

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7635148号
(P7635148)

(45)発行日 令和7年2月25日(2025.2.25)

(24)登録日 令和7年2月14日(2025.2.14)

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 M 1/02 (2006.01)

C 1 2 M 1/02 A

C 1 2 N 1/00 (2006.01)

C 1 2 N 1/00 B

請求項の数 15 (全37頁)

(21)出願番号	特願2021-562320(P2021-562320)	(73)特許権者	391003864
(86)(22)出願日	令和2年4月22日(2020.4.22)		ロンザ リミテッド
(65)公表番号	特表2022-529491(P2022-529491 A)		L O N Z A L I M I T E D
(43)公表日	令和4年6月22日(2022.6.22)		スイス国、3 9 3 0 フィスプ、ロンザ
(86)国際出願番号	PCT/US2020/029189	(74)代理人	シュトラーセ(番地なし)
(87)国際公開番号	WO2020/219479		100118902
(87)国際公開日	令和2年10月29日(2020.10.29)	(74)代理人	弁理士 山本 修
審査請求日	令和5年4月3日(2023.4.3)		100106208
(31)優先権主張番号	62/836,922	(74)代理人	弁理士 宮前 徹
(32)優先日	平成31年4月22日(2019.4.22)		100196508
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	弁理士 松尾 淳一
(31)優先権主張番号	16/854,183		100186613
(32)優先日	令和2年4月21日(2020.4.21)	(74)代理人	弁理士 渡邊 誠
	最終頁に続く		100211236
			弁理士 道下 浩治
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 連続ブレードインペラ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

容量を連続的に増減する複数の容器部分を有する直径可変型バイオリアクタ内で使用可能なインペラであって、

第1及び第2の軸端部との間のインペラブレード軸に沿って延伸する縁部を有し、対向するインペラブレード面、インペラブレード前縁部、及びインペラブレード後縁部を有する、インペラブレードであって、

前記前縁部及び後縁部は各々、前記インペラブレードの前記第1及び第2の軸端部との間に渦巻き又は螺旋を画成する、インペラブレードを具備し、

前記インペラブレードは、軸方向に延伸するインペラシャフトに沿って共に連結された少なくとも2つのインペラブレードの1つである、

インペラ。

【請求項2】

前記渦巻き又は螺旋は、前記第1及び第2の軸端部との間の長さの半分に略同一のピッチを有する、請求項1に記載のインペラ。

【請求項3】

前記渦巻き又は螺旋は、前記第1及び第2の軸端部との間の長さの半分よりも大きいピッチを有する、請求項1に記載のインペラ。

【請求項4】

前記渦巻き又は螺旋は、前記第1及び第2の軸端部との間の長さの半分よりも小さいピ

ッチを有する、請求項 1 に記載のインペラ。

【請求項 5】

バイオリアクタ内で使用可能なインペラであって、

第 1 及び第 2 の軸端部との間のインペラブレード軸に沿って延伸する縁部を有し、対向するインペラブレード面、インペラブレード前縁部、及びインペラブレード後縁部を有する、インペラブレードであって、

前記前縁部及び後縁部は各々、前記インペラブレードの前記第 1 及び第 2 の軸端部との間に渦巻き又は螺旋を画成する、インペラブレードを具備し、

前記インペラブレードは、軸方向に延伸するインペラシャフトに沿って共に連結された少なくとも 2 つのインペラブレードの 1 つである、

インペラ。

【請求項 6】

前記渦巻き又は螺旋は、前記第 1 及び第 2 の軸端部との間の長さの半分に略同一のピッチを有する、請求項 5 に記載のインペラ。

【請求項 7】

前記渦巻き又は螺旋は、前記第 1 及び第 2 の軸端部との間の長さの半分よりも大きいピッチを有する、請求項 5 に記載のインペラ。

【請求項 8】

前記渦巻き又は螺旋は、前記第 1 及び第 2 の軸端部との間の長さの半分よりも小さいピッチを有する、請求項 5 に記載のインペラ。

【請求項 9】

直径可変型バイオリアクタ装置であって、

容量を連続的に増減する複数の容器部分を有する直径可変型バイオリアクタと、

インペラシャフトとインペラブレードとを有するインペラであって、前記インペラブレードは、前記シャフトの第 1 及び第 2 の軸端部との間の前記インペラシャフトに沿って延伸する縁部を有し、対向するインペラブレード面、インペラブレード前縁部、及びインペラブレード後縁部を有する、インペラと、

を具備し、

前記前縁部及び後縁部は各々、前記インペラブレードの前記第 1 及び第 2 の軸端部との間に渦巻き又は螺旋を画成し、

前記インペラブレードは、前記インペラシャフトに沿って共に連結された少なくとも 2 つのインペラブレードの 1 つである、

直径可変型バイオリアクタ装置。

【請求項 10】

前記渦巻き又は螺旋は、前記第 1 及び第 2 の軸端部との間の長さの半分に略同一のピッチを有する、請求項 9 に記載の直径可変型バイオリアクタ装置。

【請求項 11】

前記渦巻き又は螺旋は、前記第 1 及び第 2 の軸端部との間の長さの半分よりも大きいピッチを有する、請求項 9 に記載の直径可変型バイオリアクタ装置。

【請求項 12】

前記渦巻き又は螺旋は、前記第 1 及び第 2 の軸端部との間の長さの半分よりも小さいピッチを有する、請求項 9 に記載の直径可変型バイオリアクタ装置。

【請求項 13】

微生物培養物を処理する方法であって、

前記微生物培養物を含有する流体を、容量を連続的に増減する複数の容器部分を有する直径可変型バイオリアクタと、インペラシャフトと、前記シャフトの第 1 及び第 2 の軸端部との間の前記インペラシャフトに沿って延伸する縁部を有し、対向するインペラブレード面、インペラブレード前縁部、及びインペラブレード後縁部を含むインペラブレードとを有する、インペラであって、前記前縁部及び後縁部は各々、前記インペラブレードの前記第 1 及び第 2 の軸端部との間に渦巻き又は螺旋を画成する、インペラと、を具備する、

直径可変型バイオリアクタ装置内に配置すること、及び

前記インペラを、前記微生物培養物を含有する前記流体内で回転すること、を含み、
前記インペラブレードは、前記インペラシャフトに沿って共に連結された少なくとも２つのインペラブレードの１つである、

方法。

【請求項１４】

前記インペラは、５４～７５rpmの速度で回転される、請求項１３に記載の方法。

【請求項１５】

前記直径可変型リアクタは、２０，０００Ｌの流体容量を有する、請求項１３に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０１９年４月２２日出願の、米国仮特許出願第６２／８３６，９２２号に対する優先権とその利点を主張し、その記載内容を、完全な形で本明細書に引用することで組み込む。

【０００２】

本発明は、バイオリアクタで使用するための新規のインペラに関する。本発明に係るインペラは、直径可変型バイオリアクタを含む、任意の種類又は容量のバイオリアクタ内で

20

の使用に好適である。

【背景技術】

【０００３】

Mietznerらによる米国特許出願公開第２０１７／０３６９８２８Ａ１号は、生物材料の作製用の特定の直径可変型バイオリアクタ容器の構成を開示する。バイオリアクタ容器は、異なる直径を備えた複数の容器部分を具備可能で、特定の装置においては、攪拌器組立体が、異なるバイオリアクタ容器部分の内部容量内に延伸し、攪拌器シャフトに配置された複数の攪拌器を、それぞれの容器部分の内部容量内に設置する。Mietznerらの米国特許出願公開第２０１７／０３６９８２８号の全開示は、非必須の資料として、本明細書に引用することで組み込む。

30

【０００４】

米国特許第９，７８３，７７１号、米国特許第９，６７０，４４６号、及びKhan氏による米国特許出願公開第２０１７／０２６７９６２号に開示のバイオリアクタ、バイオリアクタのトレイン、及び方法はまた、本発明の新規のインペラが使用可能な好適な容器である。これらの特許及び出願は、完全な形で本明細書に引用することで組み込む。

【０００５】

本発明のインペラはまた、米国特許出願公開第２０１７／０３６９８２８号、国際公開第WO2017/223269号、米国特許出願公開第２０１７／０３４９８７４号、及び国際公開第WO2017/207822号に開示される等の使い捨て式バイオリアクタで使用され得る。

40

【０００６】

微生物培養物の従来型のバイオリアクタ処理では、容器底部と気液界面との間、及び他のインペラ間にオフセット距離を有するシャフトに設置された複数のインペラが典型的に使用される。シード容器（例：N-1、N-2）は、細胞密度と生産規模に対する容量を、容量的に増大するために使用される。従来型のインペラを使用した最大規模（例：N）でのバイオリアクタ処理は、シード容器を使うことなく、増殖サイクル中の安定した培地の容量追加を妨げるような制約を受ける。ボラス添加は、インペラレベルで発泡が過剰にならないように、攪拌器を越える高さを達成するために使用される。直径可変型バイオリアクタ（VDB）技術はまた、安定した容量追加を可能にし、従来型のインペラが受ける制約を回避するために、目的に合うよう設計されたインペラを要する。この設計には、

50

動的に変化するリアクタ容量に攪拌を与えて、従来設計の攪拌器から増殖遅延をなくす間の最低限の発泡条件と同様に、最適な連続混合条件（例：混合時間及びせん断）、安定・適切な装置容量当たりの出力条件を考慮することが必要である。またこれにより、バイオリアクタ容量を変化させることで、低、中、及び高レベルのタイター製造ライン用の処理に適応性を持たせて、既存の下流規模で処理を最適化することができる。

【 0 0 0 7 】

いくつかの実施例において、生産規模のバイオリアクタ処理は、バイオリアクタを使用することで達成され、液体高さは、容器直径（アスペクト比 $> 1 : 1$ 、液体高さ対容器直径）よりも大きく、シャフトに配列された複数のブレードインペラは、培養物を混合するために使用される。他の実施例では、米国特許第 9, 7 8 3, 7 7 1 号、米国特許第 9, 6 7 0, 4 4 6 号、及び K h a n 氏による米国特許出願公開第 2 0 1 7 / 0 2 6 7 9 6 2 号に開示のアスペクト比を使用する。これらのバイオリアクタは、製造容量に達するまで、容量が増加する中間シードリアクタ内の接種材から、培養物の容量を増加するような大きさに設計される。典型的に、バイオリアクタは、皿形の頭部及び底部と、必要に応じて、支持構造物内にタンク又は使い捨て可能なバッグのいずれかを備えた垂直容器からなる。典型的に、インペラは、効率的な増殖を促進するため、溶液と気体を培養物に混合する構成で取り付けられた（例：溶接、止めねじ）別個の攪拌器を備えて、シャフトで連結された（例：機械式、磁気式）モータからなる。

【 0 0 0 8 】

公知のプロセス、生成物、及び装置には、特定の制約や不具合がある。各々の従来型のリアクタ／インペラシステムは、1つのリアクタから別のリアクタへの移送を伴い、従前のリアクタの終端とは異なる状態に培養物を導入する。リアクタ／攪拌器システムの設計は、狭い容量バンドで最適に機能する。これにより、典型的に、細胞の増殖が、指数関数的増殖に再度到達する前に、ある期間失速する「誘導期」効果が生じる。この典型的な処理は、大規模になると、複数のリアクタを必要とし、その結果、設備の設置面積が増大し、さらに準備作業が増加する。これにより、公共料金（水、蒸気、廃棄物）の増大、定置洗浄（C I P）システムの増加、定置滅菌（S I P）工程の増加、及び汚染リスクの増大が生じる。容量拡張性を備えた従来型のリアクタ／インペラシステムの融通性には限界がある。直径可変型バイオリアクタに適用される従来型攪拌器の設計が、混合領域を分離するように示された（図 2 A ~ 図 2 C を参照）。

【発明の概要】

【 0 0 0 9 】

本発明に係るインペラは、容量を連続的に増減する複数の容器部分を有する直径可変型バイオリアクタでの使用に特に好適である。インペラは、第 1 及び第 2 の軸端部との間のインペラブレード軸に沿って延伸し、対向するインペラブレード面、インペラブレード前縁部、及びインペラブレード後縁部を有する、インペラブレードを具備する。前縁部及び後縁部の各々は、インペラブレードの軸端部との間に渦巻き又は螺旋を画成する。特定の装置において、インペラブレードは、記載のインペラブレード軸に沿って軸方向に延伸するインペラシャフトに沿って共に連結された少なくとも 2 つのインペラブレードの 1 つであり、渦巻き又は螺旋は、第 1 及び第 2 の軸端部との間の長さの半分に略同一のピッチを有する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 0 】

【図 1】図 1 A ~ 図 1 D は、2 0, 0 0 0 L のバイオリアクタ容器の概略断面図を示し、図 1 A は、従来型のバイオリアクタを示し、図 1 B 及び図 1 C は、従来型のインペラを備えた直径可変型バイオリアクタ（V D B）を示し、図 1 D は、連続攪拌器又はインペラを備えた V D B を示す。

【図 2】図 2 A ~ 図 2 D は、2 0, 0 0 0 L のバイオリアクタ容器に対する類似の P / V 値で流体速度ベクトルの概略図であり、図 2 A は、従来型のバイオリアクタのベクトルを示し、図 2 B 及び図 2 C は、従来型のインペラを備えた直径可変型バイオリアクタ（V D

B) のベクトルを示し、図 2 D は、連続攪拌器又はインペラを備えた V D B のベクトルを示す。

【図 3】図 3 は、混合時間の計算流体力学 (C F D) シミュレーション用の、従来型のバイオリアクタと V D B に付加されたトレーサの初期位置を示す。

【図 4 A】図 4 A は、本発明の特定の構成用の C F D シミュレーションから計算された配合時間の比較を提供するが、該解析は、以降の更新で固定・調整された幾何学的問題を有することとなった。

【図 4 B】図 4 B は、図 4 で提供されるものとほぼ同一であるが、更新された最適様式を含む、比較を提供する。

【図 5】図 5 は、V D B モデリング更新であるが、再度、該解析は、以降の更新で固定・調整された幾何学的問題を有することとなった。

10

【図 6】図 6 は、20 k l の従来型のバイオリアクタと、V 6、V 7、及び V 8 により指定された 3 つの V D B バイオリアクタ様式との比較を提供する。

【図 7】図 7 は、記載された V 6、V 7、及び V 8 により指定された V D B バイオリアクタ様式用の流体速度ベクトルと流体経路の比較を提供する。

【図 8】図 8 は、従来型の 20,000 k l のバイオリアクタに対する、V D B 様式の配合時間のグラフによる予備比較を提供する。

【図 9】図 9 は、フロー数計算の例を提供する。

【図 10】図 10 は、20 k l の従来型のバイオリアクタと、V 1、V 2、V 3、V 4、及び V 5 により指定された 5 つの V D B バイオリアクタ様式との比較を提供する。

20

【図 11】図 11 は、20 k l の従来型のバイオリアクタと、記載された V 1、V 2、V 3、V 4、及び V 5 により指定された 20 k l の V D B バイオリアクタ様式用の流体経路の比較を提供する。

【図 12】図 12 は、20 k l の従来型のバイオリアクタと、記載された V 1、V 2、V 3、V 4、及び V 5 により指定された 20 k l の V D B バイオリアクタ様式用の流体速度ベクトル図である。

【図 13】図 13 は、図 5 記載内容に類似するが、それよりも新しい別の予備 V D B モデリング更新である。

【図 14 A】図 14 A 及び図 14 B は、V 9、V 16、V 17、及び V 18 により指定された V D B バイオリアクタ様式に対する、同一の出力体容量比での混合エネルギーの軸方向分布の概略図を提供する。

30

【図 14 B】同上。

【図 15】図 15 は、V 9、V 16、V 17、V 18、V 19、及び V 20 により指定された V D B バイオリアクタ様式に対する、同一の圧力体容量比での流体速度ベクトルの概略図である。

【図 16】図 16 は、記載された V 9、V 16、V 17、V 18、V 19、及び V 20 により指定された V D B バイオリアクタ設計用の流体経路の比較を提供する。

【図 17】図 17 は、V 20 により指定された V D B バイオリアクタ様式用の配合時間の空間分析シミュレーションを示す。

【図 18 A】図 18 A 及び図 18 B は、V 19 により指定された V D B バイオリアクタ様式用の配合時間の空間分析シミュレーションを示す。

40

【図 18 B】同上。

【図 19】図 19 は、V 18 により指定された V D B バイオリアクタ様式用の配合時間の空間分析シミュレーションを示す。

【図 20 A】図 20 A 及び図 20 B は、V 17 により指定された V D B バイオリアクタ様式用の配合時間の空間分析シミュレーションを示す。

【図 20 B】同上。

【図 21 A】図 21 A 及び図 21 B は、V 16 により指定された V D B バイオリアクタ様式用の配合時間の空間分析シミュレーションを示す。

【図 21 B】同上。

50

【図 2 2】図 2 2 は、可能性のある V D B プロトタイプ構成を示す。

【図 2 3】図 2 3 は、図 1 A 記載に類似する幾何学表示、図 2 A 記載に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体速度ベクトル表示、及び図 7、1 1、及び 1 6 記載に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体経路表示を含む、従来型の 2 0 , 0 0 0 L のバイオリアクタの図を示す。

【図 2 4】図 2 4 は、図 1 0 に含まれる V D B の V 1 様式の幾何学表示、図 1 2 に含まれる V 1 図に類似の流体速度ベクトル図、及び図 1 1 に提示される V 1 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体経路図を提供する。

【図 2 5】図 2 5 は、図 1 0 に含まれるが、異なる r p m 設定を備えた V D B の V 2 設計の幾何学表示、図 1 2 に含まれる V 2 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体速度ベクトル図、及び図 1 1 に提示される V 2 の 7 5 r p m 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体経路図を提供する。

10

【図 2 6】図 2 6 は、図 1 0 に含まれるインペラ設計を備えた V D B の V 3 の幾何学表示、図 1 2 に含まれる V 3 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体速度ベクトル図、及び図 1 1 に提示される V 3 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体経路図を提供する。

【図 2 7】図 2 7 は、図 1 0 に含まれるインペラ設計を備えた V D B の V 4 の幾何学表示、図 1 2 に含まれる V 4 の 4 6 r p m 図に類似する流体速度ベクトル図、及び図 1 1 に提示される V 4 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体経路図を提供する。

【図 2 8】図 2 8 は、図 1 0 に含まれるインペラ設計を備えた V D B の V 5 の幾何学表示、図 1 2 に含まれる V 5 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体速度ベクトル図、及び図 1 1 に提示される V 5 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体経路図を提供する。

20

【図 2 9】図 2 9 は、図 6 に含まれるインペラ設計を備えた V D B の V 6 の幾何学表示、図 7 に含まれる V 6 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体速度ベクトル図、及び図 7 に提示される V 6 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体経路図を提供する。

【図 3 0】図 3 0 は、図 6 に含まれるインペラ設計を備えた V D B の V 7 の幾何学表示、図 7 に含まれる V 7 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体速度ベクトル図、及び図 7 に提示される V 7 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体経路図を提供する。

30

【図 3 1】図 3 1 は、図 6 に含まれるインペラ設計を備えた V D B の V 8 の幾何学表示、図 7 に含まれる V 8 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体速度ベクトル図、及び図 7 に提示される V 8 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体経路図を提供する。

【図 3 2】図 3 2 は、図 1 4 A 及び図 1 4 B に含まれるが、異なる r p m 設定を備えた V D B の V 9 設計の幾何学表示、図 1 5 に含まれる V 9 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体速度ベクトル図、及び図 1 6 に提示される V 9 の r p m 図に類似するが、異なる r p m 設定を備えた流体経路図を提供する。

【図 3 3】図 3 3 は、さらなる V D B バイオリアクタ様式、指定された V D B 様式の V 1 0 の幾何学表示、V D B 様式の V 1 0 用の流体速度ベクトル図、及び V D B 様式の V 1 0 用の流体経路図を提供する。

40

【図 3 4】図 3 4 は、さらなる V D B バイオリアクタ様式、指定された V D B 様式の V 1 1 の幾何学表示、V D B 様式の V 1 1 用の流体速度ベクトル図、及び V D B 様式の V 1 1 用の流体経路図を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 1】

本発明の主な概念は、技術特性を含む本発明の目的及び作用と同様に、特定されるであろう。連続攪拌する円錐形の底部付きタンクを使用して、1 : 1 より大きいアスペクト比（液体高さ対液面での容器直径）を維持可能で、より大規模に増強する間、酸素移動用に

50

十分な液頭を有する最小の接種量を支持する。培養物の容量は、その後、連続攪拌設計の概念により、対数増殖を支持するために、培地の添加によって嵩増しされる。

【 0 0 1 2 】

初期の V D B 様式は、従来型の様式の複数のインペラ（すなわち、従来型のバイオリアクタで使用される同種類のインペラ）を使用するものの、大きさ、数、及び全体的な配置を変更することからなる。これらの様式を C F D シミュレーションしたところ、許容できないほど多数のインペラ（5つ以上）が、分離された流体の混合領域を回避し、全体として適切な流体混合を達成するために要し得ることが指摘された。4つのインペラを使用して、インペラの種類と大きさを最適化すると、20, 000 L の充填 V D B に対する配合時間が、20, 000 L の従来型のバイオリアクタの約 60 秒と比較して、約 200 ~ 400 秒となった。V D B 様式は、高さの関数として、リアクタのほとんど全ての垂直長さを作用範囲とし、より安定した攪拌を提供する新規の連続攪拌器を大部分使用するように移行された。パフルの大きさと同様に、インペラピッチとブレード数の多数の様式変更により、20, 000 L の充填 V D B に対する配合時間が、20, 000 L の従来型のバイオリアクタの約 60 秒と比較して、約 68 ~ 100 秒となった。

10

【 0 0 1 3 】

図 1 は、(A) 20, 000 L の従来型のバイオリアクタ、(B 及び C) 複数の従来型のインペラを備えた 20, 000 L の V D B、及び (D) 連続攪拌器を備えた 20, 000 L の V D B の概略を示す。

【 0 0 1 4 】

図 1 B の V D B 用のインペラは、当業の最良の慣行にしたがって大きさと配置が決められる。図 1 C のインペラは、図 1 B と比較して、同一の P / V 値で混合時間を減少するように最適化された。

20

【 0 0 1 5 】

図 2 A ~ 図 2 D は、類似の平均出力 / 容量で作動されるバイオリアクタの各々に対し、鉛直断面に対する計算動的 (C F D) シミュレーションからの流体速度ベクトルを示す。図 2 A ~ 図 2 C は、V D B 内の 4 つの従来型のインペラが、従来型のバイオリアクタにみられる単一で、接続された流体流ではなく、分離された混合領域が生じることを示す。図 2 D は、これらの分離された混合領域が、連続攪拌器様式で大幅に減少されることを示す。

【 0 0 1 6 】

流体の混合時間の C F D シミュレーションを行った。混合時間は、追加されたトレーサー流体に対する最終の平均値の + / - 5 % 以内である、バイオリアクタ内の全ての点に対する必要な時間として、定量的に定義される。これらのシミュレーションに対し、トレーサー流体は、図 3 に示す通り、各バイオリアクタの最上部に単一ボラスとして添加され、その後、そのボラスの混合は、均一性が達成されるまで、時間関数として追跡された。

30

【 0 0 1 7 】

これらのシミュレーションの結果は、図 4 A 及び図 4 B に示され、図 4 B は、現在の最適様式 V 20 を含む。4つの従来型のインペラ（様式 V 1）を備えた V D B に対する配合時間（従前の定義通り）は、（当業の最良の慣行を使用する大きさのインペラを使用する）420 秒から（流体混合を最大化するために最適化されたインペラ、様式 V 2 に対する）264 秒の範囲である。これらの結果は、4つを超えるインペラが、従来型のバイオリアクタに対し許容できる混合を達成することを要する可能性があることを示唆する。連続攪拌器を備えた V D B（様式 V 20）に対する配合時間は、約 100 秒の配合時間を示し、従来型のインペラを備えた同一の V D B バイオリアクタに対する混合の大幅な改善を示す。

40

【 0 0 1 8 】

図 1 4 A ~ 図 1 6 により提供された特定の図は、現在最適と見られる様式を示す。例として、図 1 4 A 及び図 1 4 B を参照すれば、図示のインペラ構成の各々は、上記で言及のあった M i e t z n e r らの ' 8 2 8 A 1 公報により開示されるもの等の複数の容器部分の V D B での使用に好適である。図 1 4 A に示す通り、インペラ 100 は、容量を連続的に

50

増減する複数の容器部分 104、106、及び 108 を有する直径可変型バイオリアクタ 102 内で使用可能である。図示のインペラ 100 は、第 1 及び第 2 の軸端部 114、116 との間のインペラブレード軸 112 に沿って延伸し、対向するインペラブレード面 118、120、インペラブレード前縁部 122、及びインペラブレード後縁部 124 を有する、インペラブレード 110 を具備する。図示の通り、前縁部及び後縁部 122、124 は各々、インペラブレード 110 の第 1 及び第 2 の軸端部 114、116 との間に渦巻き又は螺旋を画成する。

【0019】

図 14A 及び図 14B に示す各装置において、インペラブレード 110 は、記載されたインペラブレード軸 112 に沿って、軸方向に延伸するインペラシャフト 118 に沿って共に連結された少なくとも 2 つのインペラブレード 110、126 の 1 つである。渦巻き又は螺旋は、第 1 及び第 2 の軸端部 114、116 との間の長さの半分に略同一のピッチを有し、図 14A に示す通り、記載されたピッチは、記載長さの半分である。図 14A 及び図 14B に示す V9、V16、V17、及び V18 の様式間の差異は、主に、シャフト 118 の結合された直径とブレード 110 及び 126 の幅にあり、V9 の結合された直径と幅は、第 1 及び第 2 の軸端部 114、116 との間の 0.35 m で、V16 の結合された直径と幅は、第 1 の軸端部 114 での 0.75 m から第 2 の軸端部 116 での 0.35 m までテーパ状で、V17 の結合された直径と幅は、第 1 の軸端部 114 での 0.45 m から第 2 の軸端部 116 での 0.35 m までテーパ状で、V18 の結合された直径と幅は、第 1 の軸端部 114 での 0.50 m から第 2 の軸端部 116 での 0.35 m までテーパ状である。

【0020】

最新式と比べて異なる（すなわち、新規）と見られた本発明で検討される特徴は、連続インペラを単独で、又は典型的な円柱形バイオリアクタ内部又は直径可変型バイオリアクタ内の別のインペラ（二軸設計）と併せて使用することを含む。

【0021】

想定される生成物、プロセス、又は用途に関して、最大の利点は、契約製造用のバイオリアクタシステムであろう。総製造量や最小化された施設の設置面積用の容易な構成は、この用途（低、中、及び高レベルのタイタープロセス用の適応性）に対する主な属性である。既存のバイオリアクタをこの攪拌器技術で構成するのが容易になるため、シード段階のトレイン装置（N - 1 及びそれ以上の数もあり得る）が不要になる。

【0022】

本開示から明らかに、規模が縮小された様式は、任意の所望の混合、物質移動、及び定置洗浄の属性用に作成・使用可能であり得る。規模が縮小された様式は、シード段階のトレインに代わって、生産バイオリアクタ（従来型又は VDB）を供給するために使用され得る。

【0023】

以下の実施例は、上記記載の Mietzner らの '828A1 公報に記載され、本明細書に引用することで組み込むが、これらの実施例は、完全性を目的とするのと同様に、本明細書に明示的に含まれる。

【実施例】

【0024】

本発明の直径可変型バイオリアクタの容量、直径及び細胞増殖特性との間の関係は、多くの因子を考慮する必要がある。以下の式は、本発明のバイオリアクタ設計の際に、有用な指針を提供する。

【数 1】

10

20

30

40

50

$$\text{Sphere : } V = \frac{\pi}{3} y^2 (1.5 D - y)$$

$$\text{Cylinder : } V = \frac{L D^2}{8} (\theta - \sin(\theta)) \quad T = 2\sqrt{y(D-y)} = D \sin\left(\frac{\theta}{2}\right)$$

$$\text{Cone : } V = \frac{\pi h}{12} (D_{bot}^2 + D_{bot} D_{top} + D_{top}^2) \quad z = \frac{1}{2h} (D_{top} - D_{bot})$$

10

【 0 0 2 5 】

例えば、最大 2 0 , 0 0 0 L の容量を備え動作する本発明のバイオリアクタを設計する際に、直径可変型バイオリアクタは、以下の寸法を有するであろう。

【 0 0 2 6 】

総容量：2 0 , 0 0 0 L

【 0 0 2 7 】

円錐部容量：1 5 , 0 0 0 L

【 0 0 2 8 】

最上部の直径：7 フィート

20

【 0 0 2 9 】

底部の直径：3 フィート

【 0 0 3 0 】

全体の高さ：3 0 . 2 フィート

【 0 0 3 1 】

円筒部容量：5 , 0 0 0 L

【 0 0 3 2 】

円錐高さ：2 5 . 6 フィート

【 0 0 3 3 】

円筒部高さ：4 . 6 フィート

30

【 0 0 3 4 】

別の実施例として、高さが 2 0 フィートに制限される、製造施設等内のある空間に適合する、本発明のバイオリアクタを設計する際に、上記の式は、以下の寸法を有するであろう。

【 0 0 3 5 】

総容量：1 6 , 4 5 8 L

【 0 0 3 6 】

円錐部容量：9 , 3 4 1 L

【 0 0 3 7 】

最上部の直径：8 フィート

40

【 0 0 3 8 】

底部の直径：2 フィート

【 0 0 3 9 】

全体の高さ：2 0 フィート

【 0 0 4 0 】

円筒部容量：7 , 1 1 7 L

【 0 0 4 1 】

円錐高さ：1 5 フィート

【 0 0 4 2 】

円筒部高さ：5 フィート

50

【 0 0 4 3 】

上記の実施例は、4つのインペラを有し得る。

【 0 0 4 4 】

別の実施例として、本発明の設計により、直径可変型バイオリアクタを、20,000Lを超過して作製可能であり、これは当業界には新規の技術である。特に、直径可変型バイオリアクタは、以下の寸法で作製され得る：

【 0 0 4 5 】

総容量：25,000L

【 0 0 4 6 】

円錐部容量：15,000L

10

【 0 0 4 7 】

最上部の直径：7.9フィート

【 0 0 4 8 】

底部の直径：2.5フィート

【 0 0 4 9 】

全体の高さ：30フィート

【 0 0 5 0 】

円筒部容量：10,000L

【 0 0 5 1 】

円錐高さ：22.8フィート

20

【 0 0 5 2 】

円筒部高さ：7.2フィート

【 0 0 5 3 】

上記で特段の記載がなければ、上記の説明は、以下のようにさらに理解され得る。本明細書記載の装置、設備及び方法は、原核細胞系及び／又は真核細胞系を含む、任意の所望の細胞系の培養に、及び培養による使用に好適である。さらに、実施形態において、該装置、設備及び方法は、懸濁細胞又は足場依存性（接着）細胞を培養するために好適で、ポリペプチド生成物、核酸生成物（例えば、DNA又はRNA）、又は細胞療法及び／又はウイルス療法で使用する等の細胞及び／又はウイルス等の医薬品及びバイオ医薬品の製造用に構成される生産工程に好適である。

30

【 0 0 5 4 】

実施形態において、細胞は、組み換え治療用生成物又は診断用生成物等の生成物を発現又は作成する。以下により詳細に記載の通り、細胞により作成される生成物の実施例は、抗体分子（例：モノクローナル抗体、二重特異性抗体）、抗体模倣物（抗原に特異的に結合するが、DARPin s、アフィボディ、アドネクチン、又はIgNAR s等の抗体に構造上関連しないポリペプチド分子）、融合タンパク質（例：Fc融合タンパク質、キメラサイトカイン）、他の組み換えタンパク質（例：糖化タンパク質、酵素、ホルモン）、ウイルス治療剤（例：抗癌性腫瘍溶解性ウイルス、遺伝子治療及びウイルス免疫療法用のウイルスベクター）、細胞治療剤（例：多能性幹細胞、間葉系幹細胞及び成体幹細胞）、ワクチン又は脂質封入粒子（例：エキソソーム、ウイルス様粒子）、RNA（siRNA等）又はDNA（プラスミドDNA等）、抗生物質又はアミノ酸を含むが、これらに限定されない。実施形態において、該装置、設備及び方法は、バイオ後続品を生成するために使用可能である。

40

【 0 0 5 5 】

記載の通り、実施形態において、装置、設備及び方法により、真核細胞、例えば、哺乳動物細胞、又は例えば、酵母細胞又は糸状菌細胞等の下等真核細胞、又はグラム陽性細胞又はグラム陰性細胞等の原核細胞、及び／又は真核細胞により大規模な方法で合成される、タンパク質、ペプチド、抗生物質、アミノ酸、核酸（DNA又はRNA等）等の真核細胞又は原核細胞の生成物の生成が可能である。本明細書に特段の記載がなければ、該装置、設備、及び方法は、実験規模、パイロット生産規模、及びフル生産規模の能力を含むが

50

、これらに限定されない、任意の所望の容量又は生産能力を含むことができる。

【 0 0 5 6 】

さらに、本明細書に特段の記載がなければ、該装置、設備、及び方法は、攪拌タンク、エアリフト、ファイバ、マイクロファイバー、中空ファイバ、セラミックマトリックス、流動床、固定床、及び／又は噴流層のバイオリアクタを含むが、これらに限定されない、任意の好適なリアクタを含むことができる。変明細書で使用する「リアクタ」は、発酵槽又は発酵装置、又は他の任意の反応容器を含み得、用語「リアクタ」は、「発酵槽」と置き換え可能に使用される。例えば、いくつかの態様において、典型的なバイオリアクタ装置は、栄養素及び／又は炭素源の供給、適切な気体（例：酸素）の注入、発酵又は細胞培養培地の流入と流出、気相と液相の分離、温度の維持、酸素濃度及び二酸化炭素濃度の維持、pHレベルの維持、攪拌（例：かき混ぜ）、及び／又は洗浄／殺菌の、1つ以上、又はすべてを実行できる。発酵装置等の典型的なリアクタ装置は、装置内に複数のリアクタを含め得、例えば、装置は、1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、又は100、又はそれ以上の個数のバイオリアクタを各装置に有し得、及び／又は設備は、単一又は複数のリアクタを有する複数の装置を該設備内に含め得る。様々な実施形態において、バイオリアクタは、バッチ式、半流加式、流加式、かん流式、及び／又は連続式の発酵プロセス用に好適であり得る。任意の好適なリアクタ直径を使用可能である。実施形態において、バイオリアクタは、約100mL～約50,000Lの容量を有し得る。非限定的な実施例は、100mL、250mL、500mL、750mL、1L、2L、3L、4L、5L、6L、7L、8L、9L、10L、15L、20L、25L、30L、40L、50L、60L、70L、80L、90L、100L、150L、200L、250L、300L、350L、400L、450L、500L、550L、600L、650L、700L、750L、800L、850L、900L、950L、1000L、1500L、2000L、2500L、3000L、3500L、4000L、4500L、5000L、6000L、7000L、8000L、9000L、10,000L、15,000L、20,000L、及び／又は50,000Lの容量を含む。さらに、好適なリアクタは、多用途、単一用途、使い捨て可能、又は使い捨て不可であり得、ステンレス鋼（例：316L又は他の任意の好適なステンレス鋼）及びインコネル等の金属合金、プラスチック、及び／又はガラスを含む任意の好適な材料で形成可能である。

【 0 0 5 7 】

実施形態において、本明細書に特段の記載がなければ、本明細書記載の装置、設備、及び方法はまた、このような生成物の分離、精製、及び単離用の操作及び／又は機器等の、それ以外では言及されない任意の好適な装置の操作及び／又は機器を含めることができる。従来型の現地組み立て設備、モジュール式組立で可動・仮設式の設備、又は他の任意の好適な構造、設備、及び／又は配置等の任意の好適な設備及び環境を、使用可能である。例えば、いくつかの実施形態において、モジュール式組立のクリーンルームを使用可能である。さらに、特段の記載がなければ、本明細書記載の装置、システム、及び方法は、単一の場所又は設備内に収容及び／又は実行、又はその代わりとして、別個の又は複数の場所及び／又は設備内に収容及び／又は実行可能である。

【 0 0 5 8 】

非限定的な実施例により、制限なく、米国特許出願公開第2012/0077429号と第2009/0305626号、及び米国特許第9,388,373号、第8,771,635号、第8,298,054号、第7,629,167号、及び第5,656,491号は、その記載内容を、完全な形で本明細書に引用することで組み込み、好適であり得る典型的な設備、機器及び／又はシステムを記載する。

【 0 0 5 9 】

実施形態において、細胞は、哺乳動物細胞等の真核細胞である。哺乳動物細胞は、例えば、ヒト又はげっ歯動物又はウシ属の細胞系又は細胞株であり得る。このような細胞、細胞系又は細胞株の例は、例えば、マウス骨髄腫（NSO）細胞系、チャイニーズハムスタ

10

20

30

40

50

ー卵巣（CHO）細胞系、HT1080、H9、HepG2、MCF7、MDBKジャーカット細胞、NIH3T3、PC12、BHK（ペビーハムスター腎臓細胞）、VERO、SP2/0、YB2/0、Y0、C127、L細胞、COS1やCOS7等のCOS、QC1-3、HEK-293、VERO、PER.C6、HeLa、EB1、EB2、EB3、腫瘍崩壊細胞又はハイブリドーマ細胞系である。好ましくは、哺乳動物細胞は、CHO細胞系である。1つの実施形態において、細胞は、CHO細胞である。1つの実施形態において、細胞は、CHO-K1細胞、CHO-K1SV細胞、DG44 CHO細胞、DUXB11 CHO細胞、CHOS、CHO GSノックアウト細胞、CHO FUT8 GSノックアウト細胞、CHOZN、又はCHO由来細胞である。CHO GSノックアウト細胞（例：GSKO細胞）は、例えば、CHO-K1 SV GSノックアウト細胞である。CHO FUT8ノックアウト細胞は、例えば、Potelligent（登録商標）CHOK1 SV（Lonza Biologics、Inc.社）である。真核細胞はまた、EBx（登録商標）細胞、EB14、EB24、EB26、EB66、又はEBv13等の鳥類細胞、細胞系又は細胞株であり得る。

10

【0060】

1つの実施形態において、真核細胞は、幹細胞である。幹細胞は、例えば、胚性幹細胞（ESC）、成体幹細胞、人工多能性幹細胞（iPSC）、組織特異的幹細胞（例：造血幹細胞）及び間葉系幹細胞（MSC）を含む、多能性幹細胞であってよい。

【0061】

1つの実施形態において、細胞は、本明細書記載の細胞のいずれかが分化した形態である。1つの実施形態において、細胞は、培養下の任意の初代細胞由来の細胞である。

20

【0062】

実施形態において、細胞は、ヒト肝細胞、動物肝細胞、又は非実質細胞等の肝細胞である。例えば、細胞は、付着可能な代謝に適合したヒト肝細胞、付着可能な誘導に適合したヒト肝細胞、付着可能なQualyst Transporter（商標）に適合したヒト肝細胞、懸濁に適合したヒト肝細胞（10人のドナーと20人のドナーにプールされた肝細胞を含む）、ヒト肝クッパー細胞、ヒト肝星細胞、イヌ肝細胞（単一のプールされたビーグル犬肝細胞を含む）、マウス肝細胞（CD-1肝細胞及びC57BI/6肝細胞を含む）、ラット肝細胞（Sprague-Dawley肝細胞、Wistar Han肝細胞、及びWistar肝細胞を含む）、サル肝細胞（Cynomolgus又はRhesusサル肝細胞を含む）、ネコ肝細胞（Domestic Shorthair肝細胞を含む）、及びウサギ肝細胞（New Zealand White肝細胞を含む）であり得る。典型的な肝細胞は、6 Davis Drive Research Triangle Park, North Carolina, 米国27709に所在の、Triangle Research Labs, LLCから市販されている。

30

【0063】

1つの実施形態において、真核細胞は、例えば、酵母細胞（例：Pichia属（例：Pichia pastoris、Pichia methanolica、Pichia kluyveri、及びPichia angusta）、Komagataella属（例：Komagataella pastoris、Komagataella pseudopastoris又はKomagataella phaffii）、Saccharomyces属（例：Saccharomyces cerevisiae、セルビシエ、Saccharomyces kluyveri、Saccharomyces uvarum）、Kluyveromyces属（例：Kluyveromyces lactis、Kluyveromyces marxianus）、Candida属（例：Candida utilis、Candida cacaoi、Candida boi dinii）、Geotrichum属（例：Geotrichum fermentans）、Hansenula polymorpha、Yarrowia lipolytica、又はSchizosaccharomyces pombe等の下等真核細胞である。Pichia pastoris種であることが望ましい。Pichia past

40

50

oris株の例は、X33、GS115、KM71、KM71H、及びCBS7435である。

【0064】

1つの実施形態において、真核細胞は、真菌細胞(例: *Aspergillus* (*A. niger*、*A. fumigatus*、*A. oryzae*、*A. nidula*等)、*Acromonium* (*A. thermophilum*等)、*Chaetomium* (*C. thermophilum*等)、*Chrysosporium* (*C. thermophile*等)、*Cordyceps* (*C. militaris*等)、*Corynascus*、*Ctenomyces*、*Fusarium* (*F. oxysporum*等)、*Glomerella* (*G. graminicola*等)、*Hypocrea* (*H. jecorina*等)、*Magnaporthe* (*M. oryzae*等)、*Myceliophthora* (*M. thermophile*等)、*Nectria* (*N. heamatococca*等)、*Neurospora* (*N. crassa*等)、*Penicillium*、*Sporotrichum* (*S. thermophile*等)、*Thielavia* (*T. terrestris*、*T. heterothallica*等)、*Trichoderma* (*T. reesei*等)、又は*Verticillium* (*V. dahlia*等))である。

10

【0065】

1つの実施形態において、真核細胞は、昆虫細胞(例: Sf9、Mimic (商標) Sf9、Sf21、High Five (商標) (BT1-TN-5B1-4)、又はBT1-Ea88細胞)、藻細胞(例: *Amphora* 属の藻細胞、*Bacillariophyceae*、*Dunaliella*、*Chlorella*、*Chlamydomonas*、*Cyanophyta* (藍藻)、*Nannochloropsis*、*Spirulina*、又は*Ochromonas*)、又は植物細胞(例: 単子葉植物(例: トウモロコシ、コメ、コムギ、又はエノコログサ属)からの細胞、又は双子葉植物(例: キャッサバ、ジャガイモ、ダイズ、トマト、タバコ、アルファルファ、ニセツリガネゴケ、又はシロイヌナズナ属)からの細胞)である。

20

【0066】

1つの実施形態において、細胞は、細菌細胞又は原核細胞である。

【0067】

実施形態において、原核細胞は、*Bacillus*、*Streptomyces*、*Streptococcus*、*Staphylococcus*、又は*Lactobacillus*等のグラム陽性細胞である。使用可能な*Bacillus*は、例えば、*B. subtilis*、*B. amyloliquefaciens*、*B. licheniformis*、*B. natto*、又は*B. megaterium*である。実施形態において、細胞は、*B. subtilis* 3NA及び*B. subtilis* 168等の*B. subtilis*である。*Bacillus*は、例えば、Biological Sciences 556, 484 West 12th Avenue, Columbus OH 43210-1214に所在の、*Bacillus Genetic Stock Center*から入手可能である。

30

【0068】

1つの実施形態において、原核細胞は、*Salmonella* spp. 又は*Escherichia coli*、例えば、TG1、TG2、W3110、DH1、DHB4、DH5a、HMS174、HMS174 (DE3)、NM533、C600、HB101、JM109、MC4100、XL1-Blue、及びOrigami、並びに*E. coli* B株由来細胞、例えば、BL-21又はBL21 (DE3)等のグラム陰性細胞であり、これらすべてが市販されている。

40

【0069】

好適な宿主細胞は、例えば、DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen and Zellkulturen GmbH、Braunschweig、ドイツ所在)、又はAmerican Type Culture

50

Collection (ATCC) 等の培養物収集企業から、市販されている。

【0070】

実施形態において、培養された細胞は、治療上の使用のため、例えば、モノクローナル抗体等の抗体のタンパク質、及び／又は組み換えタンパク質を生成するために使用される。実施形態において、培養された細胞は、ペプチド、アミノ酸、脂肪酸、又は他の有用な生化学的な中間物質又は代謝物を生成する。例えば、実施形態において、約4,000ダルトンから約140,000ダルトンを超えるまでの分子量を有する分子を生成可能である。実施形態において、これらの分子は、ある範囲の複雑性を有することができ、また、グリコシル化を含む翻訳後修飾を含むことができる。

【0071】

実施形態において、タンパク質は、例えば、BOTOX、Myobloc、Neurobloc、Dysport（又は、他のボツリヌス神経毒の血清型）、アルグルコシダーゼ・アルファ、ダプトマイシン、YH-16、絨毛性ゴナドトロピン・アルファ、フィルグラスチム、セトロリックス、インターロイキン-2、アルデスロイキン、テセロイキン、デニロイキン・ジフチトクス、インターフェロン・アルファ-n3（注射）、インターフェロン・アルファ-n1、DL-8234、インターフェロン、サントリー（ガンマ-1a）、インターフェロン・ガンマ、チモシン・アルファ1、タソネルミン、Digifab、ViperatAb、EchitAb、CroFab、ネシリチド、アバタセプト、アレファセプト、Rebif、エプトテルミンアルファ、テリパラチド（骨粗鬆症）、注射可能なカルシトニン（骨疾患）、カルシトニン（鼻骨、骨粗鬆症）、エタネルセプト、ヘモグロビン・グルタマー250（ウシ）、ドロトレコギン・アルファ、コラーゲン分解酵素、カルペリチド、組み換えヒト上皮成長因子（局所ゲル、創傷治療）、DWP401、ダルベポエチン・アルファ、エポエチン・オメガ、エポエチン・ベータ、エポエチン・アルファ、デシルジン、レピルジン、ピバリルジン、ノナコグ・アルファ、Mononine、エプタコグ・アルファ（活性化）、組み換え第VII因子+VWF因子、Recombine、組み換え第VII因子、第VII因子（組み換え）、Alphnmate、オクトコグ・アルファ、第VII因子、パリフェルミン、Indikinasase、テネクテプラーゼ、アルテプラーゼ、パミトプラーゼ、レテプラーゼ、ナテプラーゼ、モンテプラーゼ、フォリリトロピン・アルファ、rFSH、hpFSH、ミカファンギン、ペグフィルグラスチム、レノグラスチム、ナルトグラスチム、セルモレリン、グルカゴン、エキセナチド、ブラムリンチド、イミグルセラゼ、ガルスルファゼ、Leucotropin、モルグラモスチム、酢酸トリプトレリン、ヒストレリン（皮下移植、Hydron）、デスロレリン、ヒストレリン、ナファレリン、リユープロリド持続放出徐放性製剤（ATRIGEL）、リユープロリド移植（DUROS）、ゴセレリン、Eutropin、KP-102プログラム、ソマトロピン、メカセルミン（成長不全）、エンフュービルタイド、Org-33408、インスリン・グラルギン、インスリン・グルリシン、インスリン（吸入）、インスリン・リスプロ、インスリン・デテミール、インスリン（パッカル、RapidMist）、メカセルミン・リンファベート、アナキンラ、セルモロイキン、99mTc-アピシチド注射、ミエロピッド、Betaseron、酢酸グラチラマ、Gepon、サルグラモスチム、オブレルベキン、ヒト白血球由来アルファ・インターフェロン、Bilive、インスリン（組み換え）、組み換えヒト・インスリン、インスリン・アスパルト、メカセニン、Roferon-A、インターフェロン・アルファ2、アルファフェロン、インターフェロン・アルファコン-1、インターフェロン・アルファ、Avonex、組み換えヒト黄体化ホルモン、ドルナーゼ・アルファ、トラフェルミン、ジコノチド、タルチレリン、ジボターミナルファ、アトシバン、ベカブレルミン、エプチフィバチド、Zemaira、CTC-111、Shanvac-B、HPVワクチン（4価）、オクトレオチド、ランレオチド、アンセスチム、アガルシダーゼ・ベータ、アガルシダーゼ・アルファ、ラロニダーゼ、酢酸プレザチド銅（局所ゲル）、ラスブリカーゼ、ラニビズマブ、Actimmune、PEG-Intron、Tricommin、組み換えハウス・ダスト・ダニ・アレルギー脱感作注射、組み換えヒト副

10

20

30

40

50

甲状腺ホルモン (P T H) 1 - 8 4 (皮下、骨粗鬆症)、エボエチン・デルタ、トランス
 ジェニック抗トロンピン I I I、Granditropin、Vitraser、組み換え
 インスリン、インターフェロン - アルファ (経口咳止めドロップ)、GEM - 2 1 S、バ
 プレオチド、イデュルスルファーズ、オマパトリラート、組み換え血清アルブミン、セル
 トリズマブ・ペゴル、グルカルピダーゼ、ヒト組み換え C 1 エステラーゼ・インヒビタ (血管浮腫)、
 ラノテプラゼ、組み換えヒト成長ホルモン、エンフビルチド (針なし注射
 、Biojector 2000)、VGV - 1、インターフェロン (アルファ)、ルシ
 ナクタント、アビプタジル (吸入、肺疾患)、イカチバント、エカランチド、オミガナン
 、Aurograb、酢酸ベキシガナン、ADI - PEG - 20、LDI - 200、デガ
 レリクス、シントレデキン・ベストトックス、Favld、MDX - 1379、ISAt
 x - 247、リラグルチド、テリパラチド (骨粗鬆症)、チファコジン、AA4500、
 T4N5リボソーム・ローション、カツマキソマブ、DWP413、ART - 123、C
 hrysalin、デスモテプラゼ、アミディプラゼ、コリフォリトロピン・アルフ
 ア、TH - 9507、テデュグルチド、Diamyd、DWP - 412、成長ホルモン (持続放出注射)、
 組み換え G - CSF、インスリン (吸入、AIR)、インスリン (吸入
 、Technosphere)、インスリン (吸入、AERx)、RGN - 303、Di
 aPep277、インターフェロン・ベータ (C 型肝炎ウイルス感染 (HCV))、イン
 ターフェロン・アルファ - n3 (経口)、ベラタセプト、経皮インスリン・パッチ、AM
 G - 531、MBP - 8298、Xerecept、オペバカン、AIDSVAX、GV
 - 1001、LymphoScan、ランビルナーゼ、Lipoxysan、ルスブルチ
 ド、MP52 (ベータ - リン酸三カルシウム担体、骨再生)、メラノーマ・ワクチン、シ
 プレウセル - T、CTP - 37、Insegia、ピテスベン、ヒト・トロンピン (凍結
 、外科的出血)、トロンピン、TransMID、アルフィメプラゼ、Puricas
 e、テルリプレシン (静脈内、肝腎症候群)、EUR - 1008M、組み換え FGF - I
 (注射可能、血管疾患)、BDM - E、ロチガブチド、ETC - 216、P - 113、M
 BI - 594AN、デュラマイシン (吸入、嚢胞性線維症)、SCV - 07、OPI - 4
 5、Endostat in、Angiostat in、ABT - 510、Bowman
 Birk Inhibitor Concentrate、XMP - 629、99 mTc
 - Hynic - Annexin V、カハラリド F、CTCE - 9908、トベレリクス
 (延長放出)、オザレリクス、ロルニデプシン、BAY - 504798、インターロイキン
 4、PRX - 321、Pepscan、イブオクタデキン、ルラクトフェリン、TRU
 - 015、IL - 21、ATN - 161、シレンジタイド、Albupheron、Bip
 hasix、IRX - 2、オメガ・インターフェロン、PCK - 3145、CAP - 23
 2、パシレオチド、huN901 - DMI、卵巣癌免疫療法ワクチン、SB - 24955
 3、Oncovax - CL、Oncovax - P、BLP - 25、Cervax - 16、
 マルチ - エピトープ・ペプチド・メラノーマ・ワクチン (MART - 1、gp100、チ
 ロシナーゼ)、ネミフィチド、rAAT (吸入)、rAAT (皮膚科学的)、CGRP (吸入、喘息)、
 ペグスネルセプト、サイモシン・ベータ4、プリチデプシン、GTP - 2
 00、ラモブラニン、GRASPA、OBI - 1、AC - 100、サケ・カルシトニン (経口、エリゲン)、
 カルシトニン (経口、骨粗鬆症)、エキサモレリン、カプロモレリン
 、Cardeva、ベラフェルミン、131I - TM - 601、KK - 220、T - 10
 、ウラリチド、デペルスタット、ヘマタイド、Chrysalin (局所)、rNAPc
 2、組み換え V 111 因子 (ペグ化リボソーム)、bFGF、ペグ化組み換えスタフィロ
 キナーゼ変異、V - 10153、SonoLysis Prolyse、NeuroVax、CZEN - 002、
 脾島細胞新生療法、rGLP - 1、BIM - 51077、LY -
 548806、エキセナチド (放出制御、Medisorb)、AVE - 0010、GA
 - GCB、アボレリン、ACM - 9604、リナクロチド・アセテート、CETi - 1、
 Hemospan、VAL (注射可能)、即効性インスリン (注射可能、Viadel)
 、鼻腔内インスリン、インスリン (吸入)、インスリン (経口、エリゲン)、組み換えメ
 チオニル・ヒト・レプチン、ピトラキンラ (皮下注射、湿疹)、ピトラキンラ (吸入乾燥

10

20

30

40

50

粉末、喘息)、Multikine、RG-1068、MM-093、NBI-6024、AT-001、PI-0824、Org-39141、Cpn10(自己免疫疾患/炎症)、タラクトフェリン(局所)、rEV-131(眼科)、rEV-131(呼吸器疾患)、経口組み換えヒト・インスリン(糖尿病)、RPI-78M、オブレルベキン(経口)、CYT-99007 CTLA4-Ig、DTY-001、バラテグラスト、インターフェロン・アルファ-n3(局所)、IRX-3、RDP-58、Tauferon、胆汁塩刺激リパーゼ、Merispase、アルカリ・フォスファターゼ、EP-2104R、Melanotan-II、ブレメラノチド、ATL-104、組み換えヒト・マイクロプラスミン、AX-200、SEMAX、ACV-1、Xen-2174、CJC-1008、ダイノルフィンA、SI-6603、LABGHRH、AER-002、BGC-728、マラリア・ワクチン(ピロソーム、PeviPRO)、ALTU-135、パルボウイルスB19ワクチン、インフルエンザ・ワクチン(組み換えノイラミニダーゼ)、マラリア/HBVワクチン、脾脱疽ワクチン、Vacc-5q、Vacc-4x、HIVワクチン(経口)、HPVワクチン、Tat Toxoid、YSPSL、CHS-13340、PTH(1-34)、リポソーム・クリーム(Novasome)、Ostabolin-C、PTHアナログ(局所、乾癬)、MBRI-93.02、MTB72Fワクチン(結核)、MVA-Ag85Aワクチン(結核)、FARA04、BA-210、組み換え疫病FIVワクチン、AG-702、OxSODrol、rBetV1、Der-p1/Der-p2/Der-p7アレルゲン標的ワクチン(塵性ダニ・アレルギー)、PR1ペプチド抗原(白血病)、変異RASワクチン、HPV-16 E7 リポペプチド・ワクチン、ラビリンチン・ワクチン(腺癌)、CMLワクチン、WT1-ペプチド・ワクチン(癌)、IDD-5、CDX-110、Pentrys、Norelin、CytoFab、P-9808、VT-111、イクロカブチド、テルベルミン(皮膚科学、糖尿病性足潰瘍)、ルピントリビル、レチクローゼ、rGRF、HA、アルファ・ガラクトシダーゼA、ACE-011、ALTU-140、CGX-1160、アンギオテンシン治療ワクチン、D-4F、ETC-642、APP-018、rhMBL、SCV-07(経口、結核)、DRF-7295、ABT-828、ErbB2-固有免疫毒素(抗癌)、DT3SSIL-3、TST-10088、PRO-1762、Combotox、コレシストキニン-B/ガストリン受容体結合ペプチド、111In-hEGF、AE-37、トラスニズマブ-DM1、Antagonist G、IL-12(組み換え)、PM-02734、IMP-321、rhIGF-BP3、BLX-883、CUV-1647(局所)、L-19ベースの放射免疫療法(癌)、Re-188-P-2045、AMG-386、DC/1540/KLHワクチン(癌)、VX-001、AVE-9633、AC-9301、NY-ESO-1ワクチン(ペプチド)、NA17.A2ペプチド、メラノーマ・ワクチン(パルス抗原治療薬)、前立腺癌ワクチン、CBP-501、組み換えヒト・ラクトフェリン(ドライ・アイ)、FX-06、AP-214、WAP-8294A(注射可能)、ACP-HIP、SUN-11031、ペプチドYY[3-36](肥満、鼻腔内)、FGLL、アタシセプト、BR3-Fc、BN-003、BA-058、ヒト副甲状腺ホルモン1-34(鼻、骨粗鬆症)、F-18-CCR1、AT-1100(セリアック病/糖尿病)、JPD-003、PTH(7-34)リポソーム・クリーム(Novasome)、デュラマイシン(眼科、ドライ・アイ)、CAB-2、CTCE-0214、GlycoPEGylatedエリスロポエチン、EPO-Fc、CNTO-528、AMG-114、JR-013、第XIII因子、アミノカンジン、PN-951、716155、SUN-E7001、TH-0318、BAY-73-7977、テベレリクス(即時放出)、EP-51216、hGH(放出制御、Biosphere)、OGP-I、シフビルチド、TV4710、ALG-889、Org-41259、rhCC10、F-991、チモペンチン(肺疾患)、r(m)CRP、肝選択性インスリン、スバリン、L19-IL-2融合タンパク質、エラフィン、NMK-150、ALTU-139、EN-122004、rhTPO、トロンボポエチン受容体アゴニスト(血小板減少症)、AL-108、AL-208、神経成長因子

10

20

30

40

50

アンタゴニスト（痛み）、SLV - 317、CGX - 1007、INNO - 105、経口
 テリパラチド（エリゲン）、GEM - OS1、AC - 162352、PRX - 302、L
 Fn - p24融合ワクチン（Therapore）、EP - 1043、S肺炎小児ワクチ
 ン、マラリア・ワクチン、髄膜炎菌B群ワクチン、新生児B群連鎖球菌ワクチン、炭疽ワ
 クチン、HCVワクチン（gpE1 + gpE2 + MF - 59）、中耳炎治療、HCVワ
 クチン（コア抗原 + ISCOMATRIX）、hPTH（1 - 34）（経皮的、ViaDe
 rm）、768974、SYN - 101、PGN - 0052、アビスカムニン、BIM -
 23190、結核ワクチン、マルチ - エピトープ・チロシナーゼ・ペプチド、癌ワクチン
 、エンカスチム、APC - 8024、GI - 5005、ACC - 001、TTS - CD3
 、血管標的化TNF（固形腫瘍）、デスモプレシン（バツカル制御放出）、オナセプト、
 及びTP - 9201である。

10

【0072】

いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、アダリムマブ（HUMIRA）、イン
 フリキシマブ（REMICADE（商標））、リツキシマブ（RITUXAN（商標）/
 MABTHERA（商標））、エタネルセプト（ENBREL（商標））、ベバシズマブ
 （AVASTIN（商標））、トラスツズマブ（HERCEPTIN（商標））、ペグフ
 ィルグラスチム（NEULASTA（商標））、又はバイオ後続品及びバイオベターを含
 む、他の任意の好適なポリペプチドである。

【0073】

他の好適なポリペプチドは、以下及び米国公報第2016/0097074号の表A内
 に列挙されたものである。

20

【0074】

【表1】

表A

タンパク質生成物

参照薬物リスト

インターフェロン・ガンマー1b	Actimmune（登録商標）
アルテプラゼ；組織プラスミノ ゲン活性化因子	Activase（登録商標）／Cathflo （登録商標）
組み換え抗血友病因子	Advate
ヒト・アルブミン	Albutein（登録商標）
ラロニダーゼ	Aldurazyme（登録商標）
インターフェロン・アルファ－N 3、ヒト白血球由来	Alferon N（登録商標）
ヒト抗血友病因子	Alphanate（登録商標）
ウイルス濾過ヒト凝固第IX因子	Alphanine（登録商標）SD
アレファセプト；組み換え二量体融 合タンパク質LFA3－Ig	Amevive（登録商標）
ビバリルジン	Angiomax（登録商標）
ダルベポエチン・アルファ	Aranesp（商標）
ベバシズマブ	Avastin（商標）
インターフェロン・ベクター1a； 組み換え	Avonex（登録商標）

30

40

【表 2】

表 A

タンパク質生成物

参照薬物リスト

凝固因子 I X	BeneFix (商標)
インターフェロン・ベーター 1 b	Betaseron (登録商標)
トシツモマブ	BEXXAR (登録商標)
抗血友病因子	Bioclata (商標)
ヒト成長ホルモン	BioTropin (商標)
ボツリヌス毒素 A 型	BOTOX (登録商標)
アレムツズマブ	Campath (登録商標)
アクリトモバブ；テクネチウム-99 標識	CEA-Scan (登録商標)
アルグルセラゼ；ベーターグルコセレブロシダーゼの改変体	Ceredase (登録商標)
イミグルセラゼ；ベーターグルコセレブロシダーゼの組み換え形態	Cerezyme (登録商標)
クロタラダエ多価免疫 Fab、ヒツジ	CroFab (商標)
ジゴキシン免疫 fab [ヒツジ]	DigiFab (商標)
ラスブリカーゼ	Elitek (登録商標)
エタネルセプト	ENBREL (登録商標)
エポエチン・アルファ	Epogen (登録商標)
セツキシマブ	Erbitux (商標)
アルガジダーゼ・ベータ	Fabrazyme (登録商標)
ウロフォリトロピン	Fertinex (商標)
フォリトロピン・ベータ	Follistim (商標)
テリパラチド	FORTEO (登録商標)
ヒト・ソマトロピン	GenoTropin (登録商標)
グルカゴン	GlucaGen (登録商標)
フォリトロピン・アルファ	Gonal-F (登録商標)
抗血友病因子	Helixate (登録商標)
抗血友病因子；第 X I I I 因子	HEMOFIL
アデフォビル・ジピボキシル	Hepsera (商標)
トラスツズマブ	Herceptin (登録商標)
インスリン	Humalog (登録商標)
抗血友病因子／フォン・ウィルブランド因子複合体-ヒト	Humate-P (登録商標)
ソマトロピン	Humatrope (登録商標)
アダリムマブ	HUMIRA (商標)
ヒト・インスリン	Humulin (登録商標)

10

20

30

40

50

【表 3】

表A

タンパク質生成物

参照薬物リスト

組み換えヒト・ヒアルロニダーゼ	H y l e n e x (商標)
インターフェロン・アルファコンー 1	I n f e r g e n (登録商標)
エプチフィバチド	I n t e g r i l i n (商標)
アルファーインターフェロン	I n t r o n A (登録商標)
パリフェルミン	K e p i v a n c e
アナキンラ	K i n e r e t (商標)
抗血友病因子	K o g e n a t e (登録商標) F S
インスリン・グラルギン	L a n t u s (登録商標)
顆粒球マクロファージ・コロニー刺 激因子	L e u k i n e (登録商標) / L e u k i n e (登 録商標) 液体
注射用ルトロピン・アルファ	L u v e r i s
O s p Aリボタンパク質	L Y M E r i x (商標)
ラニビズマブ	L U C E N T I S (登録商標)
ゲムツズマブ・オゾガマイシン	M y l o t a r g (商標)
ガルサルファーゼ	N a g l a z y m e (商標)
ネシリチド	N a t r e c o r (登録商標)
ペグフィルグラスチム	N e u l a s t a (商標)
オブレルベキン	N e u m e g a (登録商標)
フィルグラスチム	N e u p o g e n (登録商標)
ファノレソマブ	N e u t r o S p e c (商標) (以前は L e u T e c h (登録商標))
ソマトロピン [rDNA]	N o r d i t r o p i n (登録商標) / N o r d i t r o p i n N o r d i f l e x (登録商標)
ミトキサントロン	N o v a n t r o n e (登録商標)
インスリン；亜鉛懸濁液；	N o v o l i n L (登録商標)
インスリン；イソフェン懸濁液	N o v o l i n N (登録商標)
インスリン、レギュラー；	N o v o l i n R (登録商標)
インスリン	N o v o l i n (登録商標)
凝固因子V I I a	N o v o S e v e n (登録商標)
ソマトロピン	N u t r o p i n (登録商標)
免疫グロブリン静脈注射用	O c t a g a m (登録商標)
PEG-L-アスパラギナーゼ	O n c a s p a r (登録商標)
アバタセプト、完全ヒト可溶性融合 タンパク質	O r e n c i a (商標)
ムロモマブ-CD3	O r t h o c l o n e O K T 3 (登録商標)
高分子量ヒアルロン酸	O r t h o v i s c (登録商標)

10

20

30

40

50

【表 4】

表A

タンパク質生成物

参照薬物リスト

ヒト絨毛性ゴナドトロピン	Ovidrel (登録商標)
弱毒生カルメットーグラン桿菌	Pacis (登録商標)
ペグインターフェロン・アルファ-2a	Pegasys (登録商標)
インターフェロン・アルファ-2b のペグ化された型	PEG-Intron (商標)
アバレリックス (注射可能な懸濁液) ; ゴナドトロピン放出ホルモン	Plenaxis (商標)
アンタゴニスト	
エポエチン・アルファ	Procrit (登録商標)
アルデスロイキン	Proleukin、IL-2 (登録商標)
ソマトレム	Protropin (登録商標)
ドルナーゼ・アルファ	Pulmozyme (登録商標)
エファリズマブ ; 選択的で可逆的な T細胞ブロッカー	RAPTIVA (商標)
リバビリンとアルファ・インターフ ェロンの組合せ	Rebetron (商標)
インターフェロン・ベータ1a	Rebif (登録商標)
抗血友病因子	Recombinate (登録商標) rAHF/
抗血友病因子	ReFacto (登録商標)
レビルジン	Refludan (登録商標)
インフリキシマブ	REMICADE (登録商標)
アブシキシマブ	ReoPro (商標)
レテプララーゼ	Retavase (商標)
リツキシマブ	Rituxan (商標)
インターフェロン・アルファ-2*	Roferon-A (登録商標)
ソマトロピン	Saizen (登録商標)
合成ブタ・セクレチン	SecreFlo (商標)
バシリキシマブ	Simulect (登録商標)
エクリズマブ	SOLIRIS (R)
ペグビソマント	SOMAVERT (登録商標)
パリビズマブ ; 組み換え産生された ヒト化mAb	Synagis (商標)
サイロトロピン・アルファ	Thyrogen (登録商標)
テネクテプララーゼ	TNKase (商標)
ナタリズマブ	TYSABRI (登録商標)
ヒト免疫グロブリン静脈注射5%及 び10%溶液	Venoglobulin-S (登録商標)

10

20

30

40

50

【表 5】

表 A

タンパク質生成物

参照薬物リスト

インターフェロン・アルファ- n 1、リンパ芽種	Wellferon (登録商標)
ドロトレコギン・アルファ	Xigris (商標)
オマリズマブ；組み換えDNA由来 ヒト化モノクローナル	Xolair (登録商標)
免疫グロブリン-Eを標的とする抗 体	
ダクリズマブ	Zenapax (登録商標)
イブリツモマブ・チウキセタン	Zevalin (商標)
ソマトトロピン	Zorbtive (商標) (Serostim (登 録商標))

10

【0075】

実施形態において、ポリペプチドは、表 B に示す通り、ホルモン、血餅形成 / 血液凝固因子、サイトカイン / 増殖因子、抗体分子、融合タンパク質、タンパク質ワクチン、又はペプチドである。

20

【表 6】

表 B. 典型的な生成物

治療用製品の種類	生成物	商標名
ホルモン	エリスロポエチン、エポエチン- α ダルベポエチン- α 成長ホルモン (GH)、ソマトトロピン	Epogen、Procrit Aranesp Genotropin、Humatrope、Norditropin、NovIntropin、Nutropin、Omni trope、Protropin、Siaz en、Serostim、Valtropi n Gonal-F、Follistim
	ヒト卵胞刺激ホルモン (FSH) ヒト絨毛性ゴナドトロピン ルトロピン- α グルカゴン 成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) セクレチン 甲状腺刺激ホルモン (TSH)、サイロトロピン	Ovidrel Luveris GlcaGen Geref ChirhoStim (ヒト・ペプチド)、 SecreFlo (ブタ・ペプチド) Thyrogen
血餅形成 / 血液凝固因子	第VIIa 因子 第VIII 因子 第IX 因子 アンチトロイビンIII (AT-III) プロテインC濃縮物	NovoSeven Bioclata、Helixate、Kogenate、Recombinate、ReFacto Benefix Thrombate III Ceprotin

30

40

50

【表 7】

サイトカイン／増殖因子	I型アルファインターフェロン	Infergen
	インターフェロン- α n3 (IFN α n3)	Alferon N
抗体分子	インターフェロン- β 1a (rIFN- β)	Avonex、Rebif
	インターフェロン- β 1b (rIFN- β)	Betaseron
	インターフェロン- γ 1b (IFN γ)	Actimmune
	アルデスロイキン (インターロイキン2 (IL2)、上皮性胸腺細胞活性化因子; ETAF)	Proleukin
	パリフェルミン (ケラチノサイト増殖因子; KGF)	Kepivance
	ベカプレルミン (血小板由来増殖因子; PDGF)	Regranex
	アナキンラ (組み換えIL1アンタゴニスト)	Anril、Kineret
	ベバシズマブ (VEGFA mAb)	Avastin
	セツキシマブ (EGFR mAb)	Erbitux
	パニツムマブ (EGFR mAb)	Vectibix
その他: 融合タンパク質／タンパク質ワクチン／ペプチド	パニツムマブ (EGFR mAb)	Campath
	アレムツズマブ (CD52 mAb)	Rituxan
	リツキシマブ (CD20 chimeric Ab)	Herceptin
	トラスツズマブ (HER2/Neu mAb)	Orencia
	アバタセプト (CTLAAb /Fc融合体)	Humira
	アダリムマブ (TNF α mAb)	Enbrel
	エタネルセプト (TNF受容体/Fc融合体)	Remicade
	インフリキシマブ (TNF α キメラmAb)	Amevive
	アレファセプト (CD2融合タンパク質)	Raptiva
	エファリズマブ (CD11a mAb)	Tysabri
	ナタリズマブ (インテグリン・ α 4サブユニットmAb)	Soliris
	エクリズマブ (C5mAb)	Orthoclone、OKT3
	ムロモナブ-CD3	
	インスリン	Humulin、Novolin
	B型肝炎表面抗原 (HBsAg)	Engerix、Recombivax H B
	HPVワクチン	Gardasil

10

20

30

40

【表 8】

OspA	LYMERix
抗アカゲザル (Rh) 免疫グロブリンG	Rhophylac
エンフビルチド	Fuzeon
クモ糸、例: フィブロイン	QMONOS

【0076】

実施形態において、タンパク質は、表Cに示す通り、多重特異性タンパク質、例えば、

50

二重特異性抗体である。

【表 9】

表C：二重特異性フォーマット

名称（別名、スポンサー組織）	BsAbフォーマット	標的	提案される作用機序	開発段階	疾患（又は健常ボランティア）
カツマキソマブ（Removab（登録商標）、Fresenius Biotech、Trion Pharma、Neopharm）	BsIgG:Triomab	CD3、EpCAM	T細胞の腫瘍への再標的化、Fc媒介性エフェクタ機能	EUで認可	EpCAM陽性腫瘍における悪性腹水
エルツマキソマブ（Neovii Biotech、Fresenius Biotech）	BsIgG:Triomab	CD3、HER2	T細胞の腫瘍への再標的化	フェーズI/II	進行期の固体腫瘍
ブリナツモマブ（Blinctyto（登録商標）、AMG103、MT103、MEDI538、Amgen）	BiTE	CD3、CD19	T細胞の腫瘍への再標的化	米国で認可 フェーズIII及びIIIフェーズIIIフェーズI	前駆体B細胞ALL ALL DLBCL NHL
REGN1979（Regeneron）	BsAb	CD3、CD20			
ソリトマブ（AMG110、MT110、Amgen）	BiTE	CD3、EpCAM	T細胞の腫瘍への再標的化	フェーズI	固体腫瘍
MEDI565（AMG211、MedImmune、Amgen）	BiTE	CD3、CEA	T細胞の腫瘍への際再標的化	フェーズI	胃腸腺癌
RO6958688（Roche）	BsAb	CD3、CEA			
BAY2010112（AMG212、Bayer；Amgen）	BiTE	CD3、PSMA	T細胞の腫瘍への再標的化	フェーズI	前立腺がん
MGD006（Macrogenics）	DART	CD3、CD123	T細胞の腫瘍への再標的化	フェーズI	AML
MGD007（Macrogenics）	DART	CD3、gpA33	T細胞の腫瘍への再標的化	フェーズI	大腸直腸がん

10

20

30

40

50

【表 10】

名称 (別名、スポンサー組織)	BsAb フォーマット	標的	提案される作用機序	開発段階	疾患 (又は健常ボランティア)
MGD011 (MacroGenesis)	DART	CD19、CD3			
SCORPION (Emergent Biosolutions、T rubion)	BsAb	CD3、CD19	T細胞の腫瘍への再標的化		
AFM11 (Affimed Therapeutics)	TandAb	CD3、CD19	T細胞の腫瘍への再標的化	フェーズ I	NHL 及び ALL
AFM12 (Affimed Therapeutics)	TandAb	CD19、CD16	NK細胞の腫瘍細胞への再標的化		
AFM13 (Affimed Therapeutics)	TandAb	CD30、CD16A	NK細胞の腫瘍細胞への再標的化	フェーズ II	ホジキン・リンパ腫
GD2 (Barbara Ann Karmanos Cancer Institute)	BsAb が予め負荷された T細胞	CD3、GD2	T細胞の腫瘍への再標的化	フェーズ I / II	神経芽細胞腫及び骨肉腫
pGD2 (Barbara Ann Karmanos Cancer Institute)	BsAb が予め負荷された T細胞	CD3、Her2	T細胞の腫瘍への再標的化	フェーズ II	転移性乳がん
EGFR二本アーム自己活性化T細胞 (Roger Williams Medical Center)	BsAb が予め負荷された T細胞	CD3、EGFR	EGFR陽性腫瘍への自己活性化T細胞	フェーズ I	肺及び他の固形腫瘍
抗EGFR一本アーム活性化T細胞 (Barbara Ann Karmanos Cancer Institute)	BsAb が予め負荷された T細胞	CD3、EGFR	EGFR陽性腫瘍への自己活性化T細胞	フェーズ I	大腸及び膀胱がん
rM28 (University Hospital Tubingen)	タンデム型 scFv	CD28、MAG	T細胞の腫瘍への再標的化	フェーズ II	転移性黒色腫
IMCgp100 (Immunocore)	ImmTAC	CD3、ペプチド MHC	T細胞の腫瘍への再標的化	フェーズ I / II	転移性黒色腫
DT2219ARL (NCI、University of Minnesota)	ジフテリア毒素に結合した2つの scFv	CD19、CD22	タンパク質毒素の腫瘍への標的化	フェーズ I	B細胞白血病又はリンパ腫
XmAb5871 (Xencor)	BsAb	CD19、CD32b			
NI-1701 (NovImmune)	BsAb	CD47、CD19			
MM-111 (Merrimack)	BsAb	ErbB2、ErbB3			

10

20

30

40

50

【表 1 1】

名称 (別名、スポンサー組織)	B s A b フォーマット	標的	提案される作用機序	開発段階	疾患 (又は健常ボランティア)
MM-141 (Merrimack)	B s A b	I G F-1 R、E r b B 3			
NA (Merus)	B s A b	H E R 2、H E R 3			
NA (Merus)	B s A b	C D 3、C L E C 1 2 A			
NA (Merus)	B s A b	E G F R、H E R 3			
NA (Merus)	B s A b	P D 1、未開示			
NA (Merus)	B s A b	C D 3、未開示			
デュリゴツズマブ (MEHD7945A、Genentech、Roche)	D A F	E G F R、H E R 3	2つの受容体の阻害、ADCC	フェーズ I 及び I I フェーズ I I	頭頸部がん 大腸直腸がん
LY3164530 (Eli Lilly)	開示されず	E G F R、M E T	2つの受容体の阻害	フェーズ I	進行性又は転移性のがん
MM-111 (Merrimack Pharmaceuticals)	H S A 体	H E R 2、H E R 3	2つの受容体の阻害	フェーズ I I フェーズ I	胃及び食道がん 乳がん
MM-141、(Merrimack Pharmaceuticals)	I g G-s c F v	I G F-1 R、H E R 3	2つの受容体の阻害	フェーズ I	進行期の固体腫瘍
RG7221 (RO5520985、Roche)	C r o s s M a b	A n g 2、V E G F A	2つの血管新生誘導の阻害	フェーズ I	固体腫瘍
RG7716 (Roche)	C r o s s M a b	A n g 2、V E G F A	2つの血管新生誘導の阻害	フェーズ I	滲出型加齢黄斑変性
OMP-305B83 (OncoMed)	B s A b	D L L 4 / V E G F			
TF2 (Immunomedics)	D o c k a n d l o c k	C E A、H S G	P E T又は放射線造影用の腫瘍の事前標的化	フェーズ I I	大腸直腸がん、乳がん及び肺がん
ABT-981 (AbbVie)	D V D-I g	I L-1 α、I L	2種の炎症誘発性サイトカインの阻害	フェーズ I I	変形性関節症

10

20

30

40

50

【表 1 2】

名称（別名、スポンサー組織）	BsAbフォーマット	標的	提案される作用機序	開発段階	疾患（又は健常ボランティア）
		— 1 β			
ABT-122 (AbbVie)	DVD-Ig	TNF、IL-17A	2種の炎症誘発性サイトカインの阻害	フェーズII	関節リウマチ
COVA322	IgG-fynomeric	TNF、IL17A	2種の炎症誘発性サイトカインの阻害	フェーズI/II	ブランク乾癬
SAR156597 (Sanofi)	4価の二重特異性タンデム型IgG	IL-13、IL-4	2種の炎症誘発性サイトカインの阻害	フェーズI	突発性肺線維症
GSK2434735 (GSK)	二重標的化ドメイン	IL-13、IL-4	2種の炎症誘発性サイトカインの阻害	フェーズI	(健常ボランティア)
オゾラリズマブ (ATN103、Ablynx)	Nanobody	TNF、HSA	炎症誘発性サイトカインの阻害、HSAに結合して半減期を延長させる	フェーズII	関節リウマチ
ALX-0761 (Merck Serono、Ablynx)	Nanobody	IL-17A/F、HSA	2種の炎症誘発性サイトカインの阻害、HSAに結合して半減期を延長させる	フェーズI	(健常ボランティア)
ALX-0061 (AbbVie、Ablynx)	Nanobody	IL-6R、HSA	炎症誘発性サイトカインの阻害、HSAに結合して半減期を延長させる	フェーズI/II	関節リウマチ
ALX-0141 (Ablynx、Eddingpharm)	Nanobody	RANKL、HSA	骨再吸収の阻害、HSAに結合して半減期を延長させる	フェーズI	閉経後骨量減少
RG6013/ACE910 (Chugai、Roche)	ART-Ig	第IXa因子、第X因子	血漿凝固	フェーズII	血友病

【0077】

本発明の様々な実施形態の説明は、例示目的で示したものであり、網羅的であること、又は開示の実施形態に限定されることを意図するものではない。多くの修正及び変形が、記載の実施形態の範囲及び趣旨から逸脱することなく、当業者には明らかであろう。本明細書で使用する用語は、本実施形態の原理、実際上の用途、又は市場で見られる技術を上回る技術的改良を最良に説明するために、又は他の当業者が、本明細書に開示した実施形態を理解できるようにするために、選択したものである。

10

20

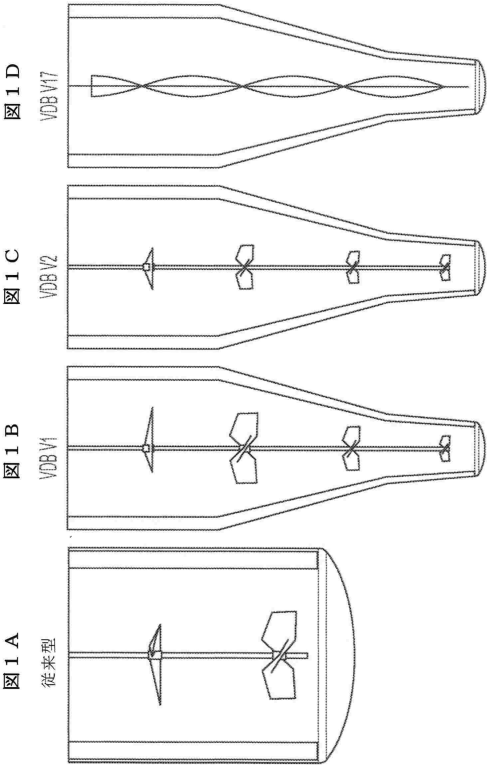
30

40

50

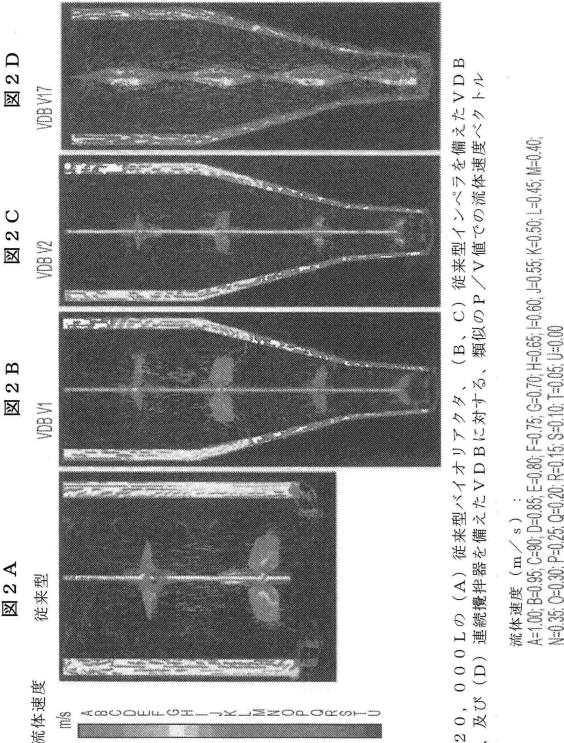
【図面】

【図 1】



20,000 L の (A) 従来型バイオリアクタ、(B)、(C) 従来型インペラを備えた VDB、及び (D) 連続攪拌器を備えた VDB の概略図

【図 2】



20,000 L の (A) 従来型バイオリアクタ、(B)、(C) 従来型インペラを備えた VDB、及び (D) 連続攪拌器を備えた VDB に対する、類似の P/V 値での流体速度ベクトル

【図 3】

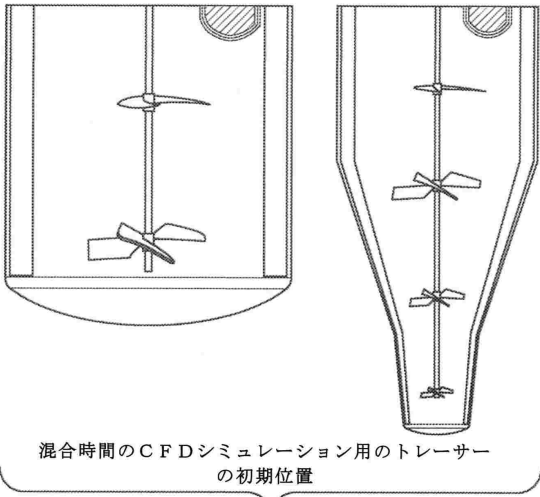
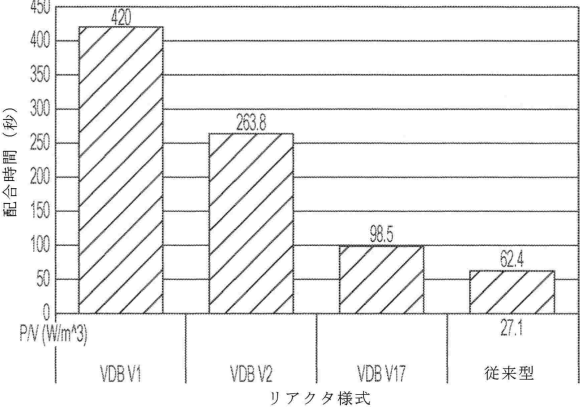


図 3

【図 4 A】



CFD シミュレーションからの計算済み配合時間

図 4 A

10

20

30

40

50

【図 4 B】

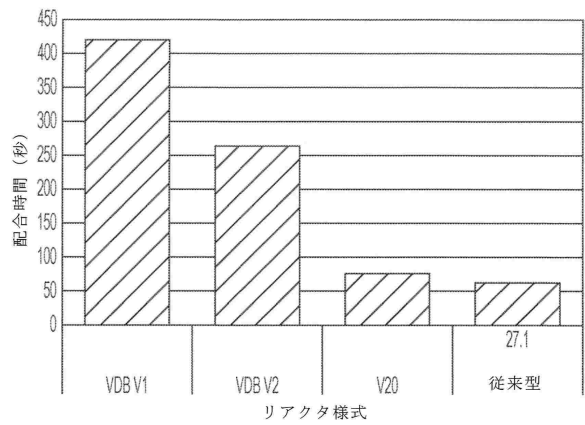


図 4 B

【図 5】

VDBモデリング更新

・ 結果の概要

- ・ 第2のインペラ（水中翼）を連続インペラ（様式V6）下に付加すると、配合時間の減少で差益が生じた。
- ・ シャフト長さに沿って、ピッチを1回転から2回転まで増加すると（様式V7）、様式V6よりも配合時間が大幅に減少した。
- ・ ピッチを1回転から2回転まで増加し、さらに、第2の「飛行」を連続インペラに加えると（様式V8）、配合時間の減少が最大になった（類似のP/V値で、従来型の20kLリアクタの62秒に対して、82秒）。
- ・ リアクタ底部で軸方向反転を促進するための追加の様式変更
- ・ リアクタの1kL部分の連続インペラのピッチを増加する。
- ・ 1kL部分の連続インペラの深さを増加する（従来型インペラが不要になる可能性がある）。

図 5

【図 6】

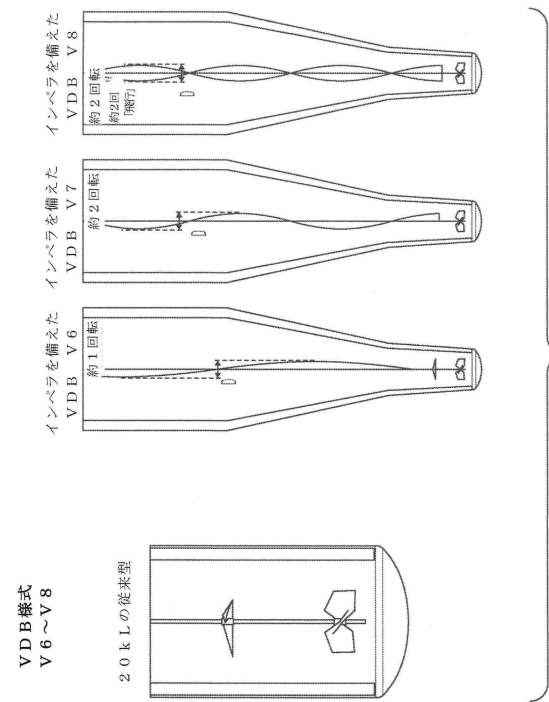


図 6

【図 7】

VDB様式V6～V8
流体速度ベクトルと流体経路

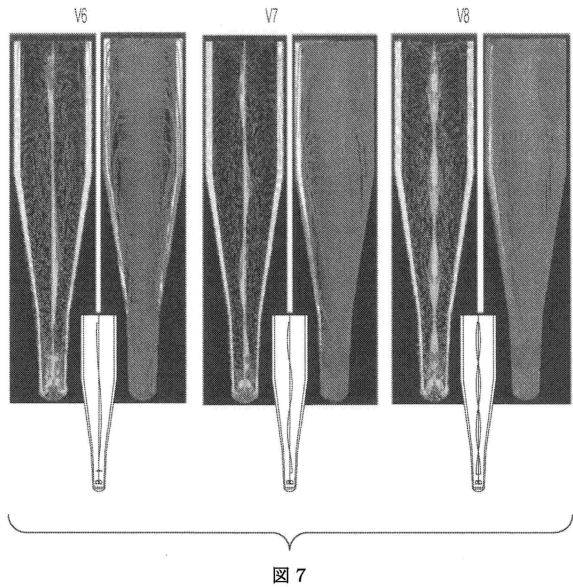


図 7

10

20

30

40

50

【図 8】

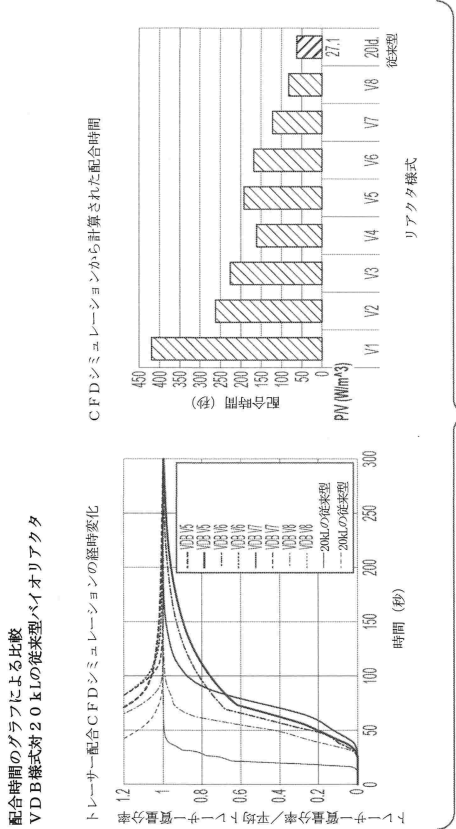


図 8

【図 9】

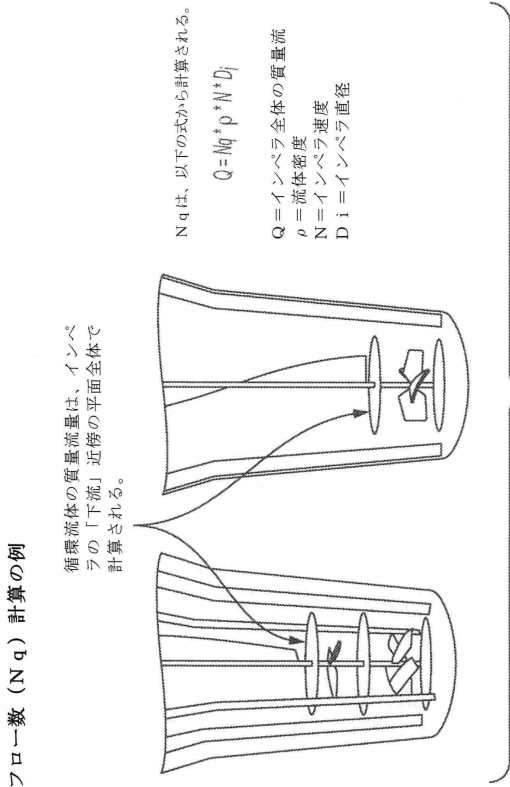


図 9

【図 10】

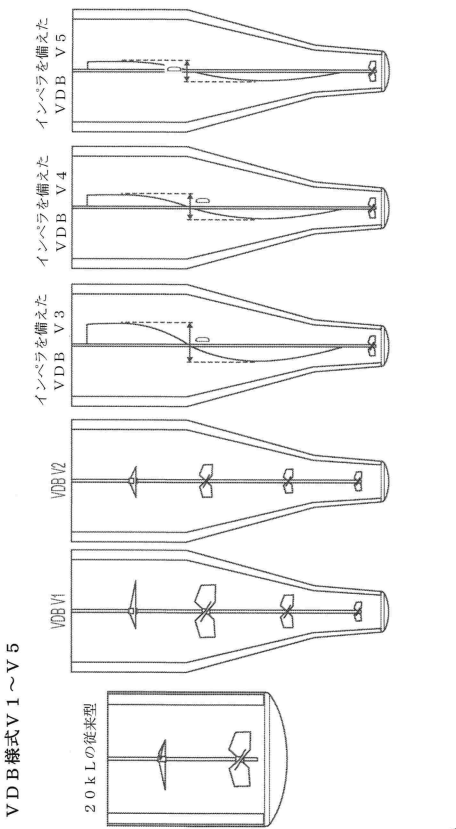


図 10

【図 11】

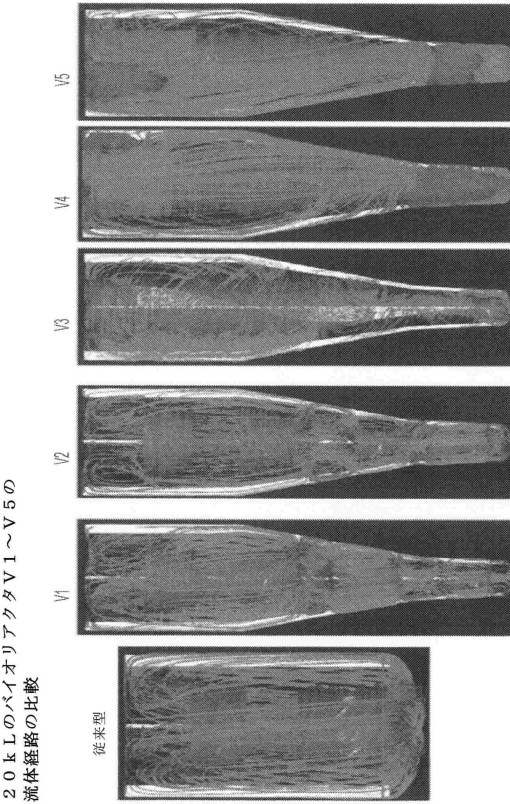
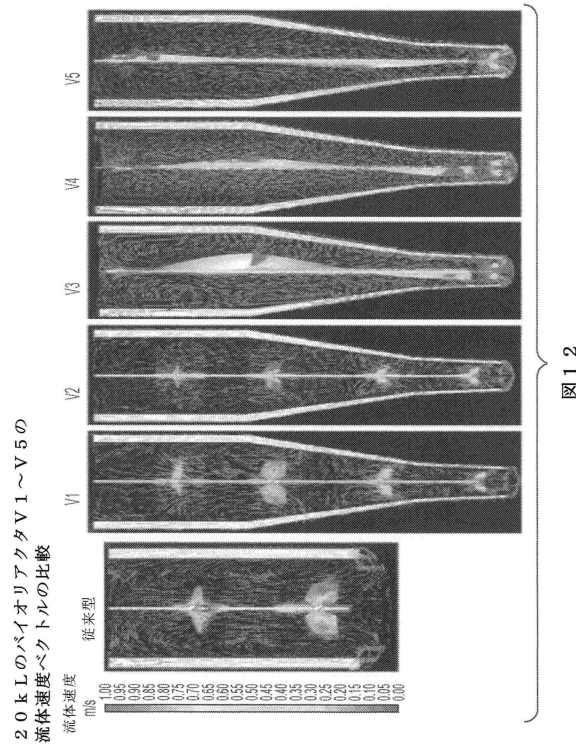
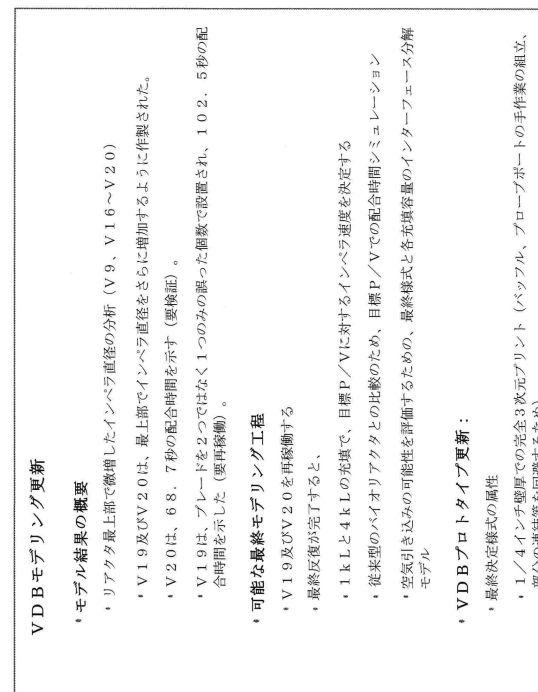


図 11

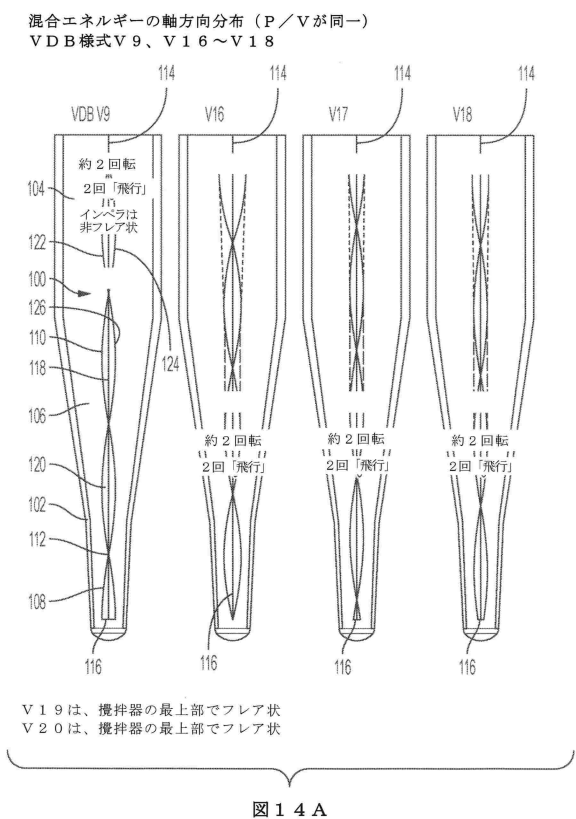
【 図 1 2 】



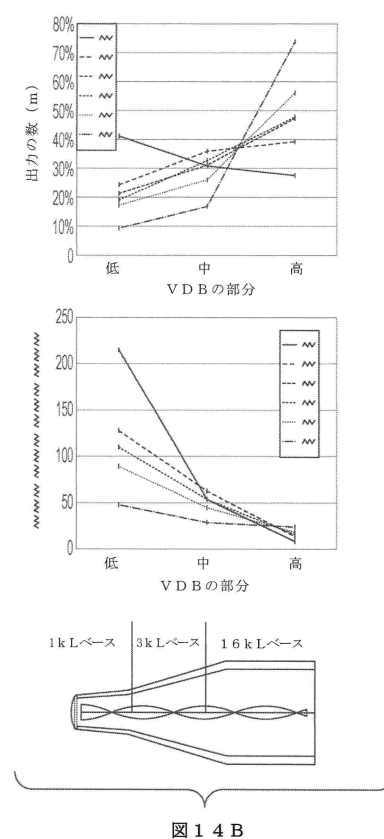
【 図 1 3 】



【 図 1 4 A 】



【図 1 4 B】



【図 15】

VDB様式V9、V16~V20
P/Vが同一の流体速度ベクトル

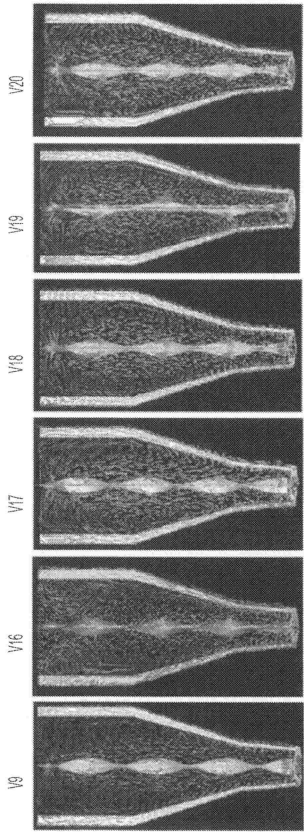


図 15

【図 16】

VDB様式V9、V16~V20
P/Vが同一の流体経路

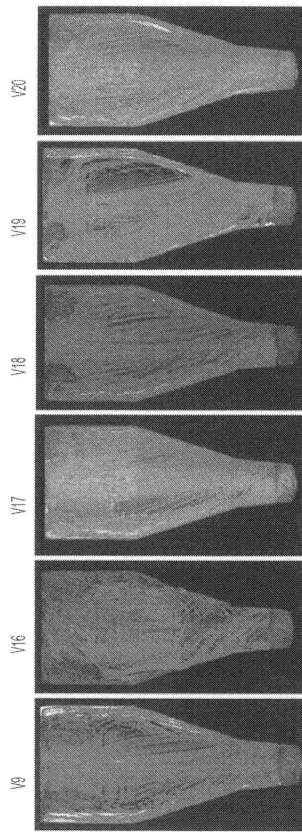
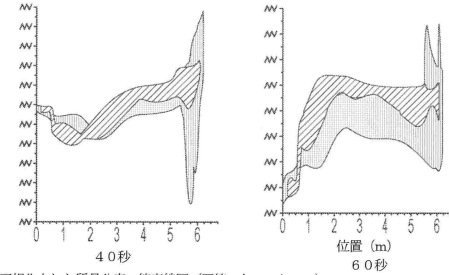


図 16

【図 17】

配合時間シミュレーションの空間分析
VDB V20

正規化されたトレーサ質量分率の鉛直分布 (同等でないY軸スケール)



正規化された質量分率の等高線図 (同等でないY軸スケール)

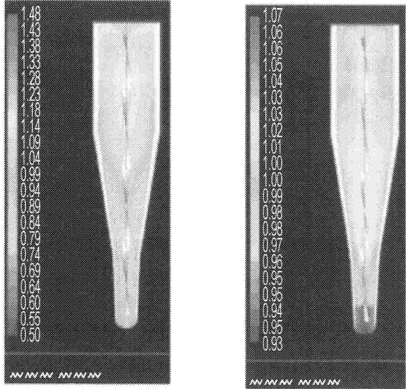


図 17

【図 18 A】

配合時間シミュレーションの空間分析
VDB V19

正規化されたトレーサ質量分率の鉛直分布 (同等でないY軸スケール)

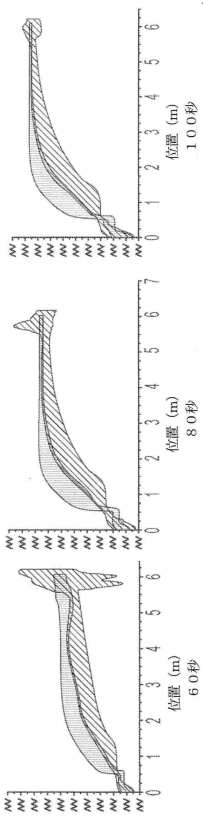


図 18 A

【図 18 B】

正規化された質量分率の等高線図 (同等でないスケール)

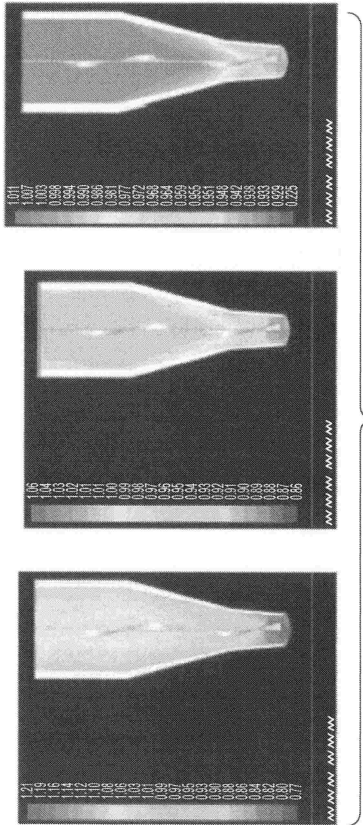
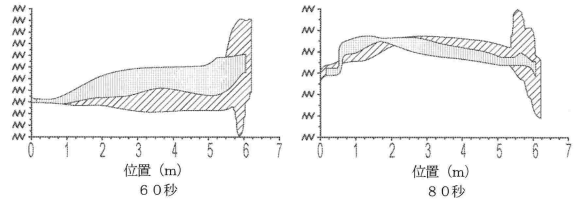


図 18 B

【図 19】

配合時間シミュレーションの空間分析
VDB V18

正規化されたトレーサー質量分率の鉛直分布 (同等でないY軸スケール)



正規化された質量分率の等高線図 (同等でないスケール)

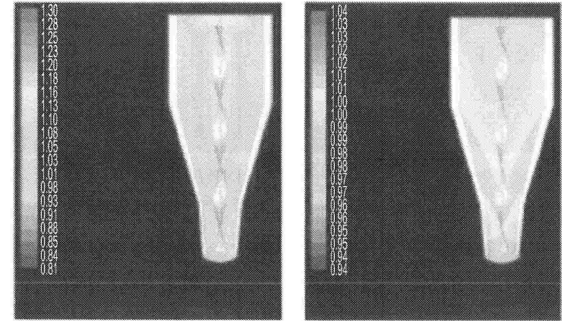


図 19

【図 20 A】

配合時間シミュレーションの空間分析
VDB V17

正規化されたトレーサー質量分率の鉛直分布 (同等でないY軸スケール)

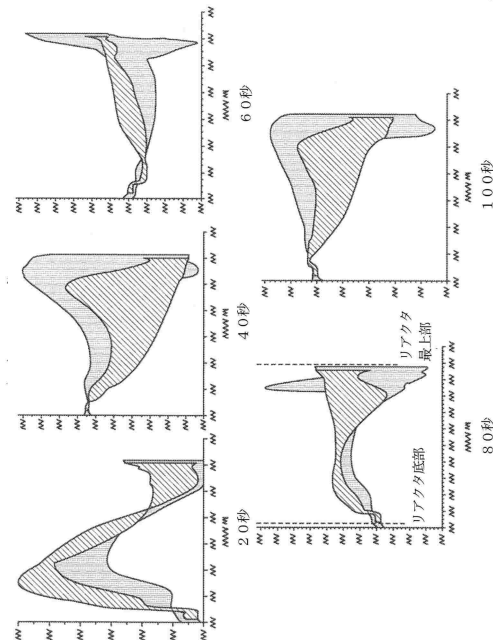


図 20 A

【図 20 B】

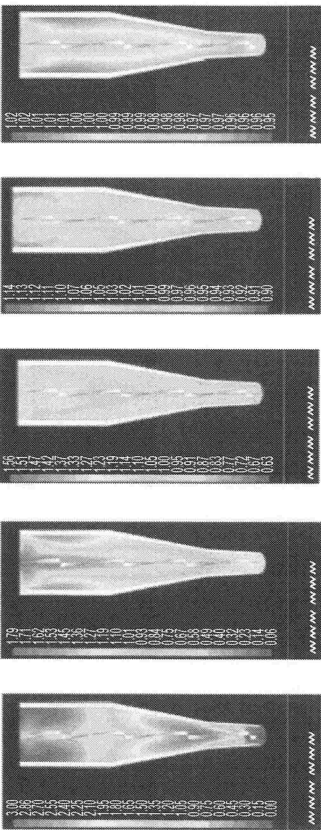


図 20 B

10

20

30

40

50

【図 2 1 A】

配合時間シミュレーションの空間分析
VDB V16

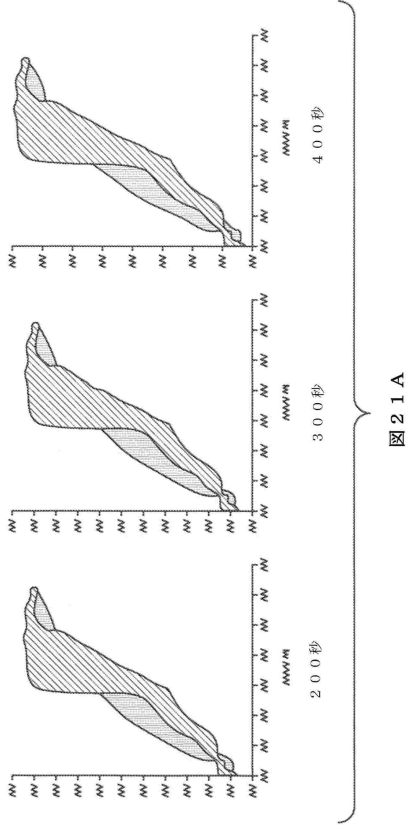


図 2 1 A

【図 2 1 B】

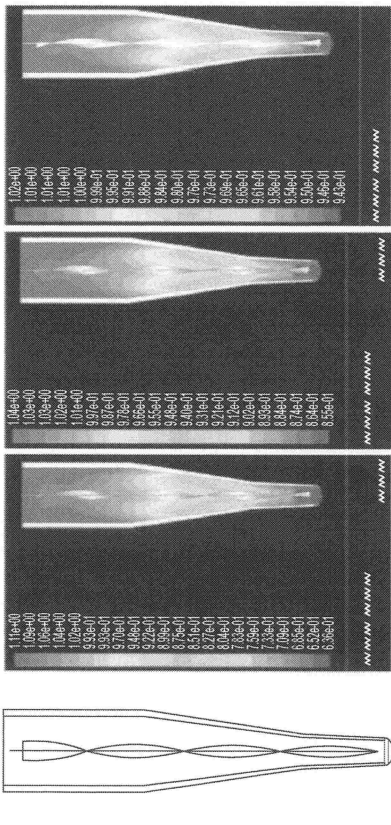


図 2 1 B

→ 混合は、様式 V16 のリアクタの底部で最も遅い

【図 2 2】

可能な VDB プロトタイプ

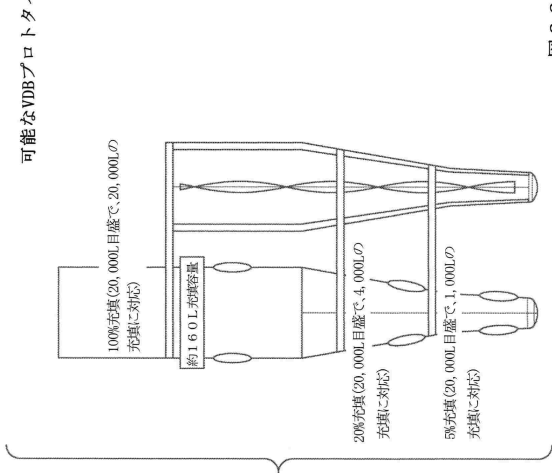


図 2 2

【図 2 3】

従来型 20,000 L バイオリアクタ

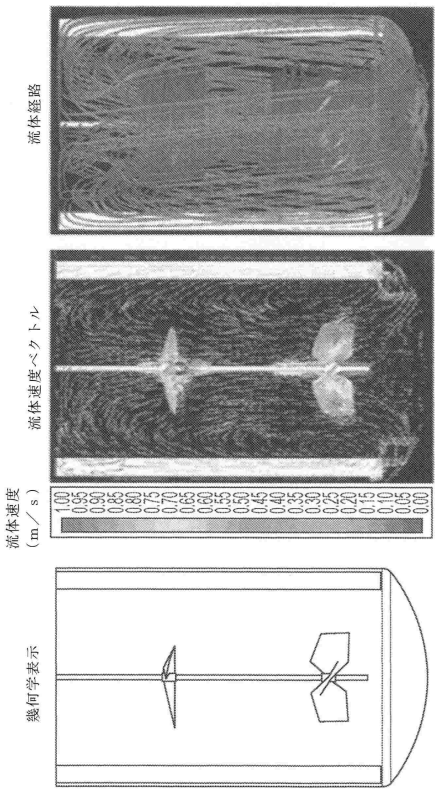


図 2 3

10

20

30

40

50

【図 2 4】

VDB様式V 1

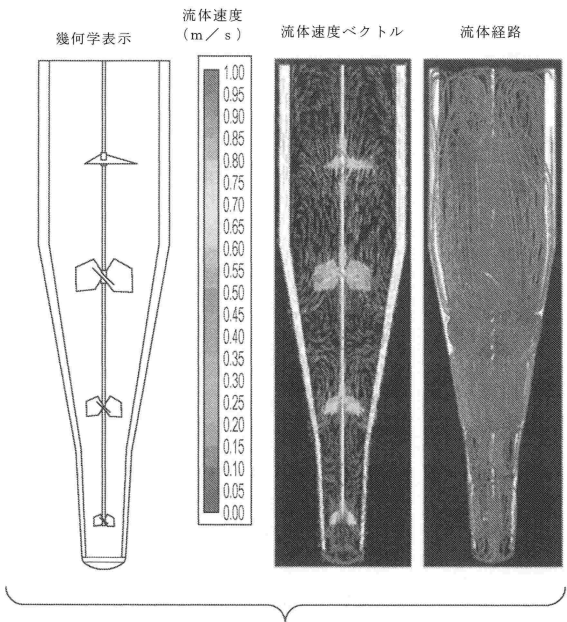


図 2 4

【図 2 5】

VDB様式V 2

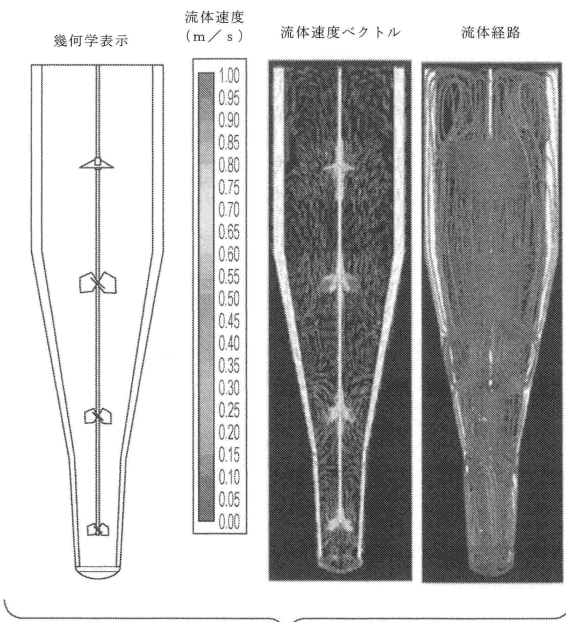


図 2 5

【図 2 6】

VDB様式V 3

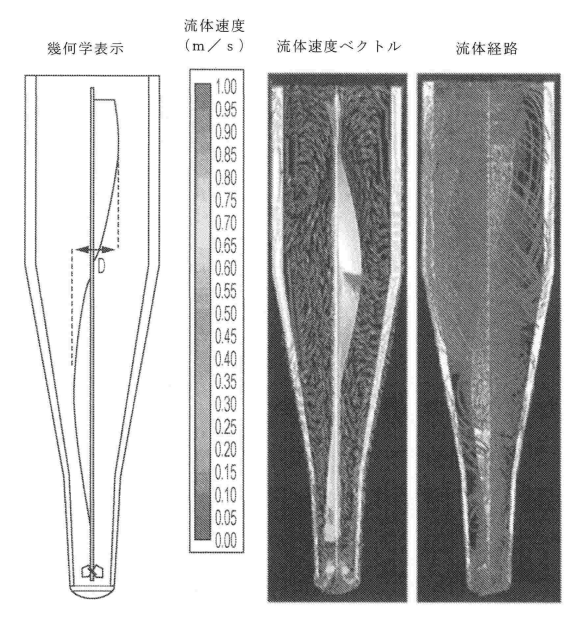


図 2 6

【図 2 7】

VDB様式V 4

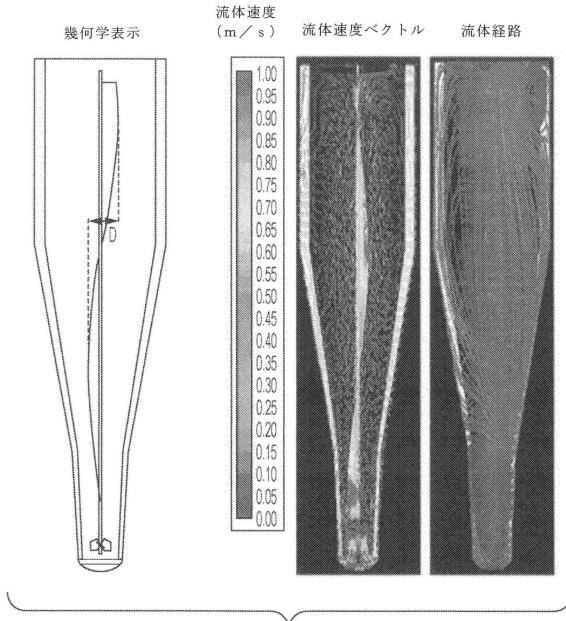


図 2 7

10

20

30

40

50

【図 2 8】

VDB 様式 V 5

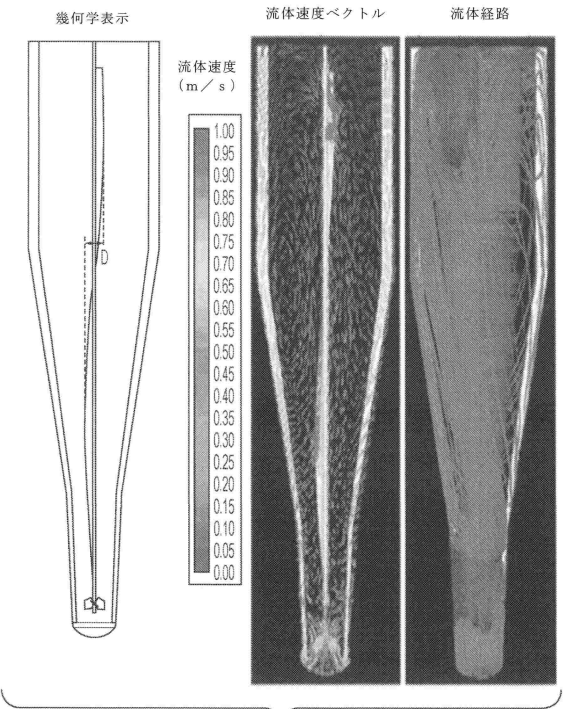


図 2 8

【図 2 9】

VDB 様式 V 6

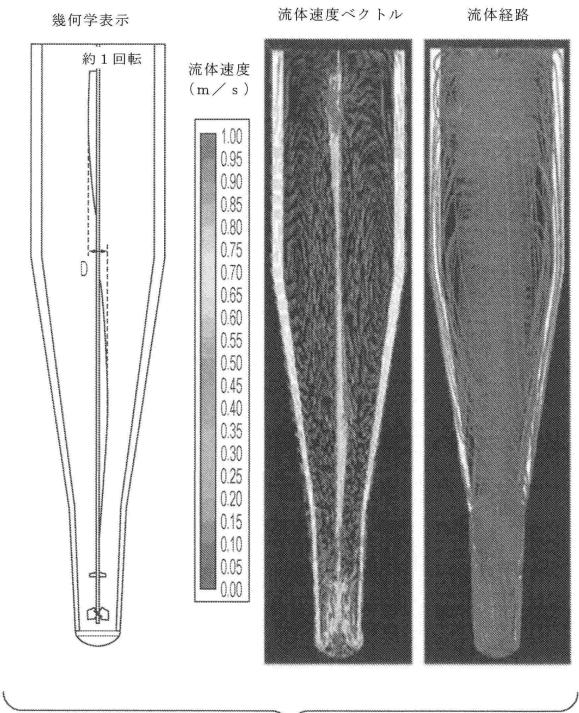


図 2 9

【図 3 0】

VDB 様式 V 7

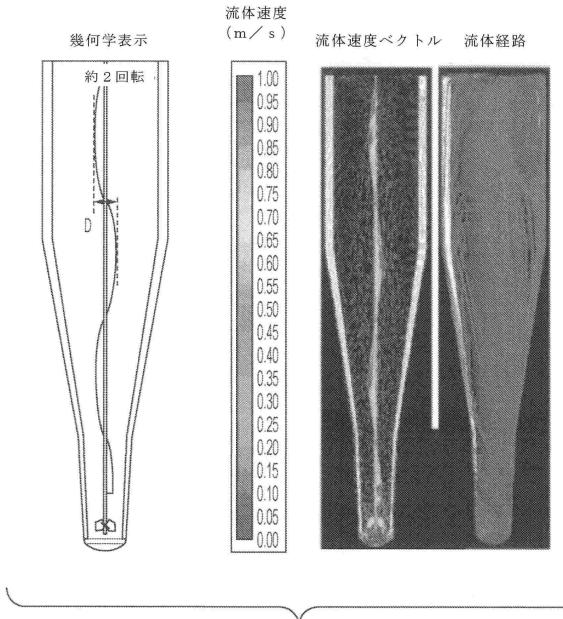


図 3 0

【図 3 1】

VDB 様式 V 8

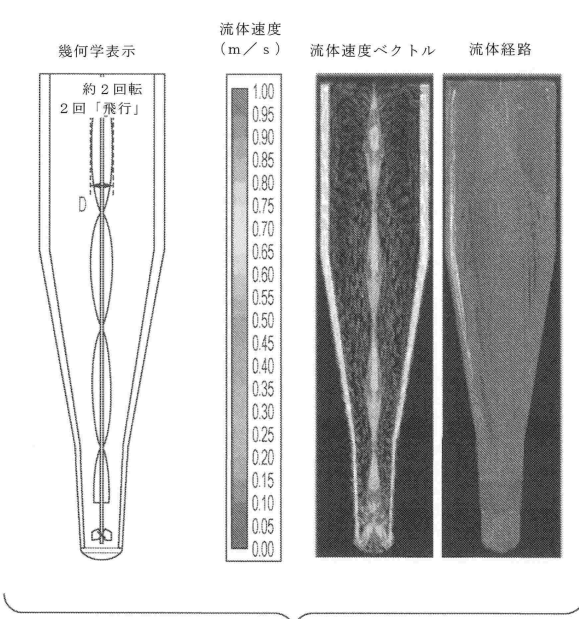


図 3 1

10

20

30

40

50

【図 3 2】

VDB 様式 V 9

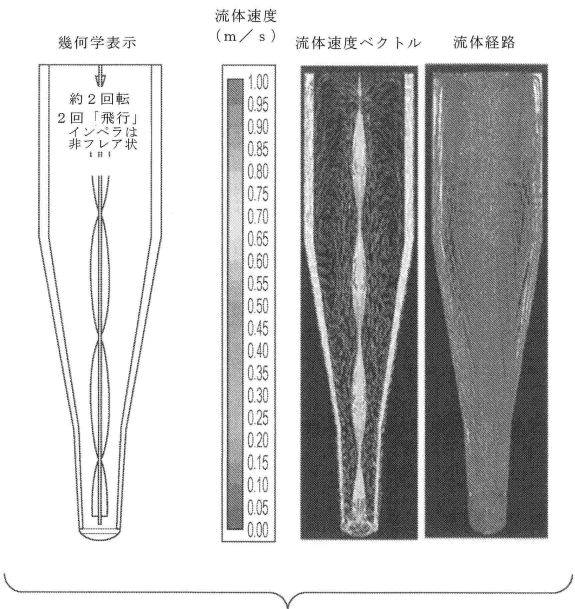


図 3 2

【図 3 3】

VDB 様式 V 1 0

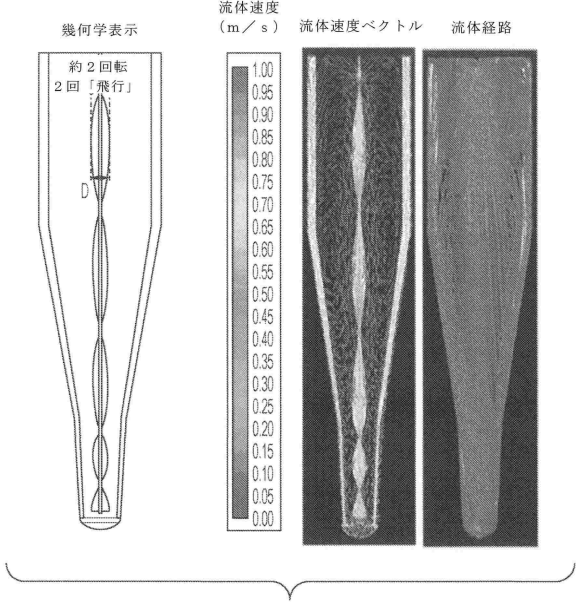


図 3 3

10

20

【図 3 4】

VDB 様式 V 1 1

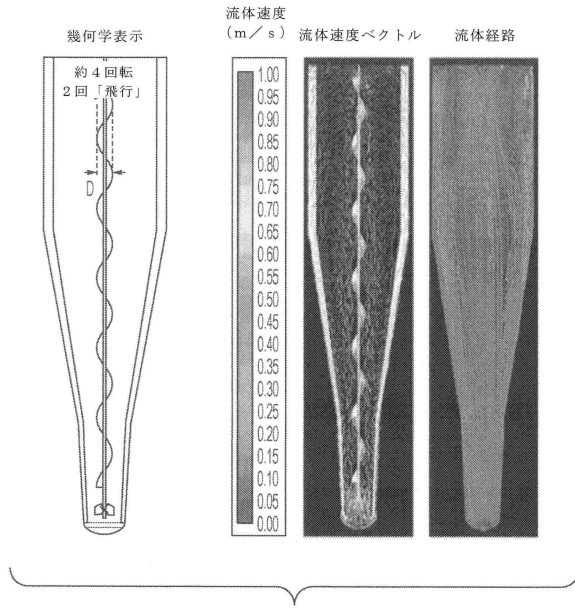


図 3 4

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ミーツナー, マイケル

アメリカ合衆国ニューハンプシャー州03044, フレモント, タック・ドライブ 132

(72)発明者 フォーク, リチャード

アメリカ合衆国オレゴン州97702, ベンド, フィッシャー・レイク・レーン 19571

(72)発明者 ベリ, ラジェシュ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01886, ウェストフォード, マグノリア・ドライブ 14

(72)発明者 キャスウェル, マーク

アメリカ合衆国ニューハンプシャー州03079, セーレム, シカモア・アベニュー 14

審査官 大西 隆史

(56)参考文献 特開昭56-063893(JP, A)

特表2012-517217(JP, A)

米国特許出願公開第2017/0349874(US, A1)

特表2011-530290(JP, A)

特表2008-506512(JP, A)

特開平06-030762(JP, A)

米国特許出願公開第2017/0369828(US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C12M 1/00 - 3/00

C12N 1/00 - 7/08

C12P 1/00 - 41/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)