

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 1 月 9 日 (2020.1.9)

【公表番号】特表 2019-501139 (P2019-501139A)

【公表日】平成 31 年 1 月 17 日 (2019.1.17)

【年通号数】公開・登録公報 2019-002

【出願番号】特願 2018-527232 (P2018-527232)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 31/5517 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 1 2 N 15/08 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/68 Z N A

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/12

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 31/5517

A 6 1 K 47/22

C 0 7 K 16/30

C 1 2 N 15/08 1 0 0

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/62 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 11 月 25 日 (2019.11.25)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) ベンゾジアゼピンを含む A D C、及び

(b) 疎水性側鎖を有するペタイン及びアミノ酸からなる群から選択される小さな疎水

性分子

を含有する組成物。

【請求項 2】

可逆的自己会合を低減させる方法であって、

(a) 水溶液中にベンゾジアゼピンを含む A D C を提供し、前記 A D C は可逆的自己会合を示すことと、

(b) 疎水性側鎖を有するペタイン及びアミノ酸からなる群から選択される小さな疎水性分子を前記水溶液に添加することとを含み、

前記小さな疎水性分子が可逆的自己会合を低減させる前記方法。

【請求項 3】

製剤化する方法であって、

(a) ベンゾジアゼピンを含む A D C を水溶液中に提供することと、

(b) 疎水性側鎖を有するペタイン及びアミノ酸からなる群から選択される小さな疎水性分子を水溶液に添加することを含む前記方法。

【請求項 4】

水性製剤であって、

(a) 水、

(b) A b X - D 2、

(c) 10 m M のコハク酸ナトリウム、及び

(d) 8 % のトレハロース

を含有し、約 4 . 0 ~ 約 4 . 5 の範囲の p H を有する前記製剤。

【請求項 5】

水性製剤であって、

(a) 水、

(b) 2 m g / m L の A b X ₁ - D 5 または A b X ₁ - D 5 (a)、

(c) 10 m M のコハク酸ナトリウム、及び

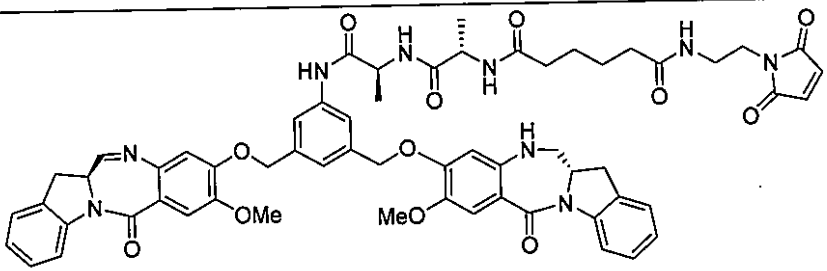
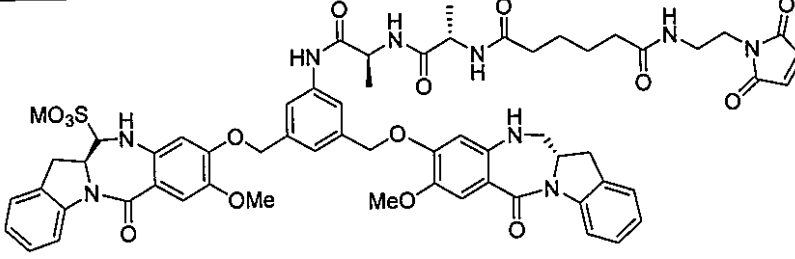
(d) 8 % のトレハロース二水和物

を含有し、約 4 . 0 ~ 約 4 . 5 の範囲の p H を有する前記製剤。

【請求項 6】

D 5 及び D 5 (a) が m 以下の式：

【化 1】

D5	
D5(a)	 <p>ここにおいて、Mは、Na^+、K^+、Hまたは任意の医薬的に許容可能なカチオンである。</p>

を有する、請求項 5 に記載の水性製剤。

【請求項 7】

A b X₁ が、C D 1 2 3 に結合する抗体またはその抗原結合性断片であって、配列番号 1 の重鎖可変領域 (V H) 相補性決定領域 (C D R 1) 配列、配列番号 2 の V H C D R 2 配列、及び、配列番号 3 の V H C D R 3 配列、並びに、配列番号 4 の軽鎖可変領域 (V L) C D R 1 配列、配列番号 5 の V L C D R 2 配列、及び、配列番号 6 の V L C D R 3 配列を含む、請求項 6 に記載の水性製剤。

【請求項 8】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 7 と少なくとも約 90% 同一である重鎖可変領域、及び配列番号 9 と少なくとも約 90% 同一である軽鎖可変領域、を含む、請求項 7 に記載の水性製剤。

【請求項 9】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 11 と少なくとも約 90% 同一である重鎖、及び配列番号 14 と少なくとも約 90% 同一である軽鎖、を含む、請求項 7 に記載の水性製剤。

【請求項 10】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 12 と少なくとも約 90% 同一である重鎖、及び配列番号 14 と少なくとも約 90% 同一である軽鎖、を含む、請求項 7 に記載の水性製剤。

【請求項 11】

更に、0.01% のポリソルベート 20 を含有する、請求項 10 に記載の水性製剤。

【請求項 12】

前記 pH が約 4.2 である、請求項 11 に記載の水性製剤。

【請求項 13】

約 2 μM と約 200 μM の間の、亜硫酸水素ナトリウムを含有する、。請求項 12 に記載の水性製剤。

【請求項 14】

約 0.005% と約 0.1% の間のポリソルベート 20 を含有する、請求項 10 に記載の水性製剤。

【請求項 15】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 7 の配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号 9 を含む軽鎖可変領域、を含む、請求項 7 に記載の水性製剤。

【請求項 16】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 11 と少なくとも約 95% 同一である配列を含む重鎖アミノ酸配列、及び配列番号 14 と少なくとも約 95% 同一である配列を含む軽鎖アミノ酸配列、を含む、請求項 7 に記載の水性製剤。

【請求項 17】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 11 の配列を含む重鎖アミノ酸配列、及び配列番号 14 の配列を含む軽鎖アミノ酸配列、を含む、請求項 7 に記載の水性製剤。

【請求項 18】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 12 と少なくとも約 95% 同一である配列を含む重鎖アミノ酸配列、及び配列番号 14 と少なくとも約 95% 同一である配列を含む軽鎖アミノ酸配列、を含む、請求項 7 に記載の水性製剤。

【請求項 19】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 12 の配列を含む重鎖アミノ酸配列、及び配列番号 14 の配列を含む軽鎖アミノ酸配列、を含む、請求項 7 に記載の水性製剤。

【請求項 20】

可逆的自己会合を低減させる方法であって、

(a) 第 1 の pH で水溶液中にベンゾジアゼピンを含む ADC を提供し、ADC が可逆的自己会合を示ことと、

(b) 前記水溶液の pH を第 2 の pH に調節し、前記第 2 の pH は約 4.0 ~ 約 4.5 の範囲であることとを含み、

前記第 1 の pH から前記第 2 の pH への pH の調節が可逆的自己会合を低減させる方法。

【請求項 21】

(a) ベンゾジアゼピンを含む ADC、及び

(b) トレハロース

を含有する組成物であって、約 4.0 ~ 約 4.5 の pH 範囲を有する前記組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0204

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0204】

均等物

前述の説明は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲を例示するものであり、本発明の範囲を限定するものではないことを理解されたい。当業者であれば、日常の実験のみを用いて、本開示で具体的に記載された特定の実施形態に対する多数の均等物を認識するか、または確認することができるであろう。そのような均等物、及び他の態様、利点及び改変は、添付の特許請求の範囲内のものである。

非限定的に、本発明は以下の態様を含む。

[態様 1]

(a) ベンゾジアゼピンを含む ADC、及び

(b) 疎水性側鎖を有するペプチン及びアミノ酸からなる群から選択される小さな疎水性分子

を含有する組成物。

[態様 2]

態様 1 に記載の組成物であって、約 4.0 ~ 約 4.5 の pH を有する前記組成物。

[態様 3]

態様１に記載の組成物であって、前記ベンゾジアゼピンがインドリノベンゾジアゼピンである前記組成物。

[態様４]

態様１～３の何れか１項に記載の組成物であって、前記ベンゾジアゼピンが、D１、D１(a)、D２、D２(a)、DGN４６２、DGN４６２(a)、D３、D３(a)、D４、D４(a)、D５、D５(a)、D６、及びD６(a)からなる群から選択される前記組成物。

[態様５]

態様１～３の何れか１項に記載の組成物であって、前記ADCが、Ab-sSPDB-D１、Ab-sSPDB-D１(a)、Ab-D２、Ab-D２(a)、Ab-sSPDB-DGN４６２、Ab-sSPDB-DGN４６２(a)、Ab-D３、Ab-D３(a)、Ab-sSPDB-D４、Ab-sSPDB-D４(a)、Ab-Cys-D１、Ab-Cys-D１(a)、Ab-Ser-D１、Ab-Ser-D１(a)、Ab-Cys-DGN４６２、Ab-Cys-DGN４６２(a)、Ab-Ser-DGN４６２、Ab-Ser-DGN４６２(a)、Ab-Cys-D５、Ab-Cys-D５(a)、Ab-Ser-D６、及びAb-Ser-D６(a)からなる群から選択される前記組成物。

[態様６]

態様１～５の何れか１項に記載の組成物であって、前記小さな疎水性分子がトリメチルグリシンである前記組成物。

[態様７]

態様１～５の何れか１項に記載の組成物であって、前記小さな疎水性分子がプロリンである前記組成物。

[態様８]

態様１～５の何れか１項に記載の組成物であって、前記小さな疎水性分子がイソロイシンである前記組成物。

[態様９]

態様１～５の何れか１項に記載の組成物であって、前記小さな疎水性分子がロイシンである前記組成物。

[態様１０]

態様１～５の何れか１項に記載の組成物であって、前記組成物が約１～約４のDARを有する前記組成物。

[態様１１]

態様１～５の何れか１項に記載の組成物であって、前記ADCが１～４個のベンゾジアゼピンを含む前記組成物。

[態様１２]

態様１～１１の何れか１項に記載の組成物であって、前記組成物が水溶液である前記組成物。

[態様１３]

態様１～１１の何れか１項に記載の組成物であって、前記組成物が凍結乾燥組成物である前記組成物。

[態様１４]

態様１～１１の何れか１項に記載の組成物であって、前記組成物が再構成された凍結乾燥組成物である前記組成物。

[態様１５]

態様１～１４の何れか１項に記載の組成物であって、前記ADCがhuMy9-6、huB4、huDS6、huMov19、及びhuCD37-3からなる群から選択される抗体を含む前記組成物。

[態様１６]

態様１～１４の何れか１項に記載の組成物であって、前記ADCがヒト化CD123抗

体を含む前記組成物。

[態様 17]

態様 16 に記載の組成物であって、前記ヒト化 C D 1 2 3 抗体が A b X である前記組成物。

[態様 18]

態様 1 ~ 17 の何れか 1 項に記載の組成物であって、更に亜硫酸水素ナトリウムを含有する前記組成物。

[態様 19]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) h u M y 9 - 6 - s S P D B - D G N 4 6 2 、
- (c) 10 m M のコハク酸ナトリウム、及び
- (d) 280 m M のベタイン

を含有し、約 4 . 2 の p H を有する前記製剤。

[態様 20]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) h u M y 9 - 6 - s S P D B - D G N 4 6 2 、
- (c) 10 m M のコハク酸ナトリウム、及び
- (d) 280 m M のプロリン

を含有し、約 4 . 2 の p H を有する前記製剤。

[態様 21]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) A b X - D 2 、
- (c) 10 m M のコハク酸ナトリウム、及び
- (d) 280 m M のプロリン及び 280 m M のベタインからなる群から選択される小さな疎水性分子

を含有し、約 4 . 2 の p H を有する前記製剤。

[態様 22]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) h u M o v 19 - s S P D B - D 1 、
- (c) 10 m M のコハク酸ナトリウム、及び
- (d) 125 m M のロイシン

を含有し、約 4 . 2 の p H を有する前記製剤。

[態様 23]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) h u M o v 19 - s S P D B - D 4 、
- (c) 10 m M のコハク酸ナトリウム、及び
- (d) 125 m M のイソロイシン

を含有し、約 4 . 2 の p H を有する前記製剤。

[態様 24]

態様 19 ~ 23 の何れか 1 項に記載の組成物であって、更に、亜硫酸水素ナトリウムを含有する前記組成物。

[態様 25]

可逆的自己会合を低減させる方法であって、

(a) 水溶液中にベンゾジアゼピンを含む A D C を提供し、前記 A D C は可逆的自己会合を示すことと、

(b) 疎水性側鎖を有するペプチン及びアミノ酸からなる群から選択される小さな疎水性分子を前記水溶液に添加することを含み、

前記小さな疎水性分子が可逆的自己会合を低減させる前記方法。

[態様 26]

態様 25 に記載の方法であって、前記小さな疎水性分子がトリメチルグリシンである前記方法。

[態様 27]

態様 25 に記載の方法であって、前記小さな疎水性分子がプロリンである前記方法。

[態様 28]

態様 25 に記載の方法であって、前記小さな疎水性分子がイソロイシンである前記方法。

[態様 29]

態様 25 に記載の方法であって、前記小さな疎水性分子がロイシンである前記方法。

[態様 30]

態様 25 に記載の方法であって、更に、前記可逆的自己会合を検出することを含む前記方法。

[態様 31]

態様 25 に記載の方法であって、更に、前記水溶液の pH を約 4.0 ~ 約 4.5 に調節することを含む前記方法。

[態様 32]

態様 25 ~ 31 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ベンゾジアゼピンが D1、D1(a)、D2、D2(a)、DGN462、DGN462(a)、D3、D3(a)、D4、D4(a)、D5、D5(a)、D6、及び D6(a) からなる群から選択される前記方法。

[態様 33]

態様 25 ~ 31 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記 ADC が、Ab-sSPDB-D1、Ab-sSPDB-D1(a)、Ab-D2、Ab-D2(a)、Ab-sSPDB-DGN462、Ab-sSPDB-DGN462(a)、Ab-D3、Ab-D3(a)、Ab-sSPDB-D4、Ab-sSPDB-D4(a)、Ab-Cys-D1、Ab-Cys-D1(a)、Ab-Ser-D1、Ab-Ser-D1(a)、Ab-Cys-DGN462、Ab-Cys-DGN462(a)、Ab-Ser-DGN462、Ab-Ser-DGN462(a)、Ab-Cys-D5、Ab-Cys-D5(a)、Ab-Ser-D6、及び Ab-Ser-D6(a) からなる群から選択される前記方法。

[態様 34]

態様 25 ~ 33 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記可逆的自己会合が約 70% ~ 約 80% 低減される前記方法。

[態様 35]

態様 25 ~ 33 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記可逆的自己会合が約 80% ~ 約 90% 低減される前記方法。

[態様 36]

態様 25 ~ 33 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記可逆的自己会合が約 90% ~ 約 100% 低減される前記方法。

[態様 37]

態様 25 ~ 36 の何れか 1 項に記載の方法であって、更に、前記水溶液を凍結乾燥し、それによって凍結乾燥組成物を作製することを含む前記方法。

[態様 38]

態様 37 に記載の方法であって、更に、前記凍結乾燥組成物を再構成することを含む前記方法。

[態様 39]

態様 25 ~ 38 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記 A D C が、h u M y 9 - 6、h u B 4、h u D S 6、h u M o v 1 9、及び h u C D 3 7 - 3 からなる群から選択される抗体を含む前記方法。

[態様 4 0]

態様 25 ~ 38 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記 A D C がヒト化 C D 1 2 3 抗体を含む前記方法。

[態様 4 1]

態様 4 0 に記載の方法であって、前記ヒト化 C D 1 2 3 抗体が A b X である前記方法。

[態様 4 2]

態様 4 1 に記載の方法であって、前記 C D 1 2 3 抗体が A b X₁ である前記方法。

[態様 4 3]

態様 4 2 に記載の方法であって、A b X₁ が、重鎖可変領域 C D R 配列の参照配列 1、参照配列 2 及び参照配列 3、並びに軽鎖可変領域 C D R 配列の参照配列 4、参照配列 5 及び参照配列 6 を含む前記方法。

[態様 4 4]

態様 4 2 に記載の方法であって、A b X₁ が、参照配列 7 と少なくとも約 90 % 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列 9 と少なくとも約 90 % 同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 4 5]

態様 4 2 に記載の方法であって、A b X₁ が、参照配列 1 1 と少なくとも約 90 % 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列 1 4 と少なくとも約 90 % 同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 4 6]

態様 4 2 に記載の方法であって、A b X₁ が、参照配列 1 2 と少なくとも約 90 % 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列 1 4 と少なくとも約 90 % 同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 4 7]

態様 4 0 に記載の方法であって、前記 C D 1 2 3 抗体が A b X₂ である前記方法。

[態様 4 8]

態様 4 7 に記載の方法であって、A b X₂ が、参照配列 8 と少なくとも約 90 % 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列 1 0 と少なくとも約 90 % 同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 4 9]

態様 4 7 に記載の方法であって、A b X₂ が、参照配列 1 3 と少なくとも約 90 % 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列 1 5 と少なくとも約 90 % 同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 5 0]

態様 4 0 ~ 4 9 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ベンゾジアゼピンが D 5 または D 5 (a) である方法。

[態様 5 1]

製剤化する方法であって、

(a) ベンゾジアゼピンを含む A D C を水溶液中に提供することと、

(b) 疎水性側鎖を有するペタイン及びアミノ酸からなる群から選択される小さな疎水性分子を水溶液に添加することを含む前記方法。

[態様 5 2]

態様 5 1 に記載の方法であって、更に、前記水溶液の p H を約 4 . 0 ~ 約 4 . 5 に調節することを含む前記方法。

[態様 5 3]

態様 5 1 に記載の方法であって、前記ベンゾジアゼピンが、D 1、D 1 (a)、D 2、D 2 (a)、D G N 4 6 2、D G N 4 6 2 (a)、D 3、D 3 (a)、D 4、D 4 (a)

、D 5、D 5 (a)、D 6、及びD 6 (a) からなる群から選択される前記方法。

[態様 5 4]

態様 5 1 ~ 5 2 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記 A D C が、A b - s S P D B - D 1、A b - s S P D B - D 1 (a)、A b - D 2、A b - D 2 (a)、A b - s S P D B - D G N 4 6 2、A b - s S P D B - D G N 4 6 2 (a)、A b - D 3、A b - D 3 (a)、A b - s S P D B - D 4、A b - s S P D B - D 4 (a)、A b - C y s - D 1、A b - C y s - D 1 (a)、A b - S e r - D 1、A b - S e r - D 1 (a)、A b - C y s - D G N 4 6 2、A b - C y s - D G N 4 6 2 (a)、A b - S e r - D G N 4 6 2、A b - S e r - D G N 4 6 2 (a)、A b - C y s - D 5、A b - C y s - D 5 (a)、A b - S e r - D 6、及びA b - S e r - D 6 (a) からなる群から選択される前記方法。

[態様 5 5]

態様 5 1 に記載の方法であって、前記小さな疎水性分子がトリメチルグリシンである前記方法。

[態様 5 6]

態様 5 1 に記載の方法であって、前記小さな疎水性分子がプロリンである前記方法。

[態様 5 7]

態様 5 1 に記載の方法であって、前記小さな疎水性分子がイソロイシンである前記方法。

[態様 5 8]

態様 5 1 に記載の方法であって、前記小さな疎水性分子がロイシンである前記方法。

[態様 5 9]

態様 5 1 に記載の方法であって、前記小さな疎水性分子の添加が、水溶液中の R S A を約 7 0 % ~ 約 8 0 % 低減させる前記方法。

[態様 6 0]

態様 5 1 に記載の方法であって、前記小さな疎水性分子の添加が、水溶液中の R S A を約 8 0 % ~ 約 9 0 % 低減させる前記方法。

[態様 6 1]

態様 5 1 に記載の方法であって、前記小さな疎水性分子の添加が、水溶液中の R S A を約 9 0 % ~ 約 1 0 0 % 低減させる前記方法。

[態様 6 2]

態様 5 1 ~ 6 1 の何れか 1 項に記載の方法であって、更に、前記水溶液を凍結乾燥し、それによって凍結乾燥組成物を得ることを含む前記方法。

[態様 6 3]

態様 6 2 に記載の方法であって、更に、前記凍結乾燥組成物を再構成することを含む前記方法。

[態様 6 4]

態様 5 1 ~ 6 3 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記 A D C が、h u M y 9 - 6、h u B 4、h u D S 6、h u M o v 1 9、及びh u C D 3 7 - 3 からなる群から選択される抗体を含む前記方法。

[態様 6 5]

態様 5 1 ~ 6 3 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記 A D C がヒト化 C D 1 2 3 抗体を含む前記方法。

[態様 6 6]

態様 6 5 に記載の方法であって、ヒト化 C D 1 2 3 抗体が A b X である前記方法。

[態様 6 7]

水性製剤であって、

(a) 水、

(b) h u M y 9 - 6 - s S P D B - D G N 4 6 2、

(c) 1 0 m M のコハク酸ナトリウム、及び

(d) 2 8 0 m M の ベ タ イ ン
を含有し、約 4 . 0 ~ 約 4 . 5 の 範 囲 の p H を 有 する 前 記 製 剤。

[態 様 6 8]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) h u M y 9 - 6 - s S P D B - D G N 4 6 2 、
- (c) 1 0 m M の コ ハ ク 酸 ナ ト リ ウ ム 、 及 び
- (d) 8 % の ト レ ハ ロ ー ス

を含有し、約 4 . 0 ~ 約 4 . 5 の 範 囲 の p H を 有 する 前 記 製 剤。

[態 様 6 9]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) A b X - D 2 、
- (c) 1 0 m M の コ ハ ク 酸 ナ ト リ ウ ム 、 及 び
- (d) 8 % の ト レ ハ ロ ー ス

を含有し、約 4 . 0 ~ 約 4 . 5 の 範 囲 の p H を 有 する 前 記 製 剤。

[態 様 7 0]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) h u M o v 1 9 - s S P D B - D 1 、
- (c) 1 0 m M の コ ハ ク 酸 ナ ト リ ウ ム 、 及 び
- (d) 8 % の ト レ ハ ロ ー ス

を含有し、約 4 . 0 ~ 約 4 . 5 の 範 囲 の p H を 有 する 前 記 製 剤。

[態 様 7 1]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) h u M o v 1 9 - s S P D B - D 4 、
- (c) 1 0 m M の コ ハ ク 酸 ナ ト リ ウ ム 、 及 び
- (d) 8 % の ト レ ハ ロ ー ス

を含有し、約 4 . 0 ~ 約 4 . 5 の 範 囲 の p H を 有 する 前 記 製 剤。

[態 様 7 2]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) 2 m g / m L の A b X ₁ - D 5 または A b X ₁ - D 5 (a) 、
- (c) 1 0 m M の コ ハ ク 酸 ナ ト リ ウ ム 、 及 び
- (d) 8 % の ト レ ハ ロ ー ス 二 水 和 物

を含有し、約 4 . 0 ~ 約 4 . 5 の 範 囲 の p H を 有 する 前 記 製 剤。

[態 様 7 3]

態様 7 2 に 記 載 の 水 性 製 剤 で あ っ て 、 A b X ₁ が 、 重 鎖 可 変 領 域 C D R 配 列 の 参 照 配 列 1 、 参 照 配 列 2 及 び 参 照 配 列 3 、 及 び 軽 鎖 可 変 領 域 C D R 配 列 の 参 照 配 列 4 、 参 照 配 列 5 、 及 び 参 照 配 列 6 を 含 む 前 記 製 剤。

[態 様 7 4]

態様 7 2 に 記 載 の 水 性 製 剤 で あ っ て 、 A b X ₁ が 、 参 照 配 列 7 と 少 なく と も 約 9 0 % 同 一 で あ る 重 鎖 可 変 領 域 ド メ イ ン 、 及 び 参 照 配 列 9 と 少 なく と も 約 9 0 % 同 一 で あ る 軽 鎖 可 変 領 域 を 含 む 前 記 製 剤。

[態 様 7 5]

態様 7 2 に 記 載 の 水 性 製 剤 で あ っ て 、 A b X ₁ が 、 参 照 配 列 1 1 と 少 なく と も 約 9 0 % 同 一 で あ る 重 鎖 可 変 領 域 ド メ イ ン 、 及 び 参 照 配 列 1 4 と 少 なく と も 約 9 0 % 同 一 で あ る 軽 鎖 可 変 領 域 を 含 む 前 記 製 剤。

[態 様 7 6]

態様 72 に記載の水性製剤であって、 AbX_1 が、参照配列 12 と少なくとも約 90 % 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列 14 と少なくとも約 90 % 同一である軽鎖可変領域を含む前記製剤。

[態様 77]

態様 67 ~ 76 の何れか 1 項に記載の製剤であって、更に、0.01 % のポリソルベート 20 を含有する前記製剤。

[態様 78]

態様 67 ~ 77 の何れか 1 項に記載の製剤であって、前記 pH が約 4.2 である前記製剤。

[態様 79]

態様 67 ~ 78 の何れか 1 項に記載の製剤であって、更に、亜硫酸水素ナトリウムを含有する前記製剤。

[態様 80]

態様 79 に記載の製剤であって、前記亜硫酸水素ナトリウムが 50 μ M の濃度を有する前記製剤。

[態様 81]

可逆的自己会合を低減させる方法であって、

(a) 第 1 の pH で水溶液中にベンゾジアゼピンを含む ADC を提供し、ADC が可逆的自己会合を示ことと、

(b) 前記水溶液の pH を第 2 の pH に調節し、前記第 2 の pH は約 4.0 ~ 約 4.5 の範囲であることとを含み、

前記第 1 の pH から前記第 2 の pH への pH の調節が可逆的自己会合を低減させる方法。

[態様 82]

態様 81 に記載の方法であって、前記第 2 の pH が約 4.2 である方法。

[態様 83]

態様 81 ~ 82 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ベンゾジアゼピンが、D1、D1(a)、D2、D2(a)、DGN462、DGN462(a)、D3、D3(a)、D4、D4(a)、D5、D5(a)、D6、及び D6(a) からなる群から選択される前記方法。

[態様 84]

態様 81 ~ 82 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記 ADC が、Ab-sSPDB-D1、Ab-sSPDB-D1(a)、Ab-D2、Ab-D2(a)、Ab-sSPDB-DGN462、Ab-sSPDB-DGN462(a)、Ab-D3、Ab-D3(a)、Ab-sSPDB-D4、Ab-sSPDB-D4(a)、Ab-Cys-D1、Ab-Cys-D1(a)、Ab-Ser-D1、Ab-Ser-D1(a)、Ab-Cys-DGN462、Ab-Cys-DGN462(a)、Ab-Ser-DGN462、Ab-Ser-DGN462(a)、Ab-Cys-D5、Ab-Cys-D5(a)、Ab-Ser-D6、及び Ab-Ser-D6(a) からなる群から選択される前記方法。

[態様 85]

態様 81 ~ 84 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記可逆的自己会合が約 70 % ~ 約 80 % 低減される前記方法。

[態様 86]

態様 81 ~ 84 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記可逆的自己会合が約 80 % ~ 約 90 % 低減される前記方法。

[態様 87]

態様 81 ~ 84 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記可逆的自己会合が約 90 % ~ 約 100 % 低減される前記方法。

[態様 88]

態様 8 1 ~ 8 7 の何れか 1 項に記載の方法であって、更に、前記水溶液を凍結乾燥することを含み、それによって凍結乾燥組成物を生成する前記方法。

[態様 8 9]

態様 8 8 に記載の方法であって、更に、前記凍結乾燥組成物を再構成することを含む前記方法。

[態様 9 0]

態様 8 1 ~ 8 9 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記 A D C が、h u M y 9 - 6、h u B 4、h u D S 6、h u M o v 1 9、及び h u C D 3 7 - 3 からなる群から選択される抗体を含む前記方法。

[態様 9 1]

態様 8 1 ~ 8 9 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記 A D C がヒト化 C D 1 2 3 抗体を含む前記方法。

[態様 9 2]

態様 9 1 に記載の方法であって、前記ヒト化 C D 1 2 3 抗体が A b X である前記方法。

[態様 9 3]

態様 9 2 に記載の方法であって、前記 C D 1 2 3 抗体が A b X₁ である前記方法。

[態様 9 4]

態様 9 3 に記載の方法であって、前記 A b X₁ が、重鎖可変領域 C D R 配列の参照配列 1、参照配列 2 及び参照配列 3、並びに軽鎖可変領域 C D R 配列の参照配列 4、参照配列 5 及び参照配列 6 を含む前記方法。

[態様 9 5]

態様 9 3 に記載の方法であって、前記 A b X₁ が、参照配列 7 と少なくとも約 9 0 % 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列 9 と少なくとも約 9 0 % 同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 9 6]

態様 9 3 に記載の方法であって、前記 A b X₁ が、参照配列 1 1 と少なくとも約 9 0 % 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列 1 4 と少なくとも約 9 0 % 同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 9 7]

態様 9 3 に記載の方法であって、前記 A b X₁ が、参照配列 1 2 と少なくとも約 9 0 % 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列 1 4 と少なくとも約 9 0 % 同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 9 8]

態様 9 2 に記載の方法であって、前記 C D 1 2 3 抗体が A b X₂ である前記方法。

[態様 9 9]

態様 9 8 に記載の方法であって、A b X₂ が、参照配列 8 と少なくとも約 9 0 % 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列 1 0 と少なくとも約 9 0 % 同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 1 0 0]

態様 9 8 に記載の方法であって、A b X₂ が、参照配列 1 3 と少なくとも約 9 0 % 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列 1 5 と少なくとも約 9 0 % 同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 1 0 1]

態様 9 1 ~ 1 0 0 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ベンゾジアゼピンが D 5 または D 5 (a) である前記方法。

[態様 1 0 2]

(a) ベンゾジアゼピンを含む A D C、及び

(b) トレハロース

を含有する組成物であって、約 4 . 0 ~ 約 4 . 5 の p H 範囲を有する前記組成物。

[態様 1 0 3]

態様 102 に記載の組成物であって、更に、コハク酸ナトリウムを含有する前記組成物。

[態様 104]

態様 103 に記載の組成物であって、更に、硫酸水素ナトリウムを含有する前記組成物。

[態様 105]

態様 102 ~ 104 の何れか 1 項に記載の組成物であって、更に、界面活性剤を含有する前記組成物。

[態様 106]

態様 102 ~ 105 の何れか 1 項に記載の組成物であって、前記ベンゾジアゼピンが、D1、D1(a)、D2、D2(a)、DGN462、DGN462(a)、D3、D3(a)、D4、D4(a)、D5、D5(a)、D6、及びD6(a)からなる群から選択される前記組成物。

[態様 107]

態様 102 ~ 106 の何れか 1 項に記載の組成物であって、前記ADCが、Ab-sSPDB-D1、Ab-sSPDB-D1(a)、Ab-D2、Ab-D2(a)、Ab-sSPDB-DGN462、Ab-sSPDB-DGN462(a)、Ab-D3、Ab-D3(a)、Ab-sSPDB-D4、Ab-sSPDB-D4(a)、Ab-Cys-D1、Ab-Cys-D1(a)、Ab-Ser-D1、Ab-Ser-D1(a)、Ab-Cys-DGN462、Ab-Cys-DGN462(a)、Ab-Ser-DGN462、Ab-Ser-DGN462(a)、Ab-Cys-D5、Ab-Cys-D5(a)、Ab-Ser-D6、及びAb-Ser-D6(a)からなる群から選択される前記組成物。

[態様 108]

態様 102 ~ 107 の何れか 1 項に記載の組成物であって、前記ADCが、ヒト化CD123抗体を含む前記組成物。

[態様 109]

態様 108 に記載の方法であって、前記ヒト化CD123抗体がAbXである前記方法。

[態様 110]

態様 109 に記載の方法であって、前記CD123抗体がAbX₁である前記方法。

[態様 111]

態様 110 に記載の方法であって、前記AbX₁が、重鎖可変領域CDR配列の参照配列1、参照配列2及び参照配列3、並びに軽鎖可変領域CDR配列の参照配列4、参照配列5及び参照配列6を含む前記方法。

[態様 112]

態様 110 に記載の方法であって、前記AbX₁が、参照配列7と少なくとも約90%同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列9と少なくとも約90%同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 113]

態様 110 に記載の方法であって、前記AbX₁が、参照配列11と少なくとも約90%同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列14と少なくとも約90%同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 114]

態様 110 に記載の方法であって、前記AbX₁が、参照配列12と少なくとも約90%同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列14と少なくとも約90%同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 115]

態様 109 に記載の方法であって、前記CD123抗体がAbX₂である前記方法。

[態様 116]

態様 1 1 5 に記載の方法であって、 $A b X_2$ が、参照配列 8 と少なくとも約 9 0 % 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列 1 0 と少なくとも約 9 0 % 同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 1 1 7]

態様 1 1 5 に記載の方法であって、 $A b X_2$ が、参照配列 1 3 と少なくとも約 9 0 % 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参照配列 1 5 と少なくとも約 9 0 % 同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[態様 1 1 8]

態様 1 0 8 ~ 1 1 7 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ベンゾジアゼピンが D 5 または D 5 (a) である前記方法。