、約0 mg/mL～約0.8 mg/mLであってもよい。例えば、上記界面活性剤の濃度は、約0.05 mg/mL～約0.8 mg/mLであってもよい。例えば、上記界面活性剤の濃度は、約0 mg/mL～約0.8 mg/mL、約0.1 mg/mL～約0.8 mg/mL、約0.2 mg/mL～約0.8 mg/mL、約0.3 mg/mL～約0.8 mg/mL、約0.1 mg/mL～約0.3 mg/mL、約0.1 mg/mL～約0.2 mg/mL、約0.05 mg/mL～約0.3 mg/mL、約0 mg/mL～約0.4 mg/mL、約0.05 mg/mL～約0.4 mg/mL、約0.05 mg/mL～約0.2 mg/mL、約0.2 mg/mL～約0.4 mg/mL又は約0 mg/mL～約0.2 mg/mLであってもよい。

30

【0152】

例えば、上記界面活性剤は、濃度が約0 mg/mL～約0.8 mg/mLであり得るポリソルベート20を含んでもよい。例えば、上記ポリソルベート20の濃度は、約0.05 mg/mL～約0.8 mg/mLであってもよい。例えば、上記ポリソルベート20の濃度は、約0 mg/mL～約0.8 mg/mL、約0.1 mg/mL～約0.8 mg/mL、約0.2 mg/mL～約0.8 mg/mL、約0.3 mg/mL～約0.8 mg/mL、約0.1 mg/mL～約0.3 mg/mL、約0.1 mg/mL～約0.2 mg/mL、約0.05 mg/mL～約0.3 mg/mL、約0 mg/mL～約0.4 mg/mL、約0.05 mg/mL～約0.4 mg/mL、約0.05 mg/mL～約0.2 mg/mL、約0.2 mg/mL～約0.4 mg/mL又は約0 mg/mL～約0.2 mg/mLであってもよい。例えば、上記界面活性剤は、濃度が約0.2 mg/mL～約0.4 mg/mLであり得るポリソルベート20を含んでもよい。例えば、上記界面活性剤は、濃度が約0.2 mg/mLであり得るポリソルベート20を含んでもよい。例えば、上記界面活性剤は、濃度が約0.4 mg/mLであり得るポリソルベート20を含んでもよい。

40

【0153】

例えば、上記界面活性剤は、濃度が約0 mg/mL～約0.8 mg/mLであり得るポリソルベート80を含んでもよい。例えば、上記ポリソルベート80の濃度は、約0.05 mg/mL～約0.8 mg/mLであってもよい。例えば、上記ポリソルベート80の濃度は、約0 mg/mL～約0.8 mg/mL、約0.1 mg/mL～約0.8 mg/mL、約0.2 mg/mL～約0.8 mg/mL、約0.3 mg/mL～約0.8 mg/mL、約0.1 mg/mL～約0.3 mg/mL、約0.1 mg/mL～約0.2 mg/mL、約0.05 mg/mL～約0.3 mg/mL、約0 mg/mL～約0.4 mg/m

50

L、約0.05 mg/mL～約0.4 mg/mL、約0.05 mg/mL～約0.2 mg/mL、約0.2 mg/mL～約0.4 mg/mL又は約0 mg/mL～約0.2 mg/mLであってもよい。例えば、上記界面活性剤は、濃度が約0.2 mg/mL～約0.4 mg/mLであり得るポリソルベート80を含んでもよい。例えば、上記界面活性剤は、濃度が約0.2 mg/mLであり得るポリソルベート80を含んでもよい。例えば、上記界面活性剤は、濃度が約0.4 mg/mLであり得るポリソルベート80を含んでもよい。

【0154】

例えば、上記界面活性剤は、濃度が約0.05 mg/mL～約5 mg/mL、約0.08 mg/mL～約5 mg/mL、約0.1 mg/mL～約5 mg/mL、約0.2 mg/mL～約5 mg/mL、約0.05 mg/mL～約3 mg/mL、約0.1 mg/mL～約3 mg/mL、約0.15 mg/mL～約3 mg/mL、約0.2 mg/mL～約3 mg/mL、約0.05 mg/mL～約2 mg/mL、約0.075 mg/mL～約2 mg/mL、約0.1 mg/mL～約2 mg/mL、約0.15 mg/mL～約2 mg/mL、約0.2 mg/mL～約2 mg/mL、約0.3 mg/mL～約2 mg/mL、約0.5 mg/mL～約2 mg/mLであり得るポロキサマー188を含んでもよい。

10

【0155】

本願において、上記組成物は、本願に記載の抗原結合断片、本願に記載の賦形剤を含んでもよく、且つpHが約5.9～約6.9であってもよい。例えば、上記組成物は、本願に記載の抗原結合断片、本願に記載の賦形剤及び本願に記載の緩衝成分を含んでもよく、且つpHが約5.9～約6.9であってもよい。例えば、上記組成物は、本願に記載の抗原結合断片、本願に記載の賦形剤、本願に記載の緩衝成分及び本願に記載の界面活性剤を含んでもよく、且つpHが約5.9～約6.9であってもよい。

20

【0156】

本願において、上記組成物は、本願に記載の抗原結合断片、プロリンを含んでもよく、且つpHが約5.9～約6.9のもであってもよい。例えば、上記組成物は、本願に記載の抗原結合断片、プロリン及び酢酸ナトリウム-酢酸を含んでもよく、且つpHが約5.9～約6.9のもであってもよい。例えば、上記組成物は、本願に記載の抗原結合断片、プロリン、酢酸ナトリウム-酢酸及びポリソルベート20を含んでもよく、且つpHが約5.9～約6.9のもであってもよい。例えば、上記組成物は、本願に記載の抗原結合断片、プロリン、酢酸ナトリウム-酢酸及びポリソルベート20を含んでもよく、且つpHが約6.3～約6.5のもであってもよい。

【0157】

例えば、上記組成物は、1)約20 mg/mL～約220 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM～約50 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約50 mM～約500 mMのプロリン、4)約0.05 mg/mL～約0.8 mg/mLのポリソルベート20を含んでもよく、且つpHが約5.9～約6.9のもであってもよい。

30

【0158】

例えば、上記組成物は、1)約20 mg/mL～約220 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM～約50 mM酢酸ナトリウム-酢酸、3)約50 mM～約500 mMのプロリン、及び4)約0.05 mg/mL～約0.8 mg/mLのポリソルベート20で構成されてもよく、且つ上記組成物のpHは、約5.9～約6.9のもであってもよい。

【0159】

例えば、上記組成物は、1)約20 mg/mL～約220 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約5 mM～約35 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約50 mM～約390 mMのプロリン、4)約0 mg/mL～約0.4 mg/mLのポリソルベート20を含んでもよく、且つpHが約5.9～約6.9のもであってもよい。

40

【0160】

例えば、上記組成物は、1)約20 mg/mL～約220 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約5 mM～約35 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約50 mM～約390 mMのプロリン、4)約0 mg/mL～約0.4 mg/mLのポリソルベート20で構成されてもよく、且つ上記組成物のpHは、約5.9～約6.9のもであってもよい。

【0161】

50

例えば、上記組成物は、1)約50 mg/mL～約200 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM～約30 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約150 mM～約250 mMのプロリン、4)約0.2 mg/mL～約0.4 mg/mLのポリソルベート20を含んでもよく、且つpHが約6.3～約6.5であってもよい。

【0162】

例えば、上記組成物は、1)約50 mg/mL～約200 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約10 mM～約30 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約150 mM～約250 mMのプロリン、及び4)約0.2 mg/mL～約0.4 mg/mLのポリソルベート20で構成されてもよく、且つ上記組成物のpHは、約6.3～約6.5であってもよい。

【0163】

例えば、上記組成物は、1)約200 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約220 mMのプロリン、4)約0.2 mg/mLのポリソルベート20を含んでもよく、且つpHが約6.4であってもよい。

【0164】

例えば、上記組成物は、1)約200 mg/mLの本願に記載の抗原結合断片、2)約20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、3)約220 mMのプロリン、及び4)約0.2 mg/mLのポリソルベート20で構成されてもよく、且つpHが約6.4であってもよい。

【0165】

本願において、上記組成物は、注射に用いることができる。本願において、上記組成物は、皮下注射に用いることができる。例えば、上記組成物は、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射、非経口投与又は静脈内注入に用いることもできる。

【0166】

本願において、上記組成物は、製剤であってもよい。例えば、上記組成物は、液体製剤であってもよい。

【0167】

別の態様において、本願は、本願に記載の組成物と、本願に記載の組成物を収容する容器とを含む試薬キットを提供する。

【0168】

例えば、上記容器は、バイアル(例えば、ガラス瓶)、アンプル、シリンジ、注射ペン、及び/又は静脈バッグを含んでもよい。本願において、上記容器は、無菌のものであってもよい。例えば、上記容器は、ガラス瓶を含んでもよい。

【0169】

例えば、上記試薬キットは、本願に記載の組成物を投与可能な送達装置を含んでもよい。例えば、上記送達装置は、バイアル、アンプル、シリンジ、注射ペン、及び/又は静脈バッグを含んでもよい。

【0170】

本願において、上記容器内の上記組成物の体積は、約0.5 mL～約5.0 mLであってもよい。例えば、上記容器内の上記組成物の体積は、約0.5 mL～約1.5 mLであってもよい。例えば、上記組成物の体積は、1.5 mLであってもよい。例えば、上記組成物の体積は、1.0 mLであってもよい。本願において、上記容器において、上記抗原結合断片の濃度は、約200 mg/1.0 mL/バイアルであってもよく、又は、約300 mg/1.5 mL/バイアルであってもよい。

【0171】

別の態様において、本願は、腫瘍を予防、緩和及び/又は治療する薬物の製造における、本願に記載の組成物、及び/又は本願に記載の試薬キットの使用を提供する。

【0172】

本願は、腫瘍を予防、緩和及び/又は治療するための本願に記載の組成物、及び/又は本願に記載の試薬キットを提供する。

【0173】

本願は、腫瘍を予防、緩和、及び/又は治療する方法であって、それを必要とする被験

10

20

30

40

50

者に本願に記載の組成物、及び/又は本願に記載の試薬キットを投与するステップを含む方法を提供する。

【0174】

本願において、腫瘍は、PD-L1陽性腫瘍を含んでもよい。例えば、腫瘍は悪性固形腫瘍を含んでもよい。

【0175】

本願において、上記腫瘍は、マイクロサテライト不安定性(MSI-H)/ミスマッチ修復機能欠損(dMMR)の腫瘍(例えば、MSI-H/dMMR汎腫瘍種固形腫瘍)を含んでもよい。例えば、マイクロサテライト不安定性(MSI-H)/ミスマッチ修復機能欠損(dMMR)の進行した進行結腸直腸癌又は胃癌を含んでもよい。例えば、上記腫瘍は、外科的に切除又は転移できない胆道癌、及び/又は未治療の切除不能又は転移性の胃もしくは胃食道結合腺癌を含んでもよい。

10

【0176】

別の態様において、本願は、感染性疾患を予防、緩和及び/又は治療する薬物の製造における、本願に記載の組成物、及び/又は本願に記載の試薬キットの使用を更に提供する。

本願は、感染性疾患を予防、緩和及び/又は治療するための本願に記載の組成物、及び/又は本願に記載の試薬キットを提供する。

【0177】

本願は、感染性疾患を予防、緩和及び/又は治療する方法であって、それを必要とする被験者に本願に記載の組成物、及び/又は本願に記載の試薬キットを投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0178】

本願において、上記感染性疾患は、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染及び/又は寄生虫感染に起因する疾患を含む。

【0179】

本願は、本願に記載の組成物及び/又は本願に記載の試薬キットの製造方法を更に提供する。上記方法は、本願に記載の組成物を製造するのに必要な任意の関連成分を任意の順序で混合することを含むことができる。例えば、上記方法は、上記賦形剤、上記緩衝成分及び/又は上記界面活性剤のプレミックス(又は予混合溶液)を製造することを含むことができる。例えば、上記方法は、緩衝系を形成することを含むことができる。上記緩衝系は、本願に記載の緩衝成分を含んでもよい。本願に記載の方法は、粒子状物質を(例えば、濾過によって)除去することを含むことができる。

30

【0180】

何れの理論にも限定されることなく、以下の実施例は、本願に係る製剤、製造方法及び用途などを説明するためのものに過ぎず、本願の発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0181】

検出項目及び方法：

(1)内因性蛍光スペクトル：タンパク質分子中の内因性蛍光アミノ酸(トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン)の極性及び非極性環境における蛍光スペクトルを利用する。蛍光スペクトルが赤方偏移すると、即ち最大発光波長が変化すると、タンパク質の高次構造の一致、即ち高次構造の相互変換を間接的に推定する。試料を40 mg/mLに希釈し、ハイスルーブットの内因性蛍光分光計optim1000(pall社)を利用し、試験温度範囲が20~95 のであり、試験間隔が1 である。波長473 nmのSLS(静的散乱光)結果を用いて試料の重合傾向を判断し、変性温度は、BCM(重心波長)で測定した値であり、式からTm値(変性半分の温度)として計算して評価する。

40

【0182】

(2)SEC-HPLC(分子排除クロマトグラフィー)：『中国薬典』2015版の第三部の通則0514分子排除クロマトグラフィーを参照し、製品のモノマー含有量、及びポリマーと断

50

片を検出するために用いられる。カラムは、7.8 * 300 mM、5 μmのTOSOH G3000であり、移動相は20 mMのNa₂HPO₄、300 mMのNaClであり、検出波長は280 nmである。

【0183】

(3)WCX-HPLC(弱陽イオン交換クロマトグラフィー)：『中国薬典』2015版の第三部の通則0512高速液体クロマトグラフィーを参照し、製品の主成分、酸性成分及び塩基性成分の含有量を検出するために用いられる。カラムは、4 x 250 mM、10 μmのPropac WCX-10であり、移動相は、10 mMのNa₂HPO₄、10 mMのNa₂HPO₄+500 mMのNaClであり、検出波長は280 nmである。

【0184】

(4)結合及び遮断活性：それぞれWO2017/020802A1の実施例5.2及び5.3に記載の試験方法を参照する。

【0185】

(5)粘度：米国rheosense携帯型微量粘度計microVISCを採用し、自動モードでその粘度を測定する。

【0186】

(6)浸透圧：モル浸透圧法により測定する。

【0187】

機器：浸透圧計、試薬：300 mosm/kgのキャリブレーション液、900 mosm/kgのキャリブレーション液、塩化ナトリウム

消耗材：遠心分離管、無塵紙など

【0188】

実験手順：100 μLを取って試料管に加え、試料管に気泡が発生しないことを確保し、試料プローブ及び2次針を無塵紙で拭き取った後、試料管を検出プローブ上に置き、測定プローブを下げ、試料管をコールドトラップに入れ、「Enter」キーを押して測定する。試料を並行して2回測定する。ゼロ較正：±2点の間、300点較正：±4点の間、900点較正：±8点の間。

【0189】

(7)CE-SDS純度：試料を変性(非還元条件)又は変性還元(還元条件)した後、キャピラリー電気泳動装置に入れ、電気泳動分析を行い、面積正規化法により計算する。

【0190】

(8)タンパク質含有量：『中国薬典』2015版の第三部の通則0731タンパク質含有量の測定法第6法を参照し、微量紫外分光光度計Nanodrop 2000を採用し、タンパク質の波長280 nmにおける吸光度及びタンパク質の理論吸光係数に基づき、タンパク質含有量を計算する。

【0191】

(9)濁度測定：Agilent 8453分光光度計で試料の340 nmにおける吸光度を測定する。

【0192】

(10)不溶性粒子：AccuSizer 780SIS不溶性微粒子アナライザーで試料 10 μm及び 25 μmの粒子の数を測定する。

【0193】

(11)動的光散乱(DLS)：PUNK型粒度計で試料の平均粒径(Z.average.Diameter)及び分布係数(PDI)を測定する。

【0194】

抗原結合タンパク質の製造：

抗原結合タンパク質は、PD-L1に特異的に結合することができる免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、上記免疫グロブリン単一可変ドメインは、配列番号2に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。以下、この抗原結合タンパク質を単に「PD-L1モノクローナル抗体」と呼ぶ。上記PD-L1モノクローナル抗体は、アミノ酸配列の人工合成方法によって得られる。上記PD-L1モノクローナル抗体は、配列番号14~31の何れか1つに示

10

20

30

40

50

されるアミノ酸配列、特に配列番号21に示されるアミノ酸配列を含む。

【0195】

実施例に係るプロリンには、L-プロリンが含まれる。

【0196】

実施例1

以下の製剤処方は、表1に従って得られた。

【0197】

【表1】

表1 製剤処方のスクリーニング実験の異なる組成

処方	PD-L1モノクローナル抗体の含有量 (mg/mL)	緩衝系	賦形剤	界面活性剤	pH
1	200±20	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	250 mMのグリシン	0.02%ポリソルベート20	6.5
2	200±20	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	250 mMのグリシン	0.02%ポリソルベート20	7.0
3	200±20	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	250 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート20	6.5
4	200±20	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	250 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート20	7.0
5	200±20	20 mMのリン酸ナトリウム	250 mMのグリシン	0.02%ポリソルベート20	6.5
6	200±20	20 mMのリン酸ナトリウム	250 mMのグリシン	0.02%ポリソルベート20	7.0
7	200±20	20 mMのリン酸ナトリウム	250 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート20	6.5
8	200±20	20 mMのリン酸ナトリウム	250 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート20	7.0
9	200±20	20 mMのリン酸ナトリウム	250 mMのグリシン	0.02%ポリソルベート20	6.8
10	200±20	20 mMのL-ヒスチジン-酢酸	250 mMのグリシン	0.02%ポリソルベート20	7.0
11	200±20	--	250 mMのグリシン	0.02%ポリソルベート20	7.0
12	200±20	--	250 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート20	7.0
13	200±20	20 mMのリン酸ナトリウム	150 mMのL-アルギニン塩酸塩	0.02%ポリソルベート20	7.0
14	200±20	20 mMのリン酸ナトリウム	90 mg/mLのスクロース	0.02%ポリソルベート20	7.0
15	200±20	20 mMのリン酸ナトリウム	150 mMのL-アルギニン塩酸塩	0.2%ポロキサマー188	7.0
16	50±2	20 mMのリン酸ナトリウム	90 mg/mLのスクロース	0.02%ポリソルベート20	7.0
17	50±2	20 mMのリン酸ナトリウム	150 mMのL-アルギニン塩酸塩	0.02%ポリソルベート20	7.0
18	50±2	20 mMのリン酸ナトリウム	250 mMのグリシン	0.02%ポリソルベート20	7.0
19	50±2	20 mMのリン酸ナトリウム	50 mg/mLのマンニトール	0.02%ポリソルベート20	7.0

注：--は未添加を示す

【0198】

表1の製剤処方について、表2に従ってスクリーニング検出を行った。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 9 】

【 表 2 】

表2 製剤処方スクリーニング検出項目

検出項目	考察時間(日)(温度：40±2℃)		
	0	14	28
内因性蛍光スペクトル	√	--	--
SEC-HPLC	√	√	√
WCX-HPLC	√	√	√
粘度	√	--	--
活性	√	--	√
浸透圧	√	--	--

10

【 0 2 0 0 】

1)内因性蛍光スペクトルによる検出

処方1～19に対応するTm値及び重合傾向の検出結果をそれぞれ図1及び図2に示した。

【 0 2 0 1 】

図1の結果は、処方1～4及び12の構造がより安定であることを示し、図2の結果は、処方1～4及び10がポリマーをより形成しにくいことを示した。この検出において、処方1～4の安定性は非常に良好であり、即ち酢酸ナトリウム-酢酸緩衝系の使用は、安定性の更なる向上につながる事が分かった。

20

【 0 2 0 2 】

処方1～2及び処方3～4をそれぞれ比較した結果、比較的低いpHは、安定性の更なる向上につながる事が分かった。

【 0 2 0 3 】

2)SEC-HPLCによるメインピーク含有量の検出

処方1～19に対応するSEC-HPLCによるメインピーク含有量及びポリマー含有量の検出結果をそれぞれ図3及び図4に示した。

30

【 0 2 0 4 】

結果は、28日間の高温条件下で、処方11以外に、他の処方においてPD-L1モノクローナル抗体の純度が97%以上であり、緩衝系が必要であることを示した。

【 0 2 0 5 】

処方1、3、5、7及び処方2、4、6、8をそれぞれ比較した結果、比較的低いpHは、処方安定性の更なる向上に関連する事が分かった。

【 0 2 0 6 】

処方1及び処方3(pH6.5の酢酸ナトリウム-酢酸緩衝系)、処方5及び処方7(pH6.5のリン酸ナトリウム緩衝系)の安定性をそれぞれ比較した。その結果、L-プロリンの含有は、安定性の更なる向上につながることを見出した。

40

【 0 2 0 7 】

処方6及び8、13及び14をそれぞれ比較した結果、L-アルギニンの含有又はL-プロリンの含有が安定性の更なる向上につながることを見出した。

【 0 2 0 8 】

処方2、6及び10をそれぞれ比較した結果、酢酸ナトリウム-酢酸緩衝系の使用が安定性の更なる向上につながることを見出した。

【 0 2 0 9 】

処方14及び16、処方13及び17、処方6及び18の結果をそれぞれ比較した結果、PD-L1モノクローナル抗体の含有量50 mg/mL及び200 mg/mLは、いずれも処方の安定性

50

に影響を与えないように見えることを見出した。

【0210】

3)WCX-HPLCによる酸性成分含有量の検出

WCX-HPLCによる酸性成分含有量の検出結果を図5に示し、処方における酸性成分(この酸性成分は、高温条件下でPD-L1モノクローナル抗体の分解から生じる成分を含み得る)の変化傾向を評価することができる。

【0211】

処方1、3、5、7及び処方2、4、6、8をそれぞれ比較した結果、比較的低いpHは、処方の酸性成分の更なる減少につながる事が分かった。

【0212】

処方1及び処方5、処方3及び処方7、並びに処方2、処方6、処方10の酸性成分をそれぞれ比較した結果、酢酸ナトリウム-酢酸緩衝系が処方の酸性成分の更なる減少につながる事を見出した。

【0213】

処方6、8、13~14の酸性成分を比較した結果、L-プロリンの含有が処方の酸性成分の更なる減少につながる事を見出した。

【0214】

処方14及び16、処方13及び17、並びに処方6及び18をそれぞれ比較した結果、PD-L1モノクローナル抗体の含有量50 mg/mL及び200 mg/mLは、いずれも処方の酸性含有量のレベルに影響を与えないように見える事が分かった。

【0215】

4)粘度検出

粘度の検出結果を図6に示した。処方8以外に、他の処方の粘度は、いずれも皮下注射の粘度要求を満たした。

【0216】

処方14及び16、処方13及び17をそれぞれ比較した結果、PD-L1モノクローナル抗体の含有量200 mg/mLは、含有量50 mg/mLに比べ、粘度が上昇したが、皮下注射投与に影響を与えない事が分かった。

【0217】

5)活性検出

処方1及び処方3を選択してそれぞれ高温処理の活性測定を行った。

【0218】

両者の結合活性及び遮断活性の結果をそれぞれ図7、図8及び表3に示した。図7~8のA~Dは、それぞれ処方1の0日目、処方3の0日目、処方1の28日目、処方3の28日目の結果を示した。処方の結果、処方1及び処方3は、28日間の高温で活性に有意差がなく、0日と比べて有意差がない事が分かった。

【0219】

【表3】

表3 処方1及び処方3の結合活性及び遮断活性の検出結果

	処方1		処方3	
	0日目	28日目	0日目	28日目
結合活性EC50	39.25	42.57	39.98	39.35
遮断活性EC50	401.8	389.8	388.9	388.3

【0220】

実施例2

実施例1の処方のスクリーニングに基づき、更に各因子の処方性能への影響を考察し、製剤処方の検討を表4に示した。

【 0 2 2 1 】

【 表 4 】

表4 製剤処方の最適化の異なる組成

処方	考察因子	PD-L1モノクローナル抗体の含有量	緩衝液	安定剤	界面活性剤	pH		
19 A	界面活性剤の種類	200 mg/mL	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	220 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート20	6.4		
20 A					0.02%ポリソルベート80			
21 A					0.02%ポロキサマーP188			
22 A	緩衝液の種類		20 mMのL-ヒスチジン-酢酸		90 mg/mLのスクロース		0.02%ポリソルベート20	
23 A			20 mMのL-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸					
24 A			20 mMのリン酸ナトリウム					
25 A			20 mMのクエン酸-水酸化ナトリウム					
26 A	安定剤の種類		20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸		250 mMのグリシン			150 mMのL-アルギニン塩酸塩
27 A					150 mMの塩化ナトリウム			
28 A								
29 A								
30 A	PD-L1モノクローナル抗体		NA	NA	NA	NA		
31 A	PD-L1モノクローナル抗体+安定剤		NA	220 mMのL-プロリン	NA	NA		
32 A	PD-L1モノクローナル抗体+緩衝液+安定剤		20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	220 mMのL-プロリン	NA	6.4		
33 A	PD-L1モノクローナル抗体の含有量	20mg/mL	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	220 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート20	6.4		
34 A		220mg/mL	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	220 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート20	6.4		

注：NAは未添加を示す

【 0 2 2 2 】

高温(40 ± 2)で14日間、28日間加速した後、PD-L1モノクローナル抗体のSEC-HP LCの純度及びWCX-HPLCの酸塩基成分の変化を評価し、0日間の試料の粘度を測定した。製剤組成のその他の追加の実験的考察及び評価項目を表5に示した。

【 0 2 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 5】

表5 製剤処方最適化の検出項目

検出項目	考察時間(日)(温度：40±2℃)		
	0	14	28
SEC-HPLC	√	√	√
WCX-HPLC	√	√	√
粘度	√	--	--

10

【0224】

SEC-HPLCによる検出結果を表6に示した。

【0225】

【表 6】

表6 製剤処方の組成に基づくSEC-HPLCによる検出結果の検討

処方	考察因子	0日(%)			14日(%)			28日(%)		
		ポリマー	モノマー	断片	ポリマー	モノマー	断片	ポリマー	モノマー	断片
19A	界面活性剤の種類	0.5	99.5	0	0.8	99.0	0.2	1.1	98.6	0.3
20A		0.5	99.5	0	0.8	99.0	0.2	1.2	98.5	0.3
21A		0.4	99.6	0	0.8	99.0	0.2	1.1	98.6	0.3
22A	緩衝液の種類	0.3	99.7	0	0.6	99.2	0.2	0.8	98.9	0.3
23A		0.3	99.7	0	0.6	99.2	0.2	0.8	98.9	0.3
24A		0.4	99.6	0	0.9	98.9	0.2	1.2	98.4	0.4
25A		0.4	99.5	0.1	0.7	99.1	0.2	0.9	98.8	0.3
26A	安定剤の種類	0.5	99.5	0	0.9	98.9	0.2	1.2	98.5	0.3
27A		0.4	99.6	0	1.0	98.8	0.2	1.4	98.3	0.3
28A		0.4	99.6	0	0.8	99.0	0.2	1.0	98.7	0.3
29A		0.5	99.5	0	1.0	98.8	0.2	1.4	98.3	0.3
33A	PD-L1モノクローナル抗体の含有量	0.3	99.7	0	0.3	99.6	0.1	0.3	99.4	0.3
34A		0.5	99.5	0	0.9	99.0	0.2	1.1	98.6	0.3

20

30

【0226】

WCX-HPLCによる検出結果を表7に示した。

【0227】

40

50

【表 7】

表7 製剤処方組成に基づくWCX-HPLCによる検出結果の検討

処方	考察因子	0日(%)			14日(%)			28日(%)		
		酸性成分	主成分	塩基性成分	酸性成分	主成分	塩基性成分	酸性成分	主成分	塩基性成分
19A	界面活性剤の種類	4.4	92.2	3.4	7.7	87.7	4.6	10.7	83.4	5.9
20A		4.5	91.9	3.6	7.7	87.3	5.0	10.7	83.2	6.1
21A		4.4	92.0	3.6	7.8	87.0	5.1	10.7	83.9	5.5
22A	緩衝液の種類	4.5	91.9	3.6	8.0	86.9	5.2	11.1	83.0	5.9
23A		4.4	91.9	3.7	7.7	87.3	5.0	10.8	83.3	6.0
24A		4.3	92.7	3.0	9.2	84.3	6.5	13.1	79.6	7.2
25A		4.3	92.1	3.7	7.0	85.9	7.1	9.2	82.0	8.8
26A	安定剤の種類	4.4	92.0	3.7	6.6	88.4	5.0	8.5	85.3	6.2
27A		4.4	90.9	4.8	9.5	85.5	4.9	13.3	81.0	5.7
28A		5.7	90.9	3.4	7.4	87.0	5.7	10.0	83.4	6.6
29A		4.3	92.2	3.5	6.3	88.5	5.2	7.6	85.9	6.5
33A	PD-L1モノクローナル抗体の含有量	4.4	92.0	3.6	8.4	86.5	5.1	11.4	82.7	5.9
34A		4.3	92.0	3.7	7.6	87.2	5.1	10.1	84.1	5.7

10

20

【0228】

(1)界面活性剤の種類が製剤安定性に与えた影響への検討

PD-L1モノクローナル抗体の含有量200 mg/mLにおいて、20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸が緩衝液であり、220 mMのプロリン(L-プロリン)が安定剤であり、それぞれ0.02%のポリソルベート20、ポリソルベート80、ポロキサマーP188を界面活性剤として選択し、0日間、14日間、28日間加速した後にそれぞれSEC-HPLC、WCX-HPLC法によって目的タンパク質を検出し、界面活性剤の異なる種類が製剤安定性に与えた影響を考察し、製剤処方19A、20A、21Aに示す通りである。検討結果により、ポリソルベート20、ポリソルベート80、ポロキサマーP188は、PD-L1モノクローナル抗体製剤の界面活性剤とすることができることを示した。

30

【0229】

(2)安定剤の種類が製剤安定性に与えた影響への検討

PD-L1モノクローナル抗体の含有量200 mg/mLにおいて、20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸が緩衝液であり、0.02%ポリソルベート20が界面活性剤であり、pHが6.4であり、それぞれ220 mMのL-プロリン、90 mg/mLのスクロース、250 mMのグリシン、150 mMのL-アルギニン塩酸塩、150 mMの塩化ナトリウムを安定剤として選択し、0日間、14日間、28日間加速した後にそれぞれSEC-HPLC、WCX-HPLC法によって目的タンパク質を検出し、安定剤の異なる種類が製剤安定性に与えた影響を考察し、製剤処方19A、26A、27A、28A、29Aに示す通りである。検討結果により、L-プロリン、スクロース、グリシン、L-アルギニン塩酸塩、又は塩化ナトリウムは、PD-L1モノクローナル抗体製剤の安定剤とすることができることを示した。

40

【0230】

(3)緩衝成分の種類が製剤安定性に与えた影響

PD-L1モノクローナル抗体の含有量200 mg/mLにおいて、220 mMのL-プロリンが安定剤であり、0.02%ポリソルベート20が界面活性剤であり、pHが6.4であり、20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、L-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸、リン酸ナトリウム、クエン酸-水酸化ナトリウムの緩衝液をそれぞれ選択し、0日間、14日間、28日間加速した後にそれぞれSEC-HPLC、WCX-HPLC法によって目的タンパク質を検出し、異なる緩衝液成分が製剤安定性に与えた影響を考察し、製剤処方19A、22A、23A、24A、25Aに示

50

す通りである。検討結果により、酢酸ナトリウム-酢酸、L-ヒスチジン-酢酸、L-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸、リン酸ナトリウム、クエン酸-水酸化ナトリウムの緩衝液などは、いずれもPD-L1モノクローナル抗体製剤の緩衝成分とすることができることを示した。具体的には、各緩衝系の配合のSEC-HPLCによる検出結果に有意差はなく、WCX-HPLCの結果により、高温で28日間加速した後、リン酸ナトリウムとクエン酸-水酸化ナトリウム系の配合の主成分含有量はやや低く、他のいくつかの緩衝系の主成分含有量は近いことが示された。

【0231】

(4)PD-L1モノクローナル抗体の濃度が製剤安定性に与えた影響

製剤処方33A、34A及び19Aの検討結果により、濃度が20 mg/mL～220 mg/mLのPD-L1モノクローナル抗体を含有する製剤は、一定の緩衝液、安定剤、界面活性剤及び/又はpH条件下で製剤安定性の要件を満たすことを示した。

【0232】

0日目の粘度検出結果を表8に示した。結果から分かるように、比較的低い粘度を有するPD-L1モノクローナル抗体の濃度の低い処方33Aを除いて、他の製剤処方の粘度の差は、明らかではなく、全体として許容範囲内にあった。これは、比較的高い濃度(例えば、220 mg/mL)を有するPD-L1モノクローナル抗体を含む製剤が、薬剤形成に適した(例えば、注射に使用するのに適し、例えば、皮下注射に使用するのに適した)粘度特性を有することを意味する。本願に記載の組成物は、適切な粘度を有するため、簡便(例えば、皮下注射)で、迅速(例えば、注射回数を低減し、投与時間を大幅に短縮する)に投与することに役立ち、同時に患者の服薬コンプライアンス及びアクセス性を向上させ、患者の生活の質を向上させる。

【0233】

【表8】

表8 製剤組成に基づく粘度の検出結果の検討

処方	粘度(mPa.s)
19 A	18.200
20 A	18.270
21 A	18.470
22 A	17.080
23 A	17.250
24 A	16.390
25 A	20.480
26 A	22.980
27 A	17.440
28 A	17.280
29 A	19.690
33 A	1.239
34 A	22.640

【0234】

実施例3

処方の配合を実施例1及び2の結果に従って更に最適化し、処方のpH、緩衝系、安定剤及び界面活性剤をそれぞれ更にスクリーニングした。

【0235】

1、pHのスクリーニング

200±12 mg/mLのPD-L1モノクローナル抗体を含有する異なる処方のpH5.0～7.5の範囲で、40±2 の高温条件下での安定性を考察した。SEC-HPLC及びWCX-HPLCによってタンパク質の純度差を検出し、不溶性微粒子及びDLSによってタンパク質の粒

子及び均一性の差を検出した。具体的な処方組成及び検出結果を表9にまとめて示した。

【0236】

【表9】

表9：pH4.5～7.5の範囲で40±2°Cの高温で28日間加速した検出結果を考察したまとめ

PD-L1モノクローナル抗体の含有量	その他の組成	pH	SEC-HPLCモノマー(%)	WCX-HPLC主成分(%)	不溶性微粒子		DLS	
					10 μm	25 μm	Z.Av. Diameter (nm)	PDI
200±12 mg/mL	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、220 mMのL-プロリン、0.02%ポリソルベート20	4.5	未検出、溶液はコロイド状					
		5.0	97.3	83.7	43	8	16.41	3.28
		5.5	98.3	85.5	23	5	6.74	0.88
		6.4	98.4	83.3	18	3	10.29	0.37
	7.5	96.3	55.8	NA	NA	28.37	1.35	

「NA」は未検出を示す

【0237】

SEC-HPLCによる検出結果は、pH5.0及びpH7.5の条件でモノマーが明らかに低下したことが示され、WCX-HPLCによる検出結果は、pH7.5の条件で主成分が明らかに低下したことが示された。不溶性微粒子の検出結果は、pHが比較的低い条件で、不溶性微粒子が少なく、pHが高くなるにつれて、不溶性微粒子の数が更に減少した傾向があることが示された。PDI指標は溶液の均一性を反映し、この数値が小さいほど均一性が高くなり、結果により、pHが6.4である場合に溶液の均一性が最も好ましく、pHが上昇するにつれて、溶液のPDI値が先に低下した後を上昇する傾向があることが示された。

【0238】

上記結果に踏まえ、更にPD-L1モノクローナル抗体のpH6.1～6.7の範囲での安定性を考察した。200±12 mg/mLのPD-L1モノクローナル抗体を含有する異なる処方を40±2の高温条件下に置き、タンパク質の純度差をSEC-HPLC及びWCX-HPLCによって検出し、340 nmでのOD値を比較して濁度差を検出した。具体的な処方組成及び検出結果を表10にまとめて示した。

【0239】

【表10】

表10：pH6.1～6.7の範囲で40±2°Cの高温で28日間加速した検出結果を考察したまとめ

PD-L1モノクローナル抗体の含有量	その他の組成	pH	SEC-HPLCモノマー(%)	WCX-HPLC主成分(%)	OD _{340nm}
200±12 mg/mL	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、220 mMのL-プロリン、0.02%ポリソルベート20	6.1	98.5	87.0	0.6343
		6.3	98.5	86.3	0.5763
		6.5	98.3	85.3	0.4717
		6.7	98.5	84.0	0.4982

【0240】

pH6.1～6.7の範囲で、SEC-HPLC結果は、異なる処方間の差が明らかでないことが示され、WCX-HPLC結果は、pH値が上昇するにつれて、主成分の含有量がわずかに減少する傾向があることが示され、OD_{340 nm}で測定した濁度は、pHが上昇するにつれて先に低下した後には上昇する傾向があった。

【0241】

2、安定剤及び緩衝系の選択

酢酸ナトリウム-酢酸、L-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩及びクエン酸緩衝系を選択し、異なる安定剤に合わせ、更に安定剤の作用を考察した。評価される安定剤は、糖類のスクロース、トレハロース及びマルトース、アミノ酸類のL-プロリン、L-アルギニン塩酸塩及びメチオニン、アルコール類のマンニトール、ソルビトール及びグリセロールを含み、塩化ナトリウムを対照として同時比較した。

10

【0242】

SEC-HPLC及びWCX-HPLCによってタンパク質の純度差を検出し、不溶性微粒子及びDLSによって異なる配合における粒子及び均一性の差を検出した。具体的な処方組成及び検出結果を表11～13に示した。

【0243】

20

30

40

50

【表 1 1】

表11：酢酸ナトリウム-酢酸緩衝液で異なる安定剤を $40\pm 2^\circ\text{C}$ の高温で28日間加速した検出結果を考察したまとめ

PD-L1モノクローナル抗体の含有量	その他の組成	安定剤	SEC-HPLCモノマー (%)	WCX-HPLC主成分 (%)	不溶性微粒子		DLS		粘度 (cp $_{25^\circ\text{C}}$)
					10 μm	25 μm	Z.Av. Diameter (nm)	PDI	
200 \pm 12 mg/mL	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸 pH6.4 \pm 0.1 0.02%ポリソルベート20	220 mMのL-プロリン	98.5	83.7	18	3	10.74	0.14	17.70
		50 mg/mLのスクロース	98.4	85.0	40	8	12.14	0.29	20.64
		20 mg/mLスクロース	98.3	84.5	13	5	11.22	0.22	18.90
		150 mMのL-アルギニン塩酸塩	98.3	83.2	18	5	16.91	0.17	17.36
		50 mMのL-アルギニン塩酸塩	98.6	84.5	20	5	16.1	0.2	17.24
		50 mg/mLのマンニトール	98.4	85.2	15	5	13.27	0.22	21.04
		20 mg/mLのマンニトール	98.4	85.2	20	5	10.96	0.2	17.82
		40 mg/mLのソルビトール	98.4	84.9	30	5	10.88	0.28	19.49
		90 mg/mLのトレハロース	98.4	85.1	15	5	13.08	0.63	26.46
		80 mg/mLのマルトース	96.0	86.6	18	8	11.61	0.47	18.78
		20 mg/mLのグリセロール	98.3	85.3	23	10	11.03	0.1	18.18
		220 mMのL-プロリン +5 mMのL-メチオニン	98.6	83.3	18	3	10.58	0.25	15.87
		220 mMのL-プロリン +1 mMのEDTA二ナトリウム	98.5	83.3	18	3	11.74	0.18	16.54
		100 mMのL-アルギニン塩酸塩 +100 mMのL-プロリン	98.6	83.4	20	0	16.76	0.26	17.55
		100 mMの塩化ナトリウム	98.4	85.5	25	5	20.11	0.48	18.56

10

20

30

40

【0 2 4 4】

高温で28日間加速した後、外観を目視で観察したところ、マルトース組成を含む処方の色が黄変している以外、他の処方の外観に差は明らかでないことが示された。

【0 2 4 5】

SEC-HPLCによる検出結果は、マルトースを含有する処方において検出されたモノマーの含有量が比較的 low、他の処方の検出されたモノマーに差が明らかではなく、98.3%~98.6%であることが示され、WCX-HPLCによる検出結果は、マルトースを含有する処方において検出されたピーク型が変形した以外、他の配合の検出された主成分に差が明らかではなく、83.3%~85.5%であることが示された。不溶性微粒子の検出結果は、異

50

なる安定剤の間に差が明らかではないことが示された。DLS検出結果から分かるように、平均水和径(Z.Av.Diameter)の結果は、塩化ナトリウムを含有する処方の水和径が比較的大きく、他の処方において平均粒径が比較的小さいことが示され、分布係数(PDI)の結果は、トレハロース、マルトース及び塩化ナトリウムの値 > 0.3 を含有する以外、他の処方に差が明らかではなく、均一性が高いことが示された。粘度の検出結果により、50 mg/mLのスクロース、50 mg/mLのマニトール及び90 mg/mLのトレハロースを添加した処方は、粘度 > 20 cpであり、その他の処方は、いずれも < 20 cpであり、酸化防止剤としてのメチオニンを添加した処方、添加しない処方に比べて粘度がやや低下したことが示された。

【 0 2 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表12：L-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩緩衝液で異なる安定剤を40±2℃の高温で28日間加速した検出結果を考察したまとめ

PD-L1モノクローナル抗体含有量	その他の組成	安定剤	SEC-HPLCモノマー (%)	WCX-HPLC主成分 (%)	不溶性微粒子 (粒/mL)		DLS	
					10 μm	25 μm	Z.Av. Diameter (nm)	PDI
200±12 mg/mL	20 mMのL-ヒスチジン-L-ヒスチジン塩酸塩 pH6.4±0.1 0.02%ポリソルベート20	220 mMのL-プロリン	98.6	83.2	38	3	11.54	0.15
		50 mg/mLのスクロース	98.6	84.4	20	3	12.49	0.3
		20 mg/mLのスクロース	98.6	84.5	60	15	11.74	0.2
		150 mMのL-アルギニン塩酸塩	98.6	83.3	28	8	16.98	0.14
		50 mMのL-アルギニン塩酸塩	98.6	84.2	43	5	17.59	0.20
		50 mg/mLのマンニトール	98.6	84.5	65	20	13.44	0.14
		20 mg/mLのマンニトール	98.6	84.7	20	3	12.49	0.08
		40 mg/mLのソルビトール	98.7	84.6	10	3	11.7	0.21
		90 mg/mLのトレハロース	98.7	84.6	30	3	14.9	0.41
		80 mg/mLのマルトース	97.5	86.8	25	5	13.04	0.39
		20 mg/mLのグリセロール	98.7	84.9	30	8	12.18	0.01
		100 mMのL-アルギニン塩酸塩 +100 mMのL-プロリン	98.9	83.4	48	5	17.36	0.07
100 mMの塩化ナトリウム	98.7	84.6	30	10	21.25	0.07		

10

20

30

40

【0 2 4 7】

高温で28日間加速した後、外観を目視で観察したところ、マルトース組成を含む処方の色が黄変している以外、他の組の外観に差は明らかでないことが示された。

【0 2 4 8】

SEC-HPLCによる検出結果は、マルトースを含有する処方において検出されたモノマーの含有量が比較的 low、他の処方の検出モノマーに差が明らかではなく、98.6%~98.9%であることが示され、WCX-HPLCによる検出結果は、マルトースを含有する処方において検出されたピーク型が変形した以外、他の処方の検出された主成分に差が明らかではなく、83.2%~84.9%であることが示された。不溶性微粒子の検出結果は、異なる安定剤

50

の間に差が明らかではないことが示された。DLS検出におけるZ.Av.Diameterの結果は、塩化ナトリウムを含む処方水和径が比較的大きく、他の処方において平均粒径が小さいことが示され、PDI値の結果は、トレハロース及びマルトースを含む処方のPDI値 > 0.3である以外、他の処方に差が明らかではなく、均一性が高いことが示された。

【 0 2 4 9 】

【表 1 3】

表13：クエン酸緩衝液で異なる安定剤を $40 \pm 2^\circ\text{C}$ の高温で28日間加速した検出結果を考察したまとめ

PD-L1モノクローナル抗体含有量	その他の組成	安定剤	不溶性微粒子 (粒/mL)		DLS	
			10 μm	25 μm	Z.Av. Diameter(nm)	PDI
200 \pm 12 mg/mL	20 mMのクエン酸塩 pH6.4 \pm 0.1 0.02%ポリソルベート20	220 mMのL-プロリン	15	5	21.27	0.45
		50 mg/mLのスクロース	28	3	23.59	0.32
		150 mMのL-アルギニン塩酸塩	25	8	18.3	0.08
		50 mg/mLのマンニトール	20	10	25.78	0.18
		100 mMのL-アルギニン塩酸塩 +100 mMのL-プロリン	45	5	18.31	0.2

10

20

【 0 2 5 0 】

不溶性微粒子の検出結果は、異なる安定剤の間に差が明らかではないことが示された。DLSによる検出結果から、L-アルギニン塩酸塩を含む処方と他の緩衝系の差が大きいことを除いて、他の安定剤を用いた処方は、クエン酸緩衝系において、上記した他の2つの緩衝系と比べ、Z.Av.Diameter値によってその水和直径がいずれも大きいことを示し、タンパク質の構造的安定性に不利であり、異なる安定剤で検出されたPDI値は、各処方において大きさが異なり、L-アルギニン塩酸塩及びマンニトールを含む処方のPDI値が比較的小さく、均一性が高いことを示した。

30

【 0 2 5 1 】

3、界面活性剤のスクリーニング

異なる処方におけるPD-L1モノクローナル抗体の安定性、特にタンパク質の安定性に対する異なる界面活性剤の影響を考察した。タンパク質のSEC-HPLC及びWCX-HPLCの純度差を高温 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 加速実験によって検出し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、150 rpmで7日間振とうすることによって不溶性微粒子を検出し、DLSによって異なる処方における粒子及び均一性の差を検出した。具体的な処方組成及び検出結果を表14に示した。

【 0 2 5 2 】

40

50

【表 1 4】

表14：異なる界面活性剤の種類のスリーニング、考察、検出の結果のまとめ

PD-L1モノクローナル抗体の含有量	番号	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	220 mMのL-プロリン	界面活性剤	40±2°Cで28日間加速		25±2°C、150 rpmで7日間振とう			
					SEC-HPLCモノマー (%)	WCX-HPLC主成分 (%)	不溶性微粒子 (粒/mL)		DLS	
							10 μm	25 μm	Z.Av. Diameter(nm)	PDI
200±12 mg/mL	1	-	-	-	98.3	84.5	465	385	10.26	0.12
	2	+	-	-	98.1	85.0	980	775	9.83	0.31
	3	-	+	-	98.5	81.5	910	615	10.02	0.05
	4	+	+	-	98.6	83.7	625	300	10.02	0.36
	5	+	+	+0.02%ポリソルベート20	98.6	83.4	10	0	9.86	0.20
	6	+	+	+0.02%ポリソルベート80	98.5	83.2	0	0	10.24	0.18
	7	+	+	+0.02%ポロキサマー188	98.6	83.9	10	0	10.16	0.21

「-」は処方に添加しないことを示し、「+」は処方に添加したことを示す

【0 2 5 3】

40±2 で28日間加速したところ、SEC-HPLCによる検出結果は、異なる処方に差が明らかでないことが示され、WCX-HPLCによる検出結果は、220 mMのL-プロリンのみを含み、他の処方よりも主成分の減少が明らかであり、他の処方間の比較差が明らかでないことが示された。

【0 2 5 4】

25±2、150 rpmで7日間振とうしたところ、不溶性微粒子の検出結果は、界面活性剤を添加した処方においてその不溶性微粒子が低く、他の処方において比較的高いことが示された。DLSによる検出結果は、異なる界面活性剤であるポリソルベート20、ポリソルベート80、又はポロキサマー188を添加することにより、PDI値を改善することができ、異なる界面活性剤の処方の差が明らかではないことが示された。

【0 2 5 5】

実施例4

前の実施例の結果に従い、更に処方の賦形剤及びpHを最適化し、以下の製剤処方は表15に従って得られた：

【0 2 5 6】

10

20

30

40

50

【表 15】

表15 製剤処方の確認実験の異なる組成

処方	PD-L1モノクローナル抗体の含有量 (mg/mL)	緩衝系	賦形剤	界面活性剤	pH
20	200±5	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	150 mMのグリシン	0.02%ポリソルベート 20	6.1
21	200±5	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	150 mMのグリシン	0.02%ポリソルベート 20	6.3
22	200±5	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	150 mMのグリシン	0.02%ポリソルベート 20	6.5
23	200±5	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	150 mMのグリシン	0.02%ポリソルベート 20	6.7
24	200±5	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	220 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート 20	6.1
25	200±5	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	220 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート 20	6.3
26	200±5	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	220 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート 20	6.5
27	200±5	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	220 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート 20	6.7
28	200±5	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	150 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート 20	6.1
29	200±5	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	150 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート 20	6.3
30	200±5	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	150 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート 20	6.5
31	200±5	20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸	150 mMのL-プロリン	0.02%ポリソルベート 20	6.7

10

20

30

【0257】

表15の製剤処方について、表16に従ってスクリーニング検出を行った。

【0258】

【表16】

表16 製剤処方の確認検出項目

検出項目	考察時間(日)(温度: 40±2℃)		
	0	14	28
SEC-HPLC	√	√	√
WCX-HPLC	√	√	√
浸透圧	√	--	--

40

【0259】

1) SEC-HPLCによるメインピーク含有量の検出

処方20～31に対応するSEC-HPLCによるメインピーク含有量及びポリマー含有量の検出結果をそれぞれ図9及び図10に示した。

【0260】

処方20～23、処方24～27、処方28～31をそれぞれ比較した結果、安定性に対するp

50

H6.1～6.7の影響に差が明らかでなくことが分かった。

【0261】

処方20～23、処方28～31のポリマー含有量をそれぞれ比較した結果、L-プロリンの含有は、安定性の更なる向上につながることを見出した。

【0262】

処方24～27及び処方28～31をそれぞれ比較した結果、安定性に対する220 mMのL-プロリン及び150 mMのL-プロリンの影響に有意差がないことを見出した。

【0263】

2)WCX-HPLCによる酸性成分含有量の検出

高温(40±2)加速実験を経て、処方20～31のWCX-HPLCによる酸性成分含有量の検出結果を図11に示した。

【0264】

処方20～23、処方24～27、及び処方28～31の酸性成分をそれぞれ比較したところ、pH値が高くなるにつれて、pH6.1～6.7の酸性成分の含有量が増加する傾向が認められたが、いずれも許容範囲にあった。

【0265】

処方20～23、処方28～31の酸性成分をそれぞれ比較した結果、L-プロリンの含有は、安定性の更なる向上につながることを見出した。

【0266】

処方24～27及び28～31の酸性成分をそれぞれ比較したところ、安定性に対する220 mMのL-プロリン及び150 mMのL-プロリンの影響に差が明らかでないことを見出した。

【0267】

3)浸透圧の検出

浸透圧の検出結果を表17に示した。

【0268】

【表17】

表17 浸透圧の検出結果

処方	賦形剤	浸透圧(mOsmol/kg)
20	150 mMのグリシン	306
24	220 mMのL-プロリン	373
28	150 mMのL-プロリン	296

【0269】

INS(infusion nurses society)の基準に従い、輸液浸透圧が600 mOsmol/kg未満であるといずれも安全範囲に属するため、処方20、24、28の浸透圧は安全範囲に属する。

【0270】

実施例5

タンパク質含有量、pH範囲、緩衝液スクリーニング、及び安定剤スクリーニングの一連の実験により、酢酸ナトリウム-酢酸を緩衝系とし、L-プロリンを安定剤とし、ポリソルベート20を界面活性剤とする最適な組み合わせを選択し、DoE実験設計により更にタンパク質の安定性に対する酢酸ナトリウム-酢酸の濃度、L-プロリンの濃度、ポリソルベート20の濃度、PD-L1モノクローナル抗体のタンパク質含有量及びpHの影響を考察し、JMP15.0ソフトウェアの古典的な2レベルスクリーニング設計を採用し、この5つの要因を考察し、2つのレベルと1つの中心点の1回の繰り返し、合計18個の組み合わせであり、実験設計は以下の表18に示す通りである。

【0271】

【表 18】

表18 製剤処方のDOE実験の異なる組成

処方	PD-L1モノクローナル抗体 の含有量 (mg/mL)	酢酸ナトリウム の濃度 (mM)	L-プロリンの濃度 (mM)	ポリソルベート20の 濃度 (%)	pH
1A	50	35	50	0	5.9
2A	50	35	390	0	6.9
3A	220	5	390	0.04	5.9
4A	135	20	220	0.02	6.4
5A	220	5	390	0	6.9
6A	50	35	50	0.04	6.9
7A	220	35	390	0.04	6.9
8A	220	35	390	0	5.9
9A	220	35	50	0.04	5.9
10A	50	5	50	0.04	5.9
11A	50	5	50	0	6.9
12A	50	35	390	0.04	5.9
13A	50	5	390	0	5.9
14A	220	35	50	0	6.9
15A	220	5	50	0	5.9
16A	50	5	390	0.04	6.9
17A	135	20	220	0.02	6.4
18A	220	5	50	0.04	6.9

10

20

【0272】

以上の処方を高温(40±2)で14日間、28日間加速した後、SEC-HPLCによってモノマー含有量を検出し、WCX-HPLCによって主成分含有量を検出し、結果を表19にまとめた。

【0273】

30

40

50

【表 19】

表19：製剤組成のDOE実験設計の異なる処方検出結果のまとめ

番号	SEC-HPLCモノマー(%)			WCX-HPLC主成分(%)		
	0日	14日	28日	0日	14日	28日
1A	99.6	99.5	99.1	92.4	89.6	86.5
2A	99.4	99.0	98.8	92.1	84.3	77.3
3A	99.5	98.9	98.6	92.0	88.9	85.1
4A	99.6	99.0	98.7	92.2	87.8	83.4
5A	99.4	98.5	98.1	91.8	83.1	75.7
6A	99.3	98.6	98.6	92.2	86.0	80.8
7A	99.3	98.5	98.0	91.9	84.2	77.8
8A	99.5	98.8	98.5	92.2	88.4	85.0
9A	99.5	98.8	98.3	92.3	89.5	85.9
10A	99.6	99.3	99.1	92.5	89.7	87.2
11A	99.6	99.1	98.7	92.6	85.9	80.2
12A	99.3	99.3	99.2	93.6	89.2	85.8
13A	99.6	99.4	99.3	92.7	89.1	85.9
14A	99.3	98.6	97.8	92.8	86.5	81.5
15A	99.5	98.7	98.3	92.2	89.1	86.1
16A	99.5	99.1	98.9	92.6	82.5	74.2
17A	99.6	99.0	98.8	93.4	88.1	83.1
18A	99.3	98.3	97.7	91.8	85.9	81.1

10

20

30

【0274】

結果により、緩衝系としての酢酸ナトリウムの濃度(5~35 mM)、安定剤としてのL-プロリンの濃度(50~390 mM)、ポリソルベート20の濃度(0~0.04%)は、タンパク質検出用のSEC-HPLCモノマー及びWCX-HPLC主成分に明らかな影響がなく、この範囲内で変動が小さいことが示された。タンパク質含有量及びpHは、タンパク質検出用のSEC-HPLCモノマー及びWCX-HPLC主成分に影響を与え、この範囲内で大きく変化し、28日間の高温で、タンパク質の濃度は50~220 mg/mLであり、SEC-HPLCモノマーの純度は95%以上であり、pHは5.9~6.9の間であり、WCX-HPLC主成分は74%以上であり、いずれも許容範囲内であり、その変化が許容可能であると判断された。

40

【0275】

実施例6

好ましい処方について加速安定性研究を行う：試料に採用される処方組成は、タンパク質含有量 200 ± 20 mg/mLのPD-L1モノクローナル抗体、20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、220 mMのL-プロリン、0.02%ポリソルベート20であり、pHが 6.4 ± 0.1 であり、バイアル瓶に分注し、 25 ± 2 の条件で9ヶ月間放置し、それぞれ0、3、6、9か月目の末にサンプリングした。安定性の重点考察項目に従って検出し、試料モノマー純度(SEC-HPLC)、電荷分布主成分純度(WCX-HPLC)、還元及び非還元キャピラリー電気泳動(CE-SDS)、タンパク質含有量などを考察し、結果を表20に示した。

【0276】

50

【表 2 0】

表20：加速(25±2°C、9ヶ月)安定性の研究データ

検出指標	考察条件：25°C±2°C(月)			
	0	3	6	9
SEC-HPLCモノマー(%)	99.6	99.2	99.1	98.8
WCX-HPLC主成分(%)	92.5	86.5	83.8	78.0
CE-SDS還元純度(%)	98.0	96.0	94.9	93.8
CE-SDS非還元純度(%)	98.5	96.5	94.4	92.1
タンパク質含有量(mg/mL)	184.1	187.1	186.8	187.2

10

【0 2 7 7】

その結果、25±2 の条件で9ヶ月間放置し、0日目と比べ、試料の各指標がいずれも許容範囲内であることが示された。本発明の製剤処方は、室温9ヶ月でも安定性を保持していることが示された。

【0 2 7 8】

実施例7

好ましい処方について長期安定性研究を行う：試料に採用される処方組成は、タンパク質含有量200±20 mg/mLのPD-L1モノクローナル抗体、20 mMの酢酸ナトリウム-酢酸、220 mMのL-プロリン、0.02%ポリソルベート20であり、pHが6.4±0.1であり、バイアル瓶に分注し、5±3 の条件で18ヶ月間放置し、それぞれ0、6、12、18か月の末にサンプリングした。安定性の重点考察項目に従って検出し、試料モノマー純度(SEC-HPLC)、電荷分布主成分純度(WCX-HPLC)、還元及び非還元キャピラリーゲル電気泳動(CE-SDS)、タンパク質含有量などを考察し、結果を表21に示した。

20

【0 2 7 9】

【表 2 1】

表21：長期(5±3°C、18ヶ月)安定性の研究データ

検出指標	考察条件：5±3°C(月)			
	0	6	12	18
SEC-HPLCモノマー(%)	99.6	99.4	99.4	99.2
WCX-HPLC主成分(%)	92.0	90.2	89.2	89.7
CE-SDS還元純度(%)	97.9	97.8	97.3	96.1
CE-SDS非還元純度(%)	98.6	98.2	97.8	99.9
タンパク質含有量(mg/mL)	190.7	191.6	190.2	191.5

30

【0 2 8 0】

その結果、5±3 の条件で18ヶ月間放置し、0日目と比べ、試料検出の関連指標がいずれも許容範囲内であることが示された。本願の製剤処方は、5±3 で18ヶ月間にわたって安定性を保持していることが示された。

【0 2 8 1】

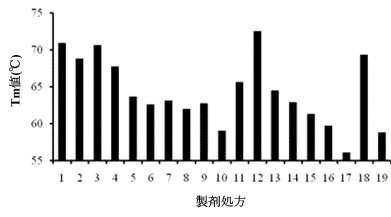
上記の詳細な説明は、説明及び例示のために提供され、添付される特許請求の範囲を限定するものではない。現在、本願に挙げられた実施形態に対する様々な変更は、当業者にとって明らかであり、添付される特許請求の範囲及びその均等物の範囲内に留まる。

40

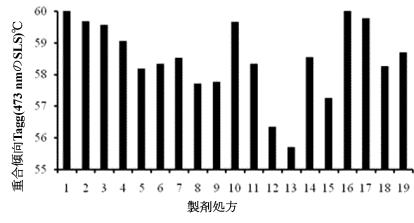
50

【 図 面 】

【 図 1 】

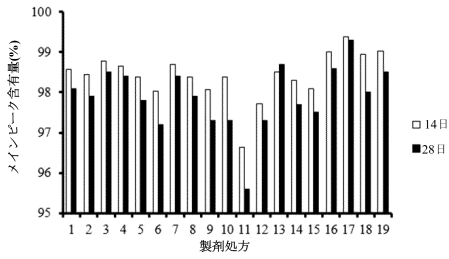


【 図 2 】

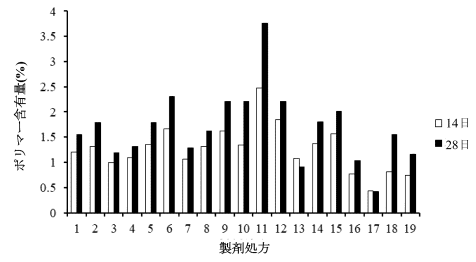


10

【 図 3 】

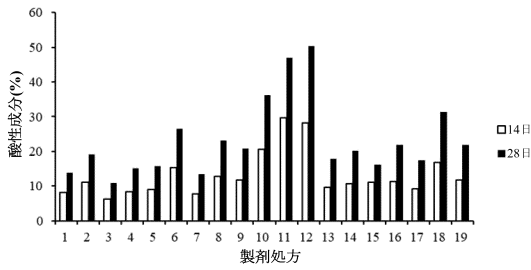


【 図 4 】

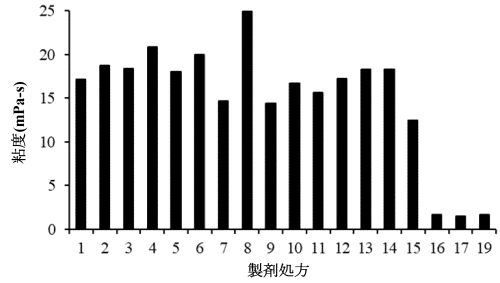


20

【 図 5 】



【 図 6 】

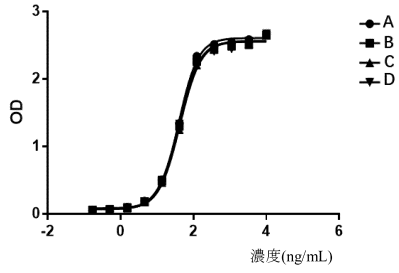


30

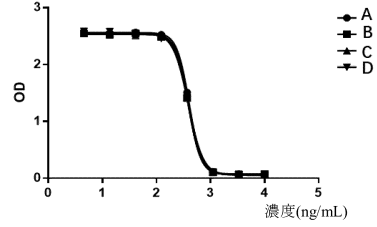
40

50

【 図 7 】

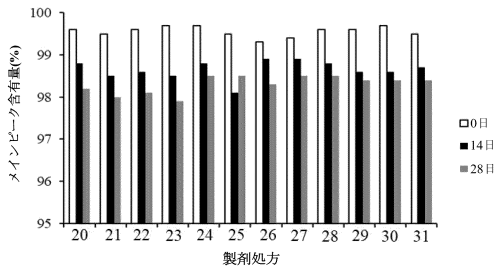


【 図 8 】

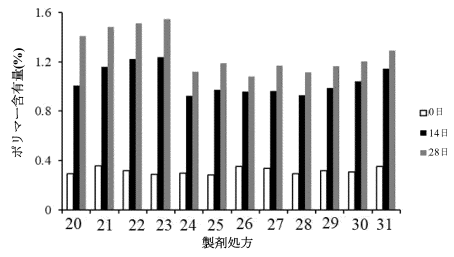


10

【 図 9 】

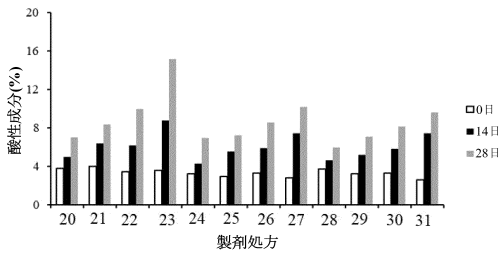


【 図 10 】



20

【 図 11 】



30

【 配列表 】

2024535041000001.xml

40

50

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/119187

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07K 16/28(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 35/00(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)		
C07K; A61K; 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)		
CNABS, CNTXT, VEN, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, 万方数据库, WANFANG DATA, Pubmed, STN, EBI, NCBI: SEQ ID NOs: 1-48, PD-L1, PDL1, 抗体, 单域抗体, 单结构域抗体, 单重链抗体, VHH, single domain antibody, CDR, 辅料, 制剂, 高浓度, 稳定, 缓冲液, 乙酸-乙酸钠, 聚山梨酯, 吐温, 脯氨酸, 甘露醇, 蔗糖, 甘氨酸, 精氨酸盐酸, 盐酸精氨酸, 山梨醇, 甘油, formulaiton, 高浓度, high concentration, buffer, stabilizer, surfactant, proline, glycine, mannitol, sorbitol, sucrose, arginine, glycerol, polysorbate, acetate, 康宁杰瑞生物制药有限公司		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017020802 A1 (SUZHOU ALPHAMAB CO., LTD. et al.) 09 February 2017 (2017-02-09) claims 1-6 and 13-24, and description, page 13, paragraph 1, and page 14, paragraph 2	1-22, 37-38, 57-69
Y	WO 2017020802 A1 (SUZHOU ALPHAMAB CO., LTD. et al.) 09 February 2017 (2017-02-09) claims 1-6 and 13-24, and description, page 13, paragraph 1, and page 14, paragraph 2	1-69
Y	WO 2021083271 A1 (SHANGHAI JUNSHI BIOSCIENCES CO., LTD. et al.) 06 May 2021 (2021-05-06) description, paragraphs 10-59 and 79	1-69
Y	WO 2021143767 A1 (INNOVENT BIOLOGICS INC.) 22 July 2021 (2021-07-22) claims 1-6	1-69
Y	CN 109966487 A (SHANGHAI HENLIUS BIOLOGICAL PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 05 July 2019 (2019-07-05) claims 1-10	1-69
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>	
“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		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
08 November 2022	25 November 2022	
Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer	
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China		
Facsimile No. (86-10)62019451	Telephone No.	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/119187

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2021168100 A1 (AMGEN INC.) 26 August 2021 (2021-08-26) description, embodiments 1-8	1-69
A	CN 111228479 A (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICA CO., LTD.) 05 June 2020 (2020-06-05) entire document	1-69
A	US 2019060241 A1 (MEDIMMUNE, LLC.) 28 February 2019 (2019-02-28) entire document	1-69
A	CN 112390888 A (AMGEN INC.) 23 February 2021 (2021-02-23) entire document	1-69
A	WO 2018211517 A1 (BHAMI'S RESEARCH LABORATORY, PVT. LTD.) 22 November 2018 (2018-11-22) entire document	1-69
A	HUNG, J. J. et al. "Improving Viscosity and Stability of a Highly Concentrated Monoclonal Antibody Solution with Concentrated Proline" <i>Pharmaceutical Research</i> , Vol. 35, 30 April 2018 (2018-04-30), article 133, pages 1-14	1-69
A	STRICKLEY, R. G. et al. "A Review of Formulations of Commercially Available Antibodies" <i>Journal of Pharmaceutical Sciences</i> , Vol. 110, 28 March 2021 (2021-03-28), pages 2590-2608	1-69

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/119187

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:

in the form of an Annex C/ST.25 text file.

on paper or in the form of an image file.

b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

[1] The actually submitted sequence table is an XML file of the standard ST.26.

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/119187

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017020802	A1	09 February 2017	JP	2018529375	A	11 October 2018
				CA	2994339	A1	09 February 2017
				PH	12018500233	A1	13 August 2018
				KR	20180033582	A	03 April 2018
				US	2018291103	A1	11 October 2018
				CN	106397592	A	15 February 2017
				US	2018327494	A1	15 November 2018
				AU	2016302951	A1	22 February 2018
				BR	112018002130	A2	11 September 2018
				EP	3330290	A1	06 June 2018
				NZ	739499	A	25 October 2019
				RU	2018107427	A3	28 August 2019
				JP	2018531039	A	25 October 2018
				CN	107849130	A	27 March 2018
				HK	1251591	A1	01 February 2019
				WO	2017020801	A1	09 February 2017
				HK	1252955	A1	06 June 2019
				MX	2018001387	A	15 August 2018
				CN	107636013	A	26 January 2018
				CN	111116747	A	08 May 2020
EP	3348571	A1	18 July 2018				
WO	2021083271	A1	06 May 2021	CN	114616249	A	10 June 2022
WO	2021143767	A1	22 July 2021	TW	202130367	A	16 August 2021
CN	109966487	A	05 July 2019	None			
WO	2021168100	A1	26 August 2021	UY	39089	A	31 August 2021
				BR	112022016456	A2	04 October 2022
				AR	121368	A1	01 June 2022
				TW	202144004	A	01 December 2021
				AU	2021221998	A1	15 September 2022
				IL	295511	A	01 October 2022
CN	111228479	A	05 June 2020	CA	3121288	A1	04 June 2020
				KR	20210096640	A	05 August 2021
				AU	2019388808	A1	17 June 2021
				JP	2022513693	A	09 February 2022
				WO	2020108497	A1	04 June 2020
				EP	3888678	A1	06 October 2021
US	2019060241	A1	28 February 2019	EP	3443346	A1	20 February 2019
				JP	2019511531	A	25 April 2019
				US	2022087939	A1	24 March 2022
				WO	2017180594	A1	19 October 2017
CN	112390888	A	23 February 2021	CN	104619340	A	13 May 2015
				EA	201792336	A2	29 June 2018
				ME	03797	B	20 April 2021
				WO	2013166448	A1	07 November 2013
				RS	60794	B1	30 October 2020
				EP	3656399	A1	27 May 2020
				EP	2844285	A1	11 March 2015
				HK	1207592	A1	05 February 2016
				SI	2844285	T1	30 November 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/119187

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				ES	2810907	T3	09 March 2021
				HU	E050276	T2	30 November 2020
				HR	P20201268	T1	19 February 2021
				US	2014030270	A1	30 January 2014
				DK	2844285	T3	10 August 2020
				PL	2844285	T3	28 December 2020
				TN	2013000467	A1	30 March 2015
				LT	2844285	T	12 October 2020
				PT	2844285	T	25 August 2020
WO	2018211517	A1	22 November 2018	US	2020254094	A1	13 August 2020
				CA	3063324	A1	22 November 2018
				US	2018333493	A1	22 November 2018
				SG	11202003754Y	A	28 May 2020
				EP	3624846	A1	25 March 2020

10

20

30

40

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/119187

A. 主题的分类		
C07K 16/28(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		10
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07K; A61K; A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNABS, CNTXT, VEN, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, 万方数据库, Pubmed, STN, EBI, NCBI; SEQ ID NOs: 1-48, PD-L1, PDL1, 抗体, 单域抗体, 单结构域抗体, 单重链抗体, VHH, single domain antibody, CDR, 辅料, 制剂, 高浓度, 稳定, 缓冲液, 乙酸-乙酸钠, 聚山梨酯, 吐温, 脯氨酸, 甘露醇, 蔗糖, 甘氨酸, 精氨酸盐酸, 盐酸精氨酸, 山梨醇, 甘油, formulaiton, 高浓度, high concentration, buffer, stabilizer, surfactant, proline, glycine, mannitol, sorbitol, sucrose, arginine, glycerol, polysorbate, acetate, 康宁杰瑞生物制药有限公司		
C. 相关文件		20
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2017020802 A1 (苏州康宁杰瑞生物科技有限公司等) 2017年2月9日 (2017-02-09) 权利要求1-6、13-24, 说明书第13页第1段, 第14页第2段	1-22, 37-38, 57-69
Y	WO 2017020802 A1 (苏州康宁杰瑞生物科技有限公司等) 2017年2月9日 (2017-02-09) 权利要求1-6、13-24, 说明书第13页第1段, 第14页第2段	1-69
Y	WO 2021083271 A1 (上海君实生物医药科技股份有限公司等) 2021年5月6日 (2021-05-06) 说明书第10-59、79段	1-69
Y	WO 2021143767 A1 (信达生物制药苏州有限公司) 2021年7月22日 (2021-07-22) 权利要求1-6	1-69
Y	CN 109966487 A (上海复宏汉霖生物制药有限公司等) 2019年7月5日 (2019-07-05) 权利要求1-10	1-69
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。		<input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期	2022年11月8日	国际检索报告邮寄日期 2022年11月25日
ISA/CN的名称和邮寄地址	中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	授权官员 武雪梅 电话号码 86-(10)-53961961

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/119187

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO 2021168100 A1 (AMGEN INC.) 2021年8月26日 (2021 - 08 - 26) 说明书实施例1-8	1-69
A	CN 111228479 A (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2020年6月5日 (2020 - 06 - 05) 全文	1-69
A	US 2019060241 A1 (MEDIMMUNE, LLC.) 2019年2月28日 (2019 - 02 - 28) 全文	1-69
A	CN 112390888 A (安姆根有限公司) 2021年2月23日 (2021 - 02 - 23) 全文	1-69
A	WO 2018211517 A1 (BHAMIS RES LABORATORY, PVT. LTD.) 2018年11月22日 (2018 - 11 - 22) 全文	1-69
A	HUNG, J. J. 等. "Improving Viscosity and Stability of a Highly Concentrated Monoclonal Antibody Solution with Concentrated Proline" PHARM. RES., 第35卷, 2018年4月30日 (2018 - 04 - 30), 第133篇, 第1-14页	1-69
A	STRICKLEY, R. G. 等. "A review of formulations of commercially available anti-bodies" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 第110卷, 2021年3月28日 (2021 - 03 - 28), 第2590-2608页	1-69

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/119187

第I栏	核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)
	<p>1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> 作为国际申请的一部分提交的:</p> <p style="padding-left: 20px;"><input checked="" type="checkbox"/> 附件C/ST. 25文本文件形式</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> 纸件或图形文件形式</p> <p>b. <input type="checkbox"/> 根据细则13之三. 1(a)仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:</p> <p>c. <input type="checkbox"/> 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> 附件C/ST. 25文本文件形式(细则13之三. 1(a))</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> 纸件或图形文件形式(细则13之三. 1(b)和行政规程第713段)</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 另外,在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下,提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围(如适用)的所需声明。</p> <p>3. 补充意见:</p> <p style="padding-left: 20px;">[1] 实际提交的序列表是ST. 26标准的XML文件。</p>

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/119187

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2017020802	A1	2017年2月9日	JP	2018529375	A	2018年10月11日
				CA	2994339	A1	2017年2月9日
				PH	12018500233	A1	2018年8月13日
				KR	20180033582	A	2018年4月3日
				US	2018291103	A1	2018年10月11日
				CN	106397592	A	2017年2月15日
				US	2018327494	A1	2018年11月15日
				AU	2016302951	A1	2018年2月22日
				BR	112018002130	A2	2018年9月11日
				EP	3330290	A1	2018年6月6日
				NZ	739499	A	2019年10月25日
				RU	2018107427	A3	2019年8月28日
				JP	2018531039	A	2018年10月25日
				CN	107849130	A	2018年3月27日
				HK	1251591	A1	2019年2月1日
				WO	2017020801	A1	2017年2月9日
				HK	1252955	A1	2019年6月6日
MX	2018001387	A	2018年8月15日				
CN	107636013	A	2018年1月26日				
CN	111116747	A	2020年5月8日				
EP	3348571	A1	2018年7月18日				
WO	2021083271	A1	2021年5月6日	CN	114616249	A	2022年6月10日
WO	2021143767	A1	2021年7月22日	TW	202130367	A	2021年8月16日
CN	109966487	A	2019年7月5日	无			
WO	2021168100	A1	2021年8月26日	UY	39089	A	2021年8月31日
				BR	112022016456	A2	2022年10月4日
				AR	121368	A1	2022年6月1日
				TW	202144004	A	2021年12月1日
				AU	2021221998	A1	2022年9月15日
				IL	295511	A	2022年10月1日
CN	111228479	A	2020年6月5日	CA	3121288	A1	2020年6月4日
				KR	20210096640	A	2021年8月5日
				AU	2019388808	A1	2021年6月17日
				JP	2022513693	A	2022年2月9日
				WO	2020108497	A1	2020年6月4日
				EP	3888678	A1	2021年10月6日
US	2019060241	A1	2019年2月28日	EP	3443346	A1	2019年2月20日
				JP	2019511531	A	2019年4月25日
				US	2022087939	A1	2022年3月24日
				WO	2017180594	A1	2017年10月19日
CN	112390888	A	2021年2月23日	CN	104619340	A	2015年5月13日
				EA	201792336	A2	2018年6月29日
				ME	03797	B	2021年4月20日
				WO	2013166448	A1	2013年11月7日
				RS	60794	B1	2020年10月30日
				EP	3656399	A1	2020年5月27日
				EP	2844285	A1	2015年3月11日
				HK	1207592	A1	2016年2月5日
				SI	2844285	T1	2020年11月30日

10

20

30

40

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/119187

检索报告引用的专利文件				同族专利			公布日 (年/月/日)
							公布日 (年/月/日)
				ES	2810907	T3	2021年3月9日
				HU	E050276	T2	2020年11月30日
				HR	P20201268	T1	2021年2月19日
				US	2014030270	A1	2014年1月30日
				DK	2844285	T3	2020年8月10日
				PL	2844285	T3	2020年12月28日
				TN	2013000467	A1	2015年3月30日
				LT	2844285	T	2020年10月12日
				PT	2844285	T	2020年8月25日
WO	2018211517	A1	2018年11月22日	US	2020254094	A1	2020年8月13日
				CA	3063324	A1	2018年11月22日
				US	2018333493	A1	2018年11月22日
				SG	11202003754Y	A	2020年5月28日
				EP	3624846	A1	2020年3月25日

10

20

30

40

50

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 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	

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,N
E,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,J
M,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,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士法人平木国際特許事務所

- (72)発明者 シュウ, ティン
中華人民共和国 2 1 5 0 0 0 チャンスー, ソシュウ, エスアイピー, ファンチョウ ロード ナ
ンバー 1 7 5
- (72)発明者 グオ, カンピン
中華人民共和国 2 1 5 0 0 0 チャンスー, ソシュウ, エスアイピー, ファンチョウ ロード ナ
ンバー 1 7 5
- (72)発明者 ユン, リホン
中華人民共和国 2 1 5 0 0 0 チャンスー, ソシュウ, エスアイピー, ファンチョウ ロード ナ
ンバー 1 7 5
- (72)発明者 ウー, ユアンリ
中華人民共和国 2 1 5 0 0 0 チャンスー, ソシュウ, エスアイピー, ファンチョウ ロード ナ
ンバー 1 7 5
- (72)発明者 ファン, ヤン
中華人民共和国 2 1 5 0 0 0 チャンスー, ソシュウ, エスアイピー, ファンチョウ ロード ナ
ンバー 1 7 5
- (72)発明者 フー, ホンキン
中華人民共和国 2 1 5 0 0 0 チャンスー, ソシュウ, エスアイピー, ファンチョウ ロード ナ
ンバー 1 7 5

F ターム (参考) 4C076 AA12 BB11 CC27 CC31 CC32 CC34 CC35 DD09 DD26Z DD38
DD41Z DD51 DD51Z DD67 EE23 FF11 FF61
4C085 AA14 BB12 BB31 EE01 GG01
4H045 BA10 DA76 EA20 FA74