

【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 DC、及び

(b) 疎水性側鎖を有するベ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ADCを提供し、前記ADC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ADC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とを含む前記方法。

【請求項 4】

水性製剤であって、

(a) 水、

(b) AbX-D2、

(c) 10 mM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pHを有する前記製剤。

【請求項 5】

水性製剤であって、

(a) 水、

(b) 2mg/mLのAbX<sub>1</sub>-D5またはAbX<sub>1</sub>-D5(a)、

(c) 10 mMのコハク酸ナトリウム、及び

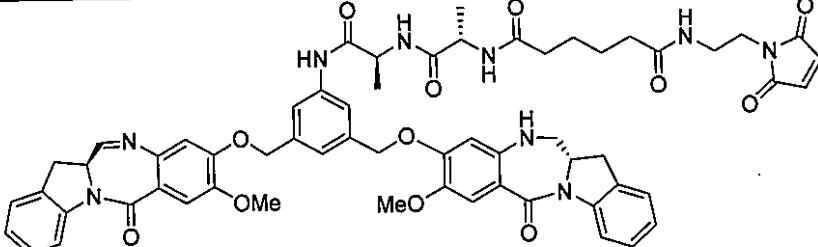
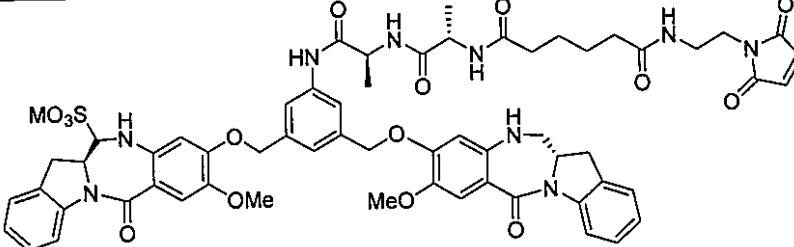
(d) 8%のトレハロース二水和物

を含有し、約4.0～約4.5の範囲のpHを有する前記製剤。

【請求項 6】

D5及びD5(a)がm以下の式：

## 【化1】

D5	
D5(a)	

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

を有する、請求項5に記載の水性製剤。

## 【請求項7】

A b X<sub>1</sub>が、CD123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(VH)相補性決定領域(CDR1)配列、配列番号2のVH CDR2配列、及び、配列番号3のVH CDR3配列、並びに、配列番号4の軽鎖可変領域(VL)CDR1配列、配列番号5のVL CDR2配列、及び、配列番号6のVL CDR3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2μMと約200μM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、

(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、日常的な実験のみを用いて、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ベ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。

[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、 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 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 D A R 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 A D C 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 ~ 1 1 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 ~ 1 1 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 ~ 1 1 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 ~ 1 4 の何れか 1 項に記載の組成物であって、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組成物。

[ 態様 16 ]

態様 1 ~ 1 4 の何れか 1 項に記載の組成物であって、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 ) 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 . 2 の pH 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 ) 1 0 m M のコハク酸ナトリウム、及び
- ( d ) 2 8 0 m M のプロリン

を含有し、約 4 . 2 の pH 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 ) 1 0 m M のコハク酸ナトリウム、及び
- ( d ) 2 8 0 m M のプロリン及び 2 8 0 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 pH 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 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 ) 1 2 5 m M のロイシン

を含有し、約 4 . 2 の pH 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 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 ) 1 2 5 m M のイソロイシン

を含有し、約 4 . 2 の pH 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、

(b) 疎水性側鎖を有するベ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。

[ 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 - Cys - DGN462、Ab - Cys - DGN462 (a)、Ab - Ser - DGN462、Ab - Ser - DGN462 (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 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方法。

[ 態様 40 ]

態様 25～38 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記 ADC がヒト化 CD123 抗体を含む前記方法。

[ 態様 41 ]

態様 40 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 42 ]

態様 41 に記載の方法であって、前記 CD123 抗体が AbX<sub>1</sub> である前記方法。

[ 態様 43 ]

態様 42 に記載の方法であって、AbX<sub>1</sub> が、重鎖可変領域 CDR 配列の参考配列 1、参考配列 2 及び参考配列 3、並びに軽鎖可変領域 CDR 配列の参考配列 4、参考配列 5 及び参考配列 6 を含む前記方法。

[ 態様 44 ]

態様 42 に記載の方法であって、AbX<sub>1</sub> が、参考配列 7 と少なくとも約 90% 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参考配列 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 45 ]

態様 42 に記載の方法であって、AbX<sub>1</sub> が、参考配列 11 と少なくとも約 90% 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参考配列 14 と少なくとも 90% 同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[ 態様 46 ]

態様 42 に記載の方法であって、AbX<sub>1</sub> が、参考配列 12 と少なくとも約 90% 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参考配列 14 と少なくとも 90% 同一である軽鎖可変領域を含む前記方法。

[ 態様 47 ]

態様 40 に記載の方法であって、前記 CD123 抗体が AbX<sub>2</sub> である前記方法。

[ 態様 48 ]

態様 47 に記載の方法であって、AbX<sub>2</sub> が、参考配列 8 と少なくとも約 90% 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参考配列 10 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 49 ]

態様 47 に記載の方法であって、AbX<sub>2</sub> が、参考配列 13 と少なくとも約 90% 同一である重鎖可変領域ドメイン、及び参考配列 15 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 50 ]

態様 40～49 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 D5 または D5 (a) である方法。

[ 態様 51 ]

製剤化する方法であって、

(a) ベンゾジアゼピンを含む ADC 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 52 ]

態様 51 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 53 ]

態様 51 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)

、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) 280 mMのベタインを含有し、約4.0～約4.5の範囲のpHを有する前記製剤。

[態様68]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) huMy9-6-SSPDB-DGN462、
- (c) 10 mM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pHを有する前記製剤。

[態様69]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) AbX-D2、
- (c) 10 mM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pHを有する前記製剤。

[態様70]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) huMov19-SSPDB-D1、
- (c) 10 mM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pHを有する前記製剤。

[態様71]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) huMov19-SSPDB-D4、
- (c) 10 mM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pHを有する前記製剤。

[態様72]

水性製剤であって、

- (a) 水、
- (b) 2mg/mLのAbX<sub>1</sub>-D5またはAbX<sub>1</sub>-D5(a)、
- (c) 10 mM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pHを有する前記製剤。

[態様73]

態様72に記載の水性製剤であって、AbX<sub>1</sub>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、及び軽鎖可変領域CDR配列の参照配列4、参照配列5、及び参照配列6を含む前記製剤。

[態様74]

態様72に記載の水性製剤であって、AbX<sub>1</sub>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製剤。

[態様75]

態様72に記載の水性製剤であって、AbX<sub>1</sub>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製剤。

[態様76]

態様 7 2 に記載の水性製剤であって、A b X<sub>1</sub> 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製剤。

[ 態様 7 7 ]

態様 6 7 ~ 7 6 の何れか 1 項に記載の製剤であって、更に、0 . 0 1 % のポリソルベート 2 0 を含有する前記製剤。

[ 態様 7 8 ]

態様 6 7 ~ 7 7 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 7 9 ]

態様 6 7 ~ 7 8 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 8 0 ]

態様 7 9 に記載の製剤であって、前記亜硫酸水素ナトリウムが 5 0  $\mu$  M の濃度を有する前記製剤。

[ 態様 8 1 ]

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 A D C を提供し、A D C が可逆的自己会合を示すこと、

( 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 8 2 ]

態様 8 1 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 8 3 ]

態様 8 1 ~ 8 2 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 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 8 4 ]

態様 8 1 ~ 8 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 8 5 ]

態様 8 1 ~ 8 4 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 7 0 % ~ 約 8 0 % 低減される前記方法。

[ 態様 8 6 ]

態様 8 1 ~ 8 4 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 8 0 % ~ 約 9 0 % 低減される前記方法。

[ 態様 8 7 ]

態様 8 1 ~ 8 4 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 9 0 % ~ 約 1 0 0 % 低減される前記方法。

[ 態様 8 8 ]

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 X <sub>1</sub> 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 X <sub>1</sub> 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 X <sub>1</sub> 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 X <sub>1</sub> 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 X <sub>1</sub> 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 X <sub>2</sub> 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 X <sub>2</sub> 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 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 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 AbX<sub>1</sub> 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 AbX<sub>1</sub> 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 AbX<sub>1</sub> 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 AbX<sub>1</sub> 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 AbX<sub>1</sub> 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 AbX<sub>2</sub> 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 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 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 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 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。