

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-512342
(P2025-512342A)

(43)公表日 令和7年4月17日(2025.4.17)

(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	D	4 C 0 7 6
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26		4 C 0 8 5
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18		4 H 0 4 5
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02		
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22		
		審査請求 有	予備審査請求	未請求	(全207頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-559856(P2024-559856)	(71)出願人	509012625
(86)(22)出願日	令和5年4月13日(2023.4.13)		ジェネンテック, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年11月13日(2024.11.13)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス
(86)国際出願番号	PCT/US2023/065726		サンフランシスコ ディーエヌエー
(87)国際公開番号	WO2023/201299		ウェイ 1
(87)国際公開日	令和5年10月19日(2023.10.19)	(71)出願人	514099673
(31)優先権主張番号	63/330,759		エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチェ
(32)優先日	令和4年4月13日(2022.4.13)		ンゲゼルシャフト
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		スイス国 シーエイチー 4 0 7 0 バーゼ
			ル グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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	(74)代理人	110002077
			園田・小林弁理士法人
		(72)発明者	ジ, ジュンヤン
			アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0
			8 0 - 4 9 9 0, サウス サンフランシ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 治療用タンパク質の医薬組成物および使用方法

(57)【要約】
本開示は、治療用タンパク質の医薬組成物およびそれを使用する方法を提供する。
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療用タンパク質、ポリソルベート 20 (PS20)、メチオニン、緩衝剤および担体を含む医薬組成物であって、前記治療用タンパク質に対する前記 PS20 のモル比が 100 以下であり、前記 PS20 が 0.01%~0.12% 重量/体積 (w/v) の濃度であり、前記メチオニンが 1 mM~50 mM の濃度であり、前記緩衝剤が 5 mM~20 mM の濃度である、医薬組成物。

【請求項 2】

前記治療用タンパク質が約 10 mg/ml 以下の濃度である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3】

前記治療用タンパク質の濃度が約 0.1 mg/ml~約 10 mg/ml である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

治療薬の濃度が約 3 mg/ml または約 1 mg/ml である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記治療用タンパク質に対する前記 PS20 のモル比が 45~100 である、請求項 1~4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 6】

前記治療用タンパク質に対する前記 PS20 の前記モル比が、約 48、約 71、または約 79 である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

医薬品 (DP) として製剤化されている、請求項 1~6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記メチオニンの濃度が約 2.5 mM~約 20 mM である、請求項 1~7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記メチオニンの濃度が約 10 mM である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 10】

前記緩衝剤の濃度が約 5 mM~約 25 mM である、請求項 1~9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記緩衝剤の濃度が約 10 mM または約 20 mM である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記緩衝剤が、ヒスチジン、リン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、またはそれらの組み合わせである、請求項 1~11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記緩衝剤がヒスチジンである、請求項 12 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 14】

前記ヒスチジンが酢酸ヒスチジンまたはヒスチジン HCl である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記緩衝剤が、約 10 mM または約 20 mM の濃度の酢酸ヒスチジンである、請求項 10~14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記緩衝剤が約 20 mM の濃度のヒスチジン HCl である、請求項 10~14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

- 【請求項 17】
等張化剤をさらに含む、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 18】
前記等張化剤が、糖、アミノ酸または塩である、請求項 17 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 19】
前記等張化剤が糖である、請求項 18 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 20】
前記糖が、スクロース、グルコース、グリセロールまたはトレハロースである、請求項 19 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 21】 10
前記糖がスクロースである、請求項 20 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 22】
前記等張化剤が、約 100 mM～約 500 mM の濃度である、請求項 17～21 のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 23】
前記等張化剤の濃度が約 200 mM～約 300 mM である、請求項 22 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 24】
前記等張化剤の濃度が約 240 mM である、請求項 23 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 25】 20
約 4.5～約 8 の pH を有する、請求項 1～24 のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 26】
前記医薬組成物の前記 pH が約 5.1～約 6.1 である、請求項 25 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 27】
前記医薬組成物の前記 pH が約 5.5 または約 5.8 である、請求項 26 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 28】
酸化防止剤をさらに含む、請求項 1～27 のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 29】 30
前記酸化防止剤が N-アセチル-DL-トリプトファンである、請求項 28 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 30】
N-アセチル-DL-トリプトファンの濃度が 0.1～0.5 mM である、請求項 29 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 31】
N-アセチル-DL-トリプトファンの濃度が約 0.3 mM である、請求項 30 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 32】
前記治療用タンパク質が抗体である、請求項 1～31 のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 33】 40
前記抗体が二重特異性抗体である、請求項 32 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 34】
前記二重特異性抗体が、CD3 に特異的に結合する少なくとも 1 つの抗原結合ドメインと、標的抗原に特異的に結合する少なくとも 1 つの抗原結合ドメインとを含む、請求項 33 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 35】
前記二重特異性抗体が、Fc 領域の 257 位（EU 番号付け）にメチオニンを有し、前記 Fc 領域の 257 位における前記メチオニンの酸化が、40℃で 2 週間にわたって約 1 50

0%未満である、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記Fc領域の257位におけるメチオニンの前記酸化が、40℃で2週間にわたって約6%以下である、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項37】

二重特異性抗体、界面活性剤、メチオニン、および担体を含む医薬組成物であって、約5.5または5.8のpHを有し、

(i) 前記二重特異性抗体が、CD3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインと、標的抗原に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインとを含み、前記二重特異性抗体が約10mg/ml以下の濃度であり、

10

(ii) 前記界面活性剤が、約0.05%～約0.12%w/vの濃度であり、

(iii) 前記メチオニンが約10mMの濃度である、医薬組成物。

【請求項38】

前記二重特異性抗体に対する前記界面活性剤のモル比が、100以下である、請求項37に記載の医薬組成物。

【請求項39】

前記界面活性剤が、PS20またはポリキサマー188(P188)である、請求項37または38に記載の医薬組成物。

【請求項40】

前記界面活性剤がPS20であり、前記PS20の濃度が約0.05%、0.06%、または約0.12%w/vである、請求項39に記載の医薬組成物。

20

【請求項41】

前記二重特異性抗体に対する前記PS20のモル比が約45～約100である、請求項40に記載の医薬組成物。

【請求項42】

前記二重特異性抗体に対する前記PS20の前記モル比が約48、約71または約79である、請求項41に記載の医薬組成物。

【請求項43】

前記界面活性剤がP188であり、前記P188の濃度が約0.1%w/vである、請求項39に記載の医薬組成物。

30

【請求項44】

前記二重特異性抗体に対する前記P188のモル比が約5～約25である、請求項43に記載の医薬組成物。

【請求項45】

前記二重特異性抗体に対する前記P188の前記モル比が約17である、請求項44に記載の医薬組成物。

【請求項46】

前記二重特異性抗体が約0.1mg/ml～約5mg/mlの濃度である、請求項37～45のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項47】

前記二重特異性抗体が約1mg/mlまたは約3mg/mlの濃度である、請求項46に記載の医薬組成物。

40

【請求項48】

DPとして製剤化されている、請求項37～47のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項49】

約10mMまたは約20mMの濃度のヒスチジンをさらに含む、請求項37～48のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項50】

前記ヒスチジンが酢酸ヒスチジンまたはヒスチジンHClである、請求項49に記載の医薬組成物。

50

【請求項 5 1】

約 240 mM の濃度のスクロースをさらに含む、請求項 37～50 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 2】

前記担体が水である、請求項 37～51 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

酸化防止剤をさらに含む、請求項 32～52 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

前記酸化防止剤が N-アセチル-DL-トリプトファンである、請求項 53 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 5】

N-アセチル-DL-トリプトファンの濃度が 0.1～0.5 mM である、請求項 54 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 6】

N-アセチル-DL-トリプトファンの濃度が約 0.3 mM である、請求項 55 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 7】

前記二重特異性抗体が抗 CD3 アームおよび抗標的アームを含む、請求項 32～56 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 8】

前記抗標的アームが抗 FcRH5 アームである、請求項 57 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 9】

請求項 58 に記載の医薬組成物であって、前記抗 CD3 アームが、

(i) 配列番号 65 のアミノ酸配列を含む HVR-H1；

(ii) 配列番号 66 のアミノ酸配列を含む HVR-H2；

(iii) 配列番号 67 のアミノ酸配列を含む HVR-H3；

(iv) 配列番号 68 のアミノ酸配列を含む HVR-L1；

(v) 配列番号 69 のアミノ酸配列を含む HVR-L2；および

(vi) 配列番号 70 のアミノ酸配列を含む HVR-L3、を含む CD3 結合ドメインを含む、医薬組成物。

【請求項 6 0】

前記 CD3 結合ドメインが、(a) 配列番号 71 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 72 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) と同様の VH ドメインおよび (b) と同様の VL ドメイン、を含む、請求項 59 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 1】

前記 CD3 結合ドメインの前記 VH ドメインが、配列番号 71 のアミノ酸配列を含み、前記 CD3 結合ドメインの前記 VL ドメインが、配列番号 72 のアミノ酸配列を含む、請求項 60 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 2】

請求項 58～61 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記抗 FcRH5 アームが、

(i) 配列番号 57 のアミノ酸配列を含む HVR-H1；

(ii) 配列番号 58 のアミノ酸配列を含む HVR-H2；

(iii) 配列番号 59 のアミノ酸配列を含む HVR-H3；

(iv) 配列番号 60 のアミノ酸配列を含む HVR-L1；

(v) 配列番号 61 のアミノ酸配列を含む HVR-L2；および

(vi) 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む HVR-L3、を含む FcRH5 結合ドメインを含む、医薬組成物。

【請求項 63】

前記 F c R H 5 結合ドメインが、(a) 配列番号 63 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 64 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメイン、を含む、請求項 62 に記載の医薬組成物。

【請求項 64】

前記 F c R H 5 結合ドメインの前記 V H ドメインが、配列番号 63 のアミノ酸配列を含み、前記 F c R H 5 結合ドメインの前記 V L ドメインが、配列番号 64 のアミノ酸配列を含む、請求項 63 に記載の医薬組成物。

【請求項 65】

二重特異性抗体と、P S 2 0 と、メチオニンと、緩衝剤と、担体とを含む医薬組成物であって、前記二重特異性抗体に対する前記 P S 2 0 のモル比が約 100 以下であり、前記 P S 2 0 が約 0.01% ~ 約 0.12% w/v の濃度であり、前記メチオニンが 1 mM ~ 50 mM の濃度であり、前記緩衝剤が 5 mM ~ 20 mM の濃度であり、前記二重特異性抗体が抗 C D 3 アームおよび抗 F c R H 5 アームを含み、

(a) 前記抗 C D 3 アームは、

配列番号 65 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;

配列番号 66 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;

配列番号 67 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

配列番号 68 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

配列番号 69 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; および

配列番号 70 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、を含む C D 3 結合ドメインを含み、

(b) 前記抗 F c R H 5 アームは、

配列番号 57 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;

配列番号 58 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;

配列番号 59 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

配列番号 60 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

配列番号 61 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; および

配列番号 62 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、を含む F c R H 5 結合ドメインを含む、医薬組成物。

【請求項 66】

請求項 65 に記載の医薬組成物であって、前記 C D 3 結合ドメインが、

(a) 配列番号 71 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン；(b) 配列番号 72 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン；または (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメイン、を含み、

前記 F c R H 5 結合ドメインが、

(a) 配列番号 63 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン；(b) 配列番号 64 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン；または (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメイン、を含む、医薬組成物。

【請求項 67】

請求項 66 に記載の医薬組成物であって、

(a) 前記 C D 3 結合ドメインの前記 V H ドメインが、配列番号 71 のアミノ酸配列を含み、前記 C D 3 結合ドメインの前記 V L ドメインが、配列番号 72 のアミノ酸配列を含み；

(b) 前記 F c R H 5 結合ドメインの前記 V H ドメインが、配列番号 63 のアミノ酸配列を含み、前記 F c R H 5 結合ドメインの前記 V L ドメインが、配列番号 64 のアミノ酸

10

20

30

40

50

配列を含む、医薬組成物。

【請求項 68】

前記抗標的アームが抗HER2アームである、請求項57に記載の医薬組成物。

【請求項 69】

請求項68に記載の医薬組成物であって、前記抗CD3アームが、

(i) 配列番号109のアミノ酸配列を含むHVR-H1；

(ii) 配列番号110のアミノ酸配列を含むHVR-H2；

(iii) 配列番号111のアミノ酸配列を含むHVR-H3；

(iv) 配列番号112のアミノ酸配列を含むHVR-L1；

(v) 配列番号113のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および

(vi) 配列番号114のアミノ酸配列を含むHVR-L3、を含むCD3結合ドメインを含む、医薬組成物。

10

【請求項 70】

前記CD3結合ドメインが、(a) 配列番号115のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b) 配列番号116のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c) (a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメイン、を含む、請求項69に記載の医薬組成物。

【請求項 71】

前記CD3結合ドメインの前記VHドメインが、配列番号115のアミノ酸配列を含み、前記CD3結合ドメインの前記VLドメインが、配列番号116のアミノ酸配列を含む、請求項70に記載の医薬組成物。

20

【請求項 72】

請求項68～71のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記抗HER2アームが、

(i) 配列番号93のアミノ酸配列を含むHVR-H1；

(ii) 配列番号94のアミノ酸配列を含むHVR-H2；

(iii) 配列番号95のアミノ酸配列を含むHVR-H3；

(iv) 配列番号96のアミノ酸配列を含むHVR-L1；

(v) 配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および

(vi) 配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-L3、を含むHER2結合ドメインを含む、医薬組成物。

30

【請求項 73】

前記HER2結合ドメインが、(a) 配列番号99のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b) 配列番号100のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c) (a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメイン、を含む、請求項72に記載の医薬組成物。

【請求項 74】

前記HER2結合ドメインの前記VHドメインが、配列番号99のアミノ酸配列を含み、前記HER2結合ドメインの前記VLドメインが、配列番号100のアミノ酸配列を含む、請求項73に記載の医薬組成物。

40

【請求項 75】

二重特異性抗体と、PS20と、メチオニンと、緩衝剤と、担体とを含む医薬組成物であって、前記二重特異性抗体に対する前記PS20のモル比が約100以下であり、前記PS20が約0.01%～約0.12% w/vの濃度であり、前記メチオニンが1mM～50mMの濃度であり、前記緩衝剤が5mM～20mMの濃度であり、前記二重特異性抗体が抗CD3アームおよび抗HER2アームを含み、

(a) 前記抗CD3アームは、

配列番号109のアミノ酸配列を含むHVR-H1；

50

配列番号 110 のアミノ酸配列を含む HVR-H2 ;
配列番号 111 のアミノ酸配列を含む HVR-H3 ;
配列番号 112 のアミノ酸配列を含む HVR-L1 ;
配列番号 113 のアミノ酸配列を含む HVR-L2 ; および
配列番号 114 のアミノ酸配列を含む HVR-L3、を含む CD3 結合ドメインを含

み、

(b) 前記抗HER2アームは、

配列番号 93 のアミノ酸配列を含む HVR-H1 ;
配列番号 94 のアミノ酸配列を含む HVR-H2 ;
配列番号 95 のアミノ酸配列を含む HVR-H3 ;
配列番号 96 のアミノ酸配列を含む HVR-L1 ;
配列番号 97 のアミノ酸配列を含む HVR-L2 ; および
配列番号 98 のアミノ酸配列を含む HVR-L3、を含む HER2 結合ドメインを含

む、医薬組成物。

【請求項 76】

請求項 75 に記載の医薬組成物であって、前記 CD3 結合ドメインが、

(a) 配列番号 115 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン ; (b) 配列番号 116 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン ; または (c) (a) と同様の VH ドメインおよび (b) と同様の VL ドメイン、を含み、

前記 HER2 結合ドメインが、

(a) 配列番号 99 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン ; (b) 配列番号 100 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン ; または (c) (a) と同様の VH ドメインおよび (b) と同様の VL ドメイン、を含む、医薬組成物。

【請求項 77】

請求項 76 に記載の医薬組成物であって、

(a) 前記 CD3 結合ドメインの前記 VH ドメインが、配列番号 115 のアミノ酸配列を含み、前記 CD3 結合ドメインの前記 VL ドメインが、配列番号 116 のアミノ酸配列を含み ;

(b) 前記 HER2 結合ドメインの前記 VH ドメインが、配列番号 99 のアミノ酸配列を含み、前記 HER2 結合ドメインの前記 VL ドメインが、配列番号 100 のアミノ酸配列を含む、医薬組成物。

【請求項 78】

前記抗体が IgG 抗体である、請求項 32 に記載の医薬組成物、または前記二重特異性抗体が IgG 抗体である、請求項 33、34、および 57 ~ 77 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 79】

前記 IgG 抗体が IgG₁ 抗体である、請求項 78 に記載の医薬組成物。

【請求項 80】

前記二重特異性抗体が、前記 Fc 領域に 1 つまたは複数の置換変異を含む、請求項 78 または 79 に記載の医薬組成物。

【請求項 81】

前記二重特異性抗体がアグリコシル化部位変異を含む、請求項 80 に記載の医薬組成物。

【請求項 82】

前記アグリコシル化部位変異が置換変異である、請求項 81 に記載の医薬組成物。

【請求項 83】

前記 1 つまたは複数の置換変異が、前記二重特異性抗体のエフェクター機能を低減させる、請求項 80 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 84】

前記 1 つまたは複数の置換変異が、N 2 9 7、L 2 3 4、L 2 3 5、D 2 6 5 および P 3 2 9 (E U 番号付け) からなる群より選択される 1 つまたは複数のアミノ酸残基にある、請求項 80 に記載の医薬組成物。

【請求項 85】

前記置換変異が、N 2 9 7 A、N 2 9 7 G、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、D 2 6 5 A、および P 3 2 9 G (E U 番号付け) からなる群から選択される少なくとも 1 つである、請求項 84 に記載の医薬組成物。

【請求項 86】

前記 F c 領域における前記 1 つまたは複数の置換変異が 1 つまたは複数のノブ・イン・ホール変異を含む、請求項 80 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 87】

前記抗標的アームが T 3 6 6 W および N 2 9 7 G 置換変異を含み、前記抗 C D 3 アームが T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、Y 4 0 7 V および N 2 9 7 G 置換変異を含む、請求項 78 ~ 86 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 88】

前記二重特異性抗体がセボスタマブである、請求項 58 ~ 67 および 78 ~ 87 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 89】

前記二重特異性抗体がルニモタマブである、請求項 68 ~ 87 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 90】

C D 3 に特異的に結合する前記少なくとも 1 つの抗原結合ドメインが、ヒト C D 3 ポリペプチドまたはカニクイザル (c y n o) C D 3 ポリペプチドに結合する、請求項 32 ~ 89 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 91】

前記ヒト C D 3 ポリペプチドまたは前記 c y n o C D 3 ポリペプチドが、それぞれヒト C D 3 ε ポリペプチドまたは c y n o C D 3 ε ポリペプチドである、請求項 90 に記載の医薬組成物。

【請求項 92】

前記ヒト C D 3 ポリペプチドまたは前記 c y n o C D 3 ポリペプチドが、それぞれヒト C D 3 γ ポリペプチドまたは c y n o C D 3 γ ポリペプチドである、請求項 90 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 93】

前記二重特異性抗体がモノクローナルである、請求項 32 ~ 92 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 94】

前記二重特異性抗体がヒト、ヒト化またはキメラである、請求項 32 ~ 93 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 95】

単位剤形である、請求項 1 ~ 94 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 96】

前記単位剤形が、希釈用液体製剤である、請求項 95 に記載の医薬組成物。

【請求項 97】

前記希釈用液体製剤が、約 50 m l の体積を有する容器に供給される、請求項 96 に記載の医薬組成物。

【請求項 98】

前記希釈用液体製剤が、約 15 m l の体積を有する容器に供給される、請求項 96 に記載の医薬組成物。

【請求項 99】

50

前記希釈用液体製剤が、約 2 ml の体積を有する容器に供給される、請求項 96 に記載の医薬組成物。

【請求項 100】

前記希釈用液体製剤が、約 1 ml の体積を有する容器に供給される、請求項 96 に記載の医薬組成物。

【請求項 101】

前記希釈用液体製剤の体積が約 15 ml または約 30 ml である、請求項 96 または 97 に記載の医薬組成物。

【請求項 102】

前記希釈用液体製剤の体積が約 8 ml または約 15 mL である、請求項 96 または 98 に記載の医薬組成物。 10

【請求項 103】

前記希釈用液体製剤の体積が約 0.5 ml または約 0.9 ml である、請求項 96 または 99 に記載の医薬組成物。

【請求項 104】

前記希釈用液体製剤の体積が約 0.5 ml または約 0.9 ml である、請求項 96 または 100 に記載の医薬組成物。

【請求項 105】

前記液体製剤が、0.45% または 0.9% (w/v) の NaCl を含む生理食塩水で希釈するためのものである、請求項 96 ~ 104 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 20

【請求項 106】

高精度液体粒子計数 (H I A C) によって検出される 1 ml あたり 2 μm 以上の直径を有する、1,000 個以下の粒子を含む、請求項 1 ~ 105 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 107】

5℃ ± 3℃ で保存され、光から保護された場合に、少なくとも 36 ヶ月の貯蔵寿命を有する、請求項 1 ~ 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 108】

1 回以上の凍結 - 融解サイクルを通して安定である、請求項 1 ~ 107 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 30

【請求項 109】

3 回以上の凍結 - 融解サイクルを通して安定である、請求項 108 に記載の医薬組成物。

【請求項 110】

約 25℃ で約 2 週間以上安定である、請求項 1 ~ 109 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 111】

約 25℃ で約 4 週間以上安定である、請求項 110 に記載の医薬組成物。

【請求項 112】

-20℃ で約 48 ヶ月以上安定である、請求項 1 ~ 111 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 40

【請求項 113】

安定性がサイズ排除高速液体クロマトグラフィー (S E - H P L C) によって評価される、請求項 108 ~ 112 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 114】

S E - H P L C によって測定して 5% 未満変化する純度を維持する場合に、安定であると判定される、請求項 113 に記載の医薬組成物。

【請求項 115】

安定性が、非還元キャピラリー電気泳動ドデシル硫酸ナトリウム (C E - S D S) アッセイによって評価される、請求項 108 ~ 112 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 50

【請求項 1 1 6】

非還元 C E - S D S アッセイによって測定して 5 % 未満変化する純度を維持する場合に、安定であると判定される、請求項 1 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 7】

前記非還元 C E - S D S アッセイがマイクロチップ C E - S D S (m C E - S D S) アッセイである、請求項 1 1 5 または 1 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 8】

S E - H P L C によって評価して約 8 5 % 以上の純度を有する、請求項 1 ~ 1 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 9】

S E - H P L C によって評価して約 9 0 % 以上の純度を有する、請求項 1 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 0】

S E - H P L C によって評価して約 9 5 % 以上の純度を有する、請求項 1 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 1】

S E - H P L C によって評価される前記医薬組成物の前記純度が、約 5 °C で約 3 6 ヶ月以上にわたってほぼ同じに維持される、請求項 1 1 8 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 2】

S E - H P L C によって評価される前記医薬組成物の前記純度が、約 5 °C で約 4 2 ヶ月以上にわたってほぼ同じに維持される、請求項 1 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 3】

S E - H P L C によって評価される前記医薬組成物の前記純度が、約 5 °C で約 6 4 ヶ月以上にわたってほぼ同じに維持される、請求項 1 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 4】

非還元 C E - S D S アッセイによって評価して約 7 5 % 以上の純度を有する、請求項 1 ~ 1 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 5】

非還元 C E - S D S アッセイによって評価して約 8 0 % 以上の純度を有する、請求項 1 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 6】

非還元 C E - S D S アッセイによって評価して約 8 5 % 以上の純度を有する、請求項 1 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 7】

非還元 C E - S D S アッセイによって評価される前記医薬組成物の前記純度が、約 5 °C で約 3 6 ヶ月以上維持される、請求項 1 2 4 ~ 1 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 8】

非還元 C E - S D S アッセイによって評価される前記医薬組成物の前記純度が、約 5 °C で約 4 2 ヶ月以上維持される、請求項 1 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 9】

前記非還元 C E - S D S アッセイがマイクロチップ C E - S D S (m C E - S D S) アッセイである、請求項 1 2 4 ~ 1 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 0】

静脈内投与用に製剤化されている、請求項 1 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 1】

防腐剤を含有しない、請求項 1 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 2】

10

20

30

40

50

0.45%または0.9%のNaClを含む生理食塩水で希釈した後の注入による投与のために製剤化されている、請求項1～131のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項133】

医薬として使用するための、請求項1～132のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項134】

請求項1～132のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、

(i)細胞増殖性障害の処置またはその進行の遅延を必要とする対象における、細胞増殖性障害の処置またはその進行の遅延；または

(ii)細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強、のための医薬の製造における使用。

【請求項135】

請求項1～132のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、

(i)細胞増殖性障害の処置またはその進行の遅延を必要とする対象における、細胞増殖性障害の処置またはその進行の遅延；または

(ii)細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強、における使用のための医薬組成物。

【請求項136】

前記細胞増殖性障害ががんである、請求項134または135に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【請求項137】

前記治療用タンパク質が、免疫エフェクター細胞上に位置するCD3分子および前記免疫エフェクター細胞以外の標的細胞上に位置する標的分子に結合するように製剤化された二重特異性抗体である、請求項133～136のいずれか一項に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【請求項138】

前記二重特異性抗体が、前記CD3分子および前記標的分子への結合後に前記免疫エフェクター細胞を活性化する、請求項137に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【請求項139】

前記活性化免疫エフェクター細胞が、前記標的細胞に対して細胞傷害効果および／またはアポトーシス効果を及ぼすことができる、請求項138に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【請求項140】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強のための医薬の製造における、請求項1～57、78～87および90～132のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、前記細胞増殖性障害が、非ホジキンリンパ腫（NHL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、B細胞リンパ腫、脾臓びまん性赤髄小B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、胚中心B細胞様（GCB）DLBCL、活性化B細胞様（ABC）DLBCL、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経系の原発性DLBCL、原発性皮膚DLBCL（脚型）、高齢者のエプスタインバーウイルス（EBV）陽性DLBCL、慢性炎症に関連するDLBCL、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、HHV8関連多中心性キャスルマン病に起因する大細胞型B細胞リンパ腫、B細胞白血病、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、急性骨髄性白血病（AML）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、小リンパ球性白血病（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）、中枢神経系リンパ腫（CNSL）、バーキットリンパ腫（BL）、B細胞前リンパ球性白血病、脾臓辺縁帯リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、脾臓リンパ腫／白血病、ヘアリー細

10

20

30

40

50

胞白血病バリエーション、 α 重鎖病、 γ 重鎖病、 μ 重鎖病、形質細胞骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織の節外性辺縁帯リンパ腫（MALTリンパ腫）、結節性辺縁帯リンパ腫、小児結節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、形質芽球性リンパ腫および原発性滲出性リンパ腫からなる群から選択されるがんである、使用。

【請求項 141】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延における使用のための、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強における使用のための、請求項 1～57、78～87 および 90～132 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記細胞増殖性障害が、NHL、CLL、B細胞リンパ腫、脾臓びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、DLBCL、GCB DLBCL、ABC DLBCL、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経系の原発性DLBCL、原発性皮膚DLBCL（脚型）、高齢者のEBV陽性DLBCL、慢性炎症に関連するDLBCL、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、HHV8関連多中心性キャッスルマン病に起因する大細胞型B細胞リンパ腫、B細胞白血病、FL、MCL、AML、MZL、SLL、LL、WM、CNSL、BL、B細胞前リンパ球性白血病、脾臓辺縁帯リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、脾臓リンパ腫／白血病、ヘアリー細胞白血病バリエーション、 α 重鎖病、 γ 重鎖病、 μ 重鎖病、形質細胞骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、MALTリンパ腫、結節性辺縁帯リンパ腫、小児結節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、形質芽球性リンパ腫および原発性滲出性リンパ腫からなる群から選択されるがんである、医薬組成物。

【請求項 142】

前記がんが、GCB DLBCL、ABC DLBCL、FL、MCL、AML、CLL、MZL、SLL、LL、WM、CNSL、またはBLである、請求項 140 または 141 に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【請求項 143】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強のための医薬の製造における、請求項 1～57、68～87、および 89～132 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、前記細胞増殖性障害が、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫（MM）、腎がん、前立腺がん、肝臓がん、頭頸部がん、黒色腫、卵巣がん、中皮腫、および神経膠芽腫からなる群から選択されるがんである、使用。

【請求項 144】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延における使用のための、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強における使用のための、請求項 1～57、68～87、および 89～132 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記細胞増殖性障害が、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫、腎がん、前立腺がん、肝臓がん、頭頸部がん、黒色腫、卵巣がん、中皮腫、および神経膠芽腫からなる群から選択されるがんである、医薬組成物。

【請求項 145】

前記がんがHER2陽性がんである、請求項 143 または 144 に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【請求項 146】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強のための医薬の製造における、請求項 1～67、78～88 および 90～132 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、前記細胞増殖性障害が、MM、CLL、MCL、DLBCL、FL、AML、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨

髓性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性骨髄増殖性障害、血小板性白血病、前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病（pre-B-ALL）、前駆T細胞急性リンパ芽球性白血病（pre-T-ALL）、肥満細胞疾患、肥満細胞白血病、肥満細胞肉腫、骨髄肉腫、リンパ性白血病、および未分化白血病から選択されるがんである、使用。

【請求項147】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延における使用のための、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強における使用のための、請求項1～67、78～88および90～132のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記細胞増殖性障害が、MM、CLL、MCL、DLBCL、FL、AML、MDS、CML、慢性骨髄単球性白血病、APL、慢性骨髄増殖性障害、血小板性白血病、pre-B-ALL、pre-T-ALL、肥満細胞疾患、肥満細胞白血病、肥満細胞肉腫、骨髄肉腫、リンパ性白血病、および未分化白血病から選択されるがんである、医薬組成物。

10

【請求項148】

前記がんがFcRH5陽性がんである、請求項146または147に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【請求項149】

前記治療用タンパク質が、約10μg～約100mgの投薬量で前記対象に投与するために製剤化された二重特異性抗体である、請求項134～148のいずれか一項に記載の使用または使用のための医薬組成物。

20

【請求項150】

前記治療用タンパク質が、約1mg～約60mgの投薬量で前記対象に投与するために製剤化された二重特異性抗体である、請求項149に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【請求項151】

前記対象が、少なくとも1つの追加の治療剤と同時に投与される、請求項134～150のいずれか一項に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【請求項152】

前記対象がヒトである、請求項134～151のいずれか一項に記載の使用または使用のための医薬組成物。

30

【請求項153】

細胞増殖性障害の処置または進行の遅延を必要とする対象の細胞増殖性障害を処置するかまたは進行を遅延させる方法であって、有効量の請求項1～132のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項154】

細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能を増強する方法であって、有効量の請求項1～132のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項155】

前記細胞増殖性障害ががんである、請求項153または154に記載の方法。

40

【請求項156】

前記治療用タンパク質が、免疫エフェクター細胞上に位置するCD3分子および前記免疫エフェクター細胞以外の標的細胞上に位置する標的分子に結合するように製剤化された二重特異性抗体である、請求項153～155のいずれか一項に記載の方法。

【請求項157】

前記二重特異性抗体が、前記CD3分子および前記標的分子への結合後に前記免疫エフェクター細胞を活性化する、請求項156に記載の方法。

【請求項158】

前記活性化免疫エフェクター細胞が、前記標的細胞に対して細胞傷害効果および／またはアポトーシス効果を及ぼすことができる、請求項157に記載の方法。

50

【請求項 159】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延を必要とする対象において細胞増殖性障害を処置するかもしれないか、または進行を遅延させるか、または細胞増殖性障害を有する対象において免疫機能を増強する方法であって、有効量の請求項 1～57、78～87、および 90～132 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記細胞増殖性障害が、NHL、CLL、B細胞リンパ腫、脾臓びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、DLBCL、GCB DLBCL、ABC DLBCL、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経系の原発性DLBCL、原発性皮膚DLBCL（脚型）、高齢者のEBV陽性DLBCL、慢性炎症に関連するDLBCL、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、HHV8関連多中心性キャスルマン病に起因する大細胞型B細胞リンパ腫、B細胞白血病、FL、MCL、AML、MZL、SLL、LL、WM、CNSL、BL、B細胞前リンパ球性白血病、脾臓辺縁帯リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、脾臓リンパ腫／白血病、ヘアリー細胞白血病バリエント、α重鎖病、γ重鎖病、μ重鎖病、形質細胞骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、MALTLリンパ腫、結節性辺縁帯リンパ腫、小児結節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、形質芽球性リンパ腫および原発性滲出性リンパ腫からなる群から選択されるがんである、方法。

10

20

【請求項 160】

前記がんが、GCB DLBCL、ABC DLBCL、FL、MCL、AML、CLL、MZL、SLL、LL、WM、CNSL、またはBLである、請求項 159に記載の方法。

【請求項 161】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延を必要とする対象において細胞増殖性障害を処置するかもしれないか、または進行を遅延させるか、または細胞増殖性障害を有する対象において免疫機能を増強する方法であって、有効量の請求項 1～57、68～87、および 89～132 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記細胞増殖性障害が、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫、腎がん、前立腺がん、肝臓がん、頭頸部がん、黒色腫、卵巣がん、中皮腫、および神経膠芽腫からなる群から選択されるがんである、方法。

30

【請求項 162】

前記がんがHER2陽性がんである、請求項 161に記載の方法。

【請求項 163】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延を必要とする対象において細胞増殖性障害を処置するかもしれないか、または進行を遅延させるか、または細胞増殖性障害を有する対象において免疫機能を増強する方法であって、有効量の請求項 1～67、78～88、および 90～132 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記細胞増殖性障害が、MM、CLL、MCL、DLBCL、FL、AML、MDS、CML、慢性骨髄単球性白血病、APL、慢性骨髄増殖性障害、血小板性白血病、pre-B-ALL、pre-T-ALL、肥満細胞疾患、肥満細胞白血病、肥満細胞肉腫、骨髄肉腫、リンパ性白血病、および未分化白血病から選択されるがんである、方法。

40

【請求項 164】

前記がんがFcRH5陽性がんである、請求項 163に記載の方法。

【請求項 165】

前記治療用タンパク質が二重特異性抗体であり、約10 μg～約100 mgの投薬量で前記対象に投与される、請求項 153～164のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 166】

前記治療用タンパク質が、約1 mg～約60 mgの投薬量で前記対象に投与される、請

50

求項 1 6 5 に記載の方法。

【請求項 1 6 7】

前記対象が、少なくとも 1 つの追加の治療剤と同時に投与される、請求項 1 5 3 ～ 1 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 8】

前記対象がヒトである、請求項 1 5 3 ～ 1 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

配列表

本出願は、XML 形式で電子的に提出された配列表を含み、参照によりその全体が本明細書に援用される。2023 年 3 月 22 日に作成された該 XML コピーは、5 0 4 7 4 - 2 7 6 W O 2 _ S e q u e n c e _ L i s t i n g _ 3 _ 2 2 _ 2 3 と名付けられ、サイズが 1 1 9 , 5 5 9 バイトである。

【0 0 0 2】

発明の分野

本開示は、治療用タンパク質（例えば、T 細胞依存性二重特異性抗体または T 細胞係合二重特異性抗体）を含む組成物（例えば、医薬組成物）およびその使用方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

背景

抗体（例えば、二重特異性抗体；例えば、T 細胞依存性二重特異性抗体（TDB）または T 細胞係合二重特異性抗体（TCB）；例えば、抗 CD 2 0 / 抗 CD 3、抗 FcRH5 / 抗 CD 3、または抗 HER 2 / 抗 CD 3 TDB または TCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）などの治療用タンパク質は、がんおよび自己免疫などの様々な疾患および障害の処置として、ますます使用されている。そのような治療用タンパク質は、例えば静脈内投与または皮下投与によって、対象に投与するために水性担体に製剤化することができる。このような医薬組成物の貯蔵、取り扱い、投与の際には、フィルタ、貯蔵用キャニスタ、チューブ、シリンジ、点滴液バッグ、その他の容器の表面へのタンパク質の吸着など、分解および表面吸着によって起こり得る治療用タンパク質の損失を軽減する必要がある。医薬組成物が比較的低濃度の治療用タンパク質を含有する場合、タンパク質の損失はこれらの要因によって劇的に増加することがあり、その結果、医薬組成物の治療効果が低減する。

【0 0 0 4】

したがって、この分野では、治療用タンパク質（例えば、低用量治療用タンパク質）が安定であり、吸着による損失から保護されている医薬製剤を開発する必要がある。

【発明の概要】

【0 0 0 5】

開示の概要

本開示は、治療用タンパク質（例えば、低濃度の治療用タンパク質、例えば二重特異性抗体（例えば、抗 CD 3 二重特異性抗体；例えば、抗 CD 2 0 / 抗 CD 3、抗 FcRH5 / 抗 CD 3、または抗 HER 2 / 抗 CD 3 二重特異性抗体；例えば、T 細胞依存性二重特異性抗体（TDB）または T 細胞係合二重特異性抗体（TCB）；例えば、抗 CD 2 0 / 抗 CD 3、抗 FcRH5 / 抗 CD 3、または抗 HER 2 / 抗 CD 3 TDB または TCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）を含む組成物（例えば、医薬組成物）およびその使用方法に関する。開示される組成物および関連する方法は、低濃度で製剤化された治療用タンパク質を送達するという問題に対処し、患者が貯蔵および投与中にタンパク質の損失をほとんどまたは全く伴わずに意図された用量の治療用タンパク質を確実に受けるようにする。

【0 0 0 6】

10

20

30

40

50

一態様では、本開示は、治療用タンパク質（例えば、抗体；例えば二重特異性抗体；例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、T細胞依存性二重特異性抗体（TDB）またはT細胞係合二重特異性抗体（TCB）；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート20（PS20）またはポロキサマー188（P188））、メチオニン、緩衝剤、および担体を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤（例えば、PS20またはP188）のモル比は、100以下、例えば、90以下、80以下、70以下、60以下、50以下、40以下、30以下、20以下、10以下、9以下、8以下、7以下、6以下、5以下、4以下、3以下、2以下、または1以下、例えば、0.5～100、0.5～50、0.5～10、0.5～5、0.5～1、1～5、2～4、5～100、10～70、10～50、10～30、50～100、60～80、70～80、または40～50である。特定の実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤（例えば、PS20またはP188）のモル比は、1～100である。いくつかの実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤（例えば、PS20）のモル比は、45～100、45～55、50～100、60～90、70～90、60～80、70～80、65～75、または75～85、例えば、約45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、または80である。特定の実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤のモル比は約71である。別の特定の実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤のモル比は約79である。さらに別の特定の実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤のモル比は約48である。他の実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤（例えば、P188）のモル比は、5～50、5～25、10～15、または15～20、例えば、約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20である。特定の実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤（例えば、P188）のモル比は、約14である。別の特定の実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤（例えば、P188）のモル比は、約11.5である。

10

20

30

40

50

【0007】

いくつかの実施形態では、界面活性剤（例えば、PS20またはP188）の濃度は、0.01%～0.12%重量／体積（例えば0.01%～0.025%、0.025%～0.5%、0.05%～0.075%、または0.075%～0.12%（w/v）、例えば0.01%～0.02%、0.02%～0.03%、0.03%～0.04%、0.04%～0.05%、0.05%～0.06%、0.06%～0.07%、0.07%～0.08%、0.08%～0.09%、または0.09%～0.12%（w/v）；例えば、約0.01%、約0.015%、約0.02%、約0.025%、約0.03%、約0.035%、約0.04%、約0.045%、約0.05%、約0.055%、約0.06%、約0.065%、約0.07%、約0.075%、約0.08%、約0.085%、約0.09%、約0.095%、または約0.1%、約0.115%、または約0.12%（w/v））である。

【0008】

いくつかの実施形態では、メチオニンの濃度は、1mM～50mM（例えば、1mM～10mM、10mM～20mM、20mM～30mM、30mM～40mM、または40mM～50mM、例えば、5mM～45mM、10mM～40mM、15mM～35mM、または20mM～30mM、例えば、約1mM、約2mM、約3mM、約4mM、約5mM、約6mM、約7mM、約8mM、約9mM、約10mM、約11mM、約12mM、約13mM、約14mM、約15mM、約16mM、約17mM、約18mM、約19mM、約20mM、約21mM、約22mM、約23mM、約24mM、約25mM、約26mM、約27mM、約28mM、約29mM、約30mM、約31mM、約32mM、約33mM、約34mM、約35mM、約36mM、約37mM、約38mM、約39mM、約40mM、約41mM、約42mM、約43mM、約44mM、約45mM、約

46 mM、約47 mM、約48 mM、約49 mM、または約50 mM)である。いくつかの実施形態では、メチオニンの濃度は約10 mMである。

【0009】

いくつかの実施形態では、緩衝剤の濃度は、5 mM~20 mM (例えば、5 mM~10 mM、10 mM~15 mM、または15 mM~20 mM、例えば、6 mM~18 mM、7 mM~16 mM、8 mM~15 mM、または9 mM~12 mM、例えば、約5 mM、約6 mM、約7 mM、約8 mM、約9 mM、約10 mM、約11 mM、約12 mM、約13 mM、約14 mM、約15 mM、約16 mM、約17 mM、約18 mM、約19 mM、または約20 mM)である。

【0010】

いくつかの実施形態では、治療用タンパク質 (例えば、抗体; 例えば二重特異性抗体; 例えば、抗CD3二重特異性抗体; 例えば、T細胞依存性二重特異性抗体またはT細胞係合二重特異性抗体; 例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ) の濃度は、10 mg/ml以下 (例えば、9 mg/ml以下、8 mg/ml以下、7.5 mg/ml以下、7 mg/ml以下、6 mg/ml以下、5 mg/ml以下、4 mg/ml以下、3 mg/ml以下、2.5 mg/ml以下、2 mg/ml以下、1.5 mg/ml以下、1.0 mg/ml以下、0.5 mg/ml以下、0.25 mg/ml以下、0.2 mg/ml以下、または0.1 mg/ml以下、例えば、0.01 mg/ml~0.1 mg/ml、0.1 mg/ml~1 mg/ml、1 mg/ml~5 mg/ml、または5 mg/ml~10 mg/ml、例えば、約0.1 mg/ml、約0.2 mg/ml、約0.3 mg/ml、約0.4 mg/ml、約0.5 mg/ml、約0.6 mg/ml、約0.7 mg/ml、約0.8 mg/ml、約0.9 mg/ml、約1.0 mg/ml、約1.5 mg/ml、約2 mg/ml、約2.5 mg/ml、約3 mg/ml、4 mg/ml、約5 mg/ml、約6 mg/ml、約7 mg/ml、約8 mg/ml、約9 mg/ml、または約10 mg/ml) である。特定の実施形態では、治療用タンパク質の濃度は約1 mg/mlである。別の特定の実施形態では、治療用タンパク質の濃度は約3 mg/mlである。

【0011】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は医薬品 (DP) として製剤化されている。いくつかの実施形態では、DPとして製剤化された医薬組成物は、約1 mg/mlの治療用タンパク質 (例えば、抗体; 例えば二重特異性抗体; 例えば、抗CD3二重特異性抗体; 例えば、T細胞依存性二重特異性抗体またはT細胞係合二重特異性抗体; 例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ) 濃度、および/または、45~100、45~55、50~100、60~90、70~90、60~80、70~80、65~75、または75~85、例えば、約45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、または80の、治療用タンパク質に対する界面活性剤 (例えば、PS20) のモル比を有する。特定の実施形態では、治療用タンパク質 (例えば、モスネツズマブまたはルニモタマブ) に対する界面活性剤のモル比は、約71である。別の特定の実施形態では、治療用タンパク質 (例えば、グロフィタマブ) に対する界面活性剤のモル比は、約79である。いくつかの実施形態では、治療用タンパク質 (例えば、ルニモタマブ) に対する界面活性剤のモル比は、約48である。

【0012】

いくつかの実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジン、リン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、またはそれらの組み合わせである。例えば、いくつかの実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジン、例えば酢酸ヒスチジンまたは塩酸 (HCl) ヒスチジンである。緩衝剤 (例えば、ヒスチジン、例えば酢酸ヒスチジンまたはヒスチジンHCl、例えば、酢酸L-ヒスチジンまたはL-ヒスチジンHCl) の濃度は、例えば8 mM~12 mM、例えば約8 mM、約9 mM、約10 mM、約11 mM、または約12 mMであり得る。いくつかの実施形態では、緩衝剤 (例えば、ヒスチジン、例えば酢酸ヒスチジンまたはヒスチジンHCl、

10

20

30

40

50

例えば、酢酸Ｌ－ヒスチジンまたはＬ－ヒスチジンＨＣｌ）の濃度は、約１０ｍＭまたは２０ｍＭである。特定の実施形態では、緩衝剤は、約２０ｍＭの濃度のヒスチジンＨＣｌである。別の特定の実施形態において、緩衝剤は、約２０ｍＭの濃度の酢酸ヒスチジンである。さらに別の特定の実施形態において、緩衝剤は、約１０ｍＭの濃度の酢酸ヒスチジンである。

【００１３】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、糖、アミノ酸、または塩などの等張化剤をさらに含む。等張化剤が糖である実施形態では、糖は、例えば、スクロース、グルコース、グリセロールまたはトレハロースであり得る。特定の実施形態では、糖はスクロースである。いくつかの実施形態では、等張化剤（例えば、糖、例えばスクロース）は、１００ｍＭ～５００ｍＭ（例えば、１００ｍＭ～１２０ｍＭ、１２０ｍＭ～１４０ｍＭ、１４０ｍＭ～１６０ｍＭ、１６０ｍＭ～１８０ｍＭ、１８０ｍＭ～２００ｍＭ、２００ｍＭ～２２０ｍＭ、２２０ｍＭ～２４０ｍＭ、２４０ｍＭ～２６０ｍＭ、２６０ｍＭ～２８０ｍＭ、２８０ｍＭ～３００ｍＭ、３００ｍＭ～３２０ｍＭ、３２０ｍＭ～３４０ｍＭ、３４０ｍＭ～３６０ｍＭ、３６０ｍＭ～３８０ｍＭ、３８０ｍＭ～４００ｍＭ、４００ｍＭ～４２０ｍＭ、４２０ｍＭ～４４０ｍＭ、４４０ｍＭ～４６０ｍＭ、４６０ｍＭ～４８０ｍＭ、または４８０ｍＭ～５００ｍＭ、例えば、１００ｍＭ～４００ｍＭ、１５０ｍＭ～３５０ｍＭ、または２００ｍＭ～３００ｍＭ、例えば、約１００ｍＭ、約１５０ｍＭ、約２００ｍＭ、約２１０ｍＭ、約２２０ｍＭ、約２３０ｍＭ、約２４０ｍＭ、約２５０ｍＭ、約２６０ｍＭ、約２７０ｍＭ、約２８０ｍＭ、約２９０ｍＭ、約３００ｍＭ、約３５０ｍＭ、約４００ｍＭ、約４５０ｍＭ、または約５００ｍＭ）の濃度である。特定の実施形態では、等張化剤（例えば、糖、例えばスクロース）の濃度は約２４０ｍＭである。

【００１４】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、酸化防止剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、酸化防止剤は、Ｎ－アセチル－ＤＬ－トリプトファンである。いくつかの実施形態では、Ｎ－アセチル－ＤＬ－トリプトファンの濃度は０．１ｍＭ～０．５ｍＭ（例えば、約０．１ｍＭ、約０．１５ｍＭ、約０．２ｍＭ、約０．２５ｍＭ、約０．３ｍＭ、約０．３５ｍＭ、約０．４ｍＭ、約０．４５ｍＭ、または約０．５ｍＭ）である。いくつかの実施形態では、Ｎ－アセチル－ＤＬ－トリプトファンの濃度は約０．３ｍＭである。

【００１５】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、４．５～８（例えば、４．５～５．０、５．０～５．５、５．５～６．０、６．０～６．５、６．５～７．０、７．０～７．５、または７．５～８．０、例えば、約４．５、約４．６、約４．７、約４．８、約４．９、約５．０、約５．１、約５．２、約５．３、約５．４、約５．５、約５．６、約５．７、約５．８、約５．９、約６．０、約６．１、約６．２、約６．３、約６．４、約６．５、約６．６、約６．７、約６．８、約６．９、約７．０、約７．１、約７．２、約７．３、約７．４、約７．５、約７．６、約７．７、約７．８、約７．９、または約８．０）のｐＨを有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物のｐＨは５．１～６．１である。特定の実施形態では、医薬組成物のｐＨは約５．８である。別の特定の実施形態では、医薬組成物のｐＨは約５．５である。

【００１６】

いくつかの実施形態では、治療用タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、治療用タンパク質は抗ＣＤ３抗体である。いくつかの実施形態では、治療用タンパク質は二重特異性抗体である。例えば、二重特異性抗体は、Ｔ細胞依存性二重特異性抗体（ＴＤＢ）またはＴ細胞係合二重特異性抗体（ＴＣＢ）、例えば少なくとも１つの標的抗原結合部分および１つのＣＤ３結合部分を有する二重特異性抗体であり得る。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体（例えば、ＴＤＢまたはＴＣＢ）の標的抗原結合部分は、ＣＤ２０、ＦｃＲＨ５またはＨＥＲ２に結合することができる。いくつかの実施形態では、標的抗原結合部分はＦａｂまたはクロスオーバーＦａｂである。いくつかの実施形態では、治療用タンパク質は、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマ

ブである。

【0017】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体（例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、T細胞依存性二重特異性抗体；例えば、モスネツズマブ）は、Fc領域の位置257にメチオニンを有する（EUインデックスの場合）。いくつかの実施形態では、Fc領域の位置257におけるメチオニンの酸化は、40℃で2週間にわたって10%未満（例えば、40℃で2週間にわたって9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、または1%未満）である。いくつかの実施形態では、Fc領域の257位におけるメチオニンの酸化は、40℃で2週間にわたって約6%以下である。

10

【0018】

別の態様では、医薬組成物は、二重特異性抗体（例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、抗CD20／抗CD3、抗FcRH5／抗CD3、または抗HER2／抗CD3二重特異性抗体；例えば、TDBまたはTCB；例えば、抗CD20／抗CD3、抗FcRH5／抗CD3、または抗HER2／抗CD3 TDBまたはTCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）、界面活性剤（例えば、PS20またはポロキサマー188（P188））、メチオニン、および担体を含み、医薬組成物は約5.5または5.8のpHを有する。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、少なくとも1つの標的抗原結合部分および1つのCD3結合部分を含み、約10mg/ml以下（例えば、9mg/ml以下、8mg/ml以下、7.5mg/ml以下、7mg/ml以下、6mg/ml以下、5mg/ml以下、4mg/ml以下、3mg/ml以下、2.5mg/ml以下、2mg/ml以下、1.5mg/ml以下、1.0mg/ml以下、0.5mg/ml以下、0.25mg/ml以下、0.2mg/ml以下、または0.1mg/ml以下、例えば、0.01mg/ml～0.1mg/ml、0.1mg/ml～1mg/ml、1mg/ml～5mg/ml、または5mg/ml～10mg/ml、例えば、約0.1mg/ml、約0.2mg/ml、約0.3mg/ml、約0.4mg/ml、約0.5mg/ml、約0.6mg/ml、約0.7mg/ml、約0.8mg/ml、約0.9mg/ml、約1.0mg/ml、約1.5mg/ml、約2mg/ml、約2.5mg/ml、約3mg/ml、4mg/ml、約5mg/ml、約6mg/ml、約7mg/ml、約8mg/ml、約9mg/ml、または約10mg/ml）の濃度である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は0.05%～0.12%w/v（例えば、0.05%～0.075%または0.075%～0.12%w/v、例えば、0.05%～0.06%、0.06%～0.07%、0.07%～0.08%、0.08%～0.09%、または0.09%～0.12%w/v、例えば、約0.05%、約0.055%、約0.06%、約0.065%、約0.07%、約0.075%、約0.08%、約0.085%、約0.09%、約0.095%、または約0.1%w/v）の濃度であり、メチオニンは約10mMの濃度である。

20

30

【0019】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体（例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、T細胞依存性二重特異性抗体またはT細胞係合二重特異性抗体；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）に対する界面活性剤（例えば、PS20またはP188）のモル比は、100以下、例えば、90以下、80以下、70以下、60以下、50以下、40以下、30以下、20以下、10以下、9以下、8以下、7以下、6以下、5以下、4以下、3以下、2以下、または1以下、例えば、0.5～100、0.5～50、0.5～10、0.5～5、0.5～1、1～5、2～4、5～100、10～70、10～50、10～30、50～100、60～80、70～80、または40～50である。特定の実施形態では、二重特異性抗体に対する界面活性剤（例えば、PS20またはP188）のモル比は、1～100である。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体に対する界面活性剤（例えば、PS20）のモル比は、45～100、45～55、50～100、60～90、70～90、60～80、70～80、

40

50

65～75、または75～85、例えば、約45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、または80である。特定の実施形態では、二重特異性抗体に対する界面活性剤のモル比は約71である。別の特定の実施形態では、二重特異性抗体に対する界面活性剤のモル比は約79である。いくつかの別の特定の実施形態では、二重特異性抗体に対する界面活性剤のモル比は約48である。いくつかの実施形態では、界面活性剤はPS20であり、PS20の濃度は約0.06% (w/v) である。

【0020】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体（例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、TDBまたはTCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）の濃度は、約0.1mg/ml～約30mg/mlの間、例えば、約0.1mg/ml～約10mg/ml、約0.1mg/ml～約5mg/ml、約0.1mg/ml～約3mg/ml、約0.1mg/ml～約2mg/ml、約0.1mg/ml～約1.5mg/ml、約0.3mg/ml～約2mg/ml、約0.5mg/ml～約2mg/ml、約0.5mg/ml～約5mg/ml、約0.5mg/ml～約2mg/ml、約0.6mg/ml～約2mg/ml、約0.7mg/ml～約2mg/ml、約0.8mg/ml～約2mg/ml、約0.9mg/ml～約10mg/ml、約0.5mg/ml～約1.4mg/ml、約0.5mg/ml～約1.3mg/ml、約0.5mg/ml～約1.2mg/ml、約0.5mg/ml～約1.1mg/ml、約0.5mg/ml～約1.5mg/ml、約0.8mg/ml～約1.2mg/ml、1mg/ml～約30mg/ml、約2mg/ml～約30mg/ml、約3mg/ml～約30mg/ml、約4mg/ml～約30mg/ml、約5mg/ml～約30mg/ml、約6mg/ml～約30mg/ml、約7mg/ml～約30mg/ml、約8mg/ml～約30mg/ml、約9mg/ml～約30mg/ml、約10mg/ml～約30mg/ml、約11mg/ml～約30mg/ml、約12mg/ml～約30mg/ml、約13mg/ml～約30mg/ml、約14mg/ml～約30mg/ml、約15mg/ml～約30mg/ml、約20mg/ml～約30mg/ml、約25mg/ml～約30mg/ml、約1mg/ml～約20mg/ml、約2mg/ml～約20mg/ml、約3mg/ml～約20mg/ml、約4mg/ml～約20mg/ml、約5mg/ml～約20mg/ml、約6mg/ml～約20mg/ml、約7mg/ml～約20mg/ml、約8mg/ml～約20mg/ml、約9mg/ml～約20mg/ml、約10mg/ml～約20mg/ml、約11mg/ml～約20mg/ml、約12mg/ml～約20mg/ml、約13mg/ml～約20mg/ml、約14mg/ml～約20mg/ml、約15mg/ml～約20mg/ml、約1mg/ml～約15mg/ml、約2mg/ml～約15mg/ml、約3mg/ml～約15mg/ml、約4mg/ml～約15mg/ml、約5mg/ml～約15mg/ml、約6mg/ml～約15mg/ml、約7mg/ml～約15mg/ml、約8mg/ml～約15mg/ml、約9mg/ml～約15mg/ml、約10mg/ml～約15mg/ml、約11mg/ml～約15mg/ml、約12mg/ml～約15mg/ml、約12mg/ml～約14mg/ml、約13mg/ml～約15mg/ml、約13mg/ml～約14mg/ml、約14mg/ml～約15mg/ml、約1mg/ml～約10mg/ml、約2mg/ml～約10mg/ml、約3mg/ml～約10mg/ml、約4mg/ml～約10mg/ml、約5mg/ml～約10mg/ml、約6mg/ml～約10mg/ml、約7mg/ml～約10mg/ml、約8mg/ml～約10mg/ml、約9mg/ml～約10mg/ml、約1mg/ml～約5mg/ml、約1mg/ml～約3mg/ml、約1.5mg/ml～約2.5mg/ml、約1.8mg/ml～約2.2mg/ml、約2mg/ml～約5mg/ml、約3mg/ml～約5mg/ml、または約4mg/ml～約5mg/mlである。特定の実施形態では、二重特異性抗体の濃度は約1mg/mlである。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体の濃度は約3mg/mlである。いくつかの実施形態では、医薬組成物はDPとして

10

20

30

40

50

製剤化されている。

【0021】

いくつかの実施形態では、界面活性剤はP188であり、P188の濃度は約0.08% (w/v) である。他の実施形態では、二重特異性抗体に対する界面活性剤（例えば、P188）のモル比は、5～50、5～25、10～15、または15～20、例えば、約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20である。特定の実施形態では、二重特異性抗体に対する界面活性剤（例えば、P188）のモル比は、約14である。別の特定の実施形態では、二重特異性抗体に対する界面活性剤（例えば、P188）のモル比は、約11.5である。

【0022】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約10mMもしくは20mMの濃度の酢酸ヒスチジンもしくはヒスチジンHClおよび／または約240mMの濃度のスクロースをさらに含む。

【0023】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体（例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、T細胞依存性二重特異性抗体）は、抗標的アームおよび抗CD3アームを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体（例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、T細胞依存性二重特異性抗体）の抗標的アームは、抗CD20アーム、抗FcRH5アームまたは抗HER2アームである。

【0024】

いくつかの実施形態では、抗CD3アームは、配列番号9のアミノ酸配列を含む超可変領域（HVR）-H1；配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-H2；配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-H3；配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L1；配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR-L2；配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含むCD3結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、CD3結合ドメインは、（a）配列番号15のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン；（b）配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（VL）ドメイン；または（c）（a）と同様のVHドメインおよび（b）と同様のVLドメインを含む。特定の実施形態では、CD3結合ドメインのVHドメインは、配列番号15のアミノ酸配列を含み、CD3結合ドメインのVLドメインは、配列番号16のアミノ酸配列を含む。例えば、CD3結合ドメインのVHドメインが配列番号15のアミノ酸配列を含み、CD3結合ドメインのVLドメインが配列番号16のアミノ酸配列を含むいくつかの実施形態では、二重特異性抗体はモスネツズマブである。

【0025】

いくつかの実施形態では、抗標的アームは、配列番号1のアミノ酸配列；配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2；配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3；配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1；配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2；配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含むHVR-H1を含むCD20結合ドメインを含む抗CD20アームである。いくつかの実施形態では、CD20結合ドメインは、（a）配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；（b）配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一

10

20

30

40

50

性)を有するアミノ酸配列を含むVLDドメイン;または(c)(a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLDドメインを含む。特定の実施形態では、CD20結合ドメインのVHドメインは、配列番号7のアミノ酸配列を含み、CD20結合ドメインのVLDドメインは、配列番号8のアミノ酸配列を含む。例えば、CD20結合ドメインのVHドメインが配列番号7のアミノ酸配列を含み、CD20結合ドメインのVLDドメインが配列番号8のアミノ酸配列を含むいくつかの実施形態では、二重特異性抗体はモスネツズマブである。

【0026】

別の態様では、本開示は、二重特異性抗体とPS20と担体とを含む医薬組成物であって、二重特異性抗体に対するPS20のモル比が100以下であり、PS20が0.01%~0.12%重量/体積(w/v)の濃度であり、二重特異性抗体が抗CD3アームおよび抗CD20アームを含み、抗CD3アームが、配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H1と配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-H2と配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-H3と配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L1と配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR-L2と配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-L3とを含むCD3結合ドメインを含み;抗CD20アームが、配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1と配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2と配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3と配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1と配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2と配列番号6のアミノ酸配列とを含むHVR-L3を含むCD20結合ドメインを含む、医薬組成物を特徴とする。

【0027】

いくつかの実施形態では、CD3結合ドメインは、(a)配列番号15のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性(例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン; (b)配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性(例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含むVLDドメイン;または(c)(a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLDドメインを含む。特定の実施形態では、CD3結合ドメインのVHドメインは、配列番号15のアミノ酸配列を含み、CD3結合ドメインのVLDドメインは、配列番号16のアミノ酸配列を含む。これに加えて、またはこれに代えて、いくつかの実施形態では、CD20結合ドメインは、(a)配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性(例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン; (b)配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性(例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含むVLDドメイン;または(c)(a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLDドメインを含む。特定の実施形態では、CD20結合ドメインのVHドメインは、配列番号7のアミノ酸配列を含み、CD20結合ドメインのVLDドメインは、配列番号8のアミノ酸配列を含む。例えば、医薬組成物のいくつかの実施形態では、二重特異性抗体はモスネツズマブである。

【0028】

いくつかの実施形態では、抗CD3アームは、配列番号65のアミノ酸配列を含む超可変領域(HVR)-H1;配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-H2;配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H3;配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-L1;配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-L2;配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含むCD3結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、CD3結合ドメインは、(a)配列番号71のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性(例えば

、少なくとも 96% の配列同一性、少なくとも 97% の配列同一性、少なくとも 98% の配列同一性、少なくとも 99% の配列同一性、または 100% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 (VH) ドメイン; (b) 配列番号 72 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性 (例えば、少なくとも 96% の配列同一性、少なくとも 97% の配列同一性、少なくとも 98% の配列同一性、少なくとも 99% の配列同一性、または 100% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (VL) ドメイン; または (c) (a) と同様の VH ドメインおよび (b) と同様の VL ドメインを含む。特定の実施形態では、CD3 結合ドメインの VH ドメインは、配列番号 71 のアミノ酸配列を含み、CD3 結合ドメインの VL ドメインは、配列番号 72 のアミノ酸配列を含む。例えば、CD3 結合ドメインの VH ドメインが配列番号 71 のアミノ酸配列を含み、CD3 結合ドメインの VL ドメインが配列番号 72 のアミノ酸配列を含むいくつかの実施形態では、二重特異性抗体はセボスタマブである。

10

【0029】

いくつかの実施形態では、抗標的アームは、配列番号 57 のアミノ酸配列; 配列番号 58 のアミノ酸配列を含む HV R-H2; 配列番号 59 のアミノ酸配列を含む HV R-H3; 配列番号 60 のアミノ酸配列を含む HV R-L1; 配列番号 61 のアミノ酸配列を含む HV R-L2; 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む HV R-L3 を含む HV R-H1 を含む FcRH5 結合ドメインを含む抗 FcRH5 アームである。いくつかの実施形態では、FcRH5 結合ドメインは、(a) 配列番号 63 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性 (例えば、少なくとも 96% の配列同一性、少なくとも 97% の配列同一性、少なくとも 98% の配列同一性、少なくとも 99% の配列同一性、または 100% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン; (b) 配列番号 64 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性 (例えば、少なくとも 96% の配列同一性、少なくとも 97% の配列同一性、少なくとも 98% の配列同一性、少なくとも 99% の配列同一性、または 100% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン; または (c) (a) と同様の VH ドメインおよび (b) と同様の VL ドメインを含む。特定の実施形態では、FcRH5 結合ドメインの VH ドメインは、配列番号 63 のアミノ酸配列を含み、FcRH5 結合ドメインの VL ドメインは、配列番号 64 のアミノ酸配列を含む。例えば、FcRH5 結合ドメインの VH ドメインが配列番号 63 のアミノ酸配列を含み、FcRH5 結合ドメインの VL ドメインが配列番号 64 のアミノ酸配列を含むいくつかの実施形態では、二重特異性抗体はセボスタマブである。

20

30

【0030】

別の態様では、本開示は、二重特異性抗体と PS20 と担体とを含む医薬組成物であって、二重特異性抗体に対する PS20 のモル比が 100 以下であり、PS20 が 0.01% ~ 0.12% 重量/体積 (w/v) の濃度であり、二重特異性抗体が抗 CD3 アームおよび抗 FcRH5 アームを含み、抗 CD3 アームが、配列番号 65 のアミノ酸配列を含む HV R-H1 と配列番号 66 のアミノ酸配列を含む HV R-H2 と配列番号 67 のアミノ酸配列を含む HV R-H3 と配列番号 68 のアミノ酸配列を含む HV R-L1 と配列番号 69 のアミノ酸配列を含む HV R-L2 と配列番号 70 のアミノ酸配列を含む HV R-L3 とを含む CD3 結合ドメインを含み; 抗 FcRH5 アームが、配列番号 57 のアミノ酸配列を含む HV R-H1 と配列番号 58 のアミノ酸配列を含む HV R-H2 と配列番号 59 のアミノ酸配列を含む HV R-H3 と配列番号 60 のアミノ酸配列を含む HV R-L1 と配列番号 61 のアミノ酸配列を含む HV R-L2 と配列番号 62 のアミノ酸配列とを含む HV R-L3 を含む FcRH5 結合ドメインを含む、医薬組成物を特徴とする。

40

【0031】

いくつかの実施形態では、CD3 結合ドメインは、(a) 配列番号 71 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性 (例えば、少なくとも 96% の配列同一性、少なくとも 97% の配列同一性、少なくとも 98% の配列同一性、少なくとも 99% の配列同一性、または 100% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン; (b) 配列番号 72 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性 (例えば、少なくとも 96% の配

50

列同一性、少なくとも 97% の配列同一性、少なくとも 98% の配列同一性、少なくとも 99% の配列同一性、または 100% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン; または (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメインを含む。特定の実施形態では、C D 3 結合ドメインの V H ドメインは、配列番号 71 のアミノ酸配列を含み、C D 3 結合ドメインの V L ドメインは、配列番号 72 のアミノ酸配列を含む。これに加えて、またはこれに代えて、いくつかの実施形態では、F c R H 5 結合ドメインは、(a) 配列番号 63 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性 (例えば、少なくとも 96% の配列同一性、少なくとも 97% の配列同一性、少なくとも 98% の配列同一性、少なくとも 99% の配列同一性、または 100% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン; (b) 配列番号 64 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性 (例えば、少なくとも 96% の配列同一性、少なくとも 97% の配列同一性、少なくとも 98% の配列同一性、少なくとも 99% の配列同一性、または 100% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン; または (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメインを含む。特定の実施形態では、F c R H 5 結合ドメインの V H ドメインは、配列番号 63 のアミノ酸配列を含み、F c R H 5 結合ドメインの V L ドメインは、配列番号 64 のアミノ酸配列を含む。例えば、医薬組成物のいくつかの実施形態では、二重特異性抗体はセボスタマブである。

10

【0032】

いくつかの実施形態では、抗 C D 3 アームは、配列番号 109 のアミノ酸配列を含む超可変領域 (H V R) - H 1 ; 配列番号 110 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ; 配列番号 111 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ; 配列番号 112 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ; 配列番号 113 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 配列番号 114 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む C D 3 結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、C D 3 結合ドメインは、(a) 配列番号 115 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性 (例えば、少なくとも 96% の配列同一性、少なくとも 97% の配列同一性、少なくとも 98% の配列同一性、少なくとも 99% の配列同一性、または 100% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 (V H) ドメイン; (b) 配列番号 116 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性 (例えば、少なくとも 96% の配列同一性、少なくとも 97% の配列同一性、少なくとも 98% の配列同一性、少なくとも 99% の配列同一性、または 100% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (V L) ドメイン; または (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメインを含む。特定の実施形態では、C D 3 結合ドメインの V H ドメインは、配列番号 115 のアミノ酸配列を含み、C D 3 結合ドメインの V L ドメインは、配列番号 116 のアミノ酸配列を含む。例えば、C D 3 結合ドメインの V H ドメインが配列番号 115 のアミノ酸配列を含み、C D 3 結合ドメインの V L ドメインが配列番号 116 のアミノ酸配列を含むいくつかの実施形態では、二重特異性抗体はルニモタマブである。

20

30

【0033】

いくつかの実施形態では、抗標的アームは、配列番号 93 のアミノ酸配列; 配列番号 94 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ; 配列番号 95 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ; 配列番号 96 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ; 配列番号 97 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 配列番号 98 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む H V R - H 1 を含む H E R 2 結合ドメインを含む抗 H E R 2 アームである。いくつかの実施形態では、H E R 2 結合ドメインは、(a) 配列番号 99 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性 (例えば、少なくとも 96% の配列同一性、少なくとも 97% の配列同一性、少なくとも 98% の配列同一性、少なくとも 99% の配列同一性、または 100% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン; (b) 配列番号 100 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性 (例えば、少なくとも 96% の配列同一性、少なくとも 97% の配列同一性、少なくとも 98% の配列同一性、少なくとも 99% の配列同一性、または 100% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン; または (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメインを含む。特定の実施形態では、

40

50

HER2結合ドメインのVHドメインは、配列番号99のアミノ酸配列を含み、HER2結合ドメインのVLドメインは、配列番号100のアミノ酸配列を含む。例えば、HER2結合ドメインのVHドメインが配列番号99のアミノ酸配列を含み、HER2結合ドメインのVLドメインが配列番号100のアミノ酸配列を含むいくつかの実施形態では、二重特異性抗体はルニモタマブである。

【0034】

別の態様では、本開示は、二重特異性抗体とPS20と担体とを含む医薬組成物であって、二重特異性抗体に対するPS20のモル比が100以下であり、PS20が0.01%~0.12%重量/体積(w/v)の濃度であり、二重特異性抗体が抗CD3アームおよび抗HER2アームを含み、抗CD3アームが、配列番号109のアミノ酸配列を含むHVR-H1と配列番号110のアミノ酸配列を含むHVR-H2と配列番号111のアミノ酸配列を含むHVR-H3と配列番号112のアミノ酸配列を含むHVR-L1と配列番号113のアミノ酸配列を含むHVR-L2と配列番号114のアミノ酸配列を含むHVR-L3とを含むCD3結合ドメインを含み；抗HER2アームが、配列番号93のアミノ酸配列を含むHVR-H1と配列番号94のアミノ酸配列を含むHVR-H2と配列番号95のアミノ酸配列を含むHVR-H3と配列番号96のアミノ酸配列を含むHVR-L1と配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-L2と配列番号98のアミノ酸配列とを含むHVR-L3を含むHER2結合ドメインを含む、医薬組成物を特徴とする。

【0035】

いくつかの実施形態では、CD3結合ドメインは、(a)配列番号115のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；(b)配列番号116のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；または(c)(a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメインを含む。特定の実施形態では、CD3結合ドメインのVHドメインは、配列番号115のアミノ酸配列を含み、CD3結合ドメインのVLドメインは、配列番号116のアミノ酸配列を含む。これに加えて、またはこれに代えて、いくつかの実施形態では、HER2結合ドメインは、(a)配列番号99のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；(b)配列番号100のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；または(c)(a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメインを含む。特定の実施形態では、HER2結合ドメインのVHドメインは、配列番号99のアミノ酸配列を含み、HER2結合ドメインのVLドメインは、配列番号100のアミノ酸配列を含む。例えば、医薬組成物のいくつかの実施形態では、二重特異性抗体はルニモタマブである。

【0036】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、アグリコシル化部位変異、例えば置換変異を含む。いくつかの実施形態では、抗体（例えば二重特異性抗体、例えばTDBまたはTCB）は、Fc領域に1つまたは複数の置換変異を含む。特定の実施形態では、1つまたは複数の置換変異は、二重特異性抗体のエフェクター機能を低減させることができる。

【0037】

治療用タンパク質が抗体（例えば二重特異性抗体、例えばTDBまたはTCB）である実施形態では、抗体はIgG抗体（例えば、IgG₁抗体またはIgG₄抗体）であり得る。特定の場において、抗体は、IgG₁抗体である二重特異性抗体である。いくつか

の実施形態では、1つまたは複数の置換変異は、N 2 9 7、L 2 3 4、L 2 3 5、D 2 6 5 および／または P 3 2 9 (E U 番号付け) からなる群より選択される1つまたは複数のアミノ酸残基にある。いくつかの実施形態では、F c 領域における1つまたは複数の置換変異は、1つまたは複数のノブ・イン・ホール変異を含む。いくつかの実施形態では、抗標的アーム (例えば、抗 C D 2 0 アーム、抗 F c R H 5 アーム、または抗 H E R 2 アーム) は T 3 6 6 W および N 2 9 7 G 置換変異を含み、抗 C D 3 アームは T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、Y 4 0 7 V および N 2 9 7 G 置換変異を含む。

【0038】

二重特異性抗体のアームの少なくとも1つはモノクローナルであり得る (例えば、抗 C D 3 アームがモノクローナルであり得るか、抗標的アームがモノクローナルであり得るか、または抗 C D 3 アームと抗標的アームの両方がモノクローナルであり得る)。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体のアームの少なくとも1つは、ヒト、ヒト化またはキメラである (例えば、抗 C D 3 アームが、ヒト、ヒト化またはキメラであるか；抗標的アームが、ヒト、ヒト化またはキメラであるか；または抗 C D 3 アームおよび抗標的アームの両方がヒト、ヒト化もしくはキメラである)。

【0039】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体 (例えば、抗 C D 2 0 / 抗 C D 3 二重特異性抗体；例えば、T 細胞係合二重特異性抗体) は、以下の6つの超可変領域 (H V R) を含む C D 2 0 に特異的に結合する少なくとも1つの F a b 分子を含む：(a) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) (配列番号 3 9) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3。いくつかの実施形態において、本二重特異性抗体は、(a) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % (例えば、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 % または少なくとも 9 9 %；例えば 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 %) の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 V H ドメイン；(b) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % (例えば、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 % または少なくとも 9 9 %；例えば 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 %) の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽 (V L) ドメイン；あるいは (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメインを含む、C D 2 0 に特異的に結合する少なくとも1つの F a b 分子を含む。いくつかの実施形態では、C D 2 0 に特異的に結合する F a b 分子は、(a) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む V L ドメインとを含む。

【0040】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、以下の6つの H V R を含む、C D 3 に特異的に結合する少なくとも1つの F a b 分子を含む：(a) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3。いくつかの実施形態において、本二重特異性抗体は、(a) 配列番号 5 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % (例えば、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 % または少なくとも 9 9 %；例えば 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 %) の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 V H ドメイン；(b) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % (例えば、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 % または少なくとも 9 9 %；例えば 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 %) の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽 (V L) ドメイン；あるいは (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L

ドメインを含む、CD3に特異的に結合する少なくとも1つのFab分子を含む。いくつかの実施形態では、CD3に特異的に結合するFab分子は、(a)配列番号51のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号52のアミノ酸配列を含むVLドメインとを含む。

【0041】

別の態様では、本開示は、二重特異性抗体と、PS20と、担体とを含む医薬組成物であって、二重特異性抗体に対するPS20のモル比が100以下であり、PS20が0.01%~0.12%重量/体積(w/v)の濃度であり、二重特異性抗体が、CD3に特異的に結合する1つのFab分子および各々がCD20に特異的に結合する2つのFab分子を含み、CD3に特異的に結合するFab分子が、配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H1、配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-H2、配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-H3、配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L1、配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含むCD3結合ドメインを含み；CD20に特異的に結合する2つのFabがそれぞれ、配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含むCD20結合ドメインを含む、医薬組成物を特徴とする。

10

【0042】

いくつかの実施形態では、CD3結合ドメインは、(a)配列番号51のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；(b)配列番号52のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；または(c)(a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメインを含む。特定の実施形態では、CD3結合ドメインのVHドメインは、配列番号51のアミノ酸配列を含み、CD3結合ドメインのVLドメインは、配列番号52のアミノ酸配列を含む。これに加えて、またはこれに代えて、いくつかの実施形態では、各CD20結合ドメインは、(a)配列番号43のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；(b)配列番号44のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；または(c)(a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメインを含む。特定の実施形態では、各CD20結合ドメインのVHドメインは、配列番号43のアミノ酸配列を含み、各CD20結合ドメインのVLドメインは、配列番号44のアミノ酸配列を含む。例えば、医薬組成物のいくつかの実施形態では、二重特異性抗体はグロフィタマブである。

20

30

40

【0043】

いくつかの実施形態において、本二重特異性抗体は、CD3に特異的に結合するFab分子を含み、(a)Fab重鎖の可変ドメインとFab軽鎖の可変ドメインが交換されているか、または(b)Fab重鎖の定常ドメインとFab軽鎖の定常ドメインが交換されている。いくつかの実施形態において、本二重特異性抗体は、CD20に特異的に結合する少なくとも1つのFab分子を含み、該Fab分子の定常ドメインCLにおいて、124位のアミノ酸がリジン(K)で置換されており(Kabatによる番号付け)、123位のアミノ酸がアルギニン(R)またはリジン(K)で置換されており(Kabatによ

50

る番号付け)、該 F a b 分子の定常ドメイン C H 1 において、1 4 7 位のアミノ酸がグルタミン酸 (E) で置換されており (E U 番号付け)、2 1 3 位のアミノ酸がグルタミン酸 (E) で置換されている (E U 番号付け)。いくつかの実施形態では、本二重特異性抗体は C D 2 0 に対しては二価であり、C D 3 に対しては一価である。いくつかの実施形態では、本二重特異性抗体は、C D 2 0 に特異的に結合する 2 つの F a b 分子と、C D 3 に特異的に結合する 1 つの F a b 分子を含む。

【0044】

いくつかの実施形態において、本二重特異性抗体は、(a) C D 2 0 に特異的に結合する第 1 の F a b 分子；(b) C D 3 に特異的に結合する第 2 の F a b 分子；(c) C D 2 0 に特異的に結合する第 3 の F a b 分子；ならびに (d) 安定な会合が可能な第 1 および第 2 のサブユニットからなる F c ドメインを含み；(c) の第 3 の F a b 分子は、(a) の第 1 の F a b 分子と同一であり；(a) の第 1 の F a b 分子の定常ドメイン C L および (c) の第 3 の F a b 分子において、1 2 4 位のアミノ酸は、リジン (K) で置換されており (K a b a t による番号付け)、1 2 3 位のアミノ酸は、アルギニン (R) またはリジン (K) で置換されており (K a b a t による番号付け)；(a) の第 1 の F a b 分子の定常ドメイン C H 1 および (c) の第 3 の F a b 分子において、1 4 7 位のアミノ酸がグルタミン酸 (E) で置換されており (E U 番号付け)、2 1 3 位のアミノ酸がグルタミン酸 (E) で置換されており (E U 番号付け)；(a) の第 1 の F a b 分子は、F a b 重鎖の C 末端で (b) の第 2 の F a b 分子の F a b 重鎖の N 末端と融合しており、(b) の第 2 の F a b 分子および (c) の第 3 の F a b 分子は各々、(d) の F c ドメインのサブユニットの 1 つの N 末端と F a b 重鎖の C 末端で融合している。

【0045】

いくつかの実施形態では、本二重特異性抗体はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、本二重特異性抗体はキメラ抗体である。

【0046】

いくつかの実施形態では、本二重特異性抗体は F c ドメインを含み、F c ドメインは I g G F c ドメインである。別の実施形態では、I g G F c ドメインは、I g G 1 F c ドメインである。いくつかの実施形態では、I g G F c ドメインは、グリコシル化の非存在をもたらすアミノ酸残基 N 2 9 7 (E U 番号付け) における変異を含む。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基 N 2 9 7 での変異は置換変異である。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基 N 2 9 7 における変異は、F c 領域のエフェクター機能を低減させる。いくつかの実施形態では、変異は、N 2 9 7 G または N 2 9 7 A 変異である。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、エフェクター機能を低減させる F c 領域における変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は置換変異である。いくつかの実施形態では、置換変異はアミノ酸残基 L 2 3 4、L 2 3 5、D 2 6 5、および／または P 3 2 9 (E U 番号付け) におけるものである。いくつかの実施形態では、変異は、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、D 2 6 5 A、および P 3 2 9 G からなる群から選択される。

【0047】

いくつかの実施形態では、本二重特異性抗体は、1 つまたは複数の重鎖定常ドメインを含み、1 つまたは複数の重鎖定常ドメインは、第 1 の C H 1 (C H 1₁) ドメイン、第 1 の C H 2 (C H 2₁) ドメイン、第 1 の C H 3 (C H 3₁) ドメイン、第 2 の C H 1 (C H 1₂) ドメイン、第 2 の C H 2 (C H 2₂) ドメイン、および第 2 の C H 3 (C H 3₂) ドメインから選択される。いくつかの実施形態では、1 つまたは複数の重鎖定常ドメインの少なくとも 1 つは、別の重鎖定常ドメインと対になっている。いくつかの実施形態では、C H 3₁ ドメインおよび C H 3₂ ドメインはそれぞれ、突起または空洞を含み、C H 3₁ ドメインの突起または空洞は、C H 3₂ ドメインの空洞または突起にそれぞれ配置可能である。いくつかの実施形態では、C H 3₁ および C H 3₂ ドメインは、突起と空洞との間の界面で会合する。いくつかの実施形態では、C H 2₁ ドメインおよび C H 2₂ ドメインは、それぞれ突起または空洞を含み、C H 2₁ ドメインの突起または空洞は、C H 2₂ ドメインの空洞または突起にそれぞれ配置可能である。いくつかの実施形態では、C H

2₁ および C H 2₂ ドメインは、上記突起と空洞との間の界面で会合する。

【0048】

先の実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、C D 3 結合ドメインは、ヒト C D 3 ポリペプチドまたはカニクイザル (c y n o) C D 3 ポリペプチドに結合する。ヒト C D 3 ポリペプチドまたは c y n o C D 3 ポリペプチドは、例えば、それぞれ、ヒト C D 3 ε ポリペプチドまたは c y n o C D 3 ε ポリペプチドであることができる。あるいは、ヒト C D 3 ポリペプチドまたは c y n o C D 3 ポリペプチドは、それぞれ、ヒト C D 3 γ ポリペプチドまたは c y n o C D 3 γ ポリペプチドであることができる。

【0049】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は単位剤形（例えば、注入用液体製剤、注射用液体製剤、希釈用液体製剤等）である。特定の実施形態では、医薬組成物は希釈用液体製剤である。特定の実施形態では、希釈用液体製剤は、約 50 ml（例えば、約 40 ml、約 45 ml、約 46 ml、約 47 ml、約 48 ml、約 49 ml、約 50 ml、約 51 ml、約 52 ml、約 53 ml、約 54 ml、約 55 ml、または約 60 ml）の体積を有する容器に供給される。いくつかの実施形態では、希釈用液体製剤の体積は、20~40 ml（例えば、20~30 ml、30~40 ml、20~35 ml、25~40 ml、25~35 ml、または 28~32 ml；例えば、約 20 ml、約 25 ml、約 26 ml、約 27 ml、約 28 ml、約 29 ml、約 30 ml、約 31 ml、約 32 ml、約 33 ml、約 34 ml、約 35 ml、または約 40 ml）である。特定の実施形態では、希釈用液体製剤の体積は約 30 ml である。いくつかの実施形態では、希釈用液体製剤の体積は、10~20 ml（例えば、10~15 ml、15~20 ml、13~20 ml、10~17 ml、13~17 ml、または 14~16 ml；例えば、約 10 ml、約 11 ml、約 12 ml、約 13 ml、約 14 ml、約 15 ml、約 16 ml、約 17 ml、約 18 ml、約 19 ml、または約 20 ml）である。特定の実施形態では、希釈用液体製剤の体積は約 15 ml である。

【0050】

別の特定の実施形態では、希釈用液体製剤は、約 1 ml または約 2 ml（例えば、約 0.5 ml、約 0.6 ml、約 0.7 ml、約 0.8 ml、約 0.9 ml、約 1 ml、約 1.5 ml、約 1.6 ml、約 1.7 ml、約 1.8 ml、約 1.9 ml、約 2 ml、約 2.1 ml、約 2.2 ml、約 2.3 ml、約 2.4 ml、約 2.5 ml、または約 3 ml）の体積を有する容器に供給される。いくつかの実施形態では、希釈用液体製剤は、約 2.5 ml の体積を有する容器に供給される。いくつかの実施形態では、希釈用液体製剤の体積は、0.2~2 ml（例えば、0.2~1.5 ml、0.5~2 ml、0.5~1 ml、または 0.8~1.2 ml；例えば、約 0.2 ml、約 0.5 ml、約 0.6 ml、約 0.7 ml、約 0.8 ml、約 0.9 ml、約 1 ml、約 1.1 ml、約 1.2 ml、約 1.3 ml、約 1.4 ml、約 1.5 ml、または約 2 ml）である。特定の実施形態では、希釈用液体製剤の体積は、約 0.5 ml、約 0.9 ml、または約 1 ml である。

【0051】

さらに別の特定の実施形態では、希釈用液体製剤は、約 15 ml（例えば、約 10 ml、約 11 ml、約 12 ml、約 13 ml、約 14 ml、約 15 ml、約 16 ml、約 17 ml、約 18 ml、約 19 ml、または約 20 ml）の体積を有する容器に供給される。いくつかの実施形態では、希釈用液体製剤は、約 10 ml の体積を有する容器に供給される。いくつかの実施形態では、希釈用液体製剤の体積は、4~12 ml（例えば、4~8 ml、8~12 ml、4~10 ml、6~12 ml、6~10 ml、または 7~9 ml；例えば、約 4 ml、約 5 ml、約 6 ml、約 7 ml、約 8 ml、約 9 ml、約 10 ml、約 11 ml、または 12 ml）である。特定の実施形態では、希釈用液体製剤の体積は約 8 ml である。

【0052】

いくつかの実施形態では、液体製剤は希釈剤で希釈するためのものである。いくつかの実施形態では、液体製剤は生理食塩水で希釈するためのものである。いくつかの実施形態

では、液体製剤は、生理食塩水で希釈するためのものである。いくつかの実施形態では、生理食塩水は塩化ナトリウム（NaCl）を含む。いくつかの実施形態では、生理食塩水は、0.1～1.5%（例えば、0.1～1.2%、0.3～1.5%、0.4～0.5%、0.3～1%、0.8～1%、0.85～0.95%；例えば、約0.1%、約0.3%、約0.4%、約0.45%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.85%、約0.9%、約0.95%、約1%、または約1.2%）（w/v）のNaClを含む。いくつかの実施形態では、液体製剤（例えば、抗FcRH5／抗CD3二重特異性抗体を含む；例えば、抗FcRH5／抗CD3 TDB；例えば、セボスタマブ）は希釈されない。

【0053】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、タンク（例えば、ミニタンク）などの容器（例えば、ステンレス鋼容器またはニッケル合金容器（例えば、HASTELLOY（登録商標）））、または缶（例えば、ミニ缶）内もしくはガラス容器（例えば、ガラスバイアルまたはガラスアンプル）に存在する。

【0054】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1mlあたり2μm/ml以上の直径を有する1,000個以下の粒子（例えば、1mlあたり2μm以上の直径を有する900個以下、800個以下、700個以下、600個以下、500個以下、400個以下、300個以下、200個以下、または100個以下の粒子、例えば、1mlあたり2μm/ml以上の直径を有する0～100個、100～200個、200～300個、300～400個、400～500個、500～600個、600～700個、700～800個、800～900個、または900～1,000個の粒子）を含む。いくつかの実施形態では、担体は水である。

【0055】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、5℃±3℃で保存し、光から保護した場合、少なくとも36ヶ月（例えば、少なくとも38ヶ月、少なくとも40ヶ月、少なくとも42ヶ月、少なくとも44ヶ月、少なくとも46ヶ月、少なくとも48ヶ月、少なくとも60ヶ月、少なくとも72ヶ月、または少なくとも96ヶ月）の貯蔵寿命を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1回以上の凍結－融解サイクル（例えば、2回以上の凍結－融解サイクル、3回以上の凍結－融解サイクル、4回以上の凍結－融解サイクル、5回以上の凍結－融解サイクル、6回以上の凍結－融解サイクル、8回以上の凍結－融解サイクル、またはそれ以上の凍結－融解サイクル）を通して安定である。特定の実施形態では、医薬組成物は、3回以上の凍結－融解サイクルを通して安定である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約25℃で2週間以上（例えば、約25℃で約3週間、約4週間、約6週間、約8週間、約10週間、約12週間、約24週間、またはそれ以上）、安定である。特定の実施形態では、医薬組成物は、約25℃で約4週間以上安定である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、－20℃で約48ヶ月以上（例えば、－20℃で約48ヶ月、約60ヶ月、約72ヶ月、約84ヶ月、約96ヶ月、またはそれ以上）、安定である。

【0056】

上記または本明細書に列挙される態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、医薬組成物は、例えばサイズ排除高速液体クロマトグラフィー（SE-HPLC）によって評価される場合、約85%以上の純度を有する。いくつかの実施形態では、純度は、例えばSE-HPLCによって評価される場合、約86%以上、87%以上、88%以上、89%以上、90%以上、91%以上、92%以上、93%以上、94%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上、例えば85%～90%、90%～95%、または95%～100%である。特定の実施形態では、医薬組成物は、SE-HPLCによって評価される場合、約90%以上、またはSE-HPLCによって評価される場合、約95%以上の純度を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、SE-HPLCによって評価される場合、約5℃で約36ヶ月以上約95%以上（例え

10

20

30

40

50

ば、SE-HPLCによって評価される場合、約5℃で約36ヶ月以上86%以上、87%以上、88%以上、89%以上、90%以上、91%以上、92%以上、93%以上、94%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上、例えば、SE-HPLCによって評価される場合、約5℃で約36ヶ月以上85%~90%、90%~95%、または95%~100%の純度を有する。特定の実施形態では、医薬組成物は、SE-HPLCによって評価される場合、約5℃で約42ヶ月以上、例えば、約5℃で約42ヶ月間、約60ヶ月間、約72ヶ月間、約84ヶ月間、約96ヶ月間、またはそれ以上、約95%以上の純度を有する。

【0057】

先の態様および実施形態のいずれかにおいて、医薬組成物は、非還元キャピラリー電気泳動ドデシル硫酸ナトリウム (CE-SDS) アッセイによって評価される場合、約75%以上 (例えば、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、約76%以上、約77%以上、約78%以上、約79%以上、約80%以上、約81%以上、約82%以上、約83%以上、約84%以上、85%以上、約86%以上、約87%以上、約88%以上、約89%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、例えば、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、75%~80%、80%~85%、85%~90%、90%~95%、または95%~100%) の純度を有する。特定の実施形態では、医薬組成物は、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、約80%以上の純度を有する。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、約85%以上の純度を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、約5℃で約36ヶ月にわたって約85%以上 (例えば、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、85%以上、約86%以上、約87%以上、約88%以上、約89%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、例えば、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、約5℃で約36ヶ月にわたって85%~90%、90%~95%、または95%~100%) の純度を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、約5℃で約42ヶ月にわたって約85%以上 (例えば、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、85%以上、約86%以上、約87%以上、約88%以上、約89%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、例えば、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、約5℃で約42ヶ月にわたって85%~90%、90%~95%、または95%~100%) の純度を有する。いくつかの実施形態では、非還元CE-SDSアッセイはマイクロチップCE-SDS (mCE-SDS) アッセイである。

【0058】

いくつかの実施形態では、上記の貯蔵寿命、純度、または安定性特性のいずれかを有する医薬組成物はDSである。他の実施形態では、上記の貯蔵寿命、純度、または安定性特性のいずれかを有する医薬組成物はDPである。いくつかの実施形態では、上記に列挙した貯蔵寿命または安定性特性のいずれかを有する医薬組成物を凍結する (例えば、-80℃~2℃ (例えば、約-40℃または-20℃) の温度で保存される。

【0059】

前述の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内、皮下、筋肉内、局所、経口、経皮、腹腔内、眼窩内、鼻腔内、髄腔内、または脳室内投与用に製剤化されている。例えば、特定の実施形態では、医薬組成物は静脈内投与用に製剤化されている。他の実施形態では、医薬組成物は、皮下投与用に製剤化されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は防腐剤を含有しない。いくつかの実施形態では、医薬組成物 (例えば、抗FcRH5/抗CD3二重特異性抗体を含む; 例えば、抗FcR

10

20

30

40

50

H5／抗CD3 TDB；例えば、セボスタマブ）は、希釈せずに注入によって投与するために製剤化されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、生理食塩水または希釈剤（例えば、生理食塩水；例えば、生理食塩水；例えば、0.45%または0.9%（w/v）のNaClを含む生理食塩水）で希釈した後、注入による投与のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、液体製剤は、水溶液で希釈するためのものである。いくつかの実施形態では、液体製剤は生理食塩水で希釈するためのものである。いくつかの実施形態では、液体製剤は、生理食塩水で希釈するためのものである。いくつかの実施形態では、生理食塩水は塩化ナトリウム（NaCl）を含む。いくつかの実施形態では、生理食塩水は、0.1～1.5%（例えば、0.1～1.2%、0.3～1.5%、0.4～0.5%、0.3～1%、0.8～1%、0.85～0.95%；例えば、約0.1%、約0.3%、約0.4%、約0.45%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.85%、約0.9%、約0.95%、約1%、または約1.2%）（w/v）のNaClを含む。

10

【0060】

別の態様では、前述の態様および実施形態のいずれかの医薬組成物は、医薬として使用するためのものである。

【0061】

別の態様では、前述の態様および実施形態のいずれかの医薬組成物は、細胞増殖性障害の処置または進行の遅延を必要とする対象（例えば、細胞増殖性障害の処置または進行の遅延を必要とするヒト対象）における細胞増殖性障害の処置または進行の遅延における使用のためのものである。

20

【0062】

さらに別の態様では、前述の態様および実施形態のいずれかの医薬組成物は、細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強における使用のためのものである。

【0063】

いくつかの実施形態では、細胞増殖性障害は、がんである。いくつかの実施形態では、治療用タンパク質は、免疫エフェクター細胞上に位置するCD3分子と、免疫エフェクター細胞以外の標的細胞上に位置する標的分子（例えば、B細胞などの標的細胞上に位置する（例えば、標的細胞によって発現される）CD20分子）と結合するように製剤化された二重特異性抗体である。いくつかの実施形態では二重特異性抗体は、CD3分子および標的分子への結合後に免疫エフェクター細胞を活性化する。いくつかの実施形態では、活性化免疫エフェクター細胞は、標的細胞に対して細胞傷害効果および／またはアポトーシス効果を及ぼすことができる。

30

【0064】

いくつかの実施形態では、例えば、治療用タンパク質が抗CD20アームを有する二重特異性抗体である場合、細胞増殖性障害は、非ホジキンリンパ腫（NHL）であるがんである。いくつかの実施形態では、NHLは、慢性リンパ性白血病（CLL）、B細胞リンパ腫、脾臓びまん性赤髄小B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、11q異常を有するバーキット様リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、胚中心B細胞様（GCB）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、活性化B細胞様（ABC）DLBCL、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経系の原発性DLBCL、原発性皮膚DLBCL（脚型）、高齢者のエブスタイン・バーウイルス（EBV）陽性DLBCL、慢性炎症に関連するDLBCL、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大B細胞リンパ腫、ALK陽性大B細胞リンパ腫、HHV8関連多中心性キャスルマン病に起因する大B細胞リンパ腫、B細胞白血病、濾胞性リンパ腫（FL）、インサイチュー濾胞性新形成、マントル細胞リンパ腫（MCL）、インサイチューマントル細胞新形成、急性骨髄性白血病（AML）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、小リンパ球性白血病（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LL）

40

50

、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）、中枢神経系リンパ腫（CNSL）、バーキットリンパ腫（BL）、B細胞前リンパ球性白血病、脾臓辺縁帯リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、脾臓リンパ腫／白血病、ヘアリー細胞白血病バリエント、 α 重鎖病、 γ 重鎖病、 μ 重鎖病、形質細胞骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織の節外性辺縁帯リンパ腫（MALTLリンパ腫）、結節性辺縁帯リンパ腫、小児結節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、形質芽球性リンパ腫および原発性滲出性リンパ腫からなる群から選択される。特定の実施形態では、がんは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、胚中心B細胞様（GCB）DLBCL、活性化B細胞様（ABC）DLBCL、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、小リンパ球性白血病（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）、中枢神経系リンパ腫（CNSL）、またはバーキットリンパ腫（BL）である。

10

【0065】

いくつかの実施形態では、がんは、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、非小細胞肺がん（NSCLC）、多発性骨髄腫、腎臓がん、前立腺がん、肝臓がん、頭頸部がん、黒色腫、卵巣がん、中皮腫、および膠芽腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんはHER2陽性がんである。

【0066】

いくつかの実施形態では、治療用タンパク質は、約 $10\mu\text{g}$ ～約 100mg （例えば、 $100\mu\text{g}$ ～ 80mg 、 $500\mu\text{g}$ ～ 50mg 、または 1mg ～ 20mg 、例えば $10\mu\text{g}$ ～ $50\mu\text{g}$ 、 $50\mu\text{g}$ ～ $100\mu\text{g}$ 、 $100\mu\text{g}$ ～ $200\mu\text{g}$ 、 $200\mu\text{g}$ ～ $500\mu\text{g}$ 、 $500\mu\text{g}$ ～ 1mg 、 1mg ～ 5mg 、 5mg ～ 10mg 、 10mg ～ 20mg 、 20mg ～ 30mg 、 30mg ～ 40mg 、 40mg ～ 50mg 、 50mg ～ 60mg 、 60mg ～ 70mg 、 70mg ～ 80mg 、 80mg ～ 90mg 、または 90 ～ 100mg 、例えば、約 $10\mu\text{g}$ 、約 $20\mu\text{g}$ 、約 $25\mu\text{g}$ 、約 $30\mu\text{g}$ 、約 $40\mu\text{g}$ 、約 $50\mu\text{g}$ 、約 $60\mu\text{g}$ 、約 $70\mu\text{g}$ 、約 $75\mu\text{g}$ 、約 $80\mu\text{g}$ 、約 $90\mu\text{g}$ 、約 $100\mu\text{g}$ 、約 $200\mu\text{g}$ 、約 $250\mu\text{g}$ 、約 $300\mu\text{g}$ 、約 $400\mu\text{g}$ 、約 $500\mu\text{g}$ 、約 $600\mu\text{g}$ 、約 $700\mu\text{g}$ 、約 $750\mu\text{g}$ 、約 $800\mu\text{g}$ 、約 $900\mu\text{g}$ 、約 1mg 、約 2mg 、約 2.5mg 、約 3mg 、約 4mg 、約 5mg 、約 6mg 、約 7mg 、約 8mg 、約 9mg 、約 10mg 、約 11mg 、約 12mg 、約 13mg 、約 14mg 、約 15mg 、約 16mg 、約 17mg 、約 18mg 、約 19mg 、約 20mg 、約 25mg 、約 30mg 、約 40mg 、約 50mg 、約 60mg 、約 70mg 、約 75mg 、約 80mg 、約 90mg 、または約 100mg ）の投薬量での対象への投与のために製剤化された二重特異性抗体（例えば、TDBまたはTCB）である。特定の実施形態では、治療用タンパク質は、約 1mg ～約 60mg の投薬量での対象への投与のために製剤化された二重特異性抗体である。

20

【0067】

いくつかの実施形態では、医薬組成物（例えば、抗FcRH5／抗CD3二重特異性抗体を含む；例えば、抗FcRH5／抗CD3 TDB；例えば、セボスタマブ）は、希釈せずに（例えば、約 $1\text{mg}/\text{mL}$ または約 $3\text{mL}/\text{mL}$ の濃度で）対象に投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、生理食塩水で希釈した後、対象に投与される。いくつかの実施形態では、生理食塩水は生理食塩水である。いくつかの実施形態では、生理食塩水は塩化ナトリウム（NaCl）を含む。いくつかの実施形態では、生理食塩水は、 0.1 ～ 1.5% （例えば、 0.1 ～ 1.2% 、 0.3 ～ 1.5% 、 0.4 ～ 0.5% 、 0.3 ～ 1% 、 0.8 ～ 1% 、 0.85 ～ 0.95% ；例えば、約 0.1% 、約 0.3% 、約 0.4% 、約 0.45% 、約 0.5% 、約 0.6% 、約 0.7% 、約 0.8% 、約 0.85% 、約 0.9% 、約 0.95% 、約 1% 、または約 1.2% ）（w/v）のNaClを含む。特定の実施形態では、生理食塩水は、 0.45% または 0.9% （w/v）のNaClを含む。

30

40

【0068】

50

いくつかの実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用タンパク質（例えば、抗体；例えば二重特異性抗体；例えば、TDBまたはTCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）の濃度は、約0.001mg/ml～約0.6mg/ml（例えば、約0.001mg/ml、約0.002mg/ml、約0.003mg/ml、約0.004mg/ml、約0.005mg/ml、約0.01mg/ml、約0.02mg/ml、約0.03mg/ml、約0.04mg/ml、約0.05mg/ml、約0.75mg/ml、約0.1mg/ml、約0.11mg/ml、約0.12mg/ml、約0.13mg/ml、約0.14mg/ml、約0.15mg/ml、約0.16mg/ml、約0.17mg/ml、約0.18mg/ml、約0.19mg/ml、約0.2mg/ml、約0.21mg/ml、約0.22mg/ml、約0.23mg/ml、約0.24mg/ml、約0.25mg/ml、約0.26mg/ml、約0.27mg/ml、約0.28mg/ml、約0.29mg/ml、約0.3mg/ml、約0.35mg/ml、約0.4mg/ml、約0.45mg/ml、約0.5mg/ml、約0.55mg/ml、または約0.6mg/ml）である。特定の
10 実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用タンパク質（例えば、抗体；例えば二重特異性抗体；例えば、TDBまたはTCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）の濃度は、約0.003mg/ml、約0.01mg/ml、約0.02mg/ml、約0.03mg/ml、約0.04mg/ml、約0.12mg/ml、約0.24mg/ml、または約0.3mg/mlである。特定の
20 実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用抗体（例えば、抗体；二重特異性抗体；抗CD20/抗CD3二重特異性抗体；抗CD20/抗CD3 TDB；例えば、モスネツズマブ）の濃度は、約0.01mg/ml、約0.02mg/ml、約0.04mg/ml、約0.12mg/ml、約0.24mg/mlまたは約0.3mg/mlである。特定の
30 実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用抗体（例えば、抗体；二重特異性抗体；抗CD20/抗CD3二重特異性抗体；抗CD20/抗CD3 TCB；例えば、グロフィタマブ）の濃度は約0.1mg/mlまたは約0.6mg/mlである。特定の
40 実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用抗体（例えば、抗体；二重特異性抗体；抗FcRH5/抗CD3二重特異性抗体；抗FcRH5/抗CD3 TDB；例えば、セボスタマブ）の濃度は、約0.003mg/ml、0.03mg/ml、または0.3mg/mlである。

【0069】

いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも1つの追加の治療剤（例えば、1、2、3、4またはそれ以上の追加の治療剤）と同時投与されるべきである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの追加の治療剤としては、PD-1軸結合アンタゴニストが挙げられる。いくつかの実施形態では、PD-1軸結合アンタゴニストは、PD-L1結合アンタゴニスト、PD-1結合アンタゴニスト、およびPD-L2結合アンタゴニストからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、PD-1軸結合アンタゴニストは、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A）、MDX-1105（BMS-936559；国際公開第2016/201425号に記載）およびMED14736（デュルバルマブ））である。いくつかの実施形態では、PD-1軸
40 結合アンタゴニストは、PD-1結合アンタゴニスト（例えば、MDX-1106（ニボルマブ）、MK-3475（ラムプロリズマブ）、AMG404、REGN2810（セミプリマブ；LIBTAYO（登録商標））およびAMP-224（国際公開第2017/058780号に記載））である。いくつかの実施形態では、PD-1軸結合アンタゴニストは、PD-L2結合アンタゴニスト（例えば、抗体（例えば、抗PD-L2抗体）またはイムノアドヘシン）である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの追加の治療剤は、オビヌツズマブ、リツキシマブ、抗体-薬物コンジュゲート（ADC）、コルチコステロイド、またはトシリズマブを含む。いくつかの実施形態では、治療用タンパク質は、抗CD3アームおよび抗CD20アームを含む二重特異性抗体であり、少なくとも1つの追加の治療剤は、ADC（例えば、抗CD79b ADC、例えば、ポラツズマブベ
50

ドチン)を含む。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【0070】

別の態様では、本開示は、細胞増殖性障害の処置または進行の遅延を必要とする対象において細胞増殖性障害を処置するかまたは進行を遅延させる方法の特徴とする。いくつかの実施形態では、方法は、有効量の前述の態様のいずれかの医薬組成物を対象に投与することを含む。

【0071】

別の態様では、本開示は、例えば、有効量の前述の態様のいずれかの医薬組成物を対象に投与することによって、細胞増殖性障害を有する対象の免疫機能を増強させる方法の特徴とする。

10

【0072】

いくつかの実施形態では、細胞増殖性障害は、がんである。いくつかの実施形態では、対象に投与される医薬組成物の治療用タンパク質は、免疫エフェクター細胞上に位置するCD3分子と、免疫エフェクター細胞以外の標的細胞上に位置する標的分子(例えば、B細胞などの標的細胞上に位置する(例えば、標的細胞によって発現される)CD20分子)と結合するように製剤化された二重特異性抗体である。いくつかの実施形態では二重特異性抗体は、CD3分子および標的分子への結合後に免疫エフェクター細胞を活性化する。いくつかの実施形態では、活性化免疫エフェクター細胞は、標的細胞に対して細胞傷害効果および／またはアポトーシス効果を及ぼすことができる。

【0073】

20

いくつかの実施形態では、例えば、治療用タンパク質が抗CD20アームを有する二重特異性抗体である場合、細胞増殖性障害は、非ホジキンリンパ腫(NHL)であるがんである。いくつかの実施形態では、NHLは、慢性リンパ性白血病(CLL)、B細胞リンパ腫、脾臓びまん性赤髄小B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、11q異常を有するバーキット様リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、胚中心B細胞様(GCB)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、活性化B細胞様(ABC)DLBCL、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経系の原発性DLBCL、原発性皮膚DLBCL(脚型)、高齢者のエプスタイン・バーウイルス(EBV)陽性DLBCL、慢性炎症に関連するDLBCL、原発性縦隔(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大B細胞リンパ腫、ALK陽性大B細胞リンパ腫、HHV8関連多中心性キャスルマン病に起因する大B細胞リンパ腫、B細胞白血病、濾胞性リンパ腫(FL)、インサイチュー濾胞性新形成、マントル細胞リンパ腫(MCL)、インサイチューマントル細胞新形成、急性骨髄性白血病(AML)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、小リンパ球性白血病(SLL)、リンパ形質細胞性リンパ腫(LL)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)、中枢神経系リンパ腫(CNSL)、バーキットリンパ腫(BL)、B細胞前リンパ球性白血病、脾臓辺縁帯リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、脾臓リンパ腫／白血病、ヘアリー細胞白血病バリエント、α重鎖病、γ重鎖病、μ重鎖病、形質細胞骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織の節外性辺縁帯リンパ腫(MALTリンパ腫)、結節性辺縁帯リンパ腫、小児結節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、形質芽球性リンパ腫および原発性滲出性リンパ腫からなる群から選択される。特定の実施形態では、がんは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、胚中心B細胞様(GCB)DLBCL、活性化B細胞様(ABC)DLBCL、濾胞性リンパ腫(FL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、小リンパ球性白血病(SLL)、リンパ形質細胞性リンパ腫(LL)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)、中枢神経系リンパ腫(CNSL)、またはバーキットリンパ腫(BL)である。

30

40

【0074】

50

いくつかの実施形態では、がんは、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、非小細胞肺癌（NSCLC）、多発性骨髄腫、腎臓がん、前立腺がん、肝臓がん、頭頸部がん、黒色腫、卵巣がん、中皮腫、および膠芽腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんはHER2陽性がんである。

【0075】

いくつかの実施形態では、治療用タンパク質（例えば二重特異性抗体）は、約10 μ g～約100mg（例えば、100 μ g～80mg、500 μ g～50mg、または1mg～20mg、例えば10 μ g～50 μ g、50 μ g～100 μ g、100 μ g～200 μ g、200 μ g～500 μ g、500 μ g～1mg、1mg～5mg、5mg～10mg、10mg～20mg、20mg～30mg、30mg～40mg、40mg～50mg、50mg～60mg、60mg～70mg、70mg～80mg、80mg～90mg、または90～100mg、例えば、約10 μ g、約20 μ g、約25 μ g、約30 μ g、約40 μ g、約50 μ g、約60 μ g、約70 μ g、約75 μ g、約80 μ g、約90 μ g、約100 μ g、約200 μ g、約250 μ g、約300 μ g、約400 μ g、約500 μ g、約600 μ g、約700 μ g、約750 μ g、約800 μ g、約900 μ g、約1mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約4mg、約5mg、約6mg、約7mg、約8mg、約9mg、約10mg、約11mg、約12mg、約13mg、約14mg、約15mg、約16mg、約17mg、約18mg、約19mg、約20mg、約25mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約75mg、約80mg、約90mg、または約100mg）の投薬量で対象に投与される。特定の実施形態では、本方法は、治療用タンパク質（例えば二重特異性抗体）を対象に約1mg～約60mgの投薬量で投与することを含む。

10

20

【0076】

いくつかの実施形態では、対象には、少なくとも1つの追加の治療剤（例えば、1、2、3、4またはそれ以上の追加の治療剤）が同時投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの追加の治療剤としては、PD-1軸結合アンタゴニストが挙げられる。いくつかの実施形態では、PD-1軸結合アンタゴニストは、PD-L1結合アンタゴニスト、PD-1結合アンタゴニスト、およびPD-L2結合アンタゴニストからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、PD-1軸結合アンタゴニストは、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A）、MDX-1105（BMS-936559）およびMED14736（デュルバルマブ））である。いくつかの実施形態では、PD-1軸結合アンタゴニストは、PD-1結合アンタゴニスト（例えば、MDX-1106（ニボルマブ）、MK-3475（ラムプロリズマブ）、AMG404、REGN2810（センプリマブ；LIBTAYO（登録商標））およびAMP-224（国際公開第2017/058780号に記載）である。いくつかの実施形態では、PD-1軸結合アンタゴニストは、PD-L2結合アンタゴニスト（例えば、抗体（例えば、抗PD-L2抗体）またはイムノアドヘシン）である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの追加の治療剤は、オビヌツズマブ、リツキシマブ、抗体-薬物コンジュゲート（ADC）、コルチコステロイド、またはトシリズマブを含む。いくつかの実施形態では、治療用タンパク質は、抗CD3アームおよび抗CD20アームを含む二重特異性抗体であり、少なくとも1つの追加の治療剤は、ADC（例えば、抗CD79b ADC、例えば、ボラツズマブベドチン）を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内、皮下、筋肉内、局所、経口、経皮、腹腔内、眼窩内、鼻腔内、髄腔内、または脳室内投与によって投与される。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

30

40

【0077】

文脈上他に明確に示唆されない限り、ありとあらゆる実施形態を組み合わせることができる。文脈上他に明確に示唆されない限り、ありとあらゆる実施形態を本開示のありとあらゆる態様に適用し得る。

【0078】

本開示の特定の実施形態は、特定の好ましい実施形態および特許請求の範囲の以下のよ

50

り詳細な説明から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0079】

【図1】図1は、様々な第III相医薬品（DP）製剤の送達および使用中の考慮事項を要約する表である。

【図2】図2は、100mlのPOバッグにおけるIVバッグ振とう研究によって決定された、用量およびDPタンパク質濃度の関数としての最小PS20濃度（%w/v）を示すグラフである。x-軸はDPタンパク質濃度（mg/ml）を示し、y-軸は用量（mg）を示す。

【図3】図3は、1mg/mlのDPにおける凝集および粒子形成の防止に必要な最小界面活性剤（PS20またはP188）濃度に対する様々なIVバッグサイズおよび抗CD20/抗CD3 TDB量の効果を示すグラフである。x-軸（左から右）上の各条件セットの第1のバーは5mg超のTDBを表し、第2のバーは2mgのTDBを表し、第3のバーは1mgのTDBを表す。

10

【図4A】図4Aは、40℃において、1mg/ml（三角）、10mg/ml（四角）、または60mg/ml（ひし形）のPS20とともに製剤化されたモスネツズマブのメチオニン257（Met257）でのタンパク質酸化の動態を示すグラフである。

【図4B】図4Bは、40℃において、1mg/ml（三角）、10mg/ml（四角）、または60mg/ml（ひし形）のP188とともに製剤化されたモスネツズマブのメチオニン257でのタンパク質酸化の動態を示すグラフである。

20

【図4C】図4Cは、40℃において、1mg/ml（三角）、10mg/ml（四角）、または60mg/ml（ひし形）のsrPS20とともに製剤化されたモスネツズマブのメチオニン257でのタンパク質酸化の動態を示すグラフである。

【図5】図5は、40℃において、30mMヒスチジン（ひし形）または10mMヒスチジン（四角）とともに製剤化されたモスネツズマブのメチオニン257でのタンパク質酸化の動態を示すグラフである。

【図6】図6は、最大300,000ルクス時間の周囲光曝露（5,500ルクスの光強度）後の様々な製剤中のモスネツズマブのメチオニン257における酸化パーセントを示すグラフである。各製剤のx-軸上第1のバーは時間=0を、第2のバーは24時間を、第3のバーは54時間を、最後（第4の）バーは暗対照を表す。

30

【図7A】図7Aは、5℃で最大12ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ組成物中の過酸化水素（H₂O₂）濃度の動態を示すグラフである。試験したBTC4465A組成物には、組成物単独（1mg/mlのモスネツズマブ、15mMの酢酸ヒスチジン、0.08%（w/v）のPS20、160mMのスクロース、pH5.8；対照、ひし形）、組成物+H₂O₂（四角）、組成物+H₂O₂+2.5mMメチオニン（三角）、組成物+5mMメチオニン（暗X）、組成物+H₂O₂+5mMメチオニン（明X）および組成物+H₂O₂+10mMメチオニン（明X）が含まれていた。H₂O₂濃度をAMPLEX（登録商標）Redアッセイによって測定した。

【図7B】図7Bは、5℃で最大12ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ組成物中のメチオニン257での酸化の動態を示すグラフである。試験したモスネツズマブ組成物には、組成物単独（1mg/mlのモスネツズマブ、15mMの酢酸ヒスチジン、0.08%（w/v）のPS20、160mMのスクロース、pH5.8；対照、ひし形）、組成物+H₂O₂（四角）、組成物+H₂O₂+2.5mMメチオニン（三角）、組成物+5mMメチオニン（暗X）、組成物+H₂O₂+5mMメチオニン（明X）および組成物+H₂O₂+10mMメチオニン（明X）が含まれていた。ペプチドマッピングによって酸化を測定した。

40

【図8A】図8Aは、25℃で最大6ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ組成物中の過酸化水素（H₂O₂）濃度の動態を示すグラフである。試験したモスネツズマブ組成物には、組成物単独（1mg/mlのモスネツズマブ、15mMの酢酸ヒスチジン、0.08%（w/v）のPS20、160mMのスクロース、pH5.8；対照、ひし形）、組成

50

物 + H_2O_2 (四角)、組成物 + H_2O_2 + 2.5 mM メチオニン (三角)、組成物 + 5 mM メチオニン (暗 X)、組成物 + H_2O_2 + 5 mM メチオニン (明 X) および組成物 + H_2O_2 + 10 mM メチオニン (明 X) が含まれていた。 H_2O_2 濃度を AMPLEX (登録商標) Red アッセイによって測定した。

【図 8 B】図 8 B は、25℃で最大 6 ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ組成物の CD 20 アームにおけるトリプトファン 107 での酸化の動態を示すグラフである。試験したモスネツズマブ組成物には、組成物単独 (1 mg/ml のモスネツズマブ、15 mM の酢酸ヒスチジン、0.08% (w/v) の PS20、160 mM のスクロース、pH 5.8; 対照、ひし形)、組成物 + H_2O_2 (四角)、組成物 + H_2O_2 + 2.5 mM メチオニン (三角)、組成物 + 5 mM メチオニン (暗 X)、組成物 + H_2O_2 + 5 mM メチオニン (明 X) および組成物 + H_2O_2 + 10 mM メチオニン (明 X) が含まれていた。ペプチドマッピングによって酸化を測定した。

【図 8 C】図 8 C は、25℃で最大 6 ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ組成物のメチオニン 257 での酸化の動態を示すグラフである。試験したモスネツズマブ組成物には、組成物単独 (1 mg/ml のモスネツズマブ、15 mM の酢酸ヒスチジン、0.08% (w/v) の PS20、160 mM のスクロース、pH 5.8; 対照、ひし形)、組成物 + H_2O_2 (四角)、組成物 + H_2O_2 + 2.5 mM メチオニン (三角)、組成物 + 5 mM メチオニン (暗 X)、組成物 + H_2O_2 + 5 mM メチオニン (明 X) および組成物 + H_2O_2 + 10 mM メチオニン (明 X) が含まれていた。ペプチドマッピングによって酸化を測定した。

【図 8 D】図 8 D は、25℃で最大 6 ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ組成物における、SEC によって測定した高分子量種 (HMWS) レベルの動態を示すグラフである。試験したモスネツズマブ組成物には、組成物単独 (1 mg/ml のモスネツズマブ、15 mM の酢酸ヒスチジン、0.08% (w/v) の PS20、160 mM のスクロース、pH 5.8; 対照、ひし形)、組成物 + H_2O_2 (四角)、組成物 + H_2O_2 + 2.5 mM メチオニン (三角)、組成物 + 5 mM メチオニン (暗 X)、組成物 + H_2O_2 + 5 mM メチオニン (明 X) および組成物 + H_2O_2 + 10 mM メチオニン (明 X) が含まれていた。

【図 8 E】図 8 E は、25℃で最大 6 ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ組成物における、mCE-SDS によって測定した低分子量種のレベルの動態を示すグラフである。試験したモスネツズマブ組成物には、組成物単独 (1 mg/ml のモスネツズマブ、15 mM の酢酸ヒスチジン、0.08% (w/v) の PS20、160 mM のスクロース、pH 5.8; 対照、ひし形)、組成物 + H_2O_2 (四角)、組成物 + H_2O_2 + 2.5 mM メチオニン (三角)、組成物 + 5 mM メチオニン (暗 X)、組成物 + H_2O_2 + 5 mM メチオニン (明 X) および組成物 + H_2O_2 + 10 mM メチオニン (明 X) が含まれていた。

【図 9 A】図 9 A は、40℃および 75% 相対湿度 (RH) で最大 1 ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ製剤における、SE-HPLC によって測定した HMWS レベルの経時的变化を示すグラフである。製剤 F1~F5 を表 5 に特徴付ける。

【図 9 B】図 9 B は、40℃および 75% RH で最大 1 ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ製剤における、SE-HPLC によって測定したモノマーレベルの経時的变化を示すグラフである。製剤 F1~F5 を表 5 に特徴付ける。

【図 9 C】図 9 C は、40℃および 75% RH で最大 1 ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ製剤における、SE-HPLC によって測定した LMWS レベルの経時的变化を示すグラフである。製剤 F1~F5 を表 5 に特徴付ける。

【図 10 A】図 10 A は、40℃および 75% RH で最大 1 ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ製剤における、icIEF によって測定された酸性バリエーションの経時的变化を示すグラフである。製剤 F1~F5 を表 5 に特徴付ける。

【図 10 B】図 10 B は、40℃および 75% RH で最大 1 ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ製剤における、icIEF によって測定された経時的な主ピークの変化を示すグラフである。製剤 F1~F5 を表 5 に特徴付ける。

【図 10 C】図 10 C は、40℃および 75% RH で最大 1 ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ製剤における、i c I E F によって測定された、経時的な塩基性バリエーションの変化を示すグラフである。製剤 F 1 ～ F 5 を表 5 に特徴付ける。

【図 11 A】図 11 A は、40℃および 75% RH で最大 1 ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ製剤における、m C E - S D S によって測定した経時的なプレピークの合計の変化を示すグラフである。製剤 F 1 ～ F 5 を表 5 に特徴付ける。

【図 11 B】図 11 B は、40℃および 75% RH で最大 1 ヶ月間保存した様々なモスネツズマブ製剤における、m C E - S D S によって測定された主ピークの合計の経時変化を示すグラフである。製剤 F 1 ～ F 5 を表 5 に特徴付ける。

【図 12】図 12 は、モスネツズマブ組成物の pH 値に対するドナン効果を示すグラフである。

【図 13】グロフィタマブの構造を示す概略図。

【図 14】製剤開発 G L P T o x およびヒト研究への導入。製剤 F 1 から F 5 の界面活性剤含量、初期と 5、25 または 40℃で 6 週間貯蔵後との比較。

【図 15 A - 15 C】製剤開発 G L P T o x およびヒト研究への導入、製剤 F 1 から F 5 のサイズ排除クロマトグラフィー (S E C)、初期と 5、25 または 40℃で 6 週間貯蔵後との比較。図 15 A：主ピーク、図 15 B：高分子量 (H M W)；図 15 C：低分子量 (L M W)。

【図 16 A - 16 C】製剤開発 G L P T o x およびヒト研究への導入、製剤 F 1 から F 5 のイオン交換クロマトグラフィー (I E C)、初期と 5、25、または 40℃で 6 週間貯蔵後との比較。図 16 A：主ピーク、図 16 B：H M W；図 16 C：L M W

【図 17】製剤開発 - 84 週までの製剤 F 1 の分析結果。F 1 = 5 m g / m l R O 7 0 2 2 8 5 9 (すなわち、グロフィタマブ)、20 m M のヒスチジン-H C l p H 5.5、240 m M のスクロース、10 m M のメチオニン、0.05% (w / v) のポリソルベート 20。

【図 18 A】製剤開発 G L P T o x およびヒト研究への導入、製剤 F 1 から F 5 の h u C D 20 結合、初期と 5、25、または 40℃で 3 および 6 週間貯蔵後との比較。

【図 18 B】製剤開発 G L P T o x およびヒト研究への導入、製剤 F 1 から F 5 の h u C D 3 結合、初期と 5、25、または 40℃で 3 および 6 週間貯蔵後との比較。

【図 19 A - 19 B】第 I I I 相および市販製剤のための開発研究。5℃で 104 週間貯蔵後のタンパク質濃度に応じた、グロフィタマブのサイズ排除 (S E) - H P L C % H M W S (図 19 A) およびイオン交換 (I E) - H P L C % 酸性領域 (図 19 B)。

【図 20 A - 20 B】第 I I I 相および市販製剤のための開発研究。40℃で 6 週間貯蔵した後の pH および安定剤 (メチオニン) 添加の関数としてのグロフィタマブ S E - H P L C % H M W S (図 20 A) および I E - H P L C % 酸性領域 (図 20 B)。

【図 21】第 I I I 相および市販製剤のための開発研究。25℃で 26 週間貯蔵後の等張化剤の関数としての、可視粒子形成を含むグロフィタマブの S E - H P L C % H M W S および I E - H P L C % 酸性領域。

【図 22】第 I I I 相および市販製剤のための開発研究。25℃で 7 日間の振とう後の界面活性剤の関数としての、可視粒子形成を含むグロフィタマブの S E - H P L C % H M W S および I E - H P L C % 酸性領域。

【図 23】第 I I I 相および市販製剤のための開発研究。初期および 5℃で 104 週間貯蔵後のタンパク質濃度の関数としての、グロフィタマブ P S 20 含量 [m g / m l] および可視粒子形成。

【図 24】長期安定性データ：安定性に関するグロフィタマブ D P バッチ例の P S 20 含量 (2 ~ 8℃での貯蔵)。

【発明を実施するための形態】

【0080】

開示の実施形態の詳細な説明

I. 定義

10

20

30

40

50

別途指定のない限り、本明細書で用いられるすべての技術用語、表記法、および他の科学用語は、本開示が関係する技術分野の当業者によって一般に理解される意味を有することが意図されている。場合によっては、一般に理解される意味を有する用語は、明確にするためおよび／または容易に参照するために本明細書で定義され、本明細書にそのような定義を含めることは、当技術分野で一般に理解されるものとの実質的な違いを表すと必ずしも解釈されるべきではない。

【0081】

本明細書で使用される「約」という用語は、この技術分野の当業者であれば容易に理解する、それぞれの値の通常の誤差範囲を指す。本明細書における「約」値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（かつ説明する）。

10

【0082】

本明細書で使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈が別途明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。例えば、「単離されたペプチド」は、1つまたは複数の単離されたペプチドを意味する。

【0083】

本明細書および特許請求の範囲を通じて、単語「含む(comprise)」、または「含む(comprises)」もしくは「含むこと(comprising)」のような変形は、記載された整数または整数のグループの包含を意味するが、いかなる他の整数または整数のグループの除外も意味しないことが理解されるであろう。

20

【0084】

「医薬組成物」または「医薬製剤」という用語という用語は、本明細書では互換的に使用され、内部に含まれる活性成分の生物活性が有効になるような形態であり、かつ製剤が投与される対象が許容できない程度に毒性である追加の成分を含まない調製物を指す。

【0085】

「治療用タンパク質」という用語は、疾患または病理学的症状の処置または改善に関連する生物学的応答を誘発するために対象に投与することができるタンパク質を指す。治療用タンパク質としては、生物学的薬物、例えばペプチド、抗体（例えば二重特異性抗体、例えばT細胞依存性二重特異性抗体(TDB)、例えば抗CD20／抗CD3 TDB、例えばモスネツズマブ、例えばT細胞係合二重特異性抗体(TCB)、例えば抗CD20／抗CD3 TCB、例えばグロフィタマブ）、免疫コンジュゲートが挙げられる。

30

【0086】

「薬学的に許容され得る担体」または「担体」は、対象に対して非毒性である、活性成分以外の医薬製剤中の成分を指す。薬学的に許容され得る担体または担体には、緩衝液、賦形剤、安定剤または防腐剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0087】

用語「貯蔵寿命」は、製品（例えば、治療用タンパク質（例えば二重特異性抗体、例えばTDB、例えば抗CD20／抗CD3 TDB、例えばモスネツズマブ、例えばTCB、例えば抗CD20／抗CD3 TCB、例えばグロフィタマブ））が、（例えば、対象への投与による）使用または販売に適さなくなることなく貯蔵され得る時間の長さを指す。いくつかの実施形態では、貯蔵寿命は、組成物（例えば、医薬組成物）が安定である時間の長さである。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書の組成物は、5℃±3℃で保存し、光から保護した場合、少なくとも36ヶ月の貯蔵寿命を有する。

40

【0088】

「安定な」医薬製剤は、その中のタンパク質（例えば、治療用タンパク質）が貯蔵時にその物理的安定性および／または化学的安定性および／または生物学的活性を本質的に保持するものである。好ましくは、製剤は、貯蔵時（例えば、凍結貯蔵時）に、その物理的および化学安定性、ならびにその生物学的活性を本質的に保持する。貯蔵期間は、一般に、製剤の意図される貯蔵寿命に基づいて選択される。タンパク質安定性を測定するための種々の分析技法が当該技術分野で利用可能であり、例えば、Peptide and P

50

rotein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y., Pub s. (1991) および Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10:29-90 (1993) に概説されている。安定性は、選択された露光量および／または温度で選択された期間にわたって測定され得る。安定性は、凝集体形成の評価（例えば、サイズ排除クロマトグラフィーを使用することによって、濁度を測定することによって、および／または目視検査によって）；ROS形成の評価（例えば、軽いストレスアッセイまたは2, 2'-アゾビス（2-アミジノプロパン）二塩酸塩（AAPH）ストレスアッセイを使用することによって）；タンパク質の特定のアミノ酸残基（例えば、抗体のMet残基）の酸化；陽イオン交換クロマトグラフィー、イメージキャピラリー等電点電気泳動（icIEF）またはキャピラリーゾーン電気泳動を使用して電荷不均一性を評価することによって；アミノ末端またはカルボキシ末端配列分析；質量分析；還元ポリペプチドとインタクトなポリペプチド（例えば、治療用タンパク質）とを比較するためのSDS-PAGE分析；ペプチドマップ（例えば、トリプシンまたはLYS-C）解析；タンパク質の生物学的活性または標的結合機能の評価（例えば、抗体のその抗原への結合、例えば、T細胞および／または標的細胞へのTDBの結合）などを含む様々な異なる方法で定性的および／または定量的に評価し得る。不安定性は、凝集、脱アミド（例えば、Asn脱アミド）、酸化（例えば、Met酸化および／またはTrp酸化）、異性化（例えば、Asp異性化）、クリッピング／加水分解／断片化（例えば、ヒンジ領域断片化）、スクシンイミド形成、不對システイン、N末端伸長、C末端プロセッシング、およびグリコシル化差異などのうちのいずれか1つまたは複数を伴い得る。

10

20

【0089】

タンパク質（例えば、治療用タンパク質、例えば二重特異性抗体）は、色および／または透明度の目視検査で凝集、沈殿、断片化、および／または変性の兆候を示さないか、またはほとんど示さない場合、またはUV光散乱もしくはサイズ排除クロマトグラフィーによって測定される場合、医薬製剤中で「その物理的安定性を保持する」。

【0090】

タンパク質（例えば、二重特異性抗体などの治療用タンパク質）は、所与の時点での化学的安定性が、タンパク質（例えば、治療用タンパク質（例えば、二重特異性抗体、例えば、TDBまたはTCB））が、以下に定義するように、依然としてその生物学的活性を保持すると考えられるようなものである場合、医薬製剤中で「その化学的安定性を保持する」。化学的安定性は、タンパク質（例えば、治療用タンパク質（例えば、二重特異性抗体、例えばTDBまたはTCB、例えば抗CD20／抗CD3 TDBまたはTCB）の化学的に変化した形態を検出および定量することによって評価することができる。化学的变化は、例えば、トリプシンペプチドマッピング、逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、および液体クロマトグラフィー質量分析（LC／MS）を使用して評価され得るタンパク質酸化を含み得る。他のタイプの化学的变化には、タンパク質（例えば、治療用タンパク質（例えば、二重特異性抗体、例えばTDBまたはTCB、例えば抗CD20／抗CD3 TDBまたはTCB）の電荷変化が含まれ、これは、例えば、イオン交換クロマトグラフィーまたはicIEFによって評価することができる。

30

40

【0091】

タンパク質（例えば、治療用タンパク質）は、所与の時点でのタンパク質（例えば、治療用タンパク質（例えば、二重特異性抗体、例えばTDBまたはTCB））の生物学的活性が、例えば受容体結合アッセイで測定されるように、医薬製剤が調製された時点で示された生物学的活性の約20％以内（例えば、約10％以内）である場合、医薬製剤中で「その生物学的活性を保持する」。

【0092】

本明細書で使用される場合、タンパク質（例えば、治療用タンパク質（例えば二重特異性抗体、例えばTDBまたはTCB））の「生物学的活性」は、タンパク質（例えば、治療用タンパク質（例えば二重特異性抗体、例えばTDBまたはTCB））がその標的に結

50

合する能力、例えば、抗体がその抗原に結合する能力（例えば、TDBまたはTCBがT細胞および／または標的細胞に結合する能力）を指す。これは、インビトロまたはインビボで測定され得る生物学的応答をさらに含み得る。そのような活性は、アンタゴニスト活性またはアゴニスト活性であり得る。

【0093】

「酸化を受けやすい」タンパク質（例えば、治療用タンパク質、例えば二重特異性抗体、例えばTDBまたはTCB）は、メチオニン（Met）、システイン（Cys）、ヒスチジン（His）、トリプトファン（Trp）、およびチロシン（Tyr）などの酸化を受けやすいことがわかっている1つまたは複数の残基を含むタンパク質であるが、これらに限定されない。例えば、TDBまたはTCBなどの治療用タンパク質中の1つまたは複数のメチオニン残基は、酸化を受けやすい可能性がある。

10

【0094】

「酸化パーセント」という用語は、特定のアミノ酸残基、例えばMet残基で酸化される製剤（例えば、医薬組成物）中のタンパク質（例えば、治療用タンパク質）のパーセントを指す。酸化パーセントは、例えば、1つまたは複数の特定の酸化しやすいアミノ酸残基が存在する1つまたは複数のトリプシンペプチドの質量分析（MS）によって決定し得る。酸化パーセントは、例えば、AAPHストレス試験後、タンパク質（例えば、治療用タンパク質）またはその医薬組成物の最初の産生から9ヶ月、12ヶ月、18ヶ月、または2年以内に決定され得る。

【0095】

本明細書で使用される場合、「AAPHストレス試験によって評価される」という用語は、特定のアミノ酸残基（例えば、Met残基）での酸化パーセントが、例えば約10mg/mlの治療用タンパク質、約10mMの酢酸ヒスチジン、約240mMのスクロース、約0.06（w/v）のポリソルベート20、pH約5.8の製剤中で約40℃で約24時間、タンパク質（例えば、治療用タンパク質、例えばTDBまたはTCB）をAAPH（例えば、約0mMのAAPH、約1mMのAAPH、約3mMのAAPH、約3.5mMのAAPH、または約5mMのAAPH）で製剤化した後のトリプシンペプチドの質量分析によって決定されることを意味する。ストレスを受けたタンパク質（例えば、治療用タンパク質、例えば、TDBまたはTCB）をトリプシンで消化し、消化したペプチドをLC-MS-MSに供して、酸化のパーセンテージを決定する。

20

30

【0096】

本明細書で使用される場合、「緩衝液」は、その酸塩基コンジュゲート成分の作用によりpHの変化に抵抗する緩衝液（本明細書では「緩衝剤」とも呼ばれる）を指す。いくつかの実施形態では、本開示の緩衝液は、約4.5～約8の範囲のpHを有する。いくつかの実施形態では、緩衝液は、約5.1～6.1（例えば、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6.0、または約6.1）の範囲のpH、例えば、約pH5.5または5.8を有する。特定の実施形態では、緩衝液は約pH5.5である。別の特定の実施形態では、緩衝液は約pH5.8である。本開示で使用するための例示的な緩衝剤には、ヒスチジン（例えば、酢酸ヒスチジンまたは塩酸（HCl）ヒスチジン）、酢酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、またはそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、酢酸ヒスチジンまたはヒスチジンHCl、リン酸一塩基性ナトリウム、リン酸二塩基性ナトリウム、リン酸三塩基性ナトリウム、リン酸一塩基性カリウム、リン酸二塩基性カリウム、リン酸三塩基性カリウム、またはこれらの混合物である。特定の実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジンHClまたは酢酸ヒスチジンである。

40

【0097】

本明細書で使用される場合、「等張化剤」は、液体（例えば、水溶液）に添加して当該液体の等張性を調整し得る薬剤を指す。浸透圧は、2つの溶液間の浸透圧勾配の尺度を指す。いくつかの実施形態では、等張化剤は、そうでなければ液体（例えば、水溶液）または液体の他の成分（例えば、他の溶質）が通過することを可能にする半透膜（例えば、半

50

透過性細胞膜)を通過し得ない。いくつかの実施形態では、等張化剤を使用して、適用部位での浸透圧ショックを防止することによって局所刺激を低減する(例えば、皮下投与時)。例示的な等張化剤としては、炭水化物(例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、グリセロール、グリセリン、マンニトールおよびトレハロース)、アミノ酸および塩(例えば、塩化ナトリウムおよび塩化カリウム)が挙げられる。

【0098】

本明細書で使用される場合、「界面活性剤」とは、表面活性剤、好ましくは、非イオン性界面活性剤を指す。本明細書における界面活性剤の例としては、ポリソルベート(例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80、ポリソルベート85)；ポロキサマー(例えば、ポロキサマー188)；TRITON(登録商標)；オクチルグリコシドナトリウム；ラウリルスルホベタイン、ミリスチルスルホベタイン、リノレイルスルホベタイン、またはステアリルスルホベタイン；ラウリルサルコシン、ミリスチルサルコシン、リノレイルサルコシン、またはステアリルサルコシン；リノレイルベタイン、ミリスチルベタイン、またはセチルベタイン；ラウロアミドプロピルベタイン、コカミドプロピルベタイン、リノールアミドプロピルベタイン、ミリスチアミドプロピルベタイン、パルミドプロピルベタイン、またはイソステアラミドプロピルベタイン(例えば、ラウロアミドプロピル)；ミリスチアミドプロピルジメチルアミン、パルミドプロピルジメチルアミン、またはイソステアラミドプロピルジメチルアミン；メチルココイルタウリンナトリウム、またはメチルオレイルタウリンナトリウム；およびMONAQUAT(商標)シリーズ(ニュージャージー州パターソンのMona Industries, Inc.)；ポリエチルグリコール、ポリプロピレングリコール、およびエチレンおよびプロピレングリコールのコポリマー(例えば、PLURONIC(登録商標)タイプのブロックコポリマー、例えば、PLURONIC(登録商標)F-68)；などが挙げられる。一実施形態では、本明細書における界面活性剤は、ポリソルベート20(PS20)である。さらに別の実施形態では、本明細書における界面活性剤は、ポロキサマー188(P188)である。

【0099】

「防腐剤」は、製剤中の細菌作用を実質的に低減し、したがって例えば多用途製剤の生産を容易にするために、任意に製剤に含め得る化合物である。可能性のある防腐剤の例としては、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ヘキサメトニウムクロリド、ベンザルコニウムクロリド(アルキル基が長鎖化合物であるアルキルベンジルジメチルアンモニウムクロリドの混合物)およびベンゼトニウムクロリドが挙げられる。他の種類の防腐剤としては、フェノール、ブチル、およびベンジルアルコールなどの芳香族アルコール、メチルまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール；3-ペンタノール、およびm-クレゾールが挙げられる。一実施形態では、本明細書の防腐剤はベンジルアルコールである。いくつかの実施形態では、製剤は防腐剤を含まない。

【0100】

「治療用タンパク質に対する界面活性剤のモル比」(界面活性剤：タンパク質)は、治療用タンパク質に対する界面活性剤の比であり、各成分はモル濃度(モル濃度とも呼ばれる)で表される。式(1)は、この比率を示す。

$$\text{モル比 (界面活性剤：タンパク質)} = \frac{\text{界面活性剤 } M}{\text{治療用タンパク質 } M}$$

(1)

【0101】

本明細書で使用される場合、「原薬」または「DS」は、対象への投与前の貯蔵、例えば凍結貯蔵のために製剤化された医薬組成物を指す。DSは、対象に投与される治療用タンパク質の濃度よりも高い濃度の治療用タンパク質を有し得る。したがって、いくつかの

例では、対象への投与前にDSを希釈する。

【0102】

本明細書で使用される場合、「医薬品」または「DP」は、対象に投与される準備ができていようその最終構成（例えば、最終バイアル構成において）の医薬組成物を指す。DP中の治療用タンパク質の濃度は、対象に投与される濃度であり得る。あるいは、DPが希釈剤とともに投与される場合、または他の治療薬と組み合わせて投与されることが意図される場合、DPは、対象に投与される濃度よりも高い濃度であり得る。

【0103】

本出願において、別途明記されない限り、利用される技術は、以下のようないくつかのよく知られた参考文献のいずれかに見出すことができる：Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrook, et al., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press), PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications (Innis, et al. 1990. Academic Press, San Diego, CA), and Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch. 14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

【0104】

必要に応じて、市販のキットおよび試薬の使用を含む手順は、別途明記されない限り、一般に、製造業者が定義したプロトコルおよび／またはパラメータに従って実施される。したがって、本方法および使用が記載される前に、本開示は、特定の方法論、プロトコル、細胞株、動物種または属、構築物、および試薬に限定されず、そのように記載されたものは、当然ながら変化し得ることを理解されたい。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される本開示の範囲を限定することを意図しないことも理解されるべきである。

【0105】

本明細書で使用される場合、「ポリペプチド」という用語は、アミド結合（ペプチド結合としても知られている）によって直鎖状に連結したモノマー（アミノ酸）で構成される分子を指す。「ポリペプチド」という用語は、2つ以上のアミノ酸の鎖を指すのであって、特定の長さの生成物を指すのではない。したがって、ペプチド、ジペプチド、トリペプチド、オリゴペプチド、「タンパク質」、「アミノ酸鎖」または2つ以上のアミノ酸の鎖を指すために使用される他の任意の用語は「ポリペプチド」の定義の範囲内に含まれ、用語「ポリペプチド」は、これら用語のいずれかの代わりに、またはこれらのいずれかと互換可能に使用され得る。「ポリペプチド」という用語はまた、限定されないが、グリコシル化、アセチル化、リン酸化、アミド化、既知の保護／ブロック基による誘導体化、タンパク質分解による切断、または天然に存在しないアミノ酸による改変を含め、ポリペプチドの発現後の改変の産物を指すことを意図している。ポリペプチドは、天然の生物源から誘導されてもよく、または組換え技術によって産生されてもよいが、指定の核酸配列から必ずしも翻訳されない。ポリペプチドは、化学合成によるものを含め、任意の様式で生じててもよい。本開示のポリペプチドは、約3以上、5以上、10以上、20以上、25以上、50以上、75以上、100以上、200以上、500以上、1000以上または2000以上のアミノ酸からなる大きさのものであってよい。ポリペプチドは、規定の三次元構造を有することができるが、ポリペプチドは、そのような構造を必ずしも有するものではない。規定の三次元構造を有するポリペプチドは、折りたたまれていると呼ばれ、規定の三次元構造を有していないがむしろ多数の異なる立体配座を採用することができるポリペプチドは、折りたたまれていないと呼ばれる。

【0106】

「単離された」ポリペプチドもしくはバリエーションまたはその誘導体は、その自然の環境にないポリペプチドを意図している。特定のレベルの精製は、必要とされない。例えば、

単離されたポリペプチドは、その生来の環境または天然環境から取り出すことができる。宿主細胞内で発現する組換え産生されたポリペプチドおよびタンパク質は、任意の適切な技術によって、分離され、分画され、または部分的にもしくは実質的に精製された、ネイティブポリペプチドまたは組換えポリペプチドと同様に、本開示の目的のために単離されると考えられる。

【0107】

本明細書における「抗体」という用語には、最も広い意味で使用され、所望の抗原結合活性（例えば、抗体の抗原結合断片）を示す限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体、例えばTDBまたはTCB）、および抗体断片が含まれるがこれらに限定されない様々な抗体構造を包含する。

10

【0108】

本明細書で使用される場合、「抗原結合分子」との用語は、最も広い意味で、抗原決定基に特異的に結合する分子を指す。抗原結合分子の例は、免疫グロブリンおよび誘導体、例えばそれらの断片である。

【0109】

「抗体断片」とは、インタクトな抗体が結合する抗原に結合するインタクトな抗体の一部を含む、インタクトな抗体以外の分子を指す。抗体断片の例には、限定されないが、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SHは、F(ab)₂ダイアボディ、直鎖状抗体、単鎖抗体分子（例えばscFv）；および抗体断片から形成された多重特異性抗体が含まれる。

20

【0110】

「結合ドメイン」は、標的エピトープ、抗原、リガンド、または受容体に特異的に結合する化合物または分子の一部を意味する。結合ドメインは、抗体（例えば、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体）、抗体断片、またはそれらの一部（例えば、Fab断片、Fab'₂、scFv抗体、SMIP、ドメイン抗体、ダイアボディ、ミニボディ、scFv-Fc、アフィボディ、ナノボディ、ならびに抗体のVHおよび／もしくはVLドメイン）、受容体、リガンド、アダプター、または同定された結合パートナーを有する他の分子などの分子の一部であり得る。

【0111】

本明細書で使用される場合、「抗原結合部分」との用語は、抗原決定基に特異的に結合するポリペプチド分子を指す。一実施形態では、抗原結合部分は、それが結合している実体（例えば、サイトカインまたは第2の抗原結合部分）を標的部位に、例えば抗原決定基を持つ特定の種類の腫瘍細胞または腫瘍間質に向けることができる。抗原結合部分は、本明細書にさらに定義される抗体およびその断片を含む。好ましい抗原結合部分には、抗体重鎖可変領域と抗体軽鎖可変領域とを含む、抗体の抗原結合ドメインが含まれる。特定の実施形態では、抗原結合部分は、後述でさらに定義される、当技術分野で既知の抗体定常領域を含む。有用な重鎖定常領域は、α、δ、ε、γまたはμの5つのアイソタイプのいずれかを含む。有用な軽鎖定常領域は、κおよびλの2つのアイソタイプのいずれかを含む。

30

【0112】

「クロスオーバー」Fab分子（「Crossfab」とも言う）とは、Fab重鎖の可変ドメインまたは定常ドメインとFab軽鎖の可変ドメインまたは定常ドメインが交換されている（すなわち、互いに置き換えられている）Fab分子を意味し、すなわち、クロスオーバーFab分子は、軽鎖可変ドメインVLおよび重鎖定常ドメイン1 CH1（VL-CH1、N末端からC末端方向）から構成されるペプチド鎖、ならびに重鎖可変ドメインVHおよび軽鎖定常ドメインCL（VH-CL、N末端からC末端方向）から構成されるペプチド鎖を含む。明確性のために、Fab軽鎖とFab重鎖の可変ドメインが交換されているクロスオーバーFab分子において、重鎖定常ドメイン1 CH1を含むペプチド鎖は、本明細書では（クロスオーバー）Fab分子の「重鎖」と呼ばれる。逆に、Fab軽鎖とFab重鎖の定常ドメインが交換されているクロスオーバーFab分子にお

40

50

いて、重鎖可変ドメインVHを含むペプチド鎖は、本明細書では（クロスオーバー）Fab分子の「重鎖」と呼ばれる。

【0113】

これに対して、「従来の」Fab分子とは、天然フォーマットのFab分子、すなわち重鎖の可変ドメインおよび定常ドメイン（N末端からC末端方向に、VH-CH1）からなる重鎖と、軽鎖の可変ドメインおよび定常領域（N末端からC末端方向に、VL-CL）からなる軽鎖とを含むFab分子を意味する。

【0114】

本明細書で使用される用語「超可変領域」または「HVR」は、配列が超可変である（「相補性決定領域」または「CDR」）、および／または構造的に定義されたループを形成する（「超可変ループ」）および／または抗原接触残基（「抗原接触」）を含む抗体可変ドメインの領域の各々を指す。一般的に、抗体は、VHに3つ（H1、H2、H3）およびVLに3つ（L1、L2、L3）、計6つのHVRを含む。本発明の例示的なHVRとして、以下のものが挙げられる：

（a）アミノ酸残基26～32（L1）、50～52（L2）、91～96（L3）、26～32（H1）、53～55（H2）および96～101（H3）で生じる超可変ループ（ChothiaおよびLesk, J. Mol. Biol. 196:901-917（1987））；

（b）アミノ酸残基24～34（L1）、50～56（L2）、89～97（L3）、31～35b（H1）、50～65（H2）および95～102（H3）に存在するCDR（Kabataら、前出）；

（c）アミノ酸残基27c～36（L1）、46～55（L2）、89～96（L3）、30～35b（H1）、47～58（H2）、および93～101（H3）で生じる抗原接触（MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262:732-745（1996））；ならびに、

（d）HVRアミノ酸残基46～56（L2）、47～56（L2）、48～56（L2）、49～56（L2）、26～35（H1）、26～35b（H1）、49～65（H2）、93～102（H3）および94～102（H3）を含む、（a）、（b）および／または（c）の組み合わせ。

【0115】

別段の指示がない限り、HVR残基および可変ドメイン内の他の残基（例えば、FR残基）は、本明細書において、上記のKabataらに従ってナンバリングされている。

【0116】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、抗原に対する抗体の結合に関与する抗体重鎖または抗体軽鎖のドメインを指す。ネイティブ抗体の重鎖および軽鎖の可変ドメイン（それぞれVHおよびVL）は、概して、類似の構造を有しており、各ドメインは、4つの保存されたフレームワーク領域（FR）と、3つの超可変領域（HVR）とを含む。（例えば、Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W. H. Freeman and Co., page 91（2007）を参照。）単一のVHまたはVLドメインは、抗原結合特異性を付与するために十分であり得る。さらに、特定の抗原に結合する抗体は、抗原に結合する抗体のVHまたはVLドメインを使用し、それぞれ、相補的VLまたはVHドメインのライブラリをスクリーニングして、単離してもよい。例えば、Portolanoら, J. Immunol. 150:880-887（1993）；Clarksonら, Nature 352:624-628（1991）を参照されたい。

【0117】

用語「Fc領域」とは、本明細書では定常領域の少なくとも一部分を含有する免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。この用語は、天然配列Fc領域およびバリエーションFc領域を含む。一実施形態では、ヒトIgG重鎖Fc領域は、Cys226から、またはPro230から、重鎖のカルボキシル末端までに及ぶ。しかしながら

、Fc領域のC末端リジン（Lys 447）は、存在していてもよく、または存在していなくてもよい。本明細書で別段の指定がない限り、Fc領域または定常領域中のアミノ酸残基の番号付けは、Kabataら、前出に記載されているように、EUインデックスとも呼ばれるEU番号付けシステムに従う。

【0118】

「フレームワーク」または「FR」は、超可変領域（HVR）残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのFRは、一般に、FR1、FR2、FR3およびFR4の4つのFRドメインからなる。したがって、HVRおよびFR配列は、一般的に、VH（またはVL）中において以下の配列で現れる：FR1-H1（L1）-FR2-H2（L2）-FR3-H3（L3）-FR4。

【0119】

基準ポリペプチド配列に対する「アミノ酸配列同一性パーセント（%）」または「配列同一性パーセント（%）」は、最大パーセント配列同一性を達成するために配列を整列させ、必要に応じてギャップを導入した後、いかなる保存的置換も配列同一性の一部として考慮せずに、基準ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセントとして定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定するためのアライメントは、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGNまたはMEGALIGN（登録商標）（DNASTAR）ソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して、当業者の技術の範囲内である様々な方法で達成し得る。当業者であれば、比較される配列の全長にわたって最大のアラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列の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。しかしながら、本明細書での目的のために、アミノ酸配列同一性%値は、配列比較コンピュータプログラムALIGN-2を用いて生成している。ALIGN-2配列比較コンピュータプログラムは、Genentech, Inc. が作成したものであり、ソースコードは、使用者用書類とともに、米国著作権局、Washington D.C.、20559に提出され、米国著作権登録番号TXU510087として登録されている。ALIGN-2プログラムは、Genentech, Inc.（South San Francisco, California）から公的に入手可能であり、またはそのソースコードからコンパイルし得る。ALIGN-2プログラムは、デジタルUNIX（登録商標）V4.0Dを含め、UNIX（登録商標）オペレーティングシステムで使用するためにコンパイルされるべきである。すべての配列比較パラメータは、ALIGN-2プログラムによって設定されており、変わらない。

【0120】

ALIGN-2がアミノ酸配列比較に用いられる状況では、所与のアミノ酸配列Bへの、アミノ酸配列Bとの、またはアミノ酸配列Bに対する、所与のアミノ酸配列Aのアミノ酸配列同一性%（あるいは、所与のアミノ酸配列Bへの、アミノ酸配列Bとの、またはアミノ酸配列Bに対する、ある特定のアミノ酸配列同一性%を有するまたは含む、所与のアミノ酸配列Aとして記述され得る）は、以下のように計算される：

$$100 \times \text{分数 } X / Y$$

式中、Xは、配列アラインメントプログラムALIGN-2によって、そのプログラムのAとBのアラインメントにおいて同一のマッチとしてスコア付けされたアミノ酸残基の数であり、Yは、B中のアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さに等しくない場合、A対Bの%アミノ酸配列同一性は、B対Aの%アミノ酸配列同一性に等しくないことが理解されよう。特に明記しない限り、本明細書で使用されるすべての%アミノ酸配列同一性の値は、ALIGN-2コンピュータプログラムを使用して直前の段落に記載されているように得られる。

【0121】

「キメラ」抗体という用語は、重鎖および／または軽鎖の一部が特定の供給源または種に由来し、重鎖および／または軽鎖の残りの部分が異なる供給源または種に由来する抗体を指す。

【0122】

「ヒトコンセンサスフレームワーク」は、ヒト免疫グロブリンV_LまたはV_Hフレームワーク配列の選択において、最も一般的に生じるアミノ酸残基を表すフレームワークである。一般に、ヒト免疫グロブリンV_LまたはV_H配列の選択は、可変ドメイン配列のサブグループからである。一般に、配列のサブグループは、K a b a tら、前出のようなサブグループである。一実施形態では、V_Lについては、サブグループは、K a b a tら（上記参照）におけるサブグループカップIである。一実施形態では、V_Hについては、サブグループは、K a b a tら（上記参照）に記載のサブグループIIIである。

【0123】

「ヒト化」抗体とは、非ヒトHVR由来のアミノ酸残基、およびヒトFR由来のアミノ酸残基を含むキメラ抗体を指す。ある特定の実施形態では、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的にすべてを含み、HVR（例えばCDR）のすべてまたは実質的にすべてが、非ヒト抗体に対応し、FRのすべてまたは実質的にすべてが、ヒト抗体に対応する。ヒト化抗体は、任意に、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を含んでいてもよい。抗体、例えば、非ヒト抗体の「ヒト化形態」は、ヒト化を受けた抗体を指す。

10

【0124】

「完全長抗体」、「インタクト抗体」、および「全抗体」という用語は、本明細書で、ネイティブ抗体構造と実質的に同様の構造を有するか、または本明細書に定義されるFc領域を含有する重鎖を有する抗体を指すように同義に使用される。

20

【0125】

「ヒト抗体」とは、ヒトもしくはヒト細胞により産生された抗体、またはヒト抗体レパートリなどのヒト抗体をコードする配列を利用した非ヒト由来の抗体に対応するアミノ酸配列を有する抗体である。このヒト抗体の定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を特定の除外する。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリを含む、当技術分野で既知の様々な技法を使用して生成することができる。Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581 (1991)。また、ヒトモノクローナル抗体の調製には、Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner et al., J. Immunol., 147 (1):86-95 (1991)に記載の方法が利用できる。van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol., 5:368-74 (2001)も参照のこと。ヒト抗体は、抗原曝露に応答してそのような抗体を生成するように改変されているが、その内因性遺伝子座が無効化されているトランスジェニック動物、例えば、免疫化されたキセノマウスに抗原を投与することによって調製することができる（例えば、XENOMOUSE（商標）技術に関する米国特許第6,075,181号および第6,150,584号を参照されたい）。例えば、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術により生成されるヒト抗体に関する、Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)もまた参照されたい。

30

40

【0126】

「モノクローナル抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、実質的に均一な抗体の集合から得られる抗体を指す。すなわち、例えば、天然に存在する変異またはモノクローナル抗体調製物の製造中に生じる変異を含む、一般的に、少量存在する可能なバリエーション抗体を除いて、集合を構成する個々の抗体は同一であり、かつ／または同じエピトープを結合する。典型的には異なる決定基（エピトープ）に対して指向する異なる抗体を含むポリクローナル抗体製剤とは対照的に、モノクローナル抗体製剤のそれぞれのモノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対して指向する。したがって、修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集合から得られる抗体の特徴を示し、任意の特定の方

50

法による抗体の産生を必要とするように解釈すべきではない。例えば、本開示に従って使用されるモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法、組換えDNA法、ファージディスプレイ法、およびヒト免疫グロブリン遺伝子座のすべてまたは一部を含むトランスジェニック動物の利用方法を含むが、これらに限定されない、様々な技法によって作製し得、かかる方法およびモノクローナル抗体を作製するための他の例示の方法は、本明細書に記載されている。

【0127】

「ネイキッド抗体」とは、異種部位（例えば、細胞毒性部位）または放射性標識にコンジュゲートしていない抗体を指す。ネイキッド抗体は、医薬組成物中に存在していてもよい。

10

【0128】

「ネイティブ抗体」は、様々な構造を有する天然に存在する免疫グロブリン分子を指す。例えば、天然IgG抗体は、ジスルフィド結合されている2つの同一の軽鎖および2つの同一の重鎖で構成される約146,000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。N末端からC末端までの各重鎖は、可変重ドメインまたは重鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（VH）を有し、これに3つの定常ドメイン（CH1、CH2、およびCH3）が続く。同様に、N末端からC末端に、各軽鎖は、可変軽鎖ドメインまたは軽鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（VL）を有し、これに定常軽鎖（CL）ドメインが続く。抗体の軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（κ）およびラムダ（λ）と呼ばれる2種類の1つに割り当てられ得る。

20

【0129】

本明細書で使用される場合、「半抗体」という用語は、1つの免疫グロブリン軽鎖に関連する1つの免疫グロブリン重鎖を指す。

【0130】

「単離された」抗体は、その天然環境の成分から分離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、例えば、電気泳動（例えば、SDS-PAGE、等電点電気泳動（IEF）、キャピラリー電気泳動）またはクロマトグラフ（例えば、イオン交換または逆相HPLC）によって決定される、95%超または99%超の純度まで精製される。抗体精製の試験方法の総説としては、例えば、Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)を参照されたい。

30

【0131】

抗体の「クラス」とは、その重鎖によって保有される定常ドメインまたは定常領域のタイプを指す。抗体には、以下の5つの主要なクラス：IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMがあり、これらのうちのいくつかは、下位クラス（アイソタイプ）、例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁、およびIgA₂にさらに分けることができる。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれα、δ、ε、γ、およびμと呼ばれる。

【0132】

本明細書で使用される場合、「分化抗原群3」すなわち「CD3」という用語は、特に明記しない限り、例えばCD3ε、CD3γ、CD3α、およびCD3β鎖を含む、霊長類（例えば、ヒトおよびカニクイザル（カニクイザル））およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）などの哺乳動物を含むあらゆる脊椎動物源由来のあらゆる天然CD3を指す。この用語は、「完全長」のプロセッシングされていないCD3（例えば、プロセッシングされていない、もしくは改変されていないCD3εまたはCD3γ）、ならびに細胞内のプロセッシングから得られるCD3の任意の形態を包含する。この用語は、例えば、スプライスバリエントまたは対立遺伝子バリエントを含む、CD3の自然発生バリエントも包含する。CD3としては、例えば、207アミノ酸長のヒトCD3εタンパク質（NCBI RefSeq番号NP_000724）、182アミノ酸長のヒトCD3γタンパク質（NCBI RefSeq番号NP_000064）、198アミノ酸長のcyno CD3εタンパク質（NCBI RefSeq番号NP_001270544.1）、1

40

50

81 アミノ酸長のカニクイザルCD3γタンパク質（NCBI RefSeq 番号 NP_001270839.1）が挙げられる。

【0133】

本明細書で使用される「表面抗原分類20」または「CD20」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然CD20を指す。この用語は、「完全長」の、プロセッシングされていないCD20、および、細胞内での処理によりもたらされる任意の形態のCD20を包含する。この用語は、例えば、スプライスバリエントまたは対立遺伝子バリエントを含む、CD20の自然発生バリエントも包含する。CD20は、例えば、ヒトCD20タンパク質（例えば、NCBI 参照配列番号 NP_068769.2 および NP_690605.1、参照）を含み、これは、例えば、297 アミノ酸長であり、例えば、5' UTRの一部を欠くバリエント mRNA 転写物（例えば、NCBI 参照配列番号 NM_021950.3、参照）、またはより長いバリエント mRNA 転写物（例えば、NCBI 参照配列番号 NM_152866.2、参照）から産生されることができる。

10

【0134】

本明細書で使用される用語「FcRH5」または「フラグメント結晶性受容体様5」は、別段の指示がない限り、霊長類（例えば、ヒト）およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）のような哺乳動物を含む、任意の脊椎動物由来の任意のネイティブ FcRH5 を指し、「完全長」であり、プロセッシングされていない FcRH5、ならびに細胞内での処理から生じる任意の形態の FcRH5 を包含する。この用語は、例えば、スプライスバリエントまたは対立遺伝子バリエントを含む、FcRH5 の自然発生バリエントも包含する。FcRH5 は、例えば、977 アミノ酸長であるヒト FcRH5 タンパク質（UniProtKB/Swiss-Prot ID: Q96RD9.3）を含む。

20

【0135】

本明細書で使用される「HER2」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）等の哺乳動物を含む任意の脊椎動物源由来の任意の天然 HER2 を指す。この用語は、「完全長」のプロセッシングされていない HER2 だけでなく、細胞内での処理に起因する任意の形態の HER2 をも包含する。この用語は、例えば、スプライスバリエントまたは対立遺伝子バリエントを含む、HER2 の自然発生バリエントも包含する。HER2 は、例えば、1240 アミノ酸長であるヒト HER2 タンパク質（例えば、NCBI RefSeq No. NP_001276865 を参照）を含む。HER2 のドメイン IV は、細胞膜に最も近い位置にある細胞外タンパク質領域である。ドメイン IV は、配列番号 17 のアミノ酸配列を有する。

30

【0136】

「抗CD20／抗CD3抗体」、「抗CD20／抗CD3抗体」、「抗CD20／抗CD3 TDB」、および「抗CD20／抗CD3 TCB」という用語、またはそれらのバリエントは、抗体がCD20および／またはCD3を標的とする際の診断および／または治療剤として有用であるように十分な親和性でCD20およびCD3に結合し得る多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体）を指す。一実施形態では、無関係の非CD3タンパク質および／または非CD20タンパク質への、抗CD20／抗CD3抗体の結合の程度は、例えば、放射免疫測定法（RIA）などによって測定されるとき、CD3および／またはCD20への抗体の結合の約10%未満である。特定の実施形態では、抗CD20／抗CD3二重特異性抗体は、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 、または $\leq 0.001 \text{ nM}$ （例えば、 10^{-8} M 以下、例えば、 10^{-8} M から 10^{-13} M 、例えば 10^{-9} M から 10^{-13} M ）の解離定数（ K_D ）を有するCD20および／またはCD3のそれぞれに結合する。特定の実施形態では、抗CD20／抗CD3抗体は、異なる種由来のCD3間で保存されるCD3のエピトープ、および／または異なる種由来のCD20間で保存されるCD20のエピトープに結合する。本開示の方法において有用な抗CD20／抗CD3二重特異性抗体には、参照によりその全

40

50

体が本明細書に組み込まれるPCT公開第2015/095392号に記載されている抗CD20/抗CD3二重特異性抗体のいずれかが含まれる。いくつかの例では、抗CD20/抗CD3二重特異性抗体は、抗CD20/抗CD3 T細胞依存性二重特異性抗体(TDB)である。特定の実施形態では、抗CD20/抗CD3二重特異性抗体は、International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) List 117 (WHO Drug Information, Vol. 31, No. 2, 2017, p. 304-305)によって定義されているように、モスネツズマブ(BTCT4465AまたはRG7828としても知られる)である。他の実施形態では、抗CD20/抗CD3二重特異性抗体は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第9,914,776号に記載されているT細胞活性化二重特異性抗原結合分子(例えば、2+1 TCB)である。特定の実施形態では、抗CD20/抗CD3二重特異性抗体は、International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) List 121 (WHO Drug Information (International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances), Recommended INN: List 83, 2020, vol. 34, no. 1, p. 39)によって定義され、CAS登録番号2229047-91-8であるグロフィタマブ(RO7082859またはRG6026としても知られている)である。

10

20

【0137】

「抗FcRH5/抗CD3抗体」、「抗FcRH5/抗CD3二重特異性抗体」、および「抗FcRH5/抗CD3 TDB」という用語、またはそれらのバリエーションは、抗体がFcRH5および/またはCD3を標的とする際の診断および/または治療剤として有用であるように十分な親和性でFcRH5およびCD3に結合し得る多重特異性抗体(例えば二重特異性抗体)を指す。1つの実施形態において、無関係の非CD3タンパク質および/または非FcRH5タンパク質への、抗FcRH5/抗CD3二重特異性抗体の結合の程度は、例えば、放射免疫測定法(RIA)などによって測定されるとき、CD3および/またはFcRH5への抗体の結合の約10%未満である。特定の実施形態では、抗FcRH5/抗CD3二重特異性抗体は、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 、または $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例えば、 10^{-8} M 以下、例えば、 10^{-8} M から 10^{-13} M 、例えば 10^{-9} M から 10^{-13} M)の解離定数(K_D)を有するFcRH5および/またはCD3のそれぞれに結合する。特定の実施形態では、抗FcRH5/抗CD3抗体は、異なる種由来のCD3間で保存されるCD3のエピトープ、および/または異なる種由来のFcRH5間で保存されるFcRH5のエピトープに結合する。本開示の方法において有用な抗FcRH5/抗CD3二重特異性抗体には、その全体が参照により本明細書に組み込まれるPCT公開番号WO2016/205520、WO2015/095392、およびWO2014/210064、ならびに米国特許第10,323,094号に記載される抗FcRH5/抗CD3二重特異性抗体のいずれかが含まれる。いくつかの例では、抗FcRH5/抗CD3二重特異性抗体は、抗FcRH5/抗CD3 T細胞依存性二重特異性抗体である。特定の実施形態では、抗FcRH5抗体は、セボスタマブ(BFCR4350AまたはRO7187797としても知られる)であり、WHO Drug Information (International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances), Recommended INN: List 84, Vol. 34, No. 3, published 2020 (701頁参照)に記載され、CAS登録番号2249888-53-5を有する。セボスタマブは、FcRH5およびCD3に結合するFc操作ヒト化完全長非グリコシル化IgG1κT細胞依存性二重特異性抗体(TDB)である。

30

40

【0138】

「抗HER2/抗CD3抗体」、「抗HER2/抗CD3二重特異性抗体」、および「

50

抗HER2／抗CD3 TDB」という用語、またはそれらのバリエーションは、抗体がHER2および／またはCD3を標的とする際の診断および／または治療剤として有用であるように十分な親和性でHER2およびCD3に結合し得る多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体）を指す。1つの実施形態において、無関係の非CD3タンパク質および／または非HER2タンパク質への、抗HER2／抗CD3二重特異性抗体の結合の程度は、例えば、放射免疫測定法（RIA）などによって測定されるとき、CD3および／またはHER2への抗体の結合の約10%未満である。特定の実施形態では、抗HER2／抗CD3二重特異性抗体は、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 、または $\leq 0.001 \text{ nM}$ （例えば、 10^{-8} M 以下、例えば、 10^{-8} M から 10^{-13} M 、例えば 10^{-9} M から 10^{-13} M ）の解離定数（ K_D ）を有するHER2および／またはCD3のそれぞれに結合する。特定の実施形態では、抗HER2／抗CD3抗体は、異なる種由来のCD3間で保存されるCD3のエピトープ、および／または異なる種由来のHER2間で保存されるHER2のエピトープに結合する。本開示の方法において有用な抗HER2／抗CD3二重特異性抗体には、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるPCT公開第2015/095392号に記載されている抗HER2／抗CD3二重特異性抗体のいずれかが含まれる。いくつかの例では、抗HER2／抗CD3二重特異性抗体は、抗HER2／抗CD3 T細胞依存性二重特異性抗体である。特定の実施形態において、抗HER2／抗CD3二重特異性抗体（抗HER2／抗CD3 TDB）は、International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) List 124 (WHO Drug Information, Vol. 34, No. 4, 2020, p. 1031) によって定義されているように、ルニモタマブであり、CAS登録番号2361325-98-4を有する。

10

20

30

40

50

【0139】

本明細書で使用される「表面抗原分類79b」または「CD79b」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然CD79bを指す。この用語は、「完全長」のプロセッシングされていないCD79b、ならびに細胞内のプロセッシングから得られるCD79bの任意の形態を包含する。この用語は、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションを含む、CD79bの自然発生バリエーションも包含する。CD79bは、例えば、229アミノ酸長であるヒトCD79bタンパク質（NCBI RefSeq番号NP_000617）を含む。

【0140】

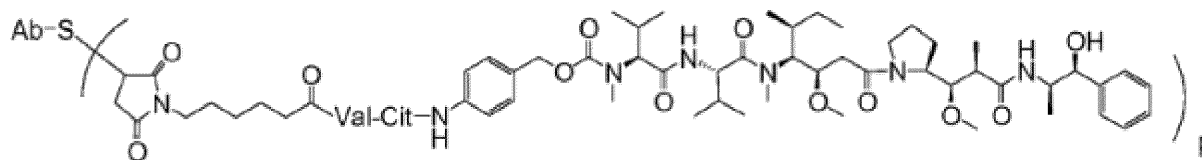
用語「抗CD79b抗体」および「CD79bに結合する抗体」とは、抗体がCD79bの標的化において診断剤および／または治療剤として有用であるような十分な親和性を有して、CD79bに結合可能である抗体を指す。一実施形態では、無関係な非CD79bタンパク質に対する抗CD79b抗体の結合度は、例えばラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定されるCD79bに対する抗体の結合の約10%未満である。特定の実施形態では、CD79bに結合する抗体は、 $1 \mu\text{M}$ 以下、 100 nM 以下、 10 nM 以下、 1 nM 以下、 0.1 nM 以下、 0.01 nM 以下または 0.001 nM 以下（例えば、 10^{-8} M 以下、例えば $10^{-8} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ 、例えば $10^{-9} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ ）の解離定数（ K_D ）を有する。特定の実施形態では、抗CD79b抗体は、異なる種に由来するCD79b間で保存されているCD79bのエピトープに結合する。

【0141】

本明細書で使用される場合、「ポラツズマブベドチン」という用語は、IUPHAR/BPS番号8404、KEGG番号D10761、またはCAS登録番号1313206-42-6を有する抗CD79b抗体薬物コンジュゲートを指す。ポラツズマブベドチン-piqは、「ポラツズマブベドチンpiq」、「huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE」、「DCDS4501A」、または「RG7596」とも互換的に呼ばれる。

【0142】

いくつかの実施形態では、以下の式を含む抗体薬物コンジュゲートが使用される。



式中、Abはボラツズマブであり、pは1～8である。いくつかの実施形態では、抗CD79b抗体薬物コンジュゲートは、huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAEである。いくつかの実施形態では、抗体薬物コンジュゲートは、ボラツズマブベドチン-piiq（CAS登録番号1313206-42-6）である。

10

【0143】

いくつかの実施形態では、抗体薬物コンジュゲートは、参照によりその全体が本明細書に明示的に組み込まれるWHO Drug Information, Vol. 26, No. 4, 2012 (Proposed INN: List 108)に記載されているように、ボラツズマブベドチン-piiqである。WHO Drug Information, Vol. 26, No. 4, 2012に示されるように、ボラツズマブベドチン-piiqは以下の構造を有する：免疫グロブリンG1-カッパオーリスタチンEコンジュゲート、抗[ホモサピエンスCD79B（免疫グロブリン関連CD79β）]、オーリスタチンEにコンジュゲートしたヒト化モノクローナル抗体；ガンマ1重鎖（1～447）[ヒト化VH（Homo sapiensIGHV3-66*01（79.60%）-（IGHD）-IGHJ4*01）[8.8.13]（1～120）-ホモサピエンスIGHG1*03（CH1R120>K（214）（121～218）、ヒンジ（219～233）、CH2（234～343）、CH3（344～448）、CHS（449～450））（121～450）]、（220～218'）-二硫化物（コンジュゲートしていない場合）とκ軽鎖（1'～218'）[ヒト化V-KAPPA（ホモサピエンスIGKV1-39*01（80.00%）-IGKJ1*01）[11.3.9]（1'～112'）-ホモサピエンスIGKC*01（113'～218'）]；二量体（226～226''：229～229''）-ビスジスルフィド；切断可能なマレイミドカプロイル-パ

20

30

【0144】

「対象」または「個体」は哺乳動物である。哺乳動物には、家畜動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、およびウマ）、霊長類（例えば、ヒト、およびサルなどの非ヒト霊長類）、ウサギ、およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、対象または個体は、ヒトである。

【0145】

本明細書で使用される場合、「投与する」は、治療用タンパク質（例えば、TDBまたはTCB）または組成物（例えば、医薬組成物、例えば、本開示の治療用タンパク質（例えば、TDBまたはTCB）を含む医薬組成物）の投薬量を対象に与える方法を意味する。本明細書中に記載される方法において利用される医薬組成物は、例えば、静脈内、皮下、皮内、筋肉内、経皮、動脈内、腹腔内、病巣内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸膜内、気管内、鼻腔内、硝子体内、腔内、直腸内、局所、腫瘍内、腹膜内、結膜下、小胞内、粘膜内、心膜内、臍内、眼内、口腔内、局所、局部、吸入によって、注射によって、注入によって、連続注入によって、局所的な浴用標的細胞によって、直接、カテーテルによって、灌流によって、クリーム中または脂質組成物中で投与され得る。投与方法は、様々な要因（例えば、投与される医薬組成物および処置される症状、疾患または障害の重症度）に応じて変化し得る。

40

50

【0146】

本明細書において使用される場合、「週」は、7日±2日である。

【0147】

本明細書で使用される場合、「処置 (treatment)」(およびその文法的な変形語、例えば、「処置する (treat)」または「処置すること (treating)」) は、処置される個体の本来の経過を変える試みにおける臨床的介入を指し、予防のために、または臨床病理の経過の間に行うことができる。処置の所望の効果としては、疾患の発症または再発を予防すること、症候の軽減、疾患の任意の直接的または間接的な病理学的結果の減弱、転移を予防すること、疾患進行率を減少させること、病状の寛解または緩和、および回復または改良された予後が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物を使用して、疾患の発症を遅延させるか、または疾患の進行を遅延させる。

10

【0148】

本明細書で使用される場合、対象において「免疫機能を増強させる」とは、自然免疫応答または適応免疫応答を誘導し、引き起こし、刺激し、維持し、または増幅することを意味する。いくつかの実施形態では、免疫機能を増強させることは、T細胞機能を増強させることを含む。いくつかの実施形態では、増強のレベルは、少なくとも50%、あるいは60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%である。この増強を測定する方法は、当業者に公知である。

【0149】

20

本明細書で使用される場合、「T細胞機能を増強させる」とは、T細胞が生物学的機能を持続もしくは増幅するよう誘導、誘発、刺激すること、または疲弊したT細胞や不活性なT細胞を更新もしくは再活性化することを意味する。T細胞機能の増強の例としては、介入前のレベルと比較した、CD8+T細胞からのγインターフェロンの分泌の増加、増殖の増加、抗原応答性 (例えば、ウイルス、病原体、または腫瘍のクリアランス) の上昇が挙げられる。いくつかの実施形態では、増強のレベルは、少なくとも50%、あるいは60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%、300%、400%、500%である。この増強を測定する方法は、当業者に公知である。

【0150】

本明細書で使用されるとき、障害または疾患の「進行を遅延させること」とは、疾患または障害 (例えば細胞増殖性障害、例えばがん) の発達を延期する、妨げる、減速させる、遅滞させる、安定化させる、および／または延滞させることを意味する。この遅延は、病歴および／または処置される個体に応じて様々な期間であり得る。当業者には明らかであるように、十分なまたは有意な遅延は、事実上、個体が疾患を発症しないという点で予防を包含することができる。例えば、転移の発生などの末期がんを遅延させることができる。

30

【0151】

「低減する」または「阻害する」とは、例えば、20%以上、50%以上、または75%、85%、90%、95%、もしくはそれ以上の全体的な減少を生じる能力を意味する。特定の実施形態では、低減または阻害は、抗体Fc領域によって媒介される抗体のエフェクター機能を指すことができ、そのようなエフェクター機能は、具体的には、相補体依存性細胞毒性 (CDC)、抗体依存性細胞毒性 (ADCC)、および抗体依存性細胞貪食 (ADCP) を含む。

40

【0152】

「障害」は、哺乳動物を問題の障害に罹患させる病理学的症状を含む、慢性および急性の障害または疾患を含むがこれらに限定されない、処置から利益を得るであろういずれかの症状である。

【0153】

「細胞増殖性障害」および「増殖性障害」という用語は、ある程度の異常な細胞増殖に関連する障害を指す。一実施形態では、細胞増殖性障害は、がんである。一実施形態では

50

、細胞増殖性障害は、腫瘍である。

【0154】

「がん」および「がん性」という用語は、制御されていない細胞成長を典型的に特徴とする哺乳動物における生理学的症状を指すか、または説明する。がんの例には、限定するものではないが、がん腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫および白血病またはリンパ系腫瘍が挙げられる。かかるがんのより具体的な例としては、扁平上皮がん（例えば、上皮扁平上皮がん）、肺がん、例えば、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺腺がんおよび肺扁平上皮がん腫、腹膜がん、肝細胞がん、胃がん（gastric cancer）または胃がん（stomach cancer）、例えば、胃腸がんおよび胃腸間質がん、膵臓がん、膠芽細胞腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、尿路がん、肝がん、乳がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜または子宮のがん腫、唾液腺がん、腎臓がんまたは腎がん、前立腺がん、外陰部がん、甲状腺がん、肝臓のがん腫、肛門のがん腫、陰茎のがん腫、黒色腫、表在拡大型黒色腫、悪性黒子型黒色腫、末端性黒子性黒色腫、結節型黒色腫、多発性骨髄腫およびB細胞リンパ腫（低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）、小リンパ球性（SL）NHL、中悪性度／濾胞性NHL、中悪性度びまん性NHL、高悪性度免疫芽細胞性NHL、高悪性度リンパ芽球性NHL、高悪性度小型非開裂細胞性NHL、巨大病変NHL、マンツル細胞リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症等）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄芽球性白血病、および移植後リンパ増殖性障害（PTLD）、ならびに母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫（脳腫瘍に関連するもの等）、メーグス症候群、脳がん、ならびに頭頸部がん、および関連転移が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本開示の抗体による処置が受け入れられるがんとしては、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、直腸がん、非小細胞肺がん、膠芽腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、腎細胞がん、前立腺がん、肝臓がん、膵臓がん、軟組織肉腫、カポジ肉腫、カルチノイドがん腫、頭頸部がん、卵巣がん、中皮腫、および多発性骨髄腫が挙げられる。いくつかの実施形態では、がんは、小細胞肺がん、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、黒色腫、乳房のがん腫、胃がん、結腸直腸がん（CRC）、および肝細胞のがん腫から選択される。さらに、いくつかの実施形態では、がんは、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、胃がん、神経膠芽腫、および乳房のがん腫（これらのがんの転移形態を含む）から選択される。他の実施形態では、がんは、ホジキンリンパ腫を除くが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、胚中心B細胞様（GCB）DLBCL、活性化B細胞様（ABC）DLBCL、濾胞性リンパ腫（FL）マンツル細胞リンパ腫（MCL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、小リンパ球性白血病（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）、中枢神経系リンパ腫（CNSL）、バーキットリンパ腫（BL）、B細胞前リンパ球性白血病、脾臓辺縁帯リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、脾臓リンパ腫／白血病、分類不能な、脾臓びまん性赤髄小B細胞リンパ腫、ヘアリー細胞白血病バリエーション、重鎖病、 α 重鎖病、 γ 重鎖病、 μ 重鎖病、形質細胞骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織の節外性辺縁帯リンパ腫（MALTリンパ腫）、結節性辺縁帯リンパ腫、小児結節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、CNSの原発性皮膚DLBCL、原発性皮膚DLBCL、下肢型、高齢者のEBV陽性DLBCL、慢性炎症関連DLBCL、リンパ腫様肉芽腫症、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、形質芽球性リンパ腫、HHV8関連多中心性キャッスルマン病に起因する大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫を含む成熟B細胞がんから選択される。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との中間の特徴を有する分類不能のB細胞リンパ腫、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間の特徴を有する分類不能のB細胞リンパ腫を含む成熟B細胞がんから選択される。

10

20

30

40

50

【0155】

用語「HER2陽性」がんは、通常量よりも多くのHER2を有するがん細胞を含む。HER2陽性がんの例としては、HER2陽性乳がんおよびHER2陽性胃がんが挙げられる。任意に、HER2陽性がんは、2+もしくは3+の免疫組織化学（IHC）スコア、および／または、 ≥ 2.0 のin situハイブリダイゼーション（ISH）増幅を有する。いくつかの例では、HER2陽性がんはHER2陽性固形腫瘍である。追加的または代替的に、HER2陽性がんは、局所進行性または転移性のHER2陽性がんであり得る。いくつかの例では、HER2陽性がんは、HER2陽性乳がんまたはHER2陽性胃がんである。いくつかの実施形態では、HER2陽性がんは、HER2陽性胃食道接合部がん、HER2陽性結腸直腸がん、HER2陽性肺がん（例えば、HER2陽性非小細胞肺がん腫）、HER2陽性膵臓がん、HER2陽性膀胱がん、HER2陽性唾液管がん、HER2陽性卵巣がん（例えば、HER2陽性上皮性卵巣がん）、またはHER2陽性子宮内膜がんからなる群から選択される。

10

【0156】

「FcRH5陽性がん」という用語は、表面上にFcRH5を発現している細胞を含むがんを指す。細胞が表面上でFcRH5を発現するかどうかを判断する目的のために、FcRH5 mRNA発現は、細胞表面上のFcRH5発現と相関すると考えられる。いくつかの実施形態において、FcRH5 mRNAの発現は、in situハイブリダイゼーションおよびRT-PCR（定量的RT-PCRを含む）から選択される方法によって決定される。あるいは、細胞表面上のFcRH5の発現は、例えば免疫組織化学、FACSなどの方法でFcRH5に対する抗体を使用して決定され得る。いくつかの実施形態では、FcRH5は、FcRH5a、FcRH5b、FcRH5c、UniProt識別子Q96RD9-2、および／またはFcRH5dのうちの1つまたは複数である。いくつかの実施形態では、FcRH5は、FcRH5cである。FcRH5陽性がんの具体例としては、FcRH5陽性多発性骨髄腫（MM）、FcRH5陽性慢性リンパ性白血病（CLL）、FcRH5陽性マントル細胞リンパ腫（MCL）、FcRH5陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、FcRH5陽性濾胞性リンパ腫（FL）、FcRH5陽性急性骨髄性白血病（AML）、FcRH5陽性骨髄異形成症候群（MDS）、FcRH5陽性慢性骨髄性白血病（CML）、FcRH5陽性慢性骨髄単球性白血病、FcRH5陽性急性前骨髄性白血病（APL）、FcRH5陽性慢性骨髄増殖性障害、FcRH5陽性血小板性白血病、FcRH5陽性前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病（pre-B-ALL）、FcRH5陽性前駆T細胞急性リンパ性白血病（pre-T-ALL）、FcRH5陽性肥満疾患、FcRH5陽性肥満細胞白血病、FcRH5陽性肥満細胞肉腫、FcRH5陽性骨髄性肉腫、FcRH5陽性リンパ性白血病、およびFcRH5陽性未分化白血病が挙げられる。

20

30

【0157】

本明細書で使用される場合、「腫瘍」は、悪性か良性かを問わず、すべての腫瘍性細胞の成長および増殖、ならびにすべての前がん性およびがん性細胞および組織を指す。「がん」、「がん性」、「細胞増殖性障害」、「増殖性障害」、および「腫瘍」という用語は、本明細書で言及される場合、相互排他的ではない。

40

【0158】

本明細書で使用される場合、「腫瘍抗原」という用語は、腫瘍細胞上に提示される抗原として理解され得る。これらの抗原は、分子の膜貫通および細胞質部分と結合していることが多い細胞外部分とともに細胞表面に提示されることがある。これらの抗原は、腫瘍細胞によりのみ提示され、通常細胞によっては決して提示され得ない。腫瘍抗原は、腫瘍細胞上にのみ発現されるか、または通常細胞と比較して腫瘍特異的な変異を表すことがある。この場合、それらは腫瘍特異的抗原と称される。腫瘍細胞および通常細胞により提示される腫瘍抗原がより一般的であり、それらは腫瘍関連抗原と称される。これらの腫瘍関連抗原は、通常細胞と比較して過剰発現される場合がある、または通常組織と比較して腫瘍組織の構造が小さくないことから腫瘍細胞中で結合する抗体にアクセス可能である。

50

【0159】

「エフェクター機能」は、抗体のアイソタイプにより異なる抗体のFc領域に起因する生物学的活性を指す。抗体エフェクター機能の例としては、C1q結合および補体依存性細胞傷害性(CDC)、Fc受容体結合、抗体依存性細胞媒介細胞傷害性(ADCC)、食作用、細胞表面受容体(例えば、B細胞受容体)のダウンレギュレーション、ならびにB細胞活性化が挙げられる。

【0160】

本明細書において使用される場合、「エフェクター細胞」という用語は、エフェクター部分受容体、例えばサイトカイン受容体、および／またはFc受容体を表面上に発現し、それによりエフェクター部分、例えばサイトカイン、および／または抗体のFc領域に結合して標的細胞、例えば腫瘍細胞の破壊に貢献するリンパ球の集団を指す。エフェクター細胞は、例えば細胞傷害性または食作用効果を媒介する。エフェクター細胞には、CD8⁺細胞傷害性T細胞、CD4⁺ヘルパーT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞、リンパ球活性化キラー(LAK)細胞、およびマクロファージ／単球などのエフェクターT細胞が含まれるが、これらに限定されない。

【0161】

「Fcドメインの第1のサブユニットおよび第2のサブユニットの会合を促進する改変」は、ホモ二量体を形成するためのFcドメインサブユニットを含むペプチドと同一のポリペプチドとの会合を低減させるかまたは防ぐ、ペプチド骨格の操作またはFcドメインサブユニットの翻訳後修飾である。ここで使用される会合を促進する改変は、会合することが望ましい2つのFcドメインサブユニット(すなわちFcドメインの第1のサブユニットおよび第2のサブユニット)の各々に対して行われる別々の改変を特に含み、これらの改変は、2つのFcドメインサブユニットの会合を促進するために、互いに対して相補的である。例えば、会合を促進する改変は、Fcドメインサブユニットの一方または両方の構造または電荷を変化させて、それらの会合をそれぞれ立体的または静電的に有利にすることができる。したがって、(ヘテロ)二量体化は、第1のFcドメインサブユニットを含むポリペプチドと、第2のFcドメインサブユニットを含むポリペプチドとの間で起こり、これらポリペプチドは、サブユニットの各々に融合したさらなる構成成分(例えば抗原結合部分)が同じでないという意味で、同一でない場合がある。いくつかの実施形態では、会合を促進する改変は、Fcドメイン内のアミノ酸変異、具体的には、アミノ酸置換を含む。特定の実施形態では、会合を促進する改変は、Fcドメインの2つのサブユニットのそれぞれにおける別々のアミノ酸変異、具体的にはアミノ酸置換を含む。

【0162】

「活性化Fc受容体」は、抗体のFc領域による関与に続いて、受容体保有細胞を刺激してエフェクター機能を実行するシグナル伝達事象を誘発するFc受容体である。活性化Fc受容体としては、Fc γ RIIIa(CD16a)、Fc γ RI(CD64)、Fc γ RIIa(CD32)およびFc α RI(CD89)が挙げられる。

【0163】

本明細書で使用される場合、「操作する(engineer)」、「操作された(engineered)」、および「操作すること(engineering)」という用語は、天然に存在するポリペプチドまたは組換えポリペプチドまたはそれらの断片の、ペプチド骨格の任意の操作または翻訳後修飾を含むと考えられる。操作には、アミノ酸配列の改変、グリコシル化パターンの改変または個々のアミノ酸の側鎖基の改変、およびこれらの手法の組み合わせを含む。特に接頭語「グリコ」を伴う「操作」、ならびに用語「グリコシル化操作」は、細胞内で発現される糖タンパク質のグリコシル化の変化を達成するためのオリゴ糖合成経路の遺伝子操作を含む、細胞のグリコシル化機構の代謝操作を含む。さらに、グリコシル化操作には、グリコシル化に対する変異および細胞環境の影響が含まれる。一実施形態では、グリコシル化操作は、グリコシルトランスフェラーゼ活性の変化である。特定の実施形態では、操作は、グルコサミニルトランスフェラーゼ活性および／またはフコシルトランスフェラーゼ活性の変化をもたらす。グリコシル化操作は、「増加

したGnTII活性を有する宿主細胞」(例えば、 $\beta(1, 4)$ -N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼII(GnTII)活性を有する1つまたは複数のポリペプチドの発現レベルが増加するように操作された宿主細胞)、「増加したManII活性を有する宿主細胞」(例えば、 α -マンノシダーゼII(ManII)活性を有する1つまたは複数のポリペプチドの発現レベルが増加するように操作された宿主細胞)または「減少した $\alpha(1, 6)$ フコシルトランスフェラーゼ活性を有する宿主細胞」(例えば、 $\alpha(1, 6)$ フコシルトランスフェラーゼの発現レベルが減少するように操作された宿主細胞)を得るために使用することができる。

【0164】

「宿主細胞」、「宿主細胞株」、および「宿主細胞培養物」という用語は、交換可能に使用され、外因性核酸が導入された細胞を指し、かかる細胞の子孫を含む。宿主細胞は、「形質転換体」および「形質転換された細胞」を含み、これらは、継代数にかかわらず、初代の形質転換された細胞と、初代の形質転換された細胞から誘導された子孫を含む。子孫は、親細胞と核酸含量が完全に同一でなくてもよく、変異を含んでいてもよい。本明細書では、最初に形質転換された細胞においてスクリーニングまたは選択されたものと同じ機能または生物学的活性を有する変異体の子孫が、含まれる。宿主細胞は、本開示に使用されるタンパク質を生成するために使用できる任意の種類の細胞系である。一実施形態では、宿主細胞は改変オリゴ糖を有する抗体の産生を可能にするように操作される。特定の実施形態では、宿主細胞は、 $\beta(1, 4)$ -N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼII(GnTII)活性を有する1つまたは複数のポリペプチドの発現レベルが増加するように操作されている。特定の実施形態では、宿主細胞は、 α -マンノシダーゼII(ManII)活性を有する1つまたは複数のポリペプチドの発現レベルが増加するようにさらに操作されている。宿主細胞は、培養細胞、例えば、哺乳動物培養細胞、例えばCHO細胞、BHK細胞、NSO細胞、SP2/0細胞、YO骨髓腫細胞、P3X63マウス骨髓細胞、PER細胞、PER.C6細胞またはハイブリドーマ細胞、酵母細胞、昆虫細胞、および植物細胞だけでなく、トランスジェニック動物、トランスジェニック植物または培養植物もしくは動物組織内に含まれる細胞も含む。

【0165】

本明細書で使用される場合、用語「GnTII活性を有するポリペプチド」は、N-結合型オリゴ糖のトリマンノシルコアの β -結合型マンノシドへの $\beta-1, 4$ 結合におけるN-アセチルグルコサミン(GlcNAc)残基の付加を触媒することができるポリペプチドを指す。これには、用量依存性ありまたはなしで特定の生物学的アッセイで測定した場合に、国際生化学・分子生物学連合命名法委員会(NC-IUBMB)による $\beta-1, 4$ -マンノシル糖タンパク質4-ベーター-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ(EC 2.4.1.144)としても知られる $\beta(1, 4)$ -N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIIの活性と類似しているが必ずしも同一ではない酵素活性を呈する融合ポリペプチドが含まれる。用量依存性が存在する場合には、GnTIIのものと同様である必要はなく、むしろGnTIIと比較したとき、所与の活性における用量依存性と実質的に類似している必要がある(すなわち候補ポリペプチドは、より大きな活性を呈するかまたはGnTIIの約25分の1以下、好ましくは約10分の1以下、最も好ましくは約3分の1以下の活性を呈することになる)。特定の実施形態では、GnTII活性を有するポリペプチドは、GnTIIの触媒ドメインおよび異種ゴルジ常在ポリペプチドのゴルジ局在化ドメインを含む融合ポリペプチドである。特に、ゴルジ局在化ドメインはマンノシダーゼIIまたはGnTIIの局在化ドメインであり、最も具体的にはマンノシダーゼIIの局在化ドメインである。あるいは、ゴルジ局在化ドメインは、マンノシダーゼIの局在化ドメイン、GnTIIの局在化ドメイン、および $\alpha 1, 6$ コアフコシルトランスフェラーゼの局在化ドメインからなる群より選択される。このような融合ポリペプチドを生成し、それを用いてエフェクター機能が増加した抗体を産生する方法は、国際公開第2004/065540号、米国仮特許第60/495142号、米国特許公開第2004/0241817号に開示されており、それらの全内容は参照

10

20

30

40

50

により本明細書に明示的に援用される。

【0166】

本明細書で使用される場合、「ゴルジ局在化ドメイン」という用語は、ポリペプチドをゴルジ複合体内のある位置に固定する役割を担う、ゴルジ常在ポリペプチドのアミノ酸配列を指す。概して、局在化ドメインは酵素のアミノ末端「テール」を構成する。

【0167】

本明細書で用いられる「ManII活性を有するポリペプチド」という用語は、N-結合型オリゴ糖の分岐GlcNAcMan₅GlcNAc₂マンノース中間体の末端1, 3-および1, 6-結合α-D-マンノース残基の加水分解を触媒することができるポリペプチドを指す。これには、Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB) によればマンノシルオリゴ糖1, 3-1, 6-α-マンノシダーゼII (EC 3.2.1.114) としても知られる、ゴルジα-マンノシダーゼIIの活性と必ずしも同一ではないが類似の活性を示すポリペプチドが含まれる。

10

【0168】

医薬組成物、例えば、治療用タンパク質を含む医薬組成物の「有効量」は、少なくとも、特定の障害（例えば、細胞増殖性障害、例えば、がん）の測定可能な改善などの所望の治療的または予防的結果を達成するために必要な最小量である。本明細書における有効量は、患者の疾患状態、年齢、性別、および体重、ならびに個体における所望の応答を誘発する抗体の能力等の要因に応じて異なり得る。有効量は、治療上有益な作用が処置の任意の毒性作用または有害作用を上回るものでもある。予防的使用については、有益または所望の結果には、疾患の生化学的、組織学的小および／または行動症状、その合併症ならびに疾患の発症中に現れる中間的な病理学的表現型を含む、疾患のリスクの低減、重症度の軽減、または発症の遅延などの結果が含まれる。治療的使用の場合、有益なまたは所望の結果としては、疾患に起因する1つまたは複数の症候の減少、疾患に罹患している者の生活の質の向上、疾患の処置に必要な他の薬剤の用量の減少、別の薬剤の効果の増強（例えば、標的による）、疾患の進行の遅延、および／または生存期間の延長等の臨床結果が挙げられる。がんまたは腫瘍の場合、有効量の薬物は、がん細胞の数を低減させ、腫瘍サイズを低減させ、がん細胞の末梢器官への浸潤を阻害し（すなわち、ある程度遅らせるか、または望ましくは停止し）、腫瘍転移を阻害し（すなわち、ある程度遅らせるか、または望ましくは停止し）、腫瘍成長をある程度阻害し、かつ／または障害に関連する症候のうちの1つまたは複数にある程度軽減する効果を有し得る。有効量は、1回以上の投与で投与され得る。本開示の目的のために、有効量の薬物、化合物、または医薬組成物は、直接的または間接的に、予防的または治療的処置を達成するために十分な量である。臨床分野において理解されるように、薬物、化合物、または医薬組成物の有効量は、別の薬物、化合物、または医薬組成物と併せて達成されてもされなくてもよい。したがって、「有効量」は、1つまたは複数の治療剤の投与との関連で考慮することができ、単剤は、1つまたは複数の他の薬剤と併せて、望ましい結果が達成され得るか、または達成される場合、有効量で与えられると見ることができる。

20

30

40

【0169】

「添付文書」という用語は、治療製品の市販パッケージに通常含まれる指示を指すために用いられ、そのような治療製品に関する適応症、使用、投薬量、投与、併用療法、禁忌および／または警告に関する情報を含む。

【0170】

「PD-1軸結合アンタゴニスト」という用語は、PD-1シグナル伝達軸上のシグナル伝達に起因するT細胞機能障害を除去するようにPD-1軸結合パートナーとその結合パートナーのうちのいずれか1つまたは複数との相互作用を阻害し、結果として、T細胞機能（例えば、増殖、サイトカイン産生、標的細胞死滅）復元または増強する分子を指す。本明細書で使用される場合、PD-1軸結合アンタゴニストは、PD-1結合アンタゴ

50

ニスト、PD-L1 結合アンタゴニスト、および PD-L2 結合アンタゴニストを含む。

【0171】

「PD-1 結合アンタゴニスト」という用語は、PD-1 と、PD-L1、PD-L2 などの1つまたは複数のその結合パートナーとの相互作用の結果として生じるシグナル伝達を減少、遮断、阻害、侵害、または妨害する分子を指す。いくつかの実施形態では、PD-1 結合アンタゴニストは、PD-1 のその結合パートナーのうちの1つまたは複数への結合を阻害する分子である。特定の態様では、PD-1 結合アンタゴニストは、PD-1 の PD-L1 および／または PD-L2 への結合を阻害する。例えば、PD-1 結合アンタゴニストには、抗 PD-1 抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、および PD-1 と PD-L1 および／または PD-L2 との相互作用に起因するシグナル伝達を減少、遮断、阻害、侵害、または妨害する他の分子が含まれる。一実施形態では、PD-1 結合アンタゴニストは、PD-1 を介するシグナル伝達を媒介した T リンパ球で発現された細胞表面タンパク質によってまたはそれを介して媒介される負の共刺激シグナルを低減し、機能障害 T 細胞の機能障害性をより低くする（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を増強する）。いくつかの実施形態では、PD-1 結合アンタゴニストは、抗 PD-1 抗体である。具体的な態様では、PD-1 結合アンタゴニストは、本明細書に記載の MDX-1106（ニボルマブ）である。別の特定の態様では、PD-1 結合アンタゴニストは、本明細書に記載される MK-3475（ランブロリズマブ）である。別の特定の態様では、PD-1 結合アンタゴニストは、本明細書に記載の AMG 404 である。別の特定の態様では、PD-1 結合アンタゴニストは、本明細書中に記載の REGN 2810（センプリマブ；LIBTAYO（登録商標））である。別の特定の態様では、PD-1 結合アンタゴニストは、本明細書および国際公開第 2017/058780 号に記載されている AMP-224 である。

10

20

【0172】

「PD-L1 結合アンタゴニスト」という用語は、PD-L1 とその結合パートナーのうちのいずれか1つまたは複数、例えば、PD-1、B7-1 との相互作用に起因するシグナル伝達を減少、遮断、阻害、抑止、または妨害する分子を指す。いくつかの実施形態では、PD-L1 結合アンタゴニストは、PD-L1 の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様では、PD-L1 結合アンタゴニストは、PD-L1 の PD-1 および／または B7-1 への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、PD-L1 結合アンタゴニストは、抗 PD-L1 抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、および PD-L1 とその結合パートナーのうちの1つまたは複数、例えば、PD-1、B7-1 との相互作用に起因するシグナル伝達を減少、遮断、阻害、抑止、または妨害する他の分子を含む。一実施形態では、PD-L1 結合アンタゴニストは、PD-L1 を介するシグナル伝達を媒介した T リンパ球上で発現された細胞表面タンパク質によってまたはそれを介して媒介される負の共刺激シグナルを低減し、機能不全の T 細胞の機能不全状態を軽減する（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を増強する）。いくつかの実施形態では、PD-L1 結合アンタゴニストは、抗 PD-L1 抗体である。特定の態様では、抗 PD-L1 抗体は、本明細書に記載されるアテゾリズマブ（MPDL3280A）である。さらに別の特定の態様では、抗 PD-L1 抗体は、本明細書および国際公開第 2016/201425 号に記載されている MDX-1105（BMS-936559）である。また別の具体的な態様では、抗 PD-L1 抗体は、本明細書に記載の MEDI 4736（デュルバルマブ）である。

30

40

【0173】

「PD-L2 結合アンタゴニスト」という用語は、PD-L2 とその結合パートナーのうちのいずれか1つまたは複数、例えば、PD-1 との相互作用に起因するシグナル伝達を減少させる、遮断する、阻害する、抑止する、または妨害する分子を指す。いくつかの実施形態では、PD-L2 結合アンタゴニストは、PD-L2 のその結合パートナーのうちの1つまたは複数への結合を阻害する分子である。特定の態様では、PD-L2 結合アンタゴニストは、PD-L2 の PD-1 への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、

50

P D - L 2 アンタゴニストは、抗 P D - L 2 抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、および P D - L 2 とその結合パートナーのうちのいずれか 1 つまたは複数、例えば、P D - 1 との相互作用に起因するシグナル伝達を減少、遮断、阻害、抑止、または妨害する他の分子を含む。一実施形態では、P D - L 2 結合アンタゴニストは、P D - L 2 を介するシグナル伝達を媒介した T リンパ球で発現された細胞表面タンパク質によって、またはそれを介して媒介される負の共刺激シグナルを低減し、機能障害 T 細胞の機能障害性を軽減する（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を増強する）。いくつかの実施形態では、P D - L 2 結合アンタゴニストは、イムノアドヘシンである。

【0174】

I I . 医薬組成物

本開示は、治療用タンパク質、例えば二重特異性抗体（例えば、抗 C D 3 二重特異性抗体；例えば、抗 C D 2 0 / 抗 C D 3、抗 F c R H 5 / 抗 C D 3、または抗 H E R 2 / 抗 C D 3 二重特異性抗体；例えば、T 細胞依存性二重特異性抗体（T D B）または T 細胞係合二重特異性抗体（T C B）；例えば、抗 C D 2 0 / 抗 C D 3、抗 F c R H 5 / 抗 C D 3、または抗 H E R 2 / 抗 C D 3 T D B または T C B；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）を含む医薬組成物、および例えば細胞増殖性障害（例えば、がん、例えば、血液がん）の処置のためのその使用を提供する。本開示の医薬組成物は、比較的低濃度の治療用タンパク質（例えば、抗体；例えば二重特異性抗体；例えば、抗 C D 3 二重特異性抗体；例えば、T 細胞依存性二重特異性抗体または T 細胞係合二重特異性抗体；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）を支持するように製剤化することができる。

【0175】

本明細書に記載の任意の治療用タンパク質（例えば、抗 C D 3 二重特異性抗体；例えば、T D B または T C B；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）を医薬組成物に使用することができるが、他の治療用タンパク質も使用できることを理解されたい。

【0176】

一態様では、本開示は、治療用タンパク質、界面活性剤（例えば、ポリソルベート 2 0（P S 2 0））、安定剤（例えば、メチオニン）、緩衝剤、および担体を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤（例えば、P S 2 0 または P 1 8 8）のモル比は、1 0 0 以下、例えば、9 0 以下、8 0 以下、7 0 以下、6 0 以下、5 0 以下、4 0 以下、3 0 以下、2 0 以下、1 0 以下、9 以下、8 以下、7 以下、6 以下、5 以下、4 以下、3 以下、2 以下、または 1 以下、例えば、0 . 5 ~ 1 0 0、0 . 5 ~ 5 0、0 . 5 ~ 1 0、0 . 5 ~ 5、0 . 5 ~ 1、1 ~ 5、2 ~ 4、5 ~ 1 0 0、1 0 ~ 7 0、1 0 ~ 5 0、1 0 ~ 3 0、5 0 ~ 1 0 0、6 0 ~ 8 0、7 0 ~ 8 0、または 4 0 ~ 5 0 である。特定の実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤（例えば、P S 2 0 または P 1 8 8）のモル比は、1 ~ 1 0 0 である。いくつかの実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤（例えば、P S 2 0）のモル比は、4 5 ~ 1 0 0、4 5 ~ 5 5、5 0 ~ 1 0 0、6 0 ~ 9 0、7 0 ~ 9 0、6 0 ~ 8 0、7 0 ~ 8 0、6 5 ~ 7 5、または 7 5 ~ 8 5、例えば、約 4 5、4 6、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1、5 2、5 3、5 4、5 5、6 5、6 6、6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、7 5、7 6、7 7、7 8、7 9、または 8 0 である。特定の実施形態では、治療用タンパク質（例えば、モスネツズマブまたはルニモタマブ）に対する界面活性剤（例えば P S 2 0）のモル比は、約 7 1 である。別の特定の実施形態では、治療用タンパク質（例えば、グロフィタマブ）に対する界面活性剤（例えば P S 2 0）のモル比は、約 7 9 である。さらに別の特定の実施形態では、に対する界面活性剤（例えば、P S 2 0）治療用タンパク質（例えば、セボスタマブ）のモル比は、約 4 8 である。他の実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤（例えば、P 1 8 8）のモル比は、5 ~ 5 0、5 ~ 2 5、1 0 ~ 1 5、または 1 5 ~ 2 0、例えば、約 1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、

10

20

30

40

50

16、17、18、19、または20である。特定の実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤（例えば、P188）のモル比は、約14である。別の特定の実施形態では、治療用タンパク質に対する界面活性剤（例えば、P188）のモル比は、約11.5である。

【0177】

医薬組成物は、任意の適切な濃度の治療用タンパク質（例えば、抗体；例えば二重特異性抗体；例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、T細胞依存性二重特異性抗体またはT細胞係合二重特異性抗体；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）を有し得る。例えば、前述の医薬組成物のいずれにおいても、治療用タンパク質の濃度は、約0.01mg/ml～約30mg/ml、例えば、約0.01mg/ml、約0.05mg/ml、約0.1mg/ml、約0.2mg/ml、約0.3mg/ml、約0.4mg/ml、約0.5mg/ml、約0.6mg/ml、約0.7mg/ml、約0.8mg/ml、約0.9mg/ml、約1mg/ml、約2mg/ml、約3mg/ml、約4mg/ml、約5mg/ml、約6mg/ml、約7mg/ml、約8mg/ml、約9mg/ml、約10mg/ml、約11mg/ml、約12mg/ml、約13mg/ml、約13.5mg/ml、約14mg/ml、約15mg/ml、約16mg/ml、約17mg/ml、約18mg/ml、約19mg/ml、約20mg/ml、約21mg/ml、約22mg/ml、約23mg/ml、約24mg/ml、約25mg/ml、約26mg/ml、約27mg/ml、約28mg/ml、約29mg/ml、または約30mg/mlであることができる。

【0178】

例えば、いくつかの実施形態では、治療用タンパク質は、抗CD20/抗CD3 TDBであり、抗CD20/抗CD3 TDBの濃度は約0.1mg/ml～約10mg/ml、約0.1mg/ml～約5mg/ml、約0.1mg/ml～約3mg/ml、約0.1mg/ml～約2mg/ml、約0.1mg/ml～約1.5mg/ml、約0.3mg/ml～約2mg/ml、約0.5mg/ml～約2mg/ml、約0.5mg/ml～約5mg/ml、約0.5mg/ml～約2mg/ml、約0.6mg/ml～約2mg/ml、約0.7mg/ml～約2mg/ml、約0.8mg/ml～約2mg/ml、約0.9mg/ml～約10mg/ml、約0.5mg/ml～約1.4mg/ml、約0.5mg/ml～約1.3mg/ml、約0.5mg/ml～約1.2mg/ml、約0.5mg/ml～約1.1mg/ml、約0.5mg/ml～約1.5mg/ml、約0.8mg/ml～約1.2mg/ml、約1mg/ml～約10mg/ml、約2mg/ml～約10mg/ml、約3mg/ml～約10mg/ml、約4mg/ml～約10mg/ml、約5mg/ml～約10mg/ml、約6mg/ml～約10mg/ml、約7mg/ml～約10mg/ml、約8mg/ml～約10mg/ml、約9mg/ml～約10mg/ml、約1mg/ml～約5mg/ml、約1mg/ml～約3mg/ml、約1.5mg/ml～約2.5mg/ml、約1.8mg/ml～約2.2mg/ml、約2mg/ml～約5mg/ml、約3mg/ml～約5mg/ml、または約4mg/ml～約5mg/mlである。特定の実施形態では、抗CD20/抗CD3 TDBの濃度は約1mg/mlである。特定の実施形態では、抗CD20/抗CD3 TDBの濃度は約2mg/mlである。

【0179】

いくつかの実施形態では、治療用タンパク質は、抗HER2/抗CD3 TDBであり、抗HER2/抗CD3 TDBの濃度は約0.1mg/ml～約10mg/ml、約0.1mg/ml～約5mg/ml、約0.1mg/ml～約3mg/ml、約0.1mg/ml～約2mg/ml、約0.1mg/ml～約1.5mg/ml、約0.3mg/ml～約2mg/ml、約0.5mg/ml～約2mg/ml、約0.5mg/ml～約5mg/ml、約0.5mg/ml～約2mg/ml、約0.6mg/ml～約2mg/ml、約0.7mg/ml～約2mg/ml、約0.8mg/ml～約2mg/ml、約0.9mg/ml～約10mg/ml、約0.5mg/ml～約1.4mg/ml、約0.

5 mg/ml ~ 約 1.3 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.2 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.1 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.5 mg/ml、約 0.8 mg/ml ~ 約 1.2 mg/ml、約 1 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、約 1 mg/ml ~ 約 3 mg/ml、約 1.5 mg/ml ~ 約 2.5 mg/ml、約 1.8 mg/ml ~ 約 2.2 mg/ml、約 2 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、約 3 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、または約 4 mg/ml ~ 約 5 mg/ml である。いくつかの実施形態では、抗 HER2 / 抗 CD3 TDB の濃度は、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.5 mg/ml である。特定の実施形態では、抗 HER2 / 抗 CD3 TDB の濃度は約 1 mg/ml である。別の特定の実施形態では、抗 HER2 / 抗 CD3 TDB の濃度は約 2 mg/ml である。

【0180】

いくつかの実施形態では、治療用タンパク質は、抗 FcRH5 / 抗 CD3 TDB であり、抗 FcRH5 / 抗 CD3 TDB の濃度は約 0.1 mg/ml ~ 約 10 mg/ml、約 0.1 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、約 0.1 mg/ml ~ 約 3 mg/ml、約 0.1 mg/ml ~ 約 2 mg/ml、約 0.1 mg/ml ~ 約 1.5 mg/ml、約 0.3 mg/ml ~ 約 2 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 2 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 2 mg/ml、約 0.6 mg/ml ~ 約 2 mg/ml、約 0.7 mg/ml ~ 約 2 mg/ml、約 0.8 mg/ml ~ 約 2 mg/ml、約 0.9 mg/ml ~ 約 10 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.4 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.3 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.2 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.1 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.5 mg/ml、約 0.8 mg/ml ~ 約 1.2 mg/ml、約 1 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、約 1 mg/ml ~ 約 3 mg/ml、約 1.5 mg/ml ~ 約 2.5 mg/ml、約 1.8 mg/ml ~ 約 2.2 mg/ml、約 2 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、約 3 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、または約 4 mg/ml ~ 約 5 mg/ml である。いくつかの実施形態では、抗 FcRH5 / 抗 CD3 TDB の濃度は、約 0.5 mg/ml ~ 約 3 mg/ml である。特定の実施形態では、抗 FcRH5 / 抗 CD3 TDB の濃度は約 1 mg/ml である。特定の実施形態では、抗 FcRH5 / 抗 CD3 TDB の濃度は約 1.5 mg/ml である。特定の実施形態では、抗 FcRH5 / 抗 CD3 TDB の濃度は約 3 mg/ml である。

【0181】

いくつかの実施形態では、治療用タンパク質は、抗 CD20 / 抗 CD3 TCB であり、抗 CD20 / 抗 CD3 TCB の濃度は約 0.1 mg/ml ~ 約 10 mg/ml、約 0.1 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、約 0.1 mg/ml ~ 約 3 mg/ml、約 0.1 mg/ml ~ 約 2 mg/ml、約 0.1 mg/ml ~ 約 1.5 mg/ml、約 0.3 mg/ml ~ 約 2 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 2 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 2 mg/ml、約 0.6 mg/ml ~ 約 2 mg/ml、約 0.7 mg/ml ~ 約 2 mg/ml、約 0.8 mg/ml ~ 約 2 mg/ml、約 0.9 mg/ml ~ 約 10 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.4 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.3 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.2 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.1 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.5 mg/ml、約 0.8 mg/ml ~ 約 1.2 mg/ml、約 1 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、約 1 mg/ml ~ 約 3 mg/ml、約 1.5 mg/ml ~ 約 2.5 mg/ml、約 1.8 mg/ml ~ 約 2.2 mg/ml、約 2 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、約 3 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、または約 4 mg/ml ~ 約 5 mg/ml である。いくつかの実施形態では、抗 CD20 / 抗 CD3 TCB の濃度は、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.5 mg/ml である。特定の実施形態では、抗 CD20 / 抗 CD3 TCB の濃度は約 1 mg/ml である。

【0182】

開示される医薬組成物は、界面活性剤を含む。任意の適切な界面活性剤が使用され得る。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート（ポリオキシエチレン（n）ソルビタンモノラウレート）、ポロキサマー、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、アルキルフェニルポリオキシエチレンエーテル、またはそ

10

20

30

40

50

これらの組み合わせ)である。いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート(例えば、ポリソルベート20(PS20;例えば、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート、例えば、TWEEN20(登録商標);例えば、Super Refined(商標)PS20(より高い純度のための独自のフラッシュクロマトグラフィープロセスに供され、Avantor Performance Materials, LLC(米国ペンシルベニア州センターバレー)から入手可能なPS20)またはポリソルベート80(PS80;例えば、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレート、例えば、TWEEN80(登録商標);例えば、Super Refined(商標)PS80(Avantor社))である。特定の実施形態では、ポリソルベートはポリソルベート20(PS20)である。他の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、ポロキサマー(例えば、ポロキサマー188、ポリ(エチレングリコール)-ブロック-ポリ(プロピレングリコール)-ブロック-ポリ(エチレングリコール))である。

10

【0183】

任意の適切な濃度の界面活性剤を使用してもよい。医薬組成物中の界面活性剤の濃度は、治療用タンパク質に対する界面活性剤の所望の比および治療用タンパク質の濃度に基づいて選択することができる。本明細書に記載される医薬組成物のいずれかのいくつかの実施形態では、界面活性剤(例えば、PS20またはP188)の濃度は、約0.001%(w/v)~約2%(w/v)、例えば、約0.001%、約0.005%、約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、約0.05%、約0.06%、約0.07%、約0.08%、約0.09%、約0.1%、約0.15%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約1.8%、約1.9%、または約2%(w/v)である。いくつかの実施形態では、界面活性剤(例えば、PS20またはP188)の濃度は、約0.01%(w/v)~約0.12%(w/v)である。いくつかの実施形態では、界面活性剤(例えば、PS20またはP188)の濃度は、約0.05%(w/v)~約0.12%(w/v)である。特定の実施形態では、界面活性剤はPS20であり、PS20の濃度は約0.06%(w/v)である。別の特定の実施形態では、界面活性剤はPS20であり、PS20の濃度は約0.005%(w/v)である。さらに別の特定の実施形態では、界面活性剤はPS20であり、PS20の濃度は約0.12%(w/v)である。特定の実施形態では、界面活性剤はP188であり、P188の濃度は約0.08%(w/v)である。

20

30

【0184】

本明細書に記載の任意の医薬組成物は、安定剤を含み得る。任意の適切な安定剤を使用し得る。例えば、いくつかの実施形態では、安定剤は、チオソルビトール、アスコルビン酸、モノチオグリセロール、シクロデキストリン、トロロックス((±)-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸)、ピリドキシン、マンニトール、金属キレート剤、アミノ酸、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、安定剤はアミノ酸である。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、メチオニン、システイン、トリプトファン、またはそれらの組み合わせである。特定の実施形態では、アミノ酸はメチオニンである。

40

【0185】

任意の適切な濃度の安定剤(例えば、メチオニン)を使用し得る。例えば、前述の医薬組成物のいずれかのいくつかの実施形態では、安定剤(例えば、メチオニン)の濃度は、約0.01mM~約50mM、例えば、約0.01mM、約0.05mM、約0.1mM、約0.2mM、約0.3mM、約0.4mM、約0.5mM、約0.6mM、約0.7mM、約0.8mM、約0.9mM、約1mM、約2mM、約3mM、約4mM、約5mM、約6mM、約7mM、約8mM、約9mM、約10mM、約11mM、約12mM、約13mM、約14mM、約15mM、約16mM、約17mM、約18mM、約19mM、約20mM、約21mM、約22mM、約23mM、約24mM、約25mM、約2

50

6 mM、約 27 mM、約 28 mM、約 29 mM、約 30 mM、約 31 mM、約 32 mM、約 33 mM、約 34 mM、約 35 mM、約 36 mM、約 37 mM、約 38 mM、約 39 mM、約 40 mM、約 41 mM、約 42 mM、約 43 mM、約 44 mM、約 45 mM、約 46 mM、約 47 mM、約 48 mM、約 49 mM、または約 50 mM である。いくつかの実施形態では、安定剤（例えば、メチオニン）の濃度は、約 1 mM～約 50 mM、約 2 mM～約 50 mM、約 3 mM～約 50 mM、約 4 mM～約 50 mM、約 5 mM～約 50 mM、約 6 mM～約 50 mM、約 7 mM～約 50 mM、約 8 mM～約 50 mM、約 9 mM～約 50 mM、約 10 mM～約 50 mM、約 15 mM～約 50 mM、約 20 mM～約 50 mM、約 25 mM～約 50 mM、約 30 mM～約 50 mM、約 1 mM～約 40 mM、約 2 mM～約 40 mM、約 3 mM～約 40 mM、約 4 mM～約 40 mM、約 5 mM～約 40 mM、約 5 mM～約 40 mM、約 6 mM～約 40 mM、約 7 mM～約 40 mM、約 8 mM～約 40 mM、約 9 mM～約 40 mM、約 10 mM～約 40 mM、約 15 mM～約 40 mM、約 20 mM～約 40 mM、約 25 mM～約 40 mM、約 30 mM～約 40 mM、約 1 mM～約 30 mM、約 2 mM～約 30 mM、約 3 mM～約 30 mM、約 4 mM～約 30 mM、約 5 mM～約 30 mM、約 6 mM～約 30 mM、約 7 mM～約 30 mM、約 8 mM～約 30 mM、約 9 mM～約 30 mM、約 10 mM～約 30 mM、約 11 mM～約 30 mM、約 12 mM～約 30 mM、約 13 mM～約 30 mM、約 14 mM～約 30 mM、約 15 mM～約 30 mM、約 20 mM～約 30 mM、約 25 mM～約 30 mM、約 1 mM～約 20 mM、約 2 mM～約 20 mM、約 3 mM～約 20 mM、約 4 mM～約 20 mM、約 5 mM～約 20 mM、約 6 mM～約 20 mM、約 7 mM～約 20 mM、約 8 mM～約 20 mM、約 9 mM～約 20 mM、約 10 mM～約 20 mM、約 11 mM～約 20 mM、約 12 mM～約 20 mM、約 13 mM～約 20 mM、約 14 mM～約 20 mM、約 15 mM～約 20 mM、約 1 mM～約 15 mM、約 2 mM～約 15 mM、約 3 mM～約 15 mM、約 4 mM～約 15 mM、約 5 mM～約 15 mM、約 6 mM～約 15 mM、約 7 mM～約 15 mM、約 8 mM～約 15 mM、約 9 mM～約 15 mM、約 10 mM～約 15 mM、約 11 mM～約 15 mM、約 12 mM～約 15 mM、約 13 mM～約 15 mM、約 14 mM～約 15 mM、約 1 mM～約 10 mM、約 2 mM～約 10 mM、約 3 mM～約 10 mM、約 4 mM～約 10 mM、約 5 mM～約 10 mM、約 6 mM～約 10 mM、約 7 mM～約 10 mM、約 8 mM～約 10 mM、約 9 mM～約 10 mM、約 1 mM～約 5 mM、約 2 mM～約 5 mM、約 3 mM～約 5 mM、または約 4 mM～約 5 mM である。

10

20

30

【0186】

いくつかの実施形態では、メチオニンの濃度は、2.5 mM～20 mM（例えば、2.5 mM～5 mM、5 mM～7.5 mM、7.5 mM～10 mM、10 mM～12.5 mM、12.5 mM～15 mM、15 mM～17.5 mM、または17.5 mM～20 mM、例えば、3 mM～18 mM、4 mM～16 mM、5 mM～14 mM、または8 mM～12 mM、例えば、約3 mM、約4 mM、約5 mM、約6 mM、約7 mM、約8 mM、約9 mM、約10 mM、約11 mM、約12 mM、約13 mM、約14 mM、約15 mM、約16 mM、約17 mM、約18 mM、約19 mM、または約20 mM）である。特定の実施形態では、メチオニンの濃度は約10 mMである。

【0187】

治療用タンパク質がFc領域を含む医薬組成物（例えば、抗体、例えば二重特異性抗体、例えばTDB、例えば抗CD20／抗CD3抗体、例えばモスネツズマブ）では、Fc領域の257位におけるメチオニンの酸化は、40℃で2週間にわたって10%未満（例えば、40℃で2週間にわたって9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、または1%未満）である。特定の実施形態では、Fc領域の257位におけるメチオニンの酸化は、40℃において2週間にわたって約6%以下である。

40

【0188】

前述の組成物（例えば、医薬組成物）のいずれも、緩衝剤をさらに含み得る。任意の適切な緩衝剤を使用し得る。いくつかの実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジン、酢酸塩、リ

50

ン酸塩、コハク酸塩、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、ヒスチジンは、酢酸ヒスチジンである。代替的な緩衝剤としては、リン酸一塩基性ナトリウム、リン酸二塩基性ナトリウム、リン酸三塩基性ナトリウム、リン酸一塩基性カリウム、リン酸二塩基性カリウム、リン酸三塩基性カリウム、またはこれらの混合物が挙げられる。

【0189】

特定の例では、緩衝剤（例えばヒスチジン、例えば酢酸ヒスチジン）は、5 mM～20 mMの濃度である。例えば、緩衝剤は、5 mM～10 mM、10 mM～15 mM、または15 mM～20 mM、例えば、6 mM～18 mM、7 mM～16 mM、8 mM～15 mM、または9 mM～12 mM、例えば、約5 mM、約6 mM、約7 mM、約8 mM、約9 mM、約10 mM、約11 mM、約12 mM、約13 mM、約14 mM、約15 mM、約16 mM、約17 mM、約18 mM、約19 mM、または約20 mMであり得る。特定の例では、緩衝剤（例えばヒスチジン、例えば酢酸ヒスチジン）の濃度は、例えば8 mM～12 mM、例えば約8 mM、約9 mM、約10 mM、約11 mM、または約12 mMであり得る。いくつかの実施形態では、緩衝剤（例えば、ヒスチジン、例えば、酢酸ヒスチジンまたはヒスチジンHCl、例えば、酢酸L-ヒスチジンまたはL-ヒスチジンHCl）の濃度は、約10 mMまたは20 mMである。特定の実施形態では、緩衝剤は、約20 mMの濃度のヒスチジンHClである。別の特定の実施形態において、緩衝剤は、約20 mMの濃度の酢酸ヒスチジンである。さらに別の特定の実施形態において、緩衝剤は、約10 mMの濃度の酢酸ヒスチジンである。

【0190】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、炭水化物（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、グリセロール、グリセリン、マンニトールおよびトレハロース）、アミノ酸、または塩（例えば、塩化ナトリウムおよび塩化カリウム）などの等張化剤を含む。等張化剤が糖である実施形態では、糖は、例えば、スクロース、グルコース、グリセロールまたはトレハロースであり得る。特定の実施形態では、糖はスクロースである。等張化剤（例えば、糖、例えばスクロース）は、約100 mM～約500 mMの濃度であり得る。例えば、等張化剤（例えば、糖、例えばスクロース）は、100 mM～120 mM、120 mM～140 mM、140 mM～160 mM、160 mM～180 mM、180 mM～200 mM、200 mM～220 mM、220 mM～240 mM、240 mM～260 mM、260 mM～280 mM、280 mM～300 mM、300 mM～320 mM、320 mM～340 mM、340 mM～360 mM、360 mM～380 mM、380 mM～400 mM、400 mM～420 mM、420 mM～440 mM、440 mM～460 mM、460 mM～480 mM、または480 mM～500 mM、例えば、100 mM～400 mM、150 mM～350 mM、または200 mM～300 mM、例えば、約100 mM、約150 mM、約200 mM、約210 mM、約220 mM、約230 mM、約240 mM、約250 mM、約260 mM、約270 mM、約280 mM、約290 mM、約300 mM、約350 mM、約400 mM、約450 mM、または約500 mMなどの濃度であることができる。いくつかの実施形態では、等張化剤の濃度は約240 mMである。特定の実施形態では、等張化剤はスクロースであり、約240 mMの濃度で存在する。

【0191】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、酸化防止剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、酸化防止剤は、N-アセチル-DL-トリプトファンである。いくつかの実施形態では、N-アセチル-DL-トリプトファンの濃度は0.1 mM～0.5 mM（例えば、約0.1 mM、約0.15 mM、約0.2 mM、約0.25 mM、約0.3 mM、約0.35 mM、約0.4 mM、約0.45 mM、または約0.5 mM）である。いくつかの実施形態では、N-アセチル-DL-トリプトファンの濃度は約0.3 mMである。

【0192】

医薬組成物のpHは、任意の適切なpHであり得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約4.5～約8（例えば、4.5～5.0、5.0～5.5、5.5～6.0、

6.0～6.5、6.5～7.0、7.0～7.5、または7.5～8.0、例えば、約4.5、約4.6、約4.7、約4.8、約4.9、約5.0、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6.0、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5、約7.6、約7.7、約7.8、約7.9、または約8.0) 範囲のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物のpHは5.1～6.1である。特定の実施形態では、医薬組成物のpHは約5.8である。別の特定の実施形態では、医薬組成物のpHは約5.5である。

【0193】

上記の特定の成分に加えて、本開示の医薬組成物はまた、所望の純度を有する治療用タンパク質を1つまたは複数の任意の薬学的に許容され得る担体 (Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版, Osol, A. 編. (1980)) と、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で混合することによって任意に調製され得る。薬学的に許容され得る担体は、一般に、使用される投薬量および使用される濃度でレシピエントに対して非毒性であり、リン酸塩、クエン酸塩、および他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸およびメチオニンを含む酸化防止剤；防腐剤、例えばオクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ヘキサメトニウムクロリド、ベンザルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド、フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール、メチルまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3-ペンタノール、m-クレゾール；低分子量（約10残基未満）のポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、リジンなどのアミノ酸；例えば単糖類（例えば、グルコース、マンノース）、二糖類（例えば、スクロース、トレハロース）もしくは多糖類（例えば、デキストリン）、または糖アルコール、例えばマンニトールもしくはソルビトールなどの炭水化物；エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 等のキレート剤；ナトリウム等の塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質複合体）；および／またはポリエチレングリコール (PEG) などの非イオン性界面活性剤が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な薬学的に許容され得る担体としては、間質性薬物分散剤、例えば、可溶性の中性活性ヒアルロニダーゼ糖タンパク質 (sHASEGP)、例えば、ヒト可溶性PH-20ヒアルロニダーゼ糖タンパク質、例えば、rHuPH20 (HYLENEX (登録商標)、Baxter International, Inc.) が挙げられる。rHuPH20を含む特定の例示的なsHASEGPおよび使用方法は、米国特許出願公開第2005/0260186号および第2006/0104968号に記載されている。一態様では、sHASEGPを、1つまたは複数のさらなるグリコサミノグリカナーゼ（例えば、コンドロイチナーゼ）と組み合わせる。

【0194】

例示的な凍結乾燥抗体製剤は、米国特許第6,267,958号に記載されている。水性抗体製剤としては、米国特許第6,171,586号および国際公開第2006/044908号に記載されるものが挙げられ、後者の製剤は、酢酸ヒスチジン緩衝液を含む。

【0195】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は単位剤形（例えば、注入用液体製剤、注射用液体製剤、希釈用液体製剤等）である。特定の実施形態では、医薬組成物は希釈用液体製剤である。特定の実施形態では、希釈用液体製剤は、約50mL（例えば、約40mL、約45mL、約46mL、約47mL、約48mL、約49mL、約50mL、約51mL、約52mL、約53mL、約54mL、約55mL、または約60mL）の体積を有する容器に供給される。いくつかの実施形態では、希釈用液体製剤の体積は、20～40mL（例えば、20～30mL、30～40mL、20～35mL、25～40mL、25～35mL、または28～32mL；例えば、約20mL、約25mL、約26mL、約27mL、約28mL、約29mL、約30mL、約31mL、約32mL、約33mL

、約 34 ml、約 35 ml、または約 40 ml) である。特定の実施形態では、希釈用液体製剤の体積は約 30 ml である。いくつかの実施形態では、希釈用液体製剤の体積は、10~20 ml (例えば、10~15 ml、15~20 ml、13~20 ml、10~17 ml、13~17 ml、または 14~16 ml; 例えば、約 10 ml、約 11 ml、約 12 ml、約 13 ml、約 14 ml、約 15 ml、約 16 ml、約 17 ml、約 18 ml、約 19 ml、または約 20 ml) である。特定の実施形態では、希釈用液体製剤の体積は約 15 ml である。

【0196】

別の特定の実施形態では、希釈用液体製剤は、約 1 ml または約 2 ml (例えば、約 0.5 ml、約 0.6 ml、約 0.7 ml、約 0.8 ml、約 0.9 ml、約 1 ml、約 1.5 ml、約 1.6 ml、約 1.7 ml、約 1.8 ml、約 1.9 ml、約 2 ml、約 2.1 ml、約 2.2 ml、約 2.3 ml、約 2.4 ml、約 2.5 ml、または約 3 ml) の体積を有する容器に供給される。いくつかの実施形態では、希釈用液体製剤は、約 2.5 ml の体積を有する容器に供給される。いくつかの実施形態では、希釈用液体製剤の体積は、0.2~2 ml (例えば、0.2~1.5 ml、0.5~2 ml、0.5~1 ml、または 0.8~1.2 ml; 例えば、約 0.2 ml、約 0.5 ml、約 0.6 ml、約 0.7 ml、約 0.8 ml、約 0.9 ml、約 1 ml、約 1.1 ml、約 1.2 ml、約 1.3 ml、約 1.4 ml、約 1.5 ml、または約 2 ml) である。特定の実施形態では、希釈用液体製剤の体積は、約 0.5 ml、約 0.9 ml、または約 1 ml である。

【0197】

さらに別の特定の実施形態では、希釈用液体製剤は、約 15 ml (例えば、約 10 ml、約 11 ml、約 12 ml、約 13 ml、約 14 ml、約 15 ml、約 16 ml、約 17 ml、約 18 ml、約 19 ml、または約 20 ml) の体積を有する容器に供給される。いくつかの実施形態では、希釈用液体製剤は、約 10 ml の体積を有する容器に供給される。いくつかの実施形態では、希釈用液体製剤の体積は、4~12 ml (例えば、4~8 ml、8~12 ml、4~10 ml、6~12 ml、6~10 ml、または 7~9 ml; 例えば、約 4 ml、約 5 ml、約 6 ml、約 7 ml、約 8 ml、約 9 ml、約 10 ml、約 11 ml、または 12 ml) である。特定の実施形態では、希釈用液体製剤の体積は約 8 ml である。

【0198】

いくつかの実施形態では、液体製剤は希釈剤で希釈するためのものである。いくつかの実施形態では、液体製剤は生理食塩水で希釈するためのものである。いくつかの実施形態では、液体製剤は、生理食塩水で希釈するためのものである。いくつかの実施形態では、生理食塩水は塩化ナトリウム (NaCl) を含む。いくつかの実施形態では、生理食塩水は、0.1~1.5% (例えば、0.1~1.2%、0.3~1.5%、0.4~0.5%、0.3~1%、0.8~1%、0.85~0.95%; 例えば、約 0.1%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.45%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.85%、約 0.9%、約 0.95%、約 1%、または約 1.2%) (w/v) の NaCl を含む。

【0199】

いくつかの実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用タンパク質 (例えば、抗体; 例えば二重特異性抗体; 例えば、TDB または TCB; 例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ) の濃度は、約 0.001 mg/ml ~ 約 0.6 mg/ml (例えば、約 0.001 mg/ml、約 0.002 mg/ml、約 0.003 mg/ml、約 0.004 mg/ml、約 0.005 mg/ml、約 0.01 mg/ml、約 0.02 mg/ml、約 0.03 mg/ml、約 0.04 mg/ml、約 0.05 mg/ml、約 0.075 mg/ml、約 0.1 mg/ml、約 0.11 mg/ml、約 0.12 mg/ml、約 0.13 mg/ml、約 0.14 mg/ml、約 0.15 mg/ml、約 0.16 mg/ml、約 0.17 mg/ml、約 0.18 mg/ml、約 0.19 mg/ml、約 0.2 mg/ml、約 0.21 mg/ml、約 0.22 mg/ml

、約0.23mg/ml、約0.24mg/ml、約0.25mg/ml、約0.26mg/ml、約0.27mg/ml、約0.28mg/ml、約0.29mg/ml、約0.3mg/ml、約0.35mg/ml、約0.4mg/ml、約0.45mg/ml、約0.5mg/ml、約0.55mg/ml、または約0.6mg/ml)である。特定の実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用タンパク質(例えば、抗体;例えば二重特異性抗体;例えば、TDBまたはTCB;例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ)の濃度は、約0.003mg/ml、約0.01mg/ml、約0.02mg/ml、約0.03mg/ml、約0.04mg/ml、約0.12mg/ml、約0.24mg/ml、または約0.3mg/mlである。特定の実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用抗体(例えば、抗体;二重特異性抗体;抗CD20/抗CD3二重特異性抗体;抗CD20/抗CD3 TDB;例えば、モスネツズマブ)の濃度は、約0.01mg/ml、約0.02mg/ml、約0.04mg/ml、約0.12mg/ml、約0.24mg/mlまたは約0.3mg/mlである。特定の実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用抗体(例えば、抗体;二重特異性抗体;抗CD20/抗CD3二重特異性抗体;抗CD20/抗CD3 TCB;例えば、グロフィタマブ)の濃度は約0.1mg/mlまたは約0.6mg/mlである。特定の実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用抗体(例えば、抗体;二重特異性抗体;抗FcRH5/抗CD3二重特異性抗体;抗FcRH5/抗CD3 TDB;例えば、セボスタマブ)の濃度は、約0.003mg/ml、0.03mg/ml、または0.3mg/mlである。

10

20

【0200】

本明細書の製剤はまた、処置される特定の適応症に必要な応じて2つ以上の活性成分を含んでもよく、好ましくは、互いに悪影響を及ぼさない相補的な活性を有するものを含んでもよい。例えば、追加の治療剤(例えば、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、および/または抗ホルモン剤、例えば、本明細書において上記で言及されたもの)をさらに提供することが望ましい場合がある。かかる活性成分は、意図される目的に有効な量で組み合わせられて好適に存在する。

【0201】

活性成分はまた、例えば、コアセルベーション技術によって、または界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチンマイクロカプセルおよびポリ-(メチルメタクリレート)マイクロカプセルにより、コロイド薬物送達系(例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロ乳濁液、ナノ粒子、およびナノカプセル)内、またはマクロ乳濁液中にも取り込まれ得る。そのような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に開示されている。

30

【0202】

徐放性調製物が調製されてもよい。徐放性調製物の好適な例としては、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスが含まれ、これらのマトリクスは、成形物品、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルの形態である。

40

【0203】

インビボ投与に使用される製剤は一般に、滅菌される。滅菌は、例えば滅菌濾過膜による濾過によって容易に達成され得る。

【0204】

本明細書に記載の任意の医薬組成物は、5℃±3℃で保存し、光から保護した場合、少なくとも約12ヶ月(例えば、少なくとも約12ヶ月、約18ヶ月、約24ヶ月、約30ヶ月、約36ヶ月、約42ヶ月、約48ヶ月、約54ヶ月、約60ヶ月、約66ヶ月、または約72ヶ月)の貯蔵寿命を有し得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、5℃±3℃で保存し、光から保護した場合、少なくとも36ヶ月の貯蔵寿命を有する。いくつかの実施形態では、組成物は、5℃±3℃で保存し、光から保護した場合、少なくとも4

50

2ヶ月の貯蔵寿命を有する。いくつかの実施形態では、組成物は、 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存し、光から保護した場合、少なくとも48ヶ月の貯蔵寿命を有する。

【0205】

いくつかの実施形態では、 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存し、光から保護した場合の貯蔵寿命は、約1ヶ月～約72ヶ月（例えば、約1ヶ月、約5ヶ月、約10ヶ月、約15ヶ月、約20ヶ月、約24ヶ月、約25ヶ月、約30ヶ月、約35ヶ月、約40ヶ月、約45ヶ月、約48ヶ月、約50ヶ月、約55ヶ月、約60ヶ月、約65ヶ月、約70ヶ月、または約72ヶ月）である。いくつかの実施形態では、 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存し、光から保護した場合の貯蔵寿命は、約1ヶ月～約72ヶ月、約1ヶ月～約70ヶ月、約1ヶ月～約65ヶ月、約1ヶ月～約60ヶ月、約1ヶ月～約55ヶ月、約1ヶ月～約50ヶ月、約1ヶ月～約48ヶ月、約1ヶ月～約45ヶ月、約1ヶ月～約40ヶ月、約1ヶ月～約35ヶ月、約1ヶ月～約30ヶ月、約1ヶ月～約25ヶ月、約1ヶ月～約24ヶ月、約1ヶ月～約20ヶ月、約1ヶ月～約18ヶ月、約1ヶ月～約15ヶ月、約1ヶ月～約12ヶ月、約1ヶ月～約9ヶ月、約1ヶ月～約6ヶ月、約1ヶ月～約3ヶ月、約5ヶ月～約72ヶ月、約5ヶ月～約70ヶ月、約5ヶ月～約65ヶ月、約5ヶ月～約60ヶ月、約5ヶ月～約55ヶ月、約5ヶ月～約50ヶ月、約5ヶ月～約48ヶ月、約5ヶ月～約45ヶ月、約5ヶ月～約40ヶ月、約5ヶ月～約35ヶ月、約5ヶ月～約30ヶ月、約5ヶ月～約25ヶ月、約5ヶ月～約24ヶ月、約5ヶ月～約20ヶ月、約5ヶ月～約18ヶ月、約5ヶ月～約15ヶ月、約5ヶ月～約12ヶ月、約5ヶ月～約9ヶ月、約5ヶ月～約6ヶ月、約10ヶ月～約72ヶ月、約10ヶ月～約70ヶ月、約10ヶ月～約65ヶ月、約10ヶ月～約60ヶ月、約10ヶ月～約55ヶ月、約10ヶ月～約50ヶ月、約10ヶ月～約48ヶ月、約10ヶ月～約45ヶ月、約10ヶ月～約40ヶ月、約10ヶ月～約35ヶ月、約10ヶ月～約30ヶ月、約10ヶ月～約25ヶ月、約10ヶ月～約24ヶ月、約10ヶ月～約20ヶ月、約10ヶ月～約18ヶ月、約10ヶ月～約15ヶ月、約10ヶ月～約12ヶ月、約12ヶ月～約72ヶ月、約12ヶ月～約70ヶ月、約12ヶ月～約65ヶ月、約12ヶ月～約60ヶ月、約12ヶ月～約55ヶ月、約12ヶ月～約50ヶ月、約12ヶ月～約48ヶ月、約12ヶ月～約45ヶ月、約12ヶ月～約40ヶ月、約12ヶ月～約35ヶ月、約12ヶ月～約30ヶ月、約12ヶ月～約25ヶ月、約12ヶ月～約24ヶ月、約12ヶ月～約20ヶ月、約12ヶ月～約18ヶ月、約12ヶ月～約15ヶ月、約18ヶ月～約72ヶ月、約18ヶ月～約70ヶ月、約18ヶ月～約65ヶ月、約18ヶ月～約60ヶ月、約18ヶ月～約55ヶ月、約18ヶ月～約50ヶ月、約18ヶ月～約48ヶ月、約18ヶ月～約45ヶ月、約18ヶ月～約40ヶ月、約18ヶ月～約35ヶ月、約18ヶ月～約30ヶ月、約18ヶ月～約25ヶ月、約18ヶ月～約24ヶ月、約18ヶ月～約20ヶ月、約24ヶ月～約72ヶ月、約24ヶ月～約70ヶ月、約24ヶ月～約65ヶ月、約24ヶ月～約60ヶ月、約24ヶ月～約55ヶ月、約24ヶ月～約50ヶ月、約24ヶ月～約48ヶ月、約24ヶ月～約45ヶ月、約24ヶ月～約40ヶ月、約24ヶ月～約35ヶ月、約24ヶ月～約30ヶ月、約24ヶ月～約25ヶ月、約30ヶ月～約72ヶ月、約30ヶ月～約70ヶ月、約30ヶ月～約65ヶ月、約30ヶ月～約60ヶ月、約30ヶ月～約55ヶ月、約30ヶ月～約50ヶ月、約30ヶ月～約48ヶ月、約30ヶ月～約45ヶ月、約30ヶ月～約40ヶ月、約30ヶ月～約35ヶ月、約30ヶ月～約36ヶ月、約36ヶ月～約72ヶ月、約36ヶ月～約70ヶ月、約36ヶ月～約65ヶ月、約36ヶ月～約60ヶ月、約36ヶ月～約55ヶ月、約36ヶ月～約50ヶ月、約36ヶ月～約48ヶ月、約36ヶ月～約45ヶ月、約36ヶ月～約40ヶ月、約40ヶ月～約72ヶ月、約40ヶ月～約70ヶ月、約40ヶ月～約65ヶ月、約40ヶ月～約60ヶ月、約40ヶ月～約55ヶ月、約40ヶ月～約50ヶ月、約40ヶ月～約48ヶ月、約40ヶ月～約45ヶ月、約42ヶ月～約72ヶ月、約42ヶ月～約70ヶ月、約42ヶ月～約65ヶ月、約42ヶ月～約60ヶ月、約42ヶ月～約55ヶ月、約42ヶ月～約50ヶ月、約42ヶ月～約48ヶ月、約42ヶ月～約45ヶ月、約46ヶ月～約72ヶ月、約46ヶ月～約70ヶ月、約46ヶ月～約65ヶ月、約46ヶ月～約60ヶ月、約46ヶ月～約55ヶ月、約46ヶ月～約50ヶ月、約46ヶ月～約48ヶ月、約48ヶ月～約72ヶ月、約48ヶ月～約70ヶ月、約48

10

20

30

40

50

ヶ月～約65ヶ月、約48ヶ月～約60ヶ月、約48ヶ月～約55ヶ月、約48ヶ月～約50ヶ月、約50ヶ月～約72ヶ月、約50ヶ月～約70ヶ月、約50ヶ月～約65ヶ月、約50ヶ月～約60ヶ月、約50ヶ月～約55ヶ月、約55ヶ月～約72ヶ月、約55ヶ月～約70ヶ月、約55ヶ月～約65ヶ月、約55ヶ月～約60ヶ月、約60ヶ月～約72ヶ月、約60ヶ月～約70ヶ月、または約60ヶ月～約65ヶ月である。

【0206】

安定な医薬組成物は、例えば、1mlあたり2μm以上の直径を有する1,000個以下の粒子を含み得る。例えば、医薬組成物は、1mlあたり2μm以上の直径を有する、900個以下、800個以下、700個以下、600個以下、500個以下、400個以下、300個以下、200個以下、または100個以下（例えば、1mlあたり2μm以上の直径を有する0～100個、100～200個、200～300個、300～400個、400～500個、500～600個、600～700個、700～800個、800～900個、または900～1,000個）の粒子を含み得る。いくつかの実施形態では、担体は水である。

10

【0207】

追加的または代替的に、安定な医薬組成物は、約85%以上の純度を有し得る。いくつかの実施形態では、純度は、例えばSE-HPLCによって評価される場合、約86%以上、87%以上、88%以上、89%以上、90%以上、91%以上、92%以上、93%以上、94%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上、例えば85%～90%、90%～95%、または95%～100%である。特定の実施形態では、医薬組成物は、SE-HPLCによって評価される場合、約90%以上、またはSE-HPLCによって評価される場合、約95%以上の純度を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、SE-HPLCによって評価される場合、約5℃で約36ヶ月以上約95%以上（例えば、SE-HPLCによって評価される場合、約5℃で約36ヶ月以上86%以上、87%以上、88%以上、89%以上、90%以上、91%以上、92%以上、93%以上、94%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上、例えば、SE-HPLCによって評価される場合、約5℃で約36ヶ月以上85%～90%、90%～95%、または95%～100%の純度を有する。特定の例では、医薬組成物は、SE-HPLCによって評価される場合、約5℃で約42ヶ月以上、例えば、約5℃で約42ヶ月間、約60ヶ月間、約72ヶ月間、約84ヶ月間、約96ヶ月間、またはそれ以上、約95%以上の純度を有する。

20

30

【0208】

いくつかの例では、本開示は、非還元キャピラリー電気泳動ドデシル硫酸ナトリウム（CE-SDS）アッセイによって評価される場合、約75%以上（例えば、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、約76%以上、約77%以上、約78%以上、約79%以上、約80%以上、約81%以上、約82%以上、約83%以上、約84%以上、85%以上、約86%以上、約87%以上、約88%以上、約89%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、例えば、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、75%～80%、80%～85%、85%～90%、90%～95%、または95%～100%）の純度を有する医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、医薬組成物は、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、約80%以上の純度を有する。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、約85%以上の純度を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、約5℃で約36ヶ月にわたって約85%以上（例えば、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、85%以上、約86%以上、約87%以上、約88%以上、約89%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、例えば、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、約5℃で約36ヶ月にわたって85%～

40

50

90%、90%～95%、または95%～100%)の純度を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、約5℃で約42ヶ月にわたって約85%以上(例えば、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、85%以上、約86%以上、約87%以上、約88%以上、約89%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、例えば、非還元CE-SDSアッセイによって評価される場合、約5℃で約42ヶ月にわたって85%～90%、90%～95%、または95%～100%)の純度を有する。

【0209】

III. 例示的な治療用タンパク質

本開示の医薬組成物中の治療用タンパク質には、二重特異性抗体、例えばT細胞依存性二重特異性抗体(TDB)またはT細胞係合二重特異性抗体(TCB)などの抗体が含まれる。抗体または二重特異性抗体は、CD3(例えば、抗CD3抗体または抗CD3二重特異性抗体)に結合することができる。TDBは、CD3に結合する結合ドメインを有する抗CD3アームと、標的抗原に結合する抗標的アームとを有することができる。そのようなTDBの抗標的アームは、例えば、抗CD20アーム、抗FcRH5アーム、または抗HER2アームであり得る。TCBは、少なくとも1つのCD3結合部分および少なくとも1つの標的抗原結合部分を有することができる。いくつかの実施形態では、TCBは、1つのCD3結合部分および2つの標的抗原結合部分を有する。TCBの標的抗原結合部分は、例えば、CD20であり得る。

【0210】

抗CD3二重特異性抗体

本開示の方法において有用な抗CD3二重特異性抗体には、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるPCT公開第2015/095392号に記載されている抗CD3二重特異性抗体(例えばTDB)のいずれかが含まれる。いくつかの実施形態では、TDBは抗CD3アームを有する。いくつかの実施形態では、抗CD3アームは、40G5cの1つまたは複数(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つすべて)の超可変領域(HVR)アミノ酸配列を有するCD3結合ドメインを含む。例えば、いくつかの実施形態では、CD3結合ドメインは、配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H1;配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-H2;配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-H3;配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L1;配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR-L2;および配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-L3を有する。

【0211】

いくつかの実施形態では、抗CD3抗体は、配列番号25～28の配列をそれぞれ含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、もしくは4つ)、および/または配列番号29～32の配列をそれぞれ含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、もしくは4つ)を含む。いくつかの実施形態では、CD3結合ドメインは、(a)配列番号15のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性(例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン; (b)配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性(例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変(VL)ドメイン; または(c)(a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメインを含む。特定の実施形態では、CD3結合ドメインのVHドメインは、配列番号15のアミノ酸配列を含み、CD3結合ドメインのVLドメインは、配列番号16のアミノ酸配列を含む。特定の例において、CD3結合ドメ

ンは、40G5cのアミノ酸配列、またはその誘導体もしくはクローン相対物を有することができる。40G5cの構造的および機能的特性は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるPCT公開番号WO2015/095392に記載されている。

【0212】

他の実施形態では、抗CD3アームは、38E4v1の1つまたは複数（例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つすべて）の超可変領域（HVR）アミノ酸配列を有するCD3結合ドメインを含む。例えば、いくつかの実施形態では、CD3結合ドメインは、配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-H1；配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-H2；配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H3；配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-L1；配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L3を有する。

10

【0213】

いくつかの実施形態では、抗CD3抗体は、配列番号81～84の配列をそれぞれ含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、もしくは4つ）、および／または配列番号85～88の配列をそれぞれ含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、もしくは4つ）を含む。いくつかの実施形態では、CD3結合ドメインは、（a）配列番号71のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン；（b）配列番号72のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（VL）ドメイン；または（c）（a）と同様のVHドメインおよび（b）と同様のVLドメインを含む。特定の実施形態では、CD3結合ドメインのVHドメインは、配列番号71のアミノ酸配列を含み、CD3結合ドメインのVLドメインは、配列番号72のアミノ酸配列を含む。特定の例において、CD3結合ドメインは、38E4v1のアミノ酸配列、またはその誘導体もしくはクローン相対物を有することができる。38E4v1の構造的および機能的特性は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるPCT公開番号WO2015/095392に記載されている。

20

30

【0214】

本開示の方法において有用な抗CD3二重特異性抗体には、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第9,914,776号に記載されている抗CD3 T細胞活性化二重特異性抗原結合分子（例えば、TCB、例えば、2+1TCB）のいずれかが含まれる。いくつかの実施形態において、抗CD3抗体は、以下の超可変領域（HVR）：配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H1；配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-H2；配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-H3；配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L1；配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-L2；配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-L3のうちの1つまたは複数（例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つすべて）を有するCD3結合ドメインを含む。例えば、いくつかの実施形態では、CD3結合ドメインは、配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H1；配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-H2；配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-H3；配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L1；配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-L3を有する。いくつかの実施形態では、CD3結合ドメインは、（a）配列番号51のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性（例えば、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、または100%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（V

40

50

H) ドメイン; (b) 配列番号 52 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 96 % の配列同一性、少なくとも 97 % の配列同一性、少なくとも 98 % の配列同一性、少なくとも 99 % の配列同一性、または 100 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (VL) ドメイン; または (c) (a) と同様の VH ドメインおよび (b) と同様の VL ドメインを含む。特定の実施形態では、CD3 結合ドメインの VH ドメインは、配列番号 51 のアミノ酸配列を含み、CD3 結合ドメインの VL ドメインは、配列番号 52 のアミノ酸配列を含む。

【0215】

特定の実施形態では、CD3 結合ドメインは、ヒト CD3 ε のアミノ酸 1 ~ 26 または 1 ~ 27 からなる CD3 (例えば、ヒト CD3 ε) の断片内のエピトープに結合する。

【0216】

上記の抗体 (例えば、TDB または TCB) のいずれかの CD3 結合ドメインは、特定の CD3 エピトープに結合し得る。例えば、CD3 結合ドメインは、約 3.5 オングストローム、約 3.25 オングストローム、約 3.0 オングストローム、約 2.75 オングストロームまたはそれ未満の距離でヒト CD3 ε のアミノ酸と接触することができる。特定の実施形態では、抗体は、約 3.5 オングストローム、約 3.25 オングストローム、約 3.0 オングストローム、約 2.75 オングストロームまたはそれ未満の距離で、ヒト CD3 ε の 1、2、3、4 または 5 つのアミノ酸からなるエピトープに結合する。一実施形態では、抗体は、約 3.5 オングストロームまたはそれ未満の距離でヒト CD3 ε のアミノ酸と接触する。特定の実施形態では、抗体は、約 3.5 オングストロームまたはそれ未満の距離で、ヒト CD3 ε の 1、2、3、4 または 5 つのアミノ酸からなるエピトープに結合する。例えば、特定の実施形態では、抗体は、Gln1、Asp2、Asn4、Glu6 および Met7 から選択されるヒト CD3 ε のアミノ酸からなるエピトープに結合する。特定の一実施形態では、CD3 結合ドメインは、具体的に Glu6 を含むエピトープに結合する。特定の他の実施形態では、抗体は、ヒト CD3 ε アミノ酸 Glu5 を含むエピトープに結合しない。特定の他の実施形態では、抗体は、ヒト CD3 ε アミノ酸 Gly3 および Glu5 を含むエピトープに結合しない。

【0217】

抗 CD3 エピトープは、エピトープのペプチド断片に結合する抗 CD3 抗体によって決定され得る。代替的に、抗 CD3 エピトープは、アラニンスキャニング変異誘発により決定され得る。特定の例では、変異 CD3 に対する抗 CD3 抗体の結合の約 20 %、約 30 %、約 50 %、約 80 % またはそれを超える低減は、アラニンスキャニング変異誘発アッセイで変異した CD3 のアミノ酸残基がその抗 CD3 抗体のエピトープ残基であることを示す。代替的に、抗 CD3 エピトープは、質量分析により決定され得る。いくつかの実施形態では、エピトープは、結晶学的手法によって決定される。

【0218】

いくつかの実施形態では、結晶解析により決定されるエピトープは、CD3 のアミノ酸 Q1-M7 を使用して決定される。

【0219】

いくつかの実施形態では、結晶解析により決定されるエピトープは、10 mg / ml で 0.15 M NaCl、25 mM トリス、pH 7.5 に溶解された抗 CD3 抗体 Fab を 2 倍のモル過剰 (1 mg) の CD3 ε ペプチドと混合し、シッティングドロップ蒸気拡散形式において、沈殿物の疎行列を最初にスクリーニングすることにより行われ得る。最適化された結晶は、70 % v / v メチルペンタジオールを含有するリザーバ溶液および pH 7.5 の 0.1 M HEPES 緩衝液の 1 : 1 混合物から成長し得る。リザーバは、凍結防止剤として使用することができる。また、液体窒素中に急激に浸漬することにより、結晶を極低温に移行させてもよい。結晶の回折データは、MAR300 CCD 検出器 (Argonne National Laboratory; Lemont, IL) を使用して、Advanced Photon Source beam line 22 ID で収集することができる。記録された回折は、プログラム HKL2000 (Z. Ot

10

20

30

40

50

windowski and W. Minor, 「Processing of X-ray Diffraction Data Collected in Oscillation Mode」、Methods in Enzymology, Volume 276: Macromolecular Crystallography, part A, p. 307-326, 1997, C. W. Carter, Jr. & R. M. Sweet, Eds., Academic Press (New York)) を使用して統合およびスケーリングすることができる。

【0220】

構造は、プログラム Phaser (McCoy, A., et al. Phaser crystallographic software. J Appl Crystallogr. 2007 Aug 1; 40 (Pt 4): 658-674) を使用する分子置換 (MR) 法によって位相調整され得る。例えば、MR 探索モデルは、HGFA/Fab 複合体の結晶構造に由来する Fab サブユニットである (Protein Data Bank (PDB; Berman H. M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T. N., Weissig H., Shindyalov I. N., Bourne P. E. (2000) The Protein Data Bank. Nucleic Acids Res. 28, 235-242) コード: 2ROL (Wu Y., Eigenbrot C., Liang W.-C., Stawicki S., Shia S., Fan B., Ganesan R., Lipari M. T., Kirchhofer D. (2007) Structural insight into distinct mechanisms of protease inhibition by antibodies. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 104, 19784-19789)。CD3ε ペプチドは、Fo-Fc マップに基づいた構造に組み込まれる。その後、収束を達成するために、最尤ターゲット関数、異方性個別 B 因子精密化法、および TLS (Translation-Libration-Screw-回転) 精密化法を使用して、プログラム REFMAC5 (Murshudov GN, Vagin AA, Dodson EJ (1997) Acta Crystallogr D 53: 240-255) および PHENIX (D. Liebschner, P. V. Afonine, M. L. Baker, G. Bunkoczi, V. B. Chen, T. I. Croll, B. Hintze, L.-W. Hung, S. Jain, A. J. McCoy, N. W. Moriarty, R. D. Oeffner, B. K. Poon, M. G. Prisant, R. J. Read, J. S. Richardson, D. C. Richardson, M. D. Sammito, O. V. Sobolev, D. H. Stockwell, T. C. Terwilliger, A. G. Urzhumtsev, L. L. Videau, C. J. Williams, and P. D. Adams. Macromolecular structure determination using X-rays, neutrons and electrons: recent developments in Phenix. Acta Cryst. (2019). D75, 861-877) を用いて構造を精密化してもよい。

【0221】

特定の他の実施形態では、医薬組成物は、上記の抗 CD3 抗体と同じエピトープに結合するパラトープを含む抗体を含む。

【0222】

抗 CD20 / 抗 CD3 二重特異性抗体

治療用タンパク質が抗 CD20 / 抗 CD3 二重特異性抗体である本開示の実施形態では、抗 CD20 / 抗 CD3 二重特異性抗体は、本明細書に記載されるように、単独でまたは組み合わせて特徴のいずれかを組み込むことができる。

【0223】

モスネツズマブ

いくつかの実施形態では、抗CD20／抗CD3二重特異性抗体（例えば、抗CD20／抗CD3 TDB；例えば、モスnetzマブ）は、抗CD20アームおよび抗CD3アームを含む。いくつかの実施形態では、抗CD20／抗CD3二重特異性抗体は、（１）（a）GYTFTSYNMH（配列番号１）のアミノ酸配列を含むHVR-H1；（b）AIYPGNGDTSYNQKFKG（配列番号２）のアミノ酸配列を含むHVR-H2；（c）VVYYSNSYWFYFDV（配列番号３）のアミノ酸配列を含むHVR-H3；（d）RASSSVSVMH（配列番号４）のアミノ酸配列を含むHVR-L1；（e）APSNLAS（配列番号５）のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および（f）QQWSFNPT（配列番号６）のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つまたは６つのHVRを含む第１の結合ドメインを有する抗CD20アーム；および（２）（a）NYYIH（配列番号９）のアミノ酸配列を含むHVR-H1；（b）WIYPGDGNTKYNEKFKG（配列番号１０）のアミノ酸配列を含むHVR-H2；（c）DSYSNYFYFDY（配列番号１１）のアミノ酸配列を含むHVR-H3；（d）KSSQSLLNSRTRKNYLA（配列番号１２）のアミノ酸配列を含むHVR-L1（e）WASTRES（配列番号１３）のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および（f）TQSFILRT（配列番号１４）のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つまたは６つのHVRを含む第２の結合ドメインを有する抗CD3アームを含む。いくつかの例では、モスnetzマブは、（１）それぞれ配列番号１７～２０の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3およびFR-H4のうちの少なくとも１つ（例えば、１、２、３、または４つ）、ならびに／またはそれぞれ配列番号２１～２４の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3およびFR-L4のうちの少なくとも１つ（例えば、１、２、３、または４つ）を含む抗CD20アームと、（２）それぞれ配列番号２５～２８の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3およびFR-H4のうちの少なくとも１つ（例えば、１、２、３、または４つ）、ならびに／またはそれぞれ配列番号２９～３２の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3およびFR-L4のうちの少なくとも１つ（例えば、１、２、３、または４つ）を含む抗CD3アームとを含む。いくつかの例では、モスnetzマブは、（１）（a）配列番号７、またはその配列と少なくとも９０％の配列同一性（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；（b）配列番号８、またはその配列と少なくとも９０％の配列同一性（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；または（c）（a）と同様のVHドメインおよび（b）と同様のVLドメインを含む第１の結合ドメインを含む抗CD20アームと、（２）（a）配列番号１５、またはその配列と少なくとも９０％の配列同一性（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；（b）配列番号１６、またはその配列と少なくとも９０％の配列同一性（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；または（c）（a）と同様のVHドメインおよび（b）と同様のVLドメインを含む第２の結合ドメインを含む抗CD3アームとを含む。いくつかの例では、モスnetzマブは、（１）配列番号７のアミノ酸配列を含むVHドメイン、および配列番号８のアミノ酸配列を含むVLドメインを含む第１の結合ドメインを含む抗CD20アームと、（２）配列番号１５のアミノ酸配列を含むVHドメイン、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むVLドメインを含む第２の結合ドメインを含む抗CD3アームとを含む。

【０２２４】

いくつかの例では、モスnetzマブは、国際医薬品一般名（INN）リスト１１７（WHO Drug Information, Vol. 31, No. 2, 2017, p. 3

10

20

30

40

50

03)、またはC A S登録番号1905409-39-3を有し、(1)それぞれ配列番号33および34の重鎖配列および軽鎖配列を含む抗C D 20アームと、(2)それぞれ配列番号35および36の重鎖および軽鎖配列を含む抗C D 3アームとを有する。

【0225】

いくつかの例では、モスネツズマブは、(1)(a)配列番号33、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖(b)配列番号34、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖;(c)(a)のような重鎖および(b)のような軽鎖を含む第1の結合ドメインを含む抗C D 20アームと、(2)(a)配列番号35、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖;(b)配列番号36、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖;または(c)(a)のような重鎖および(b)のような軽鎖を含む第2の結合ドメインを含む抗C D 3アームとを含む。いくつかの例では、モスネツズマブは、(1)配列番号33のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号34のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む第1の結合ドメインを含む抗C D 20アームと、(2)配列番号35のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号36のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む第2の結合ドメインを含む抗C D 3アームとを含む。

【0226】

モスネツズマブのアミノ酸配列を以下の表1に要約する。

【表1】

表1. モスネツズマブの配列ID

CD3アーム		CD20アーム	
配列番号	説明	配列番号	説明
9	CD3 HVR-H1	1	CD20 HVR-H1
10	CD3 HVR-H2	2	CD20 HVR-H2
11	CD3 HVR-H3	3	CD20 HVR-H3
12	CD3 HVR-L1	4	CD20 HVR-L1
13	CD3 HVR-L2	5	CD20 HVR-L2
14	CD3 HVR-L3	6	CD20 HVR-L3
15	CD3 VH	7	CD20 VH
16	CD3 VL	8	CD20 VL
35	CD3重鎖	33	CD20重鎖
36	CD3軽鎖	34	CD20軽鎖

【0227】

モスネツズマブは、例えば、米国特許第4,816,567号に記載されているように、組換え方法および組成物を使用して産生され得る。

【0228】

グロフィタマブ

いくつかの他の実施形態では、抗C D 20/抗C D 3二重特異性抗体(例えば、抗C D 20/抗C D 3 T C B、例えば、グロフィタマブ)は、Y S W I N(配列番号37)のアミノ酸配列を含むH V R-H1;R I F P G D G D T D Y N G K F K G(配列番号38)のアミノ酸配列を含むH V R-H2;およびN V F D G Y W L V Y(配列番号39)のアミノ酸配列を含むH V R-H3を含む重鎖可変領域;ならびにR S S K S L L H S N G I T Y L Y(配列番号40)のアミノ酸配列を含むH V R-L1;Q M S N L V Sのアミノ酸配列を含むH V R-L2(配列番号41);およびA Q N L E L P Y Tのアミノ酸配列を含むH V R-L3(配列番号42)を含む軽鎖可変領域を含む、C D 20に特異的に

結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインと、T Y A M N（配列番号45）のアミノ酸配列を含むH V R-H1；R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K G（配列番号46）のアミノ酸配列を含むH V R-H2；およびH G N F G N S Y V S W F A Y（配列番号47）のアミノ酸配列を含むH V R-H3を含む重鎖可変領域；ならびにG S S T G A V T T S N Y A N（配列番号48）のアミノ酸配列を含むH V R-L1；G T N K R A P（配列番号49）のアミノ酸配列を含むH V R-L2；およびA L W Y S N L W V（配列番号50）のアミノ酸配列を含むH V R-L3を含む軽鎖可変領域を含む、C D 3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインとを含む。

【0229】

一実施形態では、抗C D 20／抗C D 3二重特異性抗体（例えば、抗C D 20／抗C D 3 T C B、例えば、グロフィタマブ）は、配列番号43に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列を含むV Hドメインおよび配列番号44に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列を含むV Lドメインを含むC D 20に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインと、配列番号51に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列を含むV Hドメインおよび配列番号52に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列を含むV Lドメインを含むC D 3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインと、を含む。

【0230】

一実施形態では、抗C D 20／抗C D 3二重特異性抗体（例えば、抗C D 20／抗C D 3 T C B、例えば、グロフィタマブ）のC D 3に特異的に結合する抗原結合ドメインは、抗体断片、特にF a b分子またはs c F v分子、より具体的にはF a b分子である。特定の実施形態では、抗C D 20／抗C D 3二重特異性抗体（例えば、抗C D 20／抗C D 3 T C B、例えば、グロフィタマブ）のC D 3に特異的に結合する抗原結合ドメインは、F a b重鎖および軽鎖の可変ドメインまたは定常ドメインが交換される（すなわち、互いに置き換えられる）クロスオーバーF a b分子である。

【0231】

一実施形態では、抗C D 20／抗C D 3二重特異性抗体（例えば、抗C D 20／抗C D 3 T C B、例えば、グロフィタマブ）のC D 20に特異的に結合する抗原結合ドメインは、抗体断片、特にF a b分子またはs c F v分子、より具体的にはF a b分子である。特定の実施形態では、抗C D 20／抗C D 3二重特異性抗体（例えば、抗C D 20／抗C D 3 T C B、例えば、グロフィタマブ）のC D 20に特異的に結合する抗原結合ドメインは、従来のF a b分子である。

【0232】

一実施形態では、抗C D 20／抗C D 3二重特異性抗体（例えば、抗C D 20／抗C D 3 T C B、例えば、グロフィタマブ）は、C D 20に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインと、C D 3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインとを含む。一実施形態では、抗C D 20／抗C D 3二重特異性抗体（例えば、抗C D 20／抗C D 3 T C B、例えば、グロフィタマブ）は、C D 3に特異的に結合する第1の抗原結合ドメインと、C D 20に特異的に結合する第2および第3の抗原結合ドメインとを含む。一実施形態では、第1の抗原結合ドメインはクロスオーバーF a b分子であり、第2の抗原結合ドメインおよび第3の抗原結合ドメインはそれぞれ、従来のF a b分子である。一実施形態では、抗C D 20／抗C D 3二重特異性抗体（例えば、抗C D 20／抗C D 3 T C B、例えば、グロフィタマブ）は、F cドメインをさらに含む。抗C D 20／抗C D 3二重特異性抗体は、本明細書に記載されるように、F c領域および／または抗原結

合ドメインの改変を含み得る。一実施形態では、抗CD20／抗CD3二重特異性抗体（例えば、抗CD20／抗CD3 TCB、例えば、グロフィタマブ）は、Fc受容体への結合および／またはエフェクター機能を低減させる1つまたは複数のアミノ酸置換を含むIgG1 Fcドメインを含む。一実施形態では、抗CD20／抗CD3二重特異性抗体（例えば、抗CD20／抗CD3 TCB、例えば、グロフィタマブ）は、アミノ酸置換L234A、L235A、およびP329G（EU番号付け）を含むIgG1 Fcドメインを含む。

【0233】

一実施形態では、抗CD20／抗CD3二重特異性抗体（例えば、抗CD20／抗CD3 TCB、例えば、グロフィタマブ）は、Fab重鎖のC末端においてFcドメインの第1のサブユニットのN末端に融合されたCD3に特異的に結合する抗原結合ドメイン；Fab重鎖のC末端においてCD3に特異的に結合する抗原結合ドメインのFab重鎖のN末端に融合されたCD20に特異的に結合する第1の抗原結合ドメイン；およびFab重鎖のC末端においてFcドメインの第2のサブユニットのN末端に融合されたCD20に特異的に結合する第2の抗原結合ドメインを含む。

【0234】

特定の実施形態では、抗CD20／抗CD3二重特異性抗体（例えば、抗CD20／抗CD3 TCB、例えば、グロフィタマブ）は、（a）CD3、特にCD3イプシロンに特異的に結合する第1のFab分子であって、Fab軽鎖とFab重鎖の可変ドメインVLとVHが互いによって交換されている第1のFab分子と；（b）CD20に特異的に結合する第2の分子および第3のFab分子であって、第2の分子および第3のFab分子の定常ドメインCLでは、124位のアミノ酸がリジン（K）により置換されており（Kabataによる番号付け）、123位のアミノ酸がリジン（K）またはアルギニン（R）により、特にアルギニン（R）により置換されており（Kabataによる番号付け）、第2のFab分子および第3のFab分子の定常ドメインCH1では、147位のアミノ酸がグルタミン酸（E）により置換されており（EU番号付け）、213位のアミノ酸がグルタミン酸（E）により置換されている（EU番号付け）、第2の分子および第3のFab分子と；（c）安定な会合が可能な第1のサブユニットと第2のサブユニットから構成されるFcドメインとを含む。

【0235】

一実施形態では、抗CD20／抗CD3二重特異性抗体（例えば、抗CD20／抗CD3 TCB、例えば、グロフィタマブ）は、CD20に特異的に結合する2つの抗原結合ドメインと、CD3に特異的に結合する1つの抗原結合ドメインとを含む。

【0236】

一実施形態では、抗CD20／抗CD3二重特異性抗体（例えば、抗CD20／抗CD3 TCB、例えば、グロフィタマブ）は、CD20については二価であり、CD3については一価である。

【0237】

一実施形態では、第1のFab分子（すなわち、CD3に結合する）は、Fab重鎖のC末端でFcドメインのサブユニットのうちの1つのN末端に融合しており、第2のFab分子（すなわち、CD20に結合する）は、Fab重鎖のC末端で第1のFab分子の重鎖のN末端に融合しており、第3のFab分子（すなわち、CD20に結合する）は、Fab重鎖のC末端でFcドメインのもう一方のサブユニットのN末端に融合している。一実施形態では、第1のFab分子は、配列番号51の配列と少なくとも95%、96%、97%、98%または99%同一であるVHドメインと、配列番号52の配列と少なくとも95%、96%、97%、98%または99%同一であるVLドメインとを含む。なおさらなる実施形態では、第1のFab分子は、配列番号51のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域配列と、配列番号52のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。

【0238】

一実施形態では、第2のFab分子および第3のFab分子はそれぞれ、配列番号43

の配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である重鎖可変領域と、配列番号４４の配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である軽鎖可変領域とを含む。

【０２３９】

一実施形態では、第２のＦａｂ分子および第３のＦａｂ分子はそれぞれ、配列番号４３の重鎖可変領域配列と、配列番号４４の軽鎖可変領域配列とを含む。

【０２４０】

特定の実施形態では、抗ＣＤ２０／抗ＣＤ３二重特異性抗体（例えば、抗ＣＤ２０／抗ＣＤ３ ＴＣＢ；例えば、グロフィタマブ）は、配列番号５３の配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるポリペプチドと、配列番号５４の配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるポリペプチドと、配列番号５５の配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるポリペプチドと、配列番号５６の配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるポリペプチドとを含む。さらなる特定の実施形態では、二重特異性抗体は、配列番号５３のポリペプチド配列と、配列番号５４のポリペプチド配列と、配列番号５５のポリペプチド配列と、配列番号５６のポリペプチド配列とを含む。さらに特定の実施形態では、二重特異性抗体は、配列番号５３のアミノ酸配列を含む１つのポリペプチド鎖と、配列番号５４のアミノ酸配列を含む１つのポリペプチド鎖と、配列番号５５のアミノ酸配列を含む１つのポリペプチド鎖と、それぞれ配列番号５６のアミノ酸配列を含む２つのポリペプチド鎖とを含む。

【０２４１】

特定の抗ＣＤ２０／抗ＣＤ３二重特異性抗体は、ＰＣＴ公報国際公開第２０１６／０２０３０９号ならびに欧州特許出願番号ＥＰ１５１８８０９３およびＥＰ１６１６９１６０（それぞれ、参照によりその全体が本明細書に援用される）に記載されている。

【０２４２】

グロフィタマブの配列を表２にまとめる。

【表２】

表２．グロフィタマブの配列ＩＤ

グロフィタマブの配列ＩＤ			
ＣＤ３重鎖		ＣＤ３軽鎖	
配列番号	説明	配列番号	説明
４５	HVR-H1 (K a b a t)	４８	HVR-L1 (K a b a t)
４６	HVR-H2 (K a b a t)	４９	HVR-L2 (K a b a t)
４７	HVR-H3 (K a b a t)	５０	HVR-L3 (K a b a t)
５１	VH	５２	VL
ＣＤ２０重鎖		ＣＤ２０軽鎖	
３７	HVR-H1 (K a b a t)	４０	HVR-L1 (K a b a t)
３８	HVR-H2 (K a b a t)	４１	HVR-L2 (K a b a t)
３９	HVR-H3 (K a b a t)	４２	HVR-L3 (K a b a t)
４３	VH	４４	VH
完全長抗体			
５３	HCノブ	５４	HCホール
５６	LC-CD3	５５	LC-CD20

【０２４３】

一実施形態では、本開示の医薬組成物の抗ＣＤ２０／抗ＣＤ３二重特異性抗体は、グロフィタマブである。

【０２４４】

抗ＦｃＲＨ５／抗ＣＤ３二重特異性抗体

治療用タンパク質が抗ＦｃＲＨ５／抗ＣＤ３二重特異性抗体である本開示の実施形態では、抗ＦｃＲＨ５／抗ＣＤ３二重特異性抗体は、本明細書に記載されるように、単独でまたは組み合わせて特徴のいずれかを組み込むことができる。

【0245】

セボスタマブ

いくつかの実施形態では、抗FcRH5／抗CD3二重特異性抗体（例えば、抗FcRH5／抗CD3 TDB；例えば、セボスタマブ）は、抗FcRH5アームおよび抗CD3アームを含む。いくつかの実施形態では、抗FcRH5／抗CD3二重特異性抗体は、

(1) (a) RFGVH（配列番号57）のアミノ酸配列を含むHVR-H1；(b) VIWRGGSTDYNAAFVS（配列番号58）のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(c) HYYGSSDYALDN（配列番号59）のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(d) KASQDVRNLVV（配列番号60）のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(e) SGSYRYS（配列番号61）のアミノ酸配列を含むHVR-L2；(f) QQHYSPPYT（配列番号62）のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つのHVRを含む第1の結合ドメインを有する抗FcRH5アーム；および(2) (a) SYYIH（配列番号65）のアミノ酸配列を含むHVR-H1；(b) WIYPENDNTKYNEKF KD（配列番号66）のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(c) DGYSRYYFDY（配列番号67）のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(d) KSSQSLLNSRTRKNYLA（配列番号68）のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(e) WTSTRKS（配列番号69）のアミノ酸配列を含むHVR-L2；(f) KQSFI LRT（配列番号70）のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのHVRを含む第2の結合ドメインを有する抗CD3アームを含む。いくつかの例では、セボスタマブは、(1) それぞれ配列番号73～76の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3およびFR-H4のうちの少なくとも1つ（例えば、1、2、3、または4つ）、ならびに／またはそれぞれ配列番号77～80の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3およびFR-L4のうちの少なくとも1つ（例えば、1、2、3、または4つ）を含む抗FcRH5アームと、(2) それぞれ配列番号81～84の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3およびFR-H4のうちの少なくとも1つ（例えば、1、2、3、または4つ）、ならびに／またはそれぞれ配列番号85～88の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3およびFR-L4のうちの少なくとも1つ（例えば、1、2、3、または4つ）を含む抗CD3アームとを含む。いくつかの例では、セボスタマブは、(1) (a) 配列番号63、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；(b) 配列番号64、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；または(c) (a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメインを含む第1の結合ドメインを含む抗FcRH5アームと、(2) (a) 配列番号71、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；(b) 配列番号72、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；または(c) (a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメインを含む第2の結合ドメインを含む抗CD3アームとを含む。いくつかの例では、セボスタマブは、(1) 配列番号63のアミノ酸配列を含むVHドメイン、および配列番号64のアミノ酸配列を含むVLドメインを含む第1の結合ドメインを含む抗FcRH5アームと、(2) 配列番号71のアミノ酸配列を含むVHドメイン、および配列番号72のアミノ酸配列を含むVLドメインを含む第2の結合ドメインを含む抗CD3アームとを含む。

【0246】

いくつかの例では、セボスタマブは、WHO Drug Information (International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances), Recommended INN: List 84, Vol. 34, No. 3, published 2020 (701頁参照)に記載されており、CAS登録番号1905409-39-3を有し、(1)それぞれ配列番号89および90の重鎖配列および軽鎖配列を含む抗FcRH5アーム；ならびに(2)それぞれ配列番号91および92の重鎖配列および軽鎖配列を含む抗CD3アームを有する。

【0247】

いくつかの例では、セボスタマブは、(1)(a)配列番号89、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖(b)配列番号90、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖；(c)(a)のような重鎖および(b)のような軽鎖を含む第1の結合ドメインを含む抗FcRH5アームと、(2)(a)配列番号91、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖；(b)配列番号92、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖；または(c)(a)のような重鎖および(b)のような軽鎖を含む第2の結合ドメインを含む抗CD3アームとを含む。いくつかの例では、セボスタマブは、(1)配列番号89のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号90のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む第1の結合ドメインを含む抗FcRH5アームと、(2)配列番号91のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号92のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む第2の結合ドメインを含む抗CD3アームとを含む。

【0248】

セボスタマブのアミノ酸配列を以下の表3に要約する。

【表3】

表3. セボスタマブの配列ID

CD3アーム		FcRH5アーム	
配列番号	説明	配列番号	説明
65	CD3 HVR-H1	57	FcRH5 HVR-H1
66	CD3 HVR-H2	58	FcRH5 HVR-H2
67	CD3 HVR-H3	59	FcRH5 HVR-H3
68	CD3 HVR-L1	60	FcRH5 HVR-L1
69	CD3 HVR-L2	61	FcRH5 HVR-L2
70	CD3 HVR-L3	62	FcRH5 HVR-L3
71	CD3 VH	63	FcRH5 VH
72	CD3 VL	64	FcRH5 VL
91	CD3重鎖	89	FcRH5重鎖
92	CD3軽鎖	90	FcRH5軽鎖

【0249】

セボスタマブは、例えば、米国特許第4,816,567号に記載されているように、組換え方法および組成物を使用して産生され得る。

【0250】

抗HER2／抗CD3二重特異性抗体

治療用タンパク質が抗HER2／抗CD3二重特異性抗体である本開示の実施形態では、抗HER2／抗CD3二重特異性抗体は、本明細書に記載されるように、単独でまたは組み合わせて特徴のいずれかを組み込むことができる。

【0251】

ルニモタマブ

いくつかの実施形態では、抗HER2／抗CD3二重特異性抗体（例えば、抗HER2／抗CD3 TDB；例えば、ルニモタマブ）は、抗HER2アームおよび抗CD3アームを含む。いくつかの実施形態では、抗HER2／抗CD3二重特異性抗体は、（１）（a）DTYIH（配列番号93）のアミノ酸配列を含むHVR-H1；（b）RIYPTNGYTRYADSVKG（配列番号94）のアミノ酸配列を含むHVR-H2；（c）WGGDGFYAMDY（配列番号95）のアミノ酸配列を含むHVR-H3；（d）RASQDVNTAVA（配列番号96）のアミノ酸配列を含むHVR-L1；（e）SASSFLYS（配列番号97）のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および（f）QQHYTTPPT（配列番号98）のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つのHVRを含む第1の結合ドメインを有する抗HER2アーム；および（２）（a）NYYIH（配列番号109）のアミノ酸配列を含むHVR-H1；（b）WIYPGDGNTKYNEKFKG（配列番号110）のアミノ酸配列を含むHVR-H2；（c）DSYSNYFYFDY（配列番号111）のアミノ酸配列を含むHVR-H3；（d）KSSQSLLNSRTRKNYLA（配列番号112）のアミノ酸配列を含むHVR-L1（e）WASTRES（配列番号113）のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および（f）TQSFILRT（配列番号114）のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つのHVRを含む第2の結合ドメインを有する抗CD3アームを含む。いくつかの例では、ルニモタマブは、（１）それぞれ配列番号101～104の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3およびFR-H4のうちの少なくとも1つ（例えば、1、2、3、または4つ）、ならびに／またはそれぞれ配列番号105～108の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3およびFR-L4のうちの少なくとも1つ（例えば、1、2、3、または4つ）を含む抗HER2アームと、（２）それぞれ配列番号117～120の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3およびFR-H4のうちの少なくとも1つ（例えば、1、2、3、または4つ）、ならびに／またはそれぞれ配列番号121～124の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3およびFR-L4のうちの少なくとも1つ（例えば、1、2、3、または4つ）を含む抗CD3アームとを含む。いくつかの例では、ルニモタマブは、（１）（a）配列番号99、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；（b）配列番号100、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；または（c）（a）と同様のVHドメインおよび（b）と同様のVLドメインを含む第1の結合ドメインを含む抗HER2アームと、（２）（a）配列番号115、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；（b）配列番号116、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；または（c）（a）と同様のVHドメインおよび（b）と同様のVLドメインを含む第2の結合ドメインを含む抗CD3アームとを含む。いくつかの例では、ルニモタマブは、（１）配列番号99のアミノ酸配列を含むVHドメイン、および配列番号100のアミノ酸配列を含むVLドメインを含む第1の結合ドメインを含む抗HER2アームと、（２）配列番号115のアミノ酸配列を含むVHドメイン、および配列番号116のアミノ酸配列を含むVLドメインを含む第2の結合ドメインを含む抗CD3アームとを含む。

【0252】

10

20

30

40

50

いくつかの例では、ルニモタマブは、国際医薬品一般名（INN）リスト124（WHO Drug Information, Vol. 34, No. 4, 2020, p. 1031）、またはCAS登録番号2361325-98-4を有し、（1）それぞれ配列番号125および126の重鎖配列および軽鎖配列を含む抗HER2アームと、（2）それぞれ配列番号128および127の重鎖および軽鎖配列を含む抗CD3アームとを有する。

【0253】

いくつかの例では、ルニモタマブは、（1）（a）配列番号125、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖（b）配列番号126、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖；（c）（a）のような重鎖および（b）のような軽鎖を含む第1の結合ドメインを含む抗HER2アームと、（2）（a）配列番号127、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖；（b）配列番号128、またはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖；または（c）（a）のような重鎖および（b）のような軽鎖を含む第2の結合ドメインを含む抗CD3アームとを含む。いくつかの例では、ルニモタマブは、（1）配列番号125のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号126のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む第1の結合ドメインを含む抗HER2アームと、（2）配列番号127のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号128のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む第2の結合ドメインを含む抗CD3アームとを含む。

【0254】

ルニモタマブのアミノ酸配列を以下の表4に要約する。

【表4】

表4. ルニモタマブの配列ID

CD3アーム		HER2アーム	
配列番号	説明	配列番号	説明
109	CD3 HVR-H1	93	HER2 HVR-H1
110	CD3 HVR-H2	94	HER2 HVR-H2
111	CD3 HVR-H3	95	HER2 HVR-H3
112	CD3 HVR-L1	96	HER2 HVR-L1
113	CD3 HVR-L2	97	HER2 HVR-L2
114	CD3 HVR-L3	98	HER2 HVR-L3
115	CD3 VH	99	HER2 VH
116	CD3 VL	100	HER2 VL
127	CD3重鎖	125	HER2重鎖
128	CD3軽鎖	126	HER2軽鎖

【0255】

ルニモタマブは、例えば、米国特許第4,816,567号に記載されているように、組換え方法および組成物を使用して産生され得る。

【0256】

IV. 抗体の特性、改変および特性評価方法

本明細書で提供される医薬組成物は、上記の抗体のいずれかをさらに含んでもよく、抗体は、上記で提供された実施形態のいずれかのようなVHおよび上記で提供された実施形態のいずれかのようなVLを含み、可変ドメイン配列の一方または両方は、翻訳後修飾を含む。追加的または代替的に、上記の実施形態のいずれかによる抗体（例えば二重特異性抗体、例えばTDBまたはTCB）は、以下に記載されるように、特徴のいずれかを単独

でまたは組み合わせて組み込んでもよい。

【0257】

1. 抗体親和性

特定の実施形態では、本明細書中に提供した医薬組成物および方法の抗体は、例えば、抗CD3アームまたは抗標的アーム（例えば、抗CD20アーム、抗FcRH5アーム、または抗HER2アーム）に対して、 $1\mu\text{M}$ 以下、 100nM 以下、 10nM 以下、 1nM 以下、 0.1nM 以下、 0.01nM 以下または 0.001nM 以下（例えば、 10^{-8}M 以下、例えば $10^{-8}\text{M}\sim 10^{-13}\text{M}$ 、例えば $10^{-9}\text{M}\sim 10^{-13}\text{M}$ ）の解離定数（ K_D ）を有する。

【0258】

一実施形態では、 K_D は、放射性標識抗原結合アッセイ（RIA）によって測定される。一実施形態では、RIAは、目的の抗体のFabバージョンおよびその抗原を用いて実施される。例えば、抗原に対するFabの溶液結合親和性は、標識されていない抗原の滴定系列の存在下で、最小濃度の（ ^{125}I ）標識された抗原でFabを平衡化し、次いで、抗Fab抗体でコーティングされたプレートで結合した抗原を捕捉することによって測定される（例えば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293: 865-881 (1999)を参照されたい）。アッセイのための条件を確立するために、MICRO TITER（登録商標）マルチウェルプレート（Thermo Scientific）を、 50mM の炭酸ナトリウム（ $\text{pH}9.6$ ）中 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ の捕捉用抗Fab抗体（Cappel Labs）で一晩コーティングし、続いて、室温（およそ 23°C ）で2から5時間、PBS中2%（w/v）のウシ血清アルブミンによってブロッキングする。非吸着性のプレート（Nunc 番号#269620）中で、 100pM または 26pM [^{125}I] - 抗原を、目的とするFabの段階希釈液と混合する（例えば、Prestet et al., Cancer Res. 57: 4593-4599 (1997)における抗VEGF抗体、Fab-12の評価と一致する）。その後、目的のFabを一晩インキュベートするが、インキュベーションをより長い期間（例えば、約65時間）続けて、平衡に達することを確実にすることができる。その後、室温でのインキュベーション（例えば、1時間）のために混合物を捕捉プレートに移す。次いで、溶液を除去し、プレートを、PBS中0.1%のポリソルベート20（TWEEN（登録商標）20）で8回洗浄する。プレートが乾燥したら、 $150\mu\text{L}/\text{ウェル}$ のシンチラント（scintillant）（MICROSCINT-20（商標）、Packard）を付加し、プレートをTOPCOUNT（商標）ガンマ計数器（Packard）上で10分間、計数する。最大結合の20%以下をもたらす各Fabの濃度を、競合結合アッセイにおける使用のために選択する。

【0259】

別の実施形態によれば、 K_D は、BIA CORE（登録商標）表面プラズモン共鳴アッセイを使用して測定される。例えば、BIA CORE（登録商標）-2000またはBIA CORE（登録商標）-3000（BIA CORE（登録商標），Inc.，Piscataway, NJ）を使用するアッセイは、固定化抗原CM5チップを約10応答単位（RU）で用いて 25°C で行われる。一実施形態では、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサーチップ（CM5，BIA CORE，Inc.）を、供給業者の指示に従ってN-エチル-N'-（3-ジメチルアミノプロピル）-カルボジイミド塩酸塩（EDC）およびN-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）を用いて活性化する。抗原を 10mM 酢酸ナトリウム（ $\text{pH}4.8$ ）で $5\mu\text{g}/\text{mL}$ （約 $0.2\mu\text{M}$ ）に希釈した後、 $5\mu\text{L}/\text{分}$ の流速で注射して、およそ10応答単位（RU）のカップリングされたタンパク質を得る。抗原の注射後、 1M のエタノールアミンを注射して、未反応の基をブロックする。キネティクス測定のために、Fab（ $0.78\text{nM}\sim 500\text{nM}$ ）の2倍段階希釈物（0.05%のポリソルベート20（TWEEN（登録商標）20）界面活性剤（PBST）を含むPBS中）を、 25°C で、およそ $25\mu\text{L}/\text{分}$ の流速で注射する。会合速度（ k_{on} ）および解離速度（ k_{off} ）を、単純な1対1ラングミュア結合モデル（BIA COR

10

20

30

40

50

E (登録商標) Evaluation Software バージョン 3.2) を使用して、会合センサーグラムおよび解離センサーグラムを同時に適合することによって計算する。平衡解離定数 (K_D) は、 k_{off}/k_{on} 比として算出される。例えば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293: 865-881 (1999) を参照されたい。上記表面プラズモン共鳴アッセイによる on 速度が $10^6 M^{-1} s^{-1}$ を超える場合、on 速度は、ストップフローを備えた分光光度計 (Aviv Instruments)、または攪拌キュベットを備えた 8000 シリーズ SLM-AMINCO (商標) 分光光度計 (Thermo Spectronic) 等の分光計で測定される場合に、増加する抗原濃度の存在下で、25°C で、PBS 中 20 nM の抗抗原抗体 (Fab 型) (pH 7.2) の蛍光発光強度 (励起 = 295 nm、発光 = 340 nm、16 nm 帯域通過) の増加または減少を測定する蛍光消光技法を使用して決定され得る。

10

【0260】

2. 抗体断片

特定の実施形態では、治療用タンパク質は、抗体断片、例えば、CD3 および CD20 に結合する抗体断片である。抗体断片には、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv、および scFv 断片、ならびに以下に記載される他の断片が含まれる。特定の抗体断片の総説については、Hudson et al. Nat. Med. 9: 129-134 (2003) を参照されたい。scFv 断片の総説については、例えば Pluckthun の The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994) を参照。また、国際公開第 93/16185 号、ならびに米国特許第 5571894 号および第 5587458 号も参照のこと。サルベージ受容体結合エピトープ残基を構成し、かつインビボ半減期を増加させた Fab および F(ab')₂ 断片の議論については、米国特許第 5,869,046 号を参照されたい。

20

【0261】

ダイアボディは、二価または二重特異性であり得る 2 つの抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、欧州特許第 404,097 号、国際公開第 1993/01161 号、Hudson et al. Nat. Med. 9: 129-134 (2003)；および Hollinger et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993) を参照されたい。トリアボディおよびテトラボディは、Hudson et al. Nat. Med. 9: 129-134 (2003) にも記載されている。

30

【0262】

単ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全部もしくは一部または軽鎖可変ドメインの全部もしくは一部を含む抗体断片である。特定の実施形態では、単ドメイン抗体は、ヒト単ドメイン抗体 (Domantis, Inc., Waltham, MA、例えば、米国特許第 6,248,516 号を参照) である。

【0263】

抗体断片は、本明細書に記載されているように、インタクトな抗体のタンパク質分解消滅、および組換え宿主細胞 (例えば、大腸菌またはファージ) による生産を含むがこれらに限定されない様々な技術によって作製することができる。

40

【0264】

3. キメラ抗体およびヒト化抗体

特定の実施形態では、治療用タンパク質はキメラ抗体である。特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第 4,816,567 号；および Morrison et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984) に記載されている。一例では、キメラ抗体は、非ヒト可変領域 (例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、または非ヒト霊長類、例えば、サル由来の可変領域) およびヒト定常領域を含む。さらなる例では、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスが親抗体のそれ

50

らから変更されている「クラススイッチ」抗体である。キメラ抗体は、その抗原結合断片を含む。

【0265】

特定の実施形態では、キメラ抗体は、ヒト化抗体である。典型的には、非ヒト抗体が、親の非ヒト抗体の特異性および親和性を保持しながら、ヒトに対する免疫原性を低減させるためにヒト化される。一般に、ヒト化抗体は、HVR、例えば、CDR（またはその一部）が非ヒト抗体由来であり、かつFR（またはその一部）がヒト抗体配列由来である1つまたは複数の可変ドメインを含む。ヒト化抗体は、任意に、ヒト定常領域の少なくとも一部も含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体のいくつかのFR残基は、例えば、抗体特異性または親和性を回復するか、または改善するために、非ヒト抗体（例えば、HVR残基が由来する抗体）由来の対応する残基で置換されている。

10

【0266】

ヒト化された抗体およびその作製方法については、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008) で総説され、さらに以下に記載されている: Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); 米国特許第5,821,337号、同第7,527,791号、同第6,982,321号および同第7,087,409号; Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (特異性決定領域(SDR)グラフトを記載する); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (リサーフェシングを記載する); Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) (「FRシャッフリング」を記載); ならびに Osbourn et al., Methods 36:61-68 (2005) および Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (FRシャッフルの「ガイド付き選択」アプローチを記載する)。

20

【0267】

ヒト化に使用できるヒトフレームワーク領域には、以下が含まれるが、これらに限定されない: 「ベストフィット」法を使用して選択されたフレームワーク領域（例えば、Simms et al., J. Immunol. 151:2296 (1993) 参照。); 軽鎖または重鎖可変領域の特定のサブグループのヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域（例えば、Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992) 参照; および Presta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993)）; ヒト成熟（体細胞変異）フレームワーク領域またはヒト生殖細胞系フレームワーク領域（例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008) 参照。); およびFRライブラリのスクリーニングに由来するフレームワーク領域（例えば、Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) および Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996) 参照。）。

30

40

【0268】

4. ノブ・イン・ホール抗体操作

抗体（例えば二重特異性抗体、例えばTDBまたはTCB）は、完全長抗体または抗体断片として調製され得る。二重特異性抗体を作製するための技術には、異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖対の組換え共発現 (Milstein and Cuello, Nature 305:537 (1983))、国際公開第93/08829号、およびTraunecker et al., EMBO J. 10:3655 (1991) 参照) および「ノブ・イン・ホール」操作（例えば、米国特許第5731168号参照）が含まれるが、これらに限定されるものではない。二重特異性抗体の「ノブ・イン・ホール」操作を利用して、ノブを含有するFcドメインの第1のサブユニット（例え

50

ば、第1のアームのFcドメインのサブユニット)および第1のアームのノブが結合し得るホールを含有するFcドメインの第2のサブユニット(例えば、第2のアームのFcドメインのサブユニット)が生成され得る。二重特異性抗体のノブは、一実施形態では、Fcドメインの1つのサブユニット(例えば、抗CD3アームのFcサブユニット)上にあり得る。あるいは、本開示の二重特異性抗体のノブは、Fcドメインの他のサブユニット上にあってもよい(例えば、抗標的アーム;例えば、抗CD20、抗FcRH5または抗HER2アームのFcサブユニット)。本開示の二重特異性抗体のホールは、一実施形態では、抗CD3アーム上にあってもよい。あるいは、本開示の二重特異性抗体のホールは、抗標的アーム(例えば、抗CD20、抗FcRH5または抗HER2アーム)上にあってもよい。いくつかの例において、ノブ・イン・ホール技術を使用して産生される抗CD20/抗CD3二重特異性抗体は、1つまたは複数の重鎖定常ドメインを含むことができ、1つまたは複数の重鎖定常ドメインは、第1のCH1(CH1₁)ドメイン、第1のCH2(CH2₁)ドメイン、第1のCH3(CH3₁)ドメイン、第2のCH1(CH1₂)ドメイン、第2のCH2(CH2₂)ドメイン、および第2のCH3(CH3₂)ドメインから選択される。いくつかの例では、1つまたは複数の重鎖定常ドメインのうちの少なくとも1つは、別の重鎖定常ドメインと対合される。いくつかの例では、CH3₁ドメインおよびCH3₂ドメインは、突起または空洞を各含み、CH3₁ドメイン内の突起または空洞は、それぞれ、CH3₂ドメイン内の空洞または突起中に配置可能である。いくつかの例では、CH3₁およびCH3₂ドメインは、突起と空隙との間の境界面において会合する。いくつかの例では、CH2₁ドメインおよびCH2₂ドメインは、突起または空洞を各含み、CH2₁ドメイン内の突起または空洞は、それぞれ、CH2₂ドメイン内の空洞または突起中に配置可能である。いくつかの例では、CH2₁およびCH2₂ドメインは、該突起と空隙との間の境界面において接触する。

10

20

30

40

【0269】

二重特異性抗体はまた、免疫グロブリンクロスオーバー(Fabドメイン交換またはCrossMabフォーマットとしても知られている)技術を使用して操作され得る(例えば、WO2009/080253; Schaefer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 108:11187-11192(2011)を参照のこと)。二重特異性抗体はまた、抗体Fcヘテロ二量体分子を作製するための静電ステアリング効果の操作(国際公開第2009/089004号); 2つ以上の抗体または断片の架橋(例えば、米国特許第4,676,980号、およびBrennan et al., Science, 229:81(1985)を参照); 二重特異性抗体を産生するためのロイシンジッパーの使用(例えば、Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553(1992)を参照); 二重特異性抗体断片を作製するための「ダイアボディ」技術の使用(例えば、Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448(1993)を参照); および単鎖Fv(scFv)二量体の使用(例えば、Gruber et al., J. Immunol., 152:5368(1994)を参照); および例えば、Tutt et al., J. Immunol., 147:60(1991)に記載される三重特異性抗体の調製によっても作製され得る。

【0270】

二重特異性抗体またはその抗体断片はまた、CD3ならびにCD20、FcRH5、またはHER2などの標的抗原に結合する抗原結合部位を含む「二重作用Fab」または「DAF」(例えば、米国特許出願公開第2008/0069820号、Bostrom et al., 2009, Science 323:1610-14)を含み得る。

【0271】

5. 抗体バリエーション

いくつかの例では、上記の抗体のアミノ酸配列バリエーションが想定される。例えば、抗体の結合親和性および/または他の生物学的特性を改善することが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列バリエーションは、抗体をコードするヌクレオチド配列中に適正な改変を導

50

入することによって、またはペプチド合成によって調製されてもよい。このような改変としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、および／または抗体のアミノ酸配列内の残基への挿入、および／または抗体のアミノ酸配列内の残基の置換が挙げられる。欠失、挿入、および置換の任意の組み合わせにより、最終構築物に到達することができるが、但し、最終構築物が所望される特徴、例えば、抗原結合を保有することを条件とする。

【0272】

(i) 置換、挿入および欠失バリエーション

特定の実施形態では、1つまたは複数のアミノ酸置換を有する抗体バリエーションが提供される。置換変異誘発の対象となる部位には、HVRおよびフレームワーク領域（FR）が含まれる。保存的置換は、表5において、「好ましい置換」の見出しの下に示される。より実質的な変化は、表5において、「例示的な置換」の見出しの下に提供され、またアミノ酸側鎖クラスを参照して以下にさらに記載されるとおりである。アミノ酸置換は、目的の抗体中に導入され得、その産物は、所望の活性、例えば、保持／改善された抗原結合、減少した免疫原性、または改善されたADCCもしくはCDCについてスクリーニングされ得る。

【表5】

表5. 例示的なアミノ酸置換および好ましいアミノ酸置換

元の残基	例示的な置換	好ましい置換
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; ノルロイシン	Leu
Leu (L)	ノルロイシン; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; ノルロイシン	Leu

【0273】

アミノ酸は、一般的な側鎖特性に従って分類され得る。

- (1) 疎水性：ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp、Glu；

- (4) 塩基性：H i s、L y s、A r g；
- (5) 鎖配向に影響を及ぼす残基：G l y、P r o；
- (6) 芳香族：T r p、T y r、P h e。

【0274】

非保存的置換は、これらのクラスのうちの1つのメンバーを別のクラスと交換することを伴う。

【0275】

置換バリエーションの1つのタイプは、親抗体（例えば、ヒト化抗体またはヒト抗体）の1つまたは複数の超可変領域（HVR）残基を伴う。一般に、さらなる研究のために選択される結果として生じるバリエーション（複数可）は、親抗体と比較して特定の生物学的特性（例えば、親和性の増加、免疫原性の低減）の改変（例えば、改善）を有し、かつ／または実質的に保持された親抗体の特定の生物学的特性を有する。例示的な置換バリエーションは、親和性成熟した抗体であり、例えば、本明細書に記載されるようなファージディスプレイに基づく親和性成熟技法を使用して、簡便に生成され得る。簡潔には、1つまたは複数のHVR残基が変異され、バリエーション抗体がファージ上に提示され、特定の生物学的活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングされる。

【0276】

変更（例えば、置換）は、抗体親和性を改善するために、例えば、HVRにおいて行われてもよい。このような変更は、HVRの「ホットスポット」、すなわち体細胞成熟過程で高頻度に変異が起こるコドンによってコードされる残基（例えばChowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)を参照）、および／または抗原に接する残基において行われてもよく、結果として得られたバリエーションVHまたはVLの結合親和性が試験される。二次ライブラリからの構築および再選択による親和性成熟化は、例えば、Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)に記載されている。親和性成熟のいくつかの実施形態では、多様性が、様々な方法（例えば、エラープロンプPCR、鎖シャフリング、またはオリゴヌクレオチド指向性変異誘発）のうちのいずれかによって、成熟させるために選択された可変遺伝子に導入される。次いで、二次ライブラリが作製される。次いで、このライブラリをスクリーニングして、所望の親和性を有する抗体バリエーションを同定する。多様性を導入するための別の方法は、いくつかのHVR残基（例えば、一度に4～6個の残基）をランダム化する、HVR指向性アプローチを含む。抗原結合に関与するHVR残基は、例えば、アラニンスキャニング変異誘発またはモデリングを使用して、特異的に特定され得る。特に、CDR-H3およびCDR-L3が、標的にされることが多い。

【0277】

特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、そのような変更が抗原に結合する抗体の能力を実質的に低減させない限り、1つまたは複数のHVR内で生じ得る。例えば、結合親和性を実質的に低減させない保存的变化（例えば、本明細書に提供される保存的置換）が、HVR中で行われてよい。そのような変化は、例えば、HVR内の抗原接触残基の外側であり得る。上に提供されるバリエーションVHおよびVL配列のある特定の実施形態では、各HVRは、変化していないか、または1つ、2つ、もしくは3つ以下のアミノ酸置換を含有するかのいずれかである。

【0278】

変異誘発の標的となり得る抗体の残基または領域を同定するための有用な方法は、Cunningham and Wells (1989) Science, 244:1081-1085に記載されているように「アラニンスキャニング変異誘発」と呼ばれる。この方法では、抗体と抗原との相互作用が影響を受けるかどうかを決定するために、残基または標的残基群（例えば、帯電した残基、例えば、Arg、Asp、His、LysおよびGlu）が同定され、中性または負に帯電したアミノ酸（例えば、アラニンまたはポリア

ラニン)によって置き換えられる。さらなる置換が、最初の置換に対する機能的感受性を示すアミノ酸の位置に導入されてもよい。あるいは、または加えて、抗体と抗原との間の接点を特定するための抗原-抗体複合体の結晶構造。そのような接触残基および隣接残基は、置換の候補として標的とされるか、または除去されてもよい。バリエーションは、所望の特性を有するか否かを判定するためにスクリーニングされてもよい。

【0279】

アミノ酸配列挿入には、1個の残基から100個以上の残基を含むポリペプチドまでの長さの範囲のアミノ末端および／またはカルボキシル末端融合、ならびに1個以上のアミノ酸残基の配列内挿入が含まれる。末端挿入の例としては、N末端メチオニル残基を有する抗体が挙げられる。抗体分子の他の挿入バリエーションには、抗体のN末端またはC末端と酵素(例えば、ADEPTの場合)または抗体の血清半減期を増加させるポリペプチドとの融合が含まれる。

【0280】

(ii) グリコシル化バリエーション

いくつかの例では、本明細書で提供される医薬組成物の抗体は、抗体がグリコシル化される程度を増加または減少させるように改変されている。抗体へのグリコシル化部位の付加または欠失は、1つまたは複数のグリコシル化部位が作り出されるか、または除去されるようにアミノ酸配列を改変させることにより好都合に達成され得る。

【0281】

抗体がFc領域を含む場合、それに結合した炭水化物は変化し得る。哺乳動物細胞によって産生されたネイティブ抗体は、典型的には、N結合によってFc領域のCH2ドメインのAsn297に一般に結合される分岐状の二分岐オリゴ糖を含む。例えば、Wright et al., TIBTECH 15:26-32 (1997)を参照されたい。オリゴ糖には、様々な炭水化物、例えば、マンノース、N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)、ガラクトース、およびシアル酸の他、二分岐オリゴ糖構造の「幹」においてGlcNAcに付着したフコースが含まれ得る。いくつかの実施形態では、特定の特性が改善された抗体バリエーションを作製するために、本開示の抗体におけるオリゴ糖の改変が行われ得る。

【0282】

いくつかの例では、医薬組成物の抗体は、Fc領域に(直接的または間接的に)結合したフコースを欠く炭水化物構造を有する。例えば、そのような抗体中のフコースの量は、1%~80%、1%~65%、5%~65%、または20%~40%であり得る。フコースの量は、例えば、国際公開第2008/077546号に記載されているように、MALDI-TOF質量分析法によって測定されたAsn297(例えば、複合体構造、ハイブリッド構造、および高マンノース構造)に付着したすべての糖鎖構造の合計に対するAsn297における糖鎖内のフコースの平均量を計算することによって決定される。Asn297とは、Fc領域内のおよそ297位(Fc領域残基のEU番号付け)に位置するアスパラギン残基を指すが、Asn297は、抗体のわずかな配列のバリエーションに起因して、297位から上流または下流に±3アミノ酸、すなわち294位から300位の間に位置する場合もある。このようなフコシル化バリエーションは、改善されたADCC機能を有し得る。例えば、米国特許出願公開第2003/0157108号(Presta, L.);同第2004/0093621号(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)を参照されたい。「脱フコシル化」または「フコース欠乏」抗体バリエーションに関する刊行物の例としては:米国特許出願公開第2003/0157108号;国際公開第2000/61739号;同第2001/29246号;米国特許出願公開第2003/0115614号;同第2002/0164328号;同第2004/0093621号;同第2004/0132140号;同第2004/0110704号;同第2004/0110282号;同第2004/0109865号;国際公開第2003/085119号;同第2003/084570号;同第2005/035586号;同第2005/035778号;同第2005/053742号;同第2002/031140号;

10

20

30

40

50

Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamané-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87:614 (2004) が挙げられる。デフコシル化抗体を産生することができる細胞株の例としては、タンパク質フコシル化を欠損する Lec13 CHO 細胞 (Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986)); 米国特許出願公開番号 2003/0157108、Presta, L.; および国際公開番号 WO2004/056312、Adams et al.、特に実施例 11)、およびノックアウト細胞株、例えば α -1, 6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、FUT8、ノックアウト CHO 細胞 (例えば、Yamané-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87:614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94 (4): 680-688 (2006)); および国際公開第 2003/085107 号を参照)。

10

【0283】

上記を考慮して、いくつかの例では、本開示において有用な抗体は、アグリコシル化部位変異を含む。いくつかの例では、アグリコシル化部位変異は、二重特異性抗体のエフェクター機能を低減させる。いくつかの例では、アグリコシル化部位変異は、置換変異である。いくつかの例では、二重特異性抗体は、エフェクター機能を低減させる Fc 領域における置換変異を含む。いくつかの例では、置換変異はアミノ酸残基 N297、L234、L235、D265、および／または P329 (EU 番号付け) におけるものである。いくつかの例では、置換変異は、N297G、N297A、L234A、L235A、D265A、および P329G からなる群から選択される。いくつかの例では、置換変異は、アミノ酸残基 N297 におけるものである。好ましい実施形態では、置換変異は、N297A である。

20

【0284】

他の例では、二分されたオリゴ糖を含む抗体バリエーションは、本開示の方法に従い、例えば、抗体の Fc 領域に付着している二分岐オリゴ糖が GlcNAc によって二分されることに使用される。そのような抗体バリエーションは、低減されたフコシル化および／または改善された ADC 機能を有し得る。このような抗体バリエーションの例は、例えば、国際公開第 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); 米国特許第 6,602,684 号 (Umana et al.); および米国特許出願公開第 2005/0123546 号 (Umana et al.) に記載されている。Fc 領域に付着したオリゴ糖中に少なくとも 1 つのガラクトース残基を持つ抗体バリエーションも提供される。このような抗体バリエーションは、改善された CDC 機能を有し得る。このような抗体バリエーションは、例えば、国際公開第 1997/30087 号 (Patelら); 同第 1998/58964 号 (Raju, S.); および同第 1999/22764 号 (Raju, S.) に記載されている。

30

【0285】

(iii) Fc 領域バリエーション

いくつかの例では、抗体バリエーションは、抗体 (例えば、二重特異性抗体、例えば TDB または TCB) の Fc 領域 (すなわち、Fc 領域バリエーション (例えば、U.S. 2012/0251531 を参照する)) に導入される 1 つまたは複数のアミノ酸改変を有し、本開示の方法に従い、がん (例えば、B 細胞増殖性疾患) を有する対象へ投与されることができる。Fc 領域バリエーションは、1 つまたは複数のアミノ酸位置にアミノ酸改変 (例えば、置換) を含むヒト Fc 領域配列 (例えば、ヒト IgG₁、IgG₂、IgG₃、または IgG₄ Fc 領域) を含み得る。

40

【0286】

いくつかの例では、二重特異性 Fc 領域抗体のバリエーションは、すべてではないがいくつかのエフェクター機能を有し、かつインビボでの抗体の半減期が重要であるが、特定のエフェクター機能 (補体および ADC 等) が不要または有害である用途に望ましい候補にする。インビトロおよび／またはインビボ細胞毒性アッセイを行って、CDC および／ま

50

たはADCC活性の低減／枯渇を確認することができる。例えば、Fc受容体（FcR）結合アッセイを実行して、抗体がFcγR結合を欠いている（そのため、ADCC活性を欠いている可能性が高い）が、FcRn結合能力を保持することを確認することができる。ADCCを媒介するための主要な細胞であるNK細胞が、FcγRIIIのみを発現する一方で、単球は、FcγRI、FcγRIIおよびFcγRIIIを発現する。造血細胞内でのFcR発現は、RavetchおよびKinet、「Annu. Rev. Immunol.」、第9巻第457～492頁（1991年）の464頁、表3にまとめられている。目的の分子のADCC活性を評価するためのインビトロアッセイの非限定的な例は、米国特許第5,500,362号（例えば、Hellstrom, I. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 83:7059-7063（1986）を参照）およびHellstrom, I. et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 82:1499-1502（1985）；5,821,337（Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361（1987）を参照）に記載されている。代替的に、非放射性アッセイ法が用いられてもよい（例えば、フローサイトメトリーのためのACTI（商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（Cell Technology, Inc.、カリフォルニア州マウンテンビュー；およびCytotox 96（登録商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（PROMEGA（登録商標）、ウィスコンシン州マディソン））参照）。このようなアッセイに有用なエフェクター細胞は、末梢血単核細胞（PBMC）およびナチュラルキラー（NK）細胞を含む。これに代えて、またはこれに加えて、対象となる分子のADCC活性は、インビボで、Clynes et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 95:652-656（1998）に開示されるものなどの動物モデルにおいて評価されてもよい。また、抗体がC1qに結合することができず、CDC活性を欠いていることを確認するために、C1q結合アッセイを実施してもよい。例えば、国際公開第2006/029879号および同第2005/100402号におけるC1qおよびC3c結合ELISAを参照されたい。補体活性化を評価するために、CDCアッセイを実施してもよい（例えば、Gazzano-Santoro et al. J. Immunol. Methods 202:163（1996）；Cragg, M. S. et al. Blood. 101:1045-1052（2003）；およびCragg, M. S. and M. J. Glennie Blood. 103:2738-2743（2004）を参照）。FcRn結合およびインビボクリアランス／半減期の決定はまた、当技術分野で知られている方法を用いて行うことができる（例えば、Petkova, S. B. et al. Int'l. Immunol. 18（12）:1759-1769（2006）参照）。

【0287】

低減したエフェクター機能を有する抗体には、Fc領域残基238、265、269、270、297、327、および329のうちの1つまたは複数の置換を有する抗体が挙げられる（米国特許第6,737,056号および同第8,219,149号）。このようなFc変異体としては、アミノ酸位置265、269、270、297および327のうち2つ以上での置換を有するFc変異体が挙げられ、残基265および297がアラニンに置換されている、いわゆる「DANA」Fc変異体を含む（米国特許第7,332,581号および同第8,219,149号）。

【0288】

特定の例では、抗体中の野生型ヒトFc領域の位置329のプロリンは、Fcのプロリン329とFcγRIII（Sondermann et al. Nature. 406, 267-273, 2000）のトリプトファン残基Trp87およびTrp110との間に形成されるFc／Fcγ受容体界面内のプロリンサンドイッチを破壊するのに十分な大きさのアミノ酸残基、またはグリシンもしくはアルギニンで置換される。特定の実施形態では、二重特異性抗体は、少なくとも1つのさらなるアミノ酸置換を有する。1つの実施形態において、さらなるアミノ酸置換は、S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D、またはP331Sであり、さらに別の

実施形態において、少なくとも1つのさらなるアミノ酸置換は、ヒトIgG1Fc領域のL234AおよびL235A、またはヒトIgG4Fc領域のS228PおよびL235E（例えば、US 2012/0251531参照）であり、またさらに別の実施形態において、少なくとも1つのさらなるアミノ酸置換は、ヒトIgG1Fc領域のL234AおよびL235AおよびP329Gである。

【0289】

FcRに対する結合が改善または減少したある特定の抗体バリエーションが記載される。（例えば、米国特許第6,737,056号、国際公開第2004/056312号、およびShields et al., J. Biol. Chem. 9(2):6591-6604(2001)を参照）。

10

【0290】

特定の場合において、治療用タンパク質は、ADCCを改善する1つまたは複数のアミノ酸置換、例えば、Fc領域の298位、333位、および／または334位（残基のEU番号付け）における置換を有するFc領域を有する抗体である。

【0291】

いくつかの例では、例えば米国特許第6,194,551号、国際公開第99/51642号、およびIdusogie et al., J. Immunol. 164:4178-4184(2000)に記載されているように、C1q結合および／または補体依存性細胞傷害(CDC)の変化（すなわち、向上または低下のいずれか）をもたらす変化が、Fc領域内で行われる。

20

【0292】

半減期が延長され、胎児への母性IgGの移動を担う（Guyer et al., J. Immunol. 117:587(1976)およびKim et al., J. Immunol. 24:249(1994)）新生児Fc受容体(FcRn)への結合性が改善された抗体が、米国特許出願公開第2005/0014934号（Hintonら）に記載されている。それらの抗体は、Fc領域とFcRnとの結合を改善する1つまたは複数の置換をその中に有するFc領域を含む。そのようなFcバリエーションには、Fc領域残基：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424または434のうちの1つ以上での置換、例えば、Fc領域残基434の置換（米国特許第7,371,826号）を有するものが含まれる。

30

【0293】

Fc領域のバリエーションの他の例に関して、Duncan & Winter, Nature 322:738-40(1988)；米国特許第5,648,260号；米国特許第5,624,821号；および国際公開第94/29351号も参照されたい。

【0294】

(iv) システイン操作抗体バリエーション

特定の実施形態では、二重特異性抗体の1つまたは複数の残基がシステイン残基で置換されているシステイン操作抗体、例えば、「thioMAb」を作成することが望ましい場合がある。特定の実施形態では、置換される残基が抗体のアクセス可能な部位で生じる。それらの残基をシステインで置換することにより、反応性チオール基が二重特異性抗体のアクセス可能な部位に位置付けられ、それを使用して、抗体を他の部分（薬物部分またはリンカー-薬物部分など）にコンジュゲートして、免疫コンジュゲートを作製することができる。特定の実施形態では、以下の残基のうちの任意の1つまたは複数がシステインで置換されていてもよい：軽鎖のV205（Kabab番号付け）、重鎖のA118（EU番号付け）、および重鎖Fc領域のS400（EU番号付け）。システイン操作抗体は、例えば、米国特許第7,521,541号に記載されるように、生成され得る。

40

【0295】

本発明はまた、化学療法剤もしくは化学療法薬、成長阻害剤、毒素（例えば、タンパク質毒素、細菌真菌、植物、もしくは動物起源の酵素活性毒素、もしくはそれらの断片）、

50

または放射性同位体等の1つまたは複数の細胞傷害性薬剤にコンジュゲートされた抗体の免疫コンジュゲートを特に企図する。

【0296】

いくつかの例では、免疫コンジュゲートは抗体-薬物コンジュゲート(ADC)であり、二重特異性抗体が、メイタンシノイド(米国特許第5,208,020号、同第5,416,064号、EP0425235を参照)；モノメチルアウリスタチン薬物部分DEおよびDF(MMAEおよびMMAF)などのアウリスタチン(米国特許第5,635,483号、同第5,780,588号、および同第7,498,298号を参照)；ドラスタチン；カリケアマイシンまたはその誘導体(米国特許第5,712,374号、同第5,714,586号、同第5,739,116号、同第5,767,285号、同第5,770,701号、同第5,770,710号、同第5,773,001号、および同第5,877,296号；Hinman et al., Cancer Res. 53: 3336-3342 (1993)；およびLode et al., Cancer Res. 58: 2925-2928 (1998))を参照)；ダウノマイシンおよびドキソビシンなどのアントラサイクリン(Kratz et al., Current Med. Chem. 13: 477-523 (2006)；Jeffrey et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 16: 358-362 (2006)；Torgov et al., Bioconj. Chem. 16: 717-721 (2005)；Nagy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. US A 97: 829-834 (2000)；Dubowchik et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters 12: 1529-1532 (2002)；King et al., J. Med. Chem. 45: 4336-4343 (2002)；および米国特許第6,630,579号を参照)；メトトレキサート；ビンデシン；ドセタキセル、パクリタキセル、ラロタキセル、テセタキセル、およびオルタタキセルなどのタキサン；トリコテセン；ならびにCC1065を含むがこれらに限定されない1つまたは複数の薬剤にコンジュゲートしている。

【0297】

別の例では、免疫コンジュゲートは、ジフテリアA鎖、ジフテリア毒素の非結合活性断片、外毒素A鎖(緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)由来)、リシンA鎖、アブリンA鎖、モデシンA鎖、アルファーサルシン、シナアブラギリ(*Aleurites fordii*)タンパク質、ジアンシンタンパク質、ヨウシュヤマゴボウ(*Phytolacca americana*)タンパク質(PAPI、PAPII、およびPAP-S)、ツルレイシ(*Momordica charantia*)阻害剤、クルシン、クロチン、サボンソウ(*Saponaaria officinalis*)阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン、およびトリコテセンを含むがこれらに限定されない酵素活性毒素またはその断片にコンジュゲートした、抗体(例えば二重特異性抗体)を含む。

【0298】

別の実施形態では、免疫コンジュゲートは、放射性原子にコンジュゲートして放射性コンジュゲートを形成する抗体(例えば二重特異性抗体、例えばTDBまたはTCB)を含む。放射性コンジュゲートの生産には、様々な放射性同位体が可能である。例としては、 ^{211}At 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{90}Y 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{212}Bi 、 ^{32}P 、 ^{212}Pb および Lu の放射性同位体が挙げられる。放射性コンジュゲートが検出に使用される場合、シンチグラフィ研究用の放射性原子、例えば $^{99\text{m}}\text{Tc}$ もしくは ^{123}I 、または核磁気共鳴(NMR)イメージング(磁気共鳴イメージング、MRIとしても知られている)用のスピンラベル、例えば再び ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{111}In 、 ^{19}F 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、ガドリニウム、マンガンもしくは鉄を含み得る。

【0299】

抗体(例えば、二重特異性抗体、例えばTDBまたはTCB)および細胞傷害性剤のコンジュゲートは、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート(

S P D P)、スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(SMCC)、イミノチオラン(IT)、イミドエステルの二官能性誘導体(例えばジメチルアジピミデートHCL)、活性エステル(例えばジスクシンイミジルスベレート)、アルデヒド(例えばグルタルアルデヒド)、ビス-アジド化合物(例えばビス(p-アジドベンゾイル)ヘキサジアミン)、ビス-ジアゾニウム誘導体(例えば、ビス-(p-ジアゾニウムベンゾイル)-エチレンジアミン)、ジイソシアネート(例えばトルエン2,6-ジイソシアネート)、およびビス-活性フッ素化合物(例えば1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼン)などの多様な二官能性タンパク質カップリング剤を使用して作製することができる。例えば、リシンイムノトキシンは、Vitetta et al., Science 238:1098(1987)に記載されているようにして調製することができる。¹⁴C-標識1-イソチオシアナトベンジル-3-メチルジエチレントリアミン五酢酸(MX-DTPA)は、放射性ヌクレオチドの抗体へのコンジュゲートのための例示的キレート剤である。WO94/11026を参照のこと。リンカーは、細胞内において細胞傷害性薬物の放出を容易にする「切断可能リンカー」であってもよい。例えば、酸に不安定なリンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、感光性リンカー、ジメチルリンカー、またはジスルフィド含有リンカー(Chari et al., Cancer Res. 52:127-131(1992); 米国特許第5,208,020号)を使用してもよい。

10

【0300】

本明細書の免疫コンジュゲートまたはADCは、市販されている(例えば、Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL, U.S.A.から)、BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、スルホ-EMCS、スルホ-GMBS、スルホ-KMUS、スルホ-MBS、スルホ-SIAB、スルホ-SMCC、およびスルホ-SMPB、ならびにSVSB(スクシンイミジル-(4-ビニルスルホン)ベンゾエート)を含むが、これらに限定されない架橋試薬で調製される、このようなコンジュゲートを明示的に企図するが、これらに限定されない。

20

【0301】

(v) 他の抗体誘導体

いくつかの例では、治療用タンパク質は、当技術分野で公知であり、容易に入手可能であり、本明細書に記載の方法に従って対象に投与されるさらなる非タンパク質性部分を含むするように改変された抗体であり得る。抗体の誘導体化に適した部位としては、水溶性ポリマーが挙げられるが、これらに限定されるものではない。水溶性ポリマーの非限定的な例には、限定されないが、ポリエチレングリコール(PEG)、エチレングリコール/プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ-1,3-ジオキソラン、ポリ-1,3,6-トリオキサン、エチレン/無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸(ホモポリマーまたはランダムコポリマー)、およびデキストランまたはポリ(n-ビニルピロリドン)ポリエチレングリコール、プロプロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド/エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール(例えば、グリセロール)、ポリビニルアルコール、およびこれらの混合物が含まれる。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中でのその安定性のため、製造時に有利であり得る。ポリマーは、任意の分子量であってもよく、分岐していても、分岐していなくてもよい。抗体に接続するポリマーの数は、様々であってもよく、1つより多いポリマーが接続する場合、ポリマーは、同じ分子であってもよく、または異なる分子であってもよい。一般に、誘導体化のために使用されるポリマーの数および/またはタイプは、限定するものではないが、改良される抗体の特定の特性または機能、抗体誘導体が定義された条件下で治療に使用されるかどうかなどの考慮事項に基づいて決定することができる。

30

40

【0302】

いくつかの例では、放射線への曝露によって選択的に加熱され得る抗体および非タンパ

50

ク質性部分のコンジュゲートが提供される。1つの例において、非タンパク質性部分はカーボンナノチューブである (Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:11600-11605 (2005))。放射線は、任意の波長であってもよく、通常の細胞に害を与えないが、抗体非保護性部位に近位の細胞が死滅する温度まで非保護性部位を加熱する波長を含むが、これらに限定されない。

【0303】

V. 組換え方法および組成物

本明細書で提供される医薬組成物および方法において有用な治療用タンパク質（例えば、抗体；例えば、二重特異性抗体；例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、TDBまたはTCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）は、例えば、米国特許第4,816,567号に記載されているように、組換え方法および組成物を使用して産生され得る。一実施形態では、本明細書に記載の治療用タンパク質（例えば、抗体；例えば二重特異性抗体；例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、TDBまたはTCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）をコードする単離された核酸が提供される。治療用タンパク質が抗体である実施形態では、そのような核酸は、抗体のVLを含むアミノ酸配列および／またはVHを含むアミノ酸配列（例えば、抗体の軽鎖および／または重鎖）をコードし得る。さらなる実施形態では、そのような核酸を含む1つまたは複数のベクター（例えば、発現ベクター）が提供される。さらなる実施形態では、このような核酸を含む宿主細胞が提供される。そのような一実施形態では、宿主細胞は以下を含む（例えば、以下を用いて形質転換されている）：（1）抗体のVLを含むアミノ酸配列と、抗体のVHを含むアミノ酸配列とをコードする核酸を含むベクター、または（2）抗体のVLを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第1のベクター、および抗体のVHを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第2のベクター。一実施形態では、宿主細胞は真核生物細胞、例えばチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞またはリンパ球系細胞（例えば、Y0、NS0、またはSp2/0細胞）である。抗体は、上記のような抗体をコードする核酸を含む宿主細胞を、抗体の発現に適した条件下で培養し、任意に、宿主細胞（または宿主細胞培養培地）から抗体を回収することによって作製し得る。

【0304】

治療用タンパク質（例えば、抗体；例えば、二重特異性抗体；例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、TDBまたはTCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）の組換え産生のために、例えば上記のような治療用タンパク質をコードする核酸を単離し、宿主細胞におけるさらなるクローニングおよび／または発現のために1つまたは複数のベクターに挿入する。そのような核酸は、従来の手順（例えば、抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合し得るオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）を使用して容易に単離され、配列決定され得る。

【0305】

治療用タンパク質をコードするベクターのクローニングまたは発現のための好適な宿主細胞には、本明細書中に記載される原核細胞または真核細胞が含まれる。例えば、抗体は、特に、グリコシル化およびFcエフェクター機能が必要とされていない場合には、細菌中で産生されてもよい。細菌における抗体断片およびポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第5,648,237号、同第5,789,199号、および同第5,840,523号を参照されたい。（大腸菌（E. coli）における抗体断片の発現について記載したCharlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254も参照されたい）。発現後、本発明の抗体は、細菌細胞ペーストから可溶性画分で単離されてもよく、さらに精製されてもよい。

【0306】

原核生物に加えて、糸状菌や酵母等の真核生物は、抗体をコードするベクターのクローニングまたは発現宿主として適しており、その中には、グリコシル化経路が「ヒト化」された菌株や酵母株が含まれ、その結果、部分的または完全にヒトのグリコシル化パターンを有する抗体が産生される。Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004)、および Liら, Nat. Biotech. 24:210-215 (2006) を参照されたい。

【0307】

また、グリコシル化抗体を発現させるのに適した宿主細胞は、多細胞生物（無脊椎動物および脊椎動物）に由来する。無脊椎動物細胞の例としては、植物細胞および昆虫細胞が挙げられる。多数のバキュロウイルス株が同定されており、昆虫細胞と組み合わせて使用することができ、特にスポドプテラ・フルギペルダ (*Spodoptera frugiperda*) 細胞のトランスフェクションに使用することができる。

【0308】

植物細胞培養物も、宿主として利用することができる。例えば、米国特許第5,959,177号、第6,040,498号、第6,420,548号、第7,125,978号および第6,417,429号（トランスジェニック植物において抗体を産生するための PLANTIBODIES（商標）技術）を参照されたい。

【0309】

脊椎動物細胞も、宿主として使用され得る。例えば、懸濁物中で成長するように適合した哺乳動物細胞株が有用であり得る。有用な哺乳動物宿主細胞株の他の例は、SV40 (COS-7) によって形質転換されたサル腎臓 CV1 株；ヒト胎児腎臓系統（例えば、Graham et al., J. Gen. Virol. 36:59 (1977) に記載の 293 細胞または 293 T 細胞）；ベビーハムスター腎臓細胞 (BHK)；マウスセルトリ細胞（例えば、「Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)」に記載の TM4 細胞）；サル腎臓細胞 (CV1)；アフリカミドリザル腎臓細胞 (VERO-76)；ヒト子宮頸がん腫細胞 (HELA)；イヌ腎臓細胞 (MDCK)；バッファローラット肝細胞 (BRL 3A)；ヒト肺細胞 (W138)；ヒト肝細胞 (Hep G2)；マウス乳腺腫瘍 (MMT 060562)；例えば、Matherら、Annals N. Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982) に記載の TRI 細胞；MRC 5 細胞；および FS4 細胞である。他の有用な哺乳動物宿主細胞株としては、DHFR-CHO 細胞 (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)) を含むチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞、ならびに Y0、NS0、および Sp2/0 等の骨髓腫細胞株が挙げられる。抗体産生に好適なある特定の哺乳動物宿主細胞株の概説については、例えば、Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)。

【0310】

VI. アッセイ

本開示の医薬組成物の治療用タンパク質（例えば、抗体；例えば、二重特異性抗体；例えば、抗 CD3 二重特異性抗体；例えば、TDB または TCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）は、当技術分野で公知であり、本明細書に記載される様々なアッセイによって、それらの物理的／化学的特性および／または生物学的活性について同定、スクリーニング、または特徴付けすることができる。

【0311】

(i) 結合アッセイ

一態様では、本開示の治療用タンパク質（例えば、抗体；例えば二重特異性抗体；例えば、抗 CD3 二重特異性抗体；例えば、TDB または TCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）を、例えば ELISA、ウェスタンブロットなどの公知の方法によって、その抗原結合活性について試験する。

【0312】

例えば、競合アッセイを使用して、その抗原への結合について本開示の抗体と競合する抗体を同定し得る。CD3への結合を特徴付けるように構成された例示的な競合アッセイでは、固定されたCD3は、CD3に結合する第1の標識抗体と、CD3への結合において第1の抗体と競合する能力について試験されている第2の非標識抗体とを含む溶液中でインキュベートされる。第2の抗体は、ハイブリドーマ上清中に存在し得る。対照として、固定化したCD3を、第1の標識抗体を含むが第2の非標識抗体は含まない溶液中でインキュベートする。CD3への第1の抗体の結合を許容する条件下でインキュベーションした後、過剰の未結合抗体が除去され、固定化されたCD3に関連する標識の量が測定される。固定化CD3に関連する標識の量が対照サンプルと比較して試験サンプル中で実質的に低減している場合、第2の抗体がCD3への結合について第1の抗体と競合していることが示される。例えば、Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual, Ch. 14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N Y) を参照されたい。

10

【0313】

(ii) 活性アッセイ

一態様では、生物学的活性を有するその抗体を同定するためのアッセイが提供される。生物学的活性は、例えば、インビボ、インビトロまたはエクスピボのいずれかでの、CD3（例えば、T細胞の表面上のCD3）などの抗原またはそのペプチド断片への結合を含み得る。二重特異性抗体（例えば、1つの抗CD3アームと、第2の生物学的分子、例えば細胞表面抗原、例えば腫瘍抗原を認識する1つの抗標的アームとを有するTDB）の場合、生物学的活性はまた、例えば、エフェクター細胞活性化（例えば、T細胞（例えば、CD8+および／またはCD4+T細胞）活性化）、エフェクター細胞集団拡大（すなわち、T細胞数の増加）、標的細胞集団低減（すなわち、それらの細胞表面上に第2の生物学的分子を発現する細胞の集団の減少）および／または標的細胞死滅を含み得る。インビボおよび／またはインビトロでそのような生物学的活性を有する抗体が提供される。

20

【0314】

B細胞の死滅のための活性アッセイ

いくつかの実施形態では、抗体活性は、B細胞死滅および／または細胞傷害性T細胞の活性化を支援する能力を含む。特定の実施形態では、本開示の抗B細胞標的化抗CD3抗体（例えば、抗CD20/CD3二重特異性抗体または抗FcRH5/抗CD3二重特異性抗体；例えば、抗CD20/抗CD3 TDBもしくはTCBまたは抗FcRH5 TDB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブまたはセボスタマブ）を、本明細書に記載の方法のいずれかによってそのようなB細胞死滅および／またはT細胞生物学的活性の細胞傷害効果の活性化について試験する。これらの活性アッセイのいずれかのいくつかの実施形態では、PBMCはFICOLL（登録商標）分離によって健康なドナーの全血から単離され得る。特に、ヘパリン処理したシリンジにヒト血液を採取し、LeucosepおよびFICOLL-PAQUE（登録商標）Plusを用いてPBMCを単離してもよい。必要に応じて、CD4+T細胞およびCD8+T細胞は、製造業者の説明書に従ってMILTENYI（登録商標）キットで分離され得る。

30

40

【0315】

GLUTAMAX（登録商標）、ペニシリンおよびストレプトマイシンを補充した10% FBSを含有するRPMI培地で細胞を洗浄し、約200,000個の懸濁細胞を96ウェルU底プレートに添加し得る。細胞は、加湿標準細胞培養インキュベータ内で、37℃で、10% FBSを補充したRPMI 1640中で培養され得る。BJAB細胞死滅アッセイのために、20,000 BJAB細胞は、24時間のTDB抗体の様々な濃度の存在下で、アッセイあたりの比率を示すように、huPBMCまたは精製されたT細胞のいずれかとして、エフェクター細胞とインキュベートすることができる。内因性B細胞死滅アッセイでは、200,000個のhuPBMCが、24時間にわたって種々の濃度のT

50

DB抗体を加えてインキュベートされ得る。

【0316】

培養後、細胞をFACS緩衝液（PBS中0.5%BSA、0.05%アジ化Na）で洗浄し得る。次いで、細胞をFACS緩衝液で染色し、FACS緩衝液で洗浄し、 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ ヨウ化プロピジウムを含有する $100\mu\text{l}$ のFACS緩衝液に懸濁し得る。データは、FACSCaliburフローサイトメーター上で収集され、FLOWJO（登録商標）を使用して分析され得る。生B細胞は、FACSによってPI-CD19+またはPI-CD20+B細胞としてゲーティングアウトされ、FITCビーズを添加して反応混合物を内部計数対照として絶対細胞数を得ることが可能である。細胞死滅のパーセント%は、非TDB処置対照に基づいて計算することができる。活性化T細胞は、抗CD69-FITCおよび抗CD25-PEを使用してCD69およびCD25表面発現によって検出され得る。

10

【0317】

FcRH5発現細胞の死滅のための活性アッセイ

いくつかの実施形態では、抗体活性は、FcRH5発現MOLP-2標的細胞の死滅およびT細胞の細胞傷害効果の活性化を支援する能力を含む。いくつかの実施形態では、インビトロ細胞傷害性は、フローサイトメトリーによってモニターされ得る。標的細胞は、製造業者のプロトコルに従ってCFSEで標識され得る（Invitrogen、#C34554）。カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（CFSE）標識標的細胞およびヒトPBMC由来の精製CD8+T細胞を、二重特異性抗体（例えば、抗FcRH5/抗CD3二重特異性抗体；例えば、抗FcRH5/抗CD-3 TDB；例えば、セボスタマブ）の有無にかかわらず、3:1の比で48時間混合し得る。細胞を等体積のPBS+2%FBS+1mMEDTA+ヨウ化プロピジウム（PI）に再懸濁し得る。フローサイトメトリー分析は、自動化フォーマットのFACSCaliburで行うことができる。生標的細胞の数は、CFSE+PI陰性細胞をゲーティングすることによって計数することができる。細胞傷害性のパーセンテージは、以下のように計算することができる。細胞傷害性%（二重特異性抗体なしの生標的細胞数-二重特異性抗体ありの生標的細胞数）/（二重特異性抗体なしの生標的細胞数） $\times 100$ 。

20

【0318】

活性化T細胞は、CD8-FITC（BD Bioscience、555634）、CD69-PE（BD Bioscience、555531）およびCD107a-Alexa-Fluor647（eBioscience、51-1079）で染色することによって検出され得る。任意に、活性化T細胞は、CD8-FITCおよびCD69-PEで染色することによって検出され得る。染色後、細胞を固定し、CYTOFIX/CYTOPERM（登録商標）溶液（BD Bioscience、554722）で透過処理し、抗グランザイムB-Alexa-Fluor647（BD Bioscience、560212）で細胞内を染色することができる。T細胞活性化は、CD8+CD69+、CD8+CD107a+およびCD8+CD69+グランザイムB+細胞のパーセンテージによって評価することができる。

30

【0319】

HER2発現細胞の死滅のための活性アッセイ

いくつかの実施形態では、抗体活性は、HER2発現SKBR3標的細胞の死滅およびT細胞の細胞傷害効果の活性化を支援する能力を含む。インビトロ細胞傷害性をフローサイトメトリーによってモニターした。製造業者のプロトコル（Invitrogen、#C34554）に従って、標的細胞をカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（CFSE）で標識した。CFSE標識標的細胞およびヒトPBMC由来の精製CD8+T細胞を、TDBの有無にかかわらず、特定のE:T比（図の説明文に示すとおり）で24時間混合した。インキュベーションの終了時に、細胞をトリプシンによって持ち上げ、プレートから回収した。細胞を等体積のPBS+2%FBS+1mMEDTA+ヨウ化プロピジウム（PI）に再懸濁した。フローサイトメトリー分析は、自動化フォーマッ

40

50

トのFACSCaliburで行った。生標的細胞の数は、CFSE+／PI陰性細胞をゲーティングすることによって計数した。細胞傷害性のパーセンテージは、以下のように計算した。 $\%細胞傷害性 = (TDBなしの生標的細胞数 - TDBありの生標的細胞数) / (TDBなしの生標的細胞数) \times 100$ 。

【0320】

活性化T細胞は、CD8-FITC (BD Bioscience、555634)、CD69-PE (BD Bioscience、555531) およびCD107a-Alexa-Fluor647 (eBioscience、51-1079) で染色することによって検出され得る。任意に、活性化T細胞は、CD8-FITCおよびCD69-PEで染色することによって検出され得る。染色後、細胞を固定し、CYTOFIX／CYTOPERM (登録商標) 溶液 (BD Bioscience、554722) で透過処理し、抗グランザイムB-Alexa-Fluor647 (BD Bioscience、560212) で細胞内を染色することができる。T細胞活性化は、CD8+CD107a+細胞のパーセンテージによって評価することができる。

10

【0321】

3. 安定性アッセイ

医薬組成物 (例えば、治療用タンパク質、例えば、抗体、例えば、二重特異性抗体；例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、TDBまたはTCB) の安定性を決定するための適切なアッセイは当技術分野で公知であり、本明細書に記載されている。例えば、医薬組成物は、凝集体形成の評価 (例えば、サイズ排除クロマトグラフィーを使用することによって、濁度を測定することによって、および／または目視検査によって)；活性酸素種 (ROS) 形成の評価 (例えば、軽いストレスアッセイまたは2, 2'-アゾビス (2-アミジノプロパン) 二塩酸塩 (AAPH) ストレスアッセイを使用することによって)；タンパク質の特定のアミノ酸残基 (例えば、抗体 (モスネツズマブなど) のMet残基) の酸化；陽イオン交換クロマトグラフィー、イメージキャピラリー等電点電気泳動 (icIEF) またはキャピラリーゾーン電気泳動を使用して電荷不均一性を評価することによって；アミノ末端またはカルボキシ末端配列分析；質量分析；還元ポリペプチドとインタクトなポリペプチドとを比較するためのSDS-PAGE分析； (例えば、抗体)；ペプチドマップ (例えば、トリプシンまたはLYS-C) 解析；タンパク質の生物学的活性または標的結合機能の評価 (例えば、抗体のその抗原への結合) などを含む様々な異なる方法で定性的および／または定量的に評価し得る。不安定性は、凝集、脱アミド (例えば、Asn脱アミド)、酸化 (例えば、Met酸化)、異性化 (例えば、Asp異性化)、クリッピング／加水分解／断片化 (例えば、ヒンジ領域断片化)、スクシンイミド形成、不對システイン、N末端伸長、C末端プロセッシング、およびグリコシル化差異などのうちのいずれか1つまたは複数を伴い得る。例示的なアッセイを以下により詳細に説明する。

20

30

【0322】

VII. 治療方法および使用

本明細書に記載される医薬組成物は、様々な疾患および障害を処置するための医薬としての使用のために製剤化され得る。したがって、本開示は、それを必要とする対象、例えば、がんなどの疾患または障害を有する対象への医薬組成物の投与を含む方法の特徴とする。本開示の医薬組成物は、それを必要とする対象 (例えば、それを必要とするヒト対象) における細胞増殖性障害を処置するもしくはその進行を遅延させるため、または細胞増殖性障害 (例えば、がん) を有する対象における免疫機能を増強するために使用され得る。

40

【0323】

一態様では、本開示は、細胞増殖性障害の処置またはその進行遅延に使用するための、本明細書に記載の医薬組成物を提供する。一態様では、本開示は、細胞増殖性障害の処置または進行遅延のための医薬の製造における、本明細書に記載の医薬組成物の使用を提供する。一態様では、本開示は、本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における細胞増殖性障害を処置するかまたは進行を遅延させる方

50

法を提供する。

【0324】

いくつかの実施形態では、治療用タンパク質は、免疫エフェクター細胞上に位置するCD3分子と、免疫エフェクター細胞以外の標的細胞上に位置する標的分子（例えば、標的細胞、例えばB細胞または腫瘍細胞（例えばHER2発現腫瘍細胞）上に位置する（例えば、標的細胞によって発現される）CD20分子、FcRH5分子HER2）と結合するように製剤化された二重特異性抗体である。いくつかの実施形態では二重特異性抗体は、CD3分子および標的分子への結合後に免疫エフェクター細胞を活性化する。活性化されると、免疫エフェクター細胞は、標的細胞に対して細胞傷害効果および／またはアポトーシス効果を発揮し得る。

10

【0325】

いくつかの実施形態では、例えば、治療用タンパク質が抗CD20／抗CD3二重特異性抗体（例えば、抗CD20／抗CD3 TDBまたはTCB；例えば、モスネツズマブまたはグロフィタマブ）である場合、細胞増殖性障害は、非ホジキンリンパ腫（NHL）であるがんである。いくつかの実施形態では、NHLは、慢性リンパ性白血病（CLL）、B細胞リンパ腫、脾臓びまん性赤髄小B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、11q異常を有するバーキット様リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、胚中心B細胞様（GCB）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、活性化B細胞様（ABC）DLBCL、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経系の原発性DLBCL、原発性皮膚DLBCL（脚型）、高齢者のエプスタイン・バーウイルス（EBV）陽性DLBCL、慢性炎症に関連するDLBCL、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大B細胞リンパ腫、ALK陽性大B細胞リンパ腫、HHV8関連多中心性キャスルマン病に起因する大B細胞リンパ腫、B細胞白血病、濾胞性リンパ腫（FL）、インサイチュー濾胞性新形成、マントル細胞リンパ腫（MCL）、インサイチューマントル細胞新形成、急性骨髄性白血病（AML）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、小リンパ球性白血病（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）、中枢神経系リンパ腫（CNSL）、バーキットリンパ腫（BL）、B細胞前リンパ球性白血病、脾臓辺縁帯リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、脾臓リンパ腫／白血病、ヘアリー細胞白血病バリエーション、α重鎖病、γ重鎖病、μ重鎖病、形質細胞骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織の節外性辺縁帯リンパ腫（MALTLリンパ腫）、結節性辺縁帯リンパ腫、小児結節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、形質芽球性リンパ腫および原発性滲出性リンパ腫からなる群から選択される。特定の実施形態では、がんは、胚中心B細胞様（GCB）DLBCL、活性化B細胞様（ABC）DLBCL、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、小リンパ球性白血病（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）、中枢神経系リンパ腫（CNSL）、またはバーキットリンパ腫（BL）である。

20

30

40

【0326】

一実施形態では、NHLは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、高悪性度B細胞リンパ腫（HGBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）[形質転換FL；trFL]から生じたDLBCL、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、または辺縁帯リンパ腫（MZL）である。MZLは、脾MZL、節性MZLおよび節外性MZLに分類できる。一実施形態では、NHLは、マントル細胞リンパ腫（MCL）である。一実施形態では、NHLは、グレード1～3aの濾胞性リンパ腫（FL）である。一実施形態では、CD20陽性B細胞増殖性障害は、再発性または難治性のB細胞増殖性障害である。一実施形態では、再発性または難治性B細胞増殖性障害は、再発性または難治性NHL（例えば、再発性もしくは難治性DLBCL、再発性もしくは難治性FL、または再発性も

50

しくは難治性MCL)である。

【0327】

いくつかの実施形態では、例えば治療薬が抗FcRH5／抗CD3二重特異性抗体（例えば、抗FcRH5／抗CD3 TDB；例えば、セボスタマブ）である場合、細胞増殖性障害は、多発性骨髄腫（MM）、慢性リンパ性白血病（CLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性骨髄増殖性障害、血小板性白血病、前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病（pre-B-ALL）、前駆T細胞急性リンパ芽球性白血病（pre-T-ALL）、肥満細胞疾患、肥満細胞白血病、肥満細胞肉腫、骨髄肉腫、リンパ性白血病、または未分化白血病であるがんである。特定の実施形態では、がんは、再発性または難治性（R／R）MMであり得る多発性骨髄腫（MM）である。いくつかの実施形態では、がんはFcRH5陽性がんである。

10

【0328】

いくつかの実施形態では、がんは、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、非小細胞肺がん（NSCLC）、多発性骨髄腫、腎臓がん、前立腺がん、肝臓がん、頭頸部がん、黒色腫、卵巣がん、中皮腫、および膠芽腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんはHER2陽性がんである。

【0329】

いくつかの実施形態では、例えば、治療用タンパク質が抗HER2／抗CD3二重特異性抗体（例えば、抗HER2／抗CD3 TDB；例えば、ルニモタマブ）である場合、がんはHER2陽性がん（例えば、HER2陽性乳がんまたはHER2陽性胃がん）である。特定の実施形態では、HER2陽性がんは、HER2陽性乳がんまたはHER2陽性胃がんである。HER2陽性がん（例えば、HER2陽性乳がんまたはHER2陽性胃がん）は、細胞1個あたり少なくとも200,000のコピー数（例えば、平均コピー数）（例えば、細胞1個あたり少なくとも250,000のHER2のコピー、細胞1個あたり少なくとも300,000のHER2のコピー、細胞1個あたり少なくとも400,000のHER2のコピー、細胞1個あたり少なくとも500,000のHER2のコピー、細胞1個あたり少なくとも600,000のHER2のコピー、細胞1個あたり少なくとも700,000のHER2のコピー、細胞1個あたり少なくとも750,000のHER2のコピー、細胞1個あたり少なくとも800,000のHER2のコピー、細胞1個あたり少なくとも900,000のHER2のコピー、細胞1個あたり少なくとも1,000,000のHER2のコピー、細胞1個あたり少なくとも1,200,000のHER2のコピー、細胞1個あたり少なくとも1,500,000のHER2のコピー、細胞1個あたり少なくとも2,000,000のHER2のコピー、細胞1個あたり少なくとも2,500,000のHER2のコピー、細胞1個あたり少なくとも3,000,000のHER2のコピー、またはそれ以上、例えば、細胞1個あたり200,000～2,000,000のHER2のコピー、細胞1個あたり300,000～1,500,000のHER2のコピー、細胞1個あたり400,000～1,200,000のHER2のコピー、または、細胞1個あたり500,000～1,000,000のHER2のコピー、例えば、細胞1個あたり200,000～250,000のHER2のコピー、細胞1個あたり250,000～300,000のHER2のコピー、細胞1個あたり300,000～400,000のHER2のコピー、細胞1個あたり400,000～500,000のHER2のコピー、細胞1個あたり500,000～750,000のHER2のコピー、もしくは、細胞1個あたり750,000～1,000,000のHER2のコピー）、または、細胞1個あたり1,000,000～3,000,000のHER2のコピー（例えば、細胞1個あたり1,000,000～1,500,000のHER2のコピー、細胞1個あたり1,500,000～2,000,000のHER2のコピー、細胞1個あたり2,000,000～2,500,000のHER2のコピー、もし

20

30

40

50

くは、細胞1個あたり2,500,000~3,000,000のHER2のコピー)にてHER2を発現する腫瘍細胞を特徴とすることができる。

【0330】

治療用タンパク質(例えば、抗CD3二重特異性抗体;例えば、TDBまたはTCB;例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ)は、約10 μ g~約100mg(例えば、100 μ g~80mg、500 μ g~50mg、または1mg~20mg、例えば10 μ g~50 μ g、50 μ g~100 μ g、100 μ g~200 μ g、200 μ g~500 μ g、500 μ g~1mg、1mg~5mg、5mg~10mg、10mg~20mg、20mg~30mg、30mg~40mg、40mg~50mg、50mg~60mg、60mg~70mg、70mg~80mg、80mg~90mg、または90~100mg、例えば、約10 μ g、約20 μ g、約25 μ g、約30 μ g、約40 μ g、約50 μ g、約60 μ g、約70 μ g、約75 μ g、約80 μ g、約90 μ g、約100 μ g、約200 μ g、約250 μ g、約300 μ g、約400 μ g、約500 μ g、約600 μ g、約700 μ g、約750 μ g、約800 μ g、約900 μ g、約1mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約4mg、約5mg、約6mg、約7mg、約8mg、約9mg、約10mg、約11mg、約12mg、約13mg、約14mg、約15mg、約16mg、約17mg、約18mg、約19mg、約20mg、約25mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約75mg、約80mg、約90mg、または約100mg)の投薬量での対象への投与のために製剤化され得る。

10

20

【0331】

いくつかの実施形態では、治療用タンパク質は、約10 μ g~約100mg(例えば、100 μ g~80mg、500 μ g~50mg、または1mg~20mg、例えば10 μ g~50 μ g、50 μ g~100 μ g、100 μ g~200 μ g、200 μ g~500 μ g、500 μ g~1mg、1mg~5mg、5mg~10mg、10mg~20mg、20mg~30mg、30mg~40mg、40mg~50mg、50mg~60mg、60mg~70mg、70mg~80mg、80mg~90mg、または90~100mg、例えば、約10 μ g、約20 μ g、約25 μ g、約30 μ g、約40 μ g、約50 μ g、約60 μ g、約70 μ g、約75 μ g、約80 μ g、約90 μ g、約100 μ g、約200 μ g、約250 μ g、約300 μ g、約400 μ g、約500 μ g、約600 μ g、約700 μ g、約750 μ g、約800 μ g、約900 μ g、約1mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約4mg、約5mg、約6mg、約7mg、約8mg、約9mg、約10mg、約11mg、約12mg、約13mg、約14mg、約15mg、約16mg、約17mg、約18mg、約19mg、約20mg、約25mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約75mg、約80mg、約90mg、または約100mg)の投薬量での対象への投与のために製剤化された二重特異性抗体(例えば、TDBまたはTCB)である。特定の実施形態では、治療用タンパク質は、約1mg~約60mgの投薬量での対象への投与のために製剤化された二重特異性抗体である。

30

【0332】

いくつかの実施形態では、医薬組成物(例えば、抗FcRH5/抗CD3二重特異性抗体を含む;例えば、抗FcRH5/抗CD3 TDB;例えば、セボスタマブ)は、希釈せずに(例えば、約1mg/mlまたは約3ml/mlの濃度で)対象に投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、生理食塩水で希釈した後、対象に投与される。いくつかの実施形態では、生理食塩水は生理食塩水である。いくつかの実施形態では、生理食塩水は塩化ナトリウム(NaCl)を含む。いくつかの実施形態では、生理食塩水は、0.1~1.5%(例えば、0.1~1.2%、0.3~1.5%、0.4~0.5%、0.3~1%、0.8~1%、0.85~0.95%;例えば、約0.1%、約0.3%、約0.4%、約0.45%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.85%、約0.9%、約0.95%、約1%、または約1.2%)(w/v)のNaClを含む。特定の実施形態では、生理食塩水は、0.45%または0.9%(w/v)の

40

50

NaClを含む。

【0333】

いくつかの実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用タンパク質（例えば、抗体；例えば二重特異性抗体；例えば、TDBまたはTCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）の濃度は、約0.001mg/ml～約0.6mg/ml（例えば、約0.001mg/ml、約0.002mg/ml、約0.003mg/ml、約0.004mg/ml、約0.005mg/ml、約0.01mg/ml、約0.02mg/ml、約0.03mg/ml、約0.04mg/ml、約0.05mg/ml、約0.075mg/ml、約0.1mg/ml、約0.11mg/ml、約0.12mg/ml、約0.13mg/ml、約0.14mg/ml、約0.15mg/ml、約0.16mg/ml、約0.17mg/ml、約0.18mg/ml、約0.19mg/ml、約0.2mg/ml、約0.21mg/ml、約0.22mg/ml、約0.23mg/ml、約0.24mg/ml、約0.25mg/ml、約0.26mg/ml、約0.27mg/ml、約0.28mg/ml、約0.29mg/ml、約0.3mg/ml、約0.35mg/ml、約0.4mg/ml、約0.45mg/ml、約0.5mg/ml、約0.55mg/ml、または約0.6mg/ml）である。特定の
10
実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用タンパク質（例えば、抗体；例えば二重特異性抗体；例えば、TDBまたはTCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）の濃度は、約0.003mg/ml、約0.01mg/ml、約0.02mg/ml、約0.03mg/ml、約0.04mg/ml、
20
約0.12mg/ml、約0.24mg/ml、または約0.3mg/mlである。特定の
実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用抗体（例えば、抗体；二重特異性抗体；抗CD20/抗CD3二重特異性抗体；抗CD20/抗CD3 TDB；例えば、モス
ネツズマブ）の濃度は、約0.01mg/ml、約0.02mg/ml、約0.04mg/ml、約0.12mg/ml、約0.24mg/mlまたは約0.3mg/mlである。
。特定の
実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用抗体（例えば、抗体；二重特異性抗体；抗CD20/抗CD3二重特異性抗体；抗CD20/抗CD3 TCB；例えば、
グロフィタマブ）の濃度は約0.1mg/mlまたは約0.6mg/mlである。特定の
実施形態では、生理食塩水で希釈した後、治療用抗体（例えば、抗体；二重特異性抗体；抗FcRH5/抗CD3二重特異性抗体；抗FcRH5/抗CD3 TDB；例えば、
30
セボスタマブ）の濃度は、約0.003mg/ml、0.03mg/ml、または0.3mg/mlである。

【0334】

本開示はさらに、治療用タンパク質（例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、TDBまたはTCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）を少なくとも1つの追加の治療剤（例えば、1、2、3、4またはそれよりも多くの追加の治療剤）と同時投与するための方法も開示する。例えば、追加の治療剤としては、PD-L1結合アンタゴニスト、PD-1結合アンタゴニスト、およびPD-L2結合アンタゴニストなどのPD-1軸結合アンタゴニストが挙げられる。本方法および医薬組成物において有用なPD-L1結合アンタゴニストとしては、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A）、MDX-1105（BMS-936559）およびMED
40
I4736（デュルバルマブ）が挙げられる。例えば、いくつかの特定の例では、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブ（CAS登録番号：1422185-06-5）である。BMS-936559としても知られているMDX-1105は、国際公開第2007/005874号および国際公開第2016/201425号に記載されている抗PD-L1抗体である。MED I4736（デュルバルマブ）は、国際公開第2011/066389号および米国特許出願公開第2013/034559号に記載される抗PD-L1モノクローナル抗体である。本開示の方法に有用な抗PD-L1抗体の例、およびそれらを作製する方法は、PCT国際公開第2010/077634号、国際公開第2007/005874号、および国際公開第2011/066389号、ならびに米国特許第8,21
50

7, 149号および米国特許出願公開第2013/034559号に記載されている。

【0335】

PD-1結合アンタゴニストとしては、抗PD-1抗体、例えば、MDX-1106（ニボルマブ）、MK-3475（ペンブロリズマブ）、MED-0680（AMP-514）、PDR001、AMG404、REGN2810（セミプリマブ；LIBTAYO（登録商標））およびBGB-108からなる群から選択される抗PD-1抗体が挙げられる。MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558、またはニボルマブとしても知られているMDX-1106は、国際公開第2006/121168号に記載されている抗PD-1抗体である。ペンブロリズマブまたはラムブロリズマブとしても知られているMK-3475は、国際公開第2009/114335号に記載されている抗PD-1抗体である。他の例において、PD-1結合アンタゴニストは、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のFc領域）に融合されるPD-L1またはPD-L2の細胞外またはPD-1結合部分を含むイムノアドヘシン）である。他の例では、PD-1結合アンタゴニストは、セミプリマブとしても知られているREGN2810（LIBTAYO（登録商標））である。他の例では、PD-1結合アンタゴニストは、国際公開第2017/058780号に記載されているAMP-224、B7-DC FcまたはPD-L2 Fc融合タンパク質である。

10

【0336】

PD-L2結合アンタゴニストとしては、例えば、抗体（例えば、抗PD-L2抗体）およびイムノアドヘシンが挙げられる。いくつかの実施形態では、追加の治療剤としては、オビヌツズマブ（抗CD20抗体）、リツキシマブ（抗CD20抗体）、抗体-薬物コンジュゲート（ADC）、コルチコステロイドまたはトシリズマブ（抗IL-6R抗体）が挙げられる。

20

【0337】

例えば、抗CD3アームおよび抗CD20アームを有する二重特異性抗体を含む例では、同時投与に有用な追加の治療剤は、抗CD79b ADC（例えば、ボラツズマブベドチン）などのADCであり得る。

【0338】

本明細書に記載の方法が上記の特定の併用療法などの併用療法を含む場合、この併用療法は、治療用タンパク質と1つまたは複数の追加の治療剤との同時投与を包含し、そのような同時投与は、併用投与または別個の投与であってもよい。さらに、2つ以上の治療剤は、一緒にまたは別々に製剤化してもよい。2以上の治療剤が別々に投与される場合、治療用タンパク質の投与は、1つ以上の追加の治療剤の投与の前、同時に、および／または後に実施し得る。

30

【0339】

治療剤は、例えば、静脈内、皮下、皮内、筋肉内、経皮、動脈内、腹腔内、病巣内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸膜内、気管内、鼻腔内、硝子体内、膈内、直腸内、局所、腫瘍内、腹膜内、結膜下、小胞内、粘膜内、心膜内、臍内、眼内、口腔内、局所、局部、吸入によって、注射によって、注入によって、連続注入によって、局所的な浴用標的細胞によって、直接、カテーテルによって、灌流によって、クリーム中または脂質組成物中で投与され得る。

40

【0340】

一実施形態において、治療用タンパク質の投与および追加の治療剤の投与は、互いの約1ヶ月以内、または約1、2、もしくは3週間以内、または約1、2、3、4、5、もしくは6日以内に行うことができる。

【0341】

本明細書に記載の方法は、治療用タンパク質（例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、TDBまたはTCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）で処置されているがんを有する患者の改善されたベネフィット-リスクプロファイルをもたらし得る。いくつかの例では、分割された用量漸増投与レジメンの

50

状況で治療用タンパク質を投与することになる、本明細書に記載の方法を使用する処置は、本開示の分割用量漸増投与レジメンを使用する治療用タンパク質による処置後、非分割投与レジメンを使用する抗CD20／抗CD3二重特異性抗体による治療と比較し、望ましくない事象、例えばサイトカイン駆動毒性（例えば、サイトカイン放出症候群（CRS））、注入に関連する反応（IRR）、マクロファージ活性化症候群（MAS）、神経毒性、重度の腫瘍溶解症候群（TLS）、好中球減少症、血小板減少症、肝臓酵素の上昇、および／または中枢神経系（CNS）毒性の低減（例えば、20％以上、25％以上、30％以上、35％以上、40％以上、45％以上、50％以上、55％以上、60％以上、65％以上、70％以上、75％以上、80％以上、85％以上、90％以上、95％以上、96％以上、97％以上、98％以上、または99％以上）、または完全な阻害（100％低減）をもたらす可能性がある。

10

【0342】

本明細書に記載されるすべての方法および医薬製剤について、治療用タンパク質は、優良医療実務と一致して製剤化され、投薬され、投与される。これに関連して考慮すべき要因としては、処置される特定の障害、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床症状、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、および医療従事者に既知である他の要因が挙げられる。治療用タンパク質は、当該疾患を予防または処置するために現在使用されている1つまたは複数の試薬と一緒に製剤化されている必要はないが、任意に製剤化されている。そのような他の薬剤の有効量は、製剤中に存在する治療用タンパク質の量、障害または処置の種類、および上記の他の要因に依存する。治療用タンパク質は、一連の処置にわたって患者に適切に投与され得る。

20

【0343】

VIII. 製造物品

本開示の別の態様では、上述の障害の処置、予防、および／または診断に有用な材料を含む製造物品が提供される。製造物品は、容器と、容器に挿入されるか、または容器に付随するラベルまたは添付文書とを備えている。適切な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、IV溶液バッグなどが挙げられる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成されてもよい。容器は、症状を処置、予防、および／または診断するのに有効な別の組成物と単独でまたは組み合わせて使用される医薬組成物を保持し、無菌アクセスポートを有していてもよい（例えば、容器は、静脈内溶液バッグまたは皮下注射針によって穿孔可能なストッパーを有するバイアルであってもよい）。組成物中の少なくとも1つの活性薬剤は、本明細書に記載の治療用タンパク質（例えば、抗CD3二重特異性抗体；例えば、TDBまたはTCB；例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ）である。ラベルまたは添付文書は、組成物が選択された症状（例えば、がん）を処置するために使用されることを示し、本明細書に記載される投与レジメンのうちの少なくとも1つに関連する情報をさらに含む。

30

【0344】

医薬組成物は、1ml～100ml（例えば、1ml～5ml、5ml～10ml、10ml～15ml、15ml～20ml、20ml～25ml、25ml～30ml、30ml～40ml、40ml～50ml、50ml～60ml、60ml～70ml、70ml～80ml、80ml～90ml、または90ml～100ml、例えば、約1ml、約1.5ml、約2ml、約2.5ml、約3ml、約3.5ml、約4ml、約4.5ml、約5ml、約10ml、約15ml、約20ml、約25ml、約30ml、約40ml、約50ml、約60ml、約70ml、約80ml、約90ml、または約100ml）の容量を有する容器で供給し得る。特定の実施形態では、容器は約50ml（例えば、約40ml、約45ml、約46ml、約47ml、約48ml、約49ml、約50ml、約51ml、約52ml、約53ml、約54ml、約55ml、または約60ml）の体積を有する。別の特定の実施形態では、容器は約2ml（例えば、約1ml、約1.5ml、約1.6ml、約1.7ml、約1.8ml、約1.9ml、約2ml、約2.1ml、約2.2ml、約2.3ml、約2.4ml、約2.5ml、また

40

50

は約 3 ml) の体積を有する。さらに別の特定の実施形態では、容器は約 15 ml (例えば、約 10 ml、約 11 ml、約 12 ml、約 13 ml、約 14 ml、約 15 ml、約 16 ml、約 17 ml、約 18 ml、約 19 ml、または約 20 ml) の体積を有する。さらに別の実施形態では、容器は、約 2.5 ml または約 10 ml の体積を有する。

【0345】

いくつかの実施形態では、容器は、タンク、ミニタンク、キャニスタ、缶などのステンレス鋼容器またはニッケル合金容器 (例えば、H A S T E L L O Y (登録商標)) である。いくつかの例では、そのような容器中の医薬組成物は D S であり、使用前に、例えば D P に (例えば、最終バイアル構成において) さらに希釈することができる。あるいは、容器内の医薬組成物は D P である。いくつかの実施形態では、D P が希釈剤とともに投与される場合、または他の治療薬と組み合わせて投与されることが意図される場合、D P は、対象に投与される濃度よりも高い濃度であり得る。いくつかの実施形態では、D P は I V バッグまたはシリンジ (例えば、シリンジポンプを介した送達用) などの容器に入っている。

10

【0346】

いくつかの実施形態では、製造品は、約 1 ml 以上、例えば、約 1 ml、約 2 ml、約 3 ml、約 4 ml、約 5 ml、約 6 ml、約 7 ml、約 8 ml、約 9 ml、約 10 ml、約 11 ml、約 12 ml、約 13 ml、約 14 ml、約 15 ml、約 16 ml、約 17 ml、約 18 ml、約 19 ml、約 20 ml、約 25 ml、約 30 ml、約 35 ml、約 40 ml、約 50 ml、またはそれを超える容積を有するバイアルを含む。特定の実施形態では、バイアルは約 50 ml (例えば、約 40 ml、約 45 ml、約 46 ml、約 47 ml、約 48 ml、約 49 ml、約 50 ml、約 51 ml、約 52 ml、約 53 ml、約 54 ml、約 55 ml、または約 60 ml) の体積を有する。別の特定の実施形態では、バイアルは約 2 ml (例えば、約 1 ml、約 1.5 ml、約 1.6 ml、約 1.7 ml、約 1.8 ml、約 1.9 ml、約 2 ml、約 2.1 ml、約 2.2 ml、約 2.3 ml、約 2.4 ml、約 2.5 ml、または約 3 ml) の体積を有する。さらに別の特定の実施形態では、バイアルは約 15 ml (例えば、約 10 ml、約 11 ml、約 12 ml、約 13 ml、約 14 ml、約 15 ml、約 16 ml、約 17 ml、約 18 ml、約 19 ml、または約 20 ml) の体積を有する。特定の実施形態では、バイアルは 2.5 ml または 10 ml の体積を有する。いくつかの実施形態では、バイアルは使い捨てである。いくつかの実施形態では、バイアルは、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、約 15 mg、約 16 mg、約 17 mg、約 18 mg、約 19 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、またはそれよりも多くの治療用タンパク質を含有する。いくつかの実施形態では、バイアルは、治療用タンパク質 (例えば、抗 C D 3 二重特異性抗体; 例えば、T D B または T C B; 例えば、モスネツズマブ、グロフィタマブ、セボスタマブ、またはルニモタマブ)、ポリソルベート 20 (P S 20)、メチオニン、緩衝剤および担体を含む医薬組成物を含み、治療用タンパク質に対する P S 20 のモル比は 100 以下であり、P S 20 は 0.01% ~ 0.12% 重量/体積 (w/v) の濃度であり、メチオニンは 1 mM ~ 50 mM の濃度であり、緩衝剤は 5 mM ~ 20 mM の濃度である。いくつかの実施形態では、容器閉鎖システムは、ガラスバイアル、ストッパー、およびキャップのうちの 1 つまたは複数、またはすべてを含む。

20

30

40

【0347】

さらに、製造品は、(a) 組成物が含有された第 1 の容器であって、医薬組成物が本明細書に記載の治療用タンパク質を含む第 1 の容器と、(b) 医薬組成物が含有された第 2 の容器であって、医薬組成物がさらなる細胞障害剤または他の治療剤を含む、第 2 の容器とを含み得る。これに代えて、またはこれに加えて、製造物品は、薬学的に許容され得る緩衝液、例えば、注射用静菌水 (B W F I)、リン酸緩衝化生理食塩水、R i n g e r 溶液およびデキストロース溶液を含む第 2 の (または第 3 の) 容器をさらに備えていてもよ

50

い。他の緩衝液、希釈剤、フィルタ、ニードルおよびシリンジを含め、商業的およびユーザの観点から望ましい他の材料をさらに含んでいてもよい。

【実施例】

【0348】

以下は、本開示の方法および組成物の例である。上述の一般的な説明を前提として、種々の他の実施形態を実施することができ、実施例は特許請求の範囲の範囲を限定することを意図しないということが理解される。

【0349】

実施例1. モスネツズマブの医薬開発

この実施例は、モスネツズマブ（B T C T 4 4 6 5 A）を製剤化し、使用方法を示す。モスネツズマブについて、研究者らは、製剤において、低用量のモスネツズマブの正確な送達を確実にするために、比較的低いタンパク質濃度および比較的高い界面活性剤濃度が好ましいと考えられることを観察した。

【0350】

モスネツズマブは、ヒトIgG1アイソタイプに基づいており、T細胞の動員および活性化によるB細胞悪性腫瘍の処置を意図している。モスネツズマブのCD20アームは、B細胞の表面上に発現されるグリコシル化ホスホタンパク質であるBリンパ球抗原CD20に対するものである。CD3アームは、CD20との標的結合時に活性化されるT細胞に結合してこれを動員し、その結果、強固なT細胞増殖および細胞の死滅がもたらされる。

【0351】

モスネツズマブ（B T C T 4 4 6 5 A）を含むアミノ酸配列を上記の表1に要約する。

【0352】

A D C C機能を低減または排除するためのグリコシル化変異N297Gを含むノブ・イン・ホール技術を使用して、2つの別個のCHO細胞株内で組換えモスネツズマブを産生した。モスネツズマブは、ノブを有する1つの抗CD20半抗体（抗CD20アーム）と、ホールを有する1つの抗CD3半抗体（抗CD3アーム）とから構成され、半抗体はグルタチオン還元を使用して組み立てられた。モスネツズマブは、無痛性細胞（例えば、非分割）および化学耐性細胞に対して活性であり、腫瘍に対する事前の免疫応答は活性のための必要条件ではなかった。

【0353】

モスネツズマブの原薬（DS）および医薬品（DP）を、pH5.8で、20mM酢酸ヒスチジン（HisOAc）、240mMスクロースおよび0.02%（w/v）ポリソルベート20（PS20）中、60mg/mlモスネツズマブとして製剤化した。モスネツズマブDPを製造するために、DSの1.0ml公称充填物を2.0mlバイアルに充填した。この実施例では、モスネツズマブDSは、治療用タンパク質に対する界面活性剤のモル比が約0.4であった。

【0354】

60mg/mlのタンパク質濃度は、シリンジポンプを使用して診療所で広範囲の用量（50μg～30mg）を送達することを以前に支持しており、最小用量の組成物濃度は、製剤緩衝液および希釈剤として生理食塩水の両方を使用して二段階で希釈される。その後の臨床試験および進行中の臨床試験における用量範囲は、サイクル1の間に、患者が1日目に低用量（例えば、1mg）、8日目に中間用量（例えば、2mg）および15日目に全用量（例えば、20mg）を投与された段階的分割投与スキームの使用のために変動した。タンパク質濃度と、低界面活性剤レベルまたは高界面活性剤レベルとを組み合わせる場合、いくつかの製剤選択肢が検討された（図1）。特に、静脈内流体（IV）バッグを使用して低用量の正確な送達を確実にし、希釈剤の使用を低減または回避し、投与量の柔軟性を可能にし、廃棄物を低減または排除するためには、比較的低いタンパク質濃度および比較的高い界面活性剤濃度が好ましいと考えられた。

【0355】

実施例 2．モスネツズマブ製剤開発のための知識構築研究

製剤の安定性に対する製剤パラメータの影響を評価し、製剤の主要なリスクを特定するために、初期段階の開発後に知識構築研究を実行した。重要なことに、この研究の結果により、酸化分解（例えば、凝集、断片化および界面活性剤分解などの他の形態の分解に関連する酸化分解）が臨床第ⅠⅠⅠ相DP製剤（すなわち、低濃度モスネツズマブDP製剤）の主要なリスク因子であることが示唆された。さらに、この研究の結果により、低タンパク質濃度のモスネツズマブ製剤、特に高ヒスチジン濃度、低スクロース濃度、および高PS20濃度を有する製剤が酸化分解を受けやすい可能性があることが示唆された。さらに、この研究の結果により、メチオニン（L-メチオニン；L-Met）の添加が酸化分解を阻害し、それによって他の形態の分解（例えば、凝集、断片化、および／または界面活性剤の分解）のリスクを低減させることが示唆された。

10

【0356】

実施例 3．モスネツズマブ製剤開発

本実施例における研究の目的は、モスネツズマブを有する医薬組成物に関連するリスクを特徴付け、これらのリスクを低減する製剤パラメータを特定することであった。研究を要約し、DSおよびDP製剤の様々な成分ならびにそれらを保存し得る容器の効果を特徴付ける。研究はまた、そのような製剤の重要な特徴は、モスネツズマブに対する界面活性剤のモル比であり、タンパク質が低モル濃度で存在し、界面活性剤がより高いモル濃度で存在することがわかった。

20

【0357】

3. 1. IVバッグ攪拌研究

IVバッグを使用し、広い用量範囲を支持する希釈剤を使用せずに送達される製剤に使用するための界面活性剤の適切な量および組成を決定するために、IVバッグ攪拌研究を行った。タンパク質濃度、用量、IVバッグサイズ、界面活性剤組成、および界面活性剤濃度を含むいくつかの因子を特徴付けた。

【0358】

20mMのHisOAc、240mMのスクロース、pH5.8中、様々なタンパク質濃度（1mg/ml、5mg/ml、10mg/ml）でモスネツズマブを製剤化した。ある範囲の用量（1mg、2mg、5mg、20mg、および30mg）を試験し、50mlおよび100mlのポリオキシエチレン（PO）バッグを評価した。50mlおよび100mlのPO IVバッグは、対応するサイズのポリ塩化ビニル（PVC）IVバッグと比較して相対的に大きなヘッドスペースおよび高い壁剛性に起因するタンパク質凝集のために、高リスクIVバッグであると以前に判定されていた。3種の界面活性剤：ポリソルベート20（PS20）、ポロキサマー188（P188）、および超精製ポリソルベート20（srPS20）を評価した。PS20およびP188を全用量範囲にわたって試験し、攪拌研究におけるPS20との比較可能性を考慮して、srPS20を用いて限定的な試験を行った。その後、SrPS20を中止し、研究を単純化した。

30

【0359】

これらの実験では、DP界面活性剤濃度を変化させて、IVバッグ攪拌ストレス中の凝集および粒子形成を防止するために必要なIVバッグ中の最小界面活性剤濃度を決定した。各試験条件について、モスネツズマブDPをIVバッグに注射し、オービタルシェーカー上2～8℃で100rpmで最大24時間振とうした。サンプルを0、1、6、および24時間に採取し、高精度液体粒子計数（HIA）によって肉眼では見えない粒子について、また、サイズ排除高速液体クロマトグラフィー（SE-HPLC）によって可溶性凝集体について評価した。可溶性凝集体または粒子数の実質的な増加がない場合、条件は合格とみなした。可溶性凝集体の増加を、時間0と比較したSE-HPLCクロマトグラムの観察された定性的変化によって評価した。粒子形成は、時間0と比較して、肉眼では見えない粒子数の有意な増加として観察された（2μm以上の累積粒子数/mlが1000を超えて増加）。

40

【0360】

50

ヒスチジンは酸化を受けやすく、製剤緩衝液中に存在すると、タンパク質酸化を誘導し得る。本実施例では、ヒスチジン濃度の影響をさらに特徴付けた。実施例 2 に記載される知識構築研究および上記の界面活性剤の種類の研究により、モスネツズマブが熱ストレスからの酸化に感受性であることが明らかになった。しかし、モスネツズマブに対する光ストレスの影響は特徴付けられていなかった。ここでは、モスネツズマブのトリプトファン残基の酸化に対する感受性を定量した。

【0365】

2つの製剤を熱ストレスについて評価し、4つの配合物を光ストレスについて評価した(表6)。すべての製剤は、指定の組成に加えて、1mg/mlのモスネツズマブ、160mMのスクロース、0.04%(w/v)のPS20、pH5.5を含んでいた。この例では、モスネツズマブに対する界面活性剤のモル比は約48である。製剤7(F7)は、知識構築研究において、熱ストレスによる高酸化のリスクがあると特定された。低ヒスチジンF7製剤(F7-低His)をこの研究に含めて、ヒスチジン濃度の減少の影響を評価した。軽ストレス研究では、F7に抗酸化剤メチオニンを単独でまたはN-アセチルトリプトファン(NAT)と組み合わせて補充して、軽ストレス媒介分解に対する酸化防止剤の効果を評価した。製剤を、3mlの充填量で6mlのバイアルに充填し、栓をし、蓋をし、熱ストレス(40℃で最大1ヶ月および25℃で最大3ヶ月)および周囲光ストレス(25℃で300,000lux-時間)下に置いた。周囲光曝露は、室温および5500ルクスの光強度に維持された蛍光灯ボックス内でサンプルを54時間インキュベートすることによって実施した。アッセイには、酸化を定量するためのペプチドマッピング、凝集および粒子形成を定量するためのHIAc、界面活性剤分解を定量するためのELSD、およびサイズ不均一性を定量するためのSE-HPLC(例えば、断片化および/または凝集の結果として)が含まれていた。

【表6】

表 6

酸化研究のための製剤概要					
製剤	His (mM)	Met (mM)	NAT (mM)	熱ストレス	光ストレス
F7	30	0	0	X	X
F7+Met	30	5	0		X
F7+Met+NAT	30	5	5		X
F7-低His	10	0	0	X	X

【0366】

40℃の熱ストレス条件下で種々のレベルのヒスチジン(F7およびF7-低His)を含有する組成物を比較した。両方のサンプルは酸化防止剤を含まなかった。図5に示すように、30mMのヒスチジン組成物は40℃で2週間後に約6%のM257の酸化を示したが、10mMヒスチジン組成物では、M257の酸化は1%未満であった。さらに、二量体および高分子量種(HMWs)の両方の凝集レベルも、30mMのヒスチジンサンプルにおいて、より高かった。結果により、より高い界面活性剤レベルおよびより低いHisOAc濃度が、熱ストレス条件下での酸化ストレスの防止に優れ得ることが示唆されている。

【0367】

ヒスチジン濃度および酸化防止剤の効果を、酸化を誘導し得る感受性ストレスタイプである周囲光曝露下で評価した。図6に示すように、試験したいずれのサンプルにおいても、いずれの部位(MetまたはTrp)でも酸化の実質的な変化は観察されず、F7が酸化のリスクが高いにもかかわらず、関連する周囲光ストレス下で安定であることが示されている。NATは追加の利益をもたらさなかったため、その後の製剤開発には含まれなかった。

【0368】

3.4. メチオニン濃度の最適化

過酸化水素の添加研究を行って、重要な賦形剤として同定されたメチオニンの好ましい濃度を特定した。pH 5.8の1mg/mlのモスネツズマブ、15mMの酢酸ヒスチジン、0.08% (w/v)のPS20、160mMスクロースを含有するサンプル（対照製剤）を、過酸化水素（H₂O₂）および種々のレベルのMetを用いてまたは用いずに調製した（表7）。これらのサンプルでは、モスネツズマブに対する界面活性剤対のモル比は約95である。対照製剤は、比較的に高濃度のヒスチジン、比較的に高濃度のPS20、および比較的に低濃度のスクロースを含有するので、酸化のリスクが高い。

【0369】

過酸化水素（2,000ng/ml）を、酸化防止剤保護に対する酸化ストレス負荷として使用した。サンプルを、3mlの充填量で20ccのバイアルに充填して、ヘッドスペースが大きいために酸化のリスクが高い容器条件を表した。バイアルに栓をし、蓋をし、40℃で1ヶ月間、または25℃で6ヶ月間、またはリアルタイム安定性、すなわち2～8℃で熱安定性に置いた。周囲光研究では、サンプルを室温で最大300,000ルクス時間（5,500ルクスで54時間）の周囲光曝露に供した。サンプルを、0時間、24時間、48時間、および54時間の時点で周囲光研究から得、アルミニウム箔で覆われた暗対照を含んでいた。AMPLEX（登録商標）過酸化水素／ペルオキシダーゼアッセイ（ThermoFisher Scientific社；マサチューセッツ州ウォルサム）を使用して過酸化水素濃度を測定した。製品品質（例えば、安定性）をモニタリングするために使用されるアッセイには、色、pH、濁度（紫外線分光法（UV-spec）による）、強度（UV-specによる）、チャージバリエーション（イメージングされたキャピラリー等電点電気泳動（icIEF）およびマイクロチップふるい分け電気泳動（MCESDS）による）、サイズ不均一性（SE-HPLCによる）、可視粒子および肉眼では見えない粒子（HIAによる）、効力、酸化（ペプチドマッピングによる）、メチオニン濃度（質量分析による）およびポリソルベート濃度（ELSDによる）が含まれていた。

【表7】

表7		
メチオニン研究のための製剤概要		
サンプル ^a	Met (mM)	H ₂ O ₂ (ng/ml)
対照	0	0
+H ₂ O ₂	0	2000
+H ₂ O ₂ +Met 2.5	2.5	2000
+Met 5	5	0
+H ₂ O ₂ +Met 5	5	2000
+H ₂ O ₂ +Met 10	10	2000

^aすべてのサンプルは、表に指定された組成に加えて、1mg/mlのモスネツズマブ、15mMの酢酸ヒスチジン、0.08% (w/v)のPS20、160mMのスクロース、pH 5.8を含有していた。

【0370】

2～8℃（例えば、5℃）で12ヶ月間貯蔵した後、Metを含有しない製剤中に存在するH₂O₂は完全に枯渇した（図7A）。12ヶ月で、対照サンプルにおける3.7%のM257酸化とは対照的に、41.5%のM257酸化が観察された（図7B）。最小2.5mMのMetを製剤に添加すると、H₂O₂は1ヶ月後に完全に消費され（図7A）、M257の酸化は研究期間を通して対照サンプルと同等のままであった（図7B）。2.5mM、5mMおよび10mMのMetを含有する製剤間で差は観察されなかった。他の特性の変化は観察されなかった。

【0371】

加速熱条件（すなわち、25℃）では、Metを含有しないサンプル中のH₂O₂のレベルは、2ヶ月で130 ng/mlに減少し、その後6ヶ月までに蓄積して1,000 ng/mlのレベルに戻った（図8A）。対照サンプルはまた、2ヶ月後にH₂O₂の増加を示した（図8A）。この観察は、Metを含有しないスパイクサンプルについては最初の2ヶ月でM257によって表されるMet酸化増加の遅い段階と、Metを含有しないスパイクサンプルおよび対照の両方については6ヶ月までの後の部分でのMet酸化の速い段階と一致している（図8C）。この観察結果はまた、Metを含有しないスパイクサンプルおよび対照サンプルの両方について、CD20アームにおけるトリプトファン107（すなわち、Trp107またはW107）酸化（図8B）、タンパク質凝集（図8D）、および断片化（図8E）の2ヶ月と6ヶ月との間の増加と一致している。この観察されたH₂O₂の産生は、Metを含まない対照サンプルおよびスパイクサンプルの両方における酸化的PS20分解に関連している可能性があり、これはさらなるタンパク質分解を引き起こす可能性がある。対照的に、2.5～10 mMのMetを添加すると、H₂O₂は1週間後に完全に消費され、6ヶ月のインキュベーションの過程にわたって再蓄積しなかった（図8A）。M257酸化、W107酸化、凝集、断片化およびPS20分解の増加は、6ヶ月のインキュベーションを通して2.5 mMのMetによって大幅に低減し、5 mMおよび10 mMのMetによって完全に阻害され（図8B～図8E）、これらの条件下で5 mMのMetがこの製剤の酸化防止剤としての最小要件であることが示唆された。より短い時間スケールにおける40℃でのストレス安定性結果から同様の傾向が観察された。

【0372】

表8のサンプルはすべて、25℃で周囲光ストレス（最大300,000ルクス時間）にも供した。ヒスチジン濃度研究と一致して、周囲光は広範な酸化を引き起こさず、Metを含まないサンプルで生成された少量のM257酸化は、2.5 mM Met添加によって完全に阻害された。

【表8】

表8

DP製剤の概要

製剤 ^a	酢酸His (mM)	pH	PS20 (%w/v)	スクロース (mM)	Met (mM)
1 (標的)	10	5.8	0.06	240	5
2	15	5.5	0.08	160	2.5
3	15	5.8	0.08	160	2.5
4	15	6.1	0.08	160	2.5
5	15	5.8	0.08	160	5

^aすべての製剤が1 mg/mlのモスネツズマブを含有していた。

【0373】

3.5 DP製剤のスクリーニング

上記の研究から得られた情報に基づいて、DP製剤スクリーニング研究を行った。標的製剤および高リスク酸化（高His、高PS20、低スクロース）を様々なpHおよびMet濃度で評価した。各製剤を滅菌濾過し、5 mlの充填量で15 mlのガラスバイアルに充填した。バイアルに20 mmのDaikyo D777-1液体ストッパー（Daikyo; Tochigi, Japan）で栓をし、アルミニウムフリップトップキャップで蓋をし、表9に記載のプログラムに従って安定して直立状態で保存した。アッセイは、色、pH、濁度（UV-specによる）、強度（UV-specによる）、チャージバ

リアント（*i c I E F*および*m C E - S D S*による）、サイズ不均一性（*S E - H P L C*による）、可視粒子および肉眼では見えない粒子（*H I A C*による）、効力、酸化（ペプチドマッピングによる）、メチオニン濃度（質量分析による）ならびにポリソルベート濃度（*E L S D*による）を観察するように構成されていた。

【表 9】

表 9

D P 製剤サンプル時点

貯蔵温度／時点	T ₀	3 D	1 W	2 W	3 W	1 M	2 M	3 M	6 M	9 M	1 2 M	1 8 M	2 4 M
5℃	X*					X	X	X	X	X	X	X	X
2 5℃、6 5 %RH				X		X	X	X	X				
4 0℃、7 5 %RH		X	X	X	X	X							

X = 3 バイアル；X* = 5 バイアル；D = 日、W = 週、M = 月

10

【0 3 7 4】

製剤の時間ゼロ（T₀）特性評価を表 1 0 に要約する。5℃で 1 2 ヶ月後、いずれの製剤についても変化は観察されなかった（表 1 1）。5℃で 2 4 ヶ月間貯蔵した後、*i c I E F*および*C E - S D S*によって、5つの製剤すべてにわたって一貫した変化が観察された。*i c I E F*による酸性バリエーションの割合のわずかな増加があり、プレピークの*C E - S D S*結果は、5℃で 2 4 ヶ月後にわずかな増加を示すようであるが、すべての製剤にわたって同じ増加が観察された。他のアッセイでは変化は観察されなかった。

20

【0 3 7 5】

2 5℃、相対湿度 6 0 %（RH；加速条件）で 6 ヶ月間貯蔵した後（表 1 2）、*S E - H P L C*主ピーク減少（0. 3 ~ 0. 4 %）、*i c I E F*酸性増加および主ピーク減少（1 2. 6 ~ 1 7 %）、ならびに*m C E - S D S*主ピーク減少およびプレピーク増加（1. 0 %）について、5つの製剤すべてにおいて同様の変化が観察された。他のアッセイを実施しても変化は観察されなかった。

【0 3 7 6】

4 0℃、7 5 %RH（ストレス条件）で 1 ヶ月間貯蔵した後（表 1 3）、*S E - H P L C*主ピーク減少（0. 4 ~ 0. 6 %、図 9 A ~ 図 9 C）、*i c I E F*酸性増加および主ピーク減少（1 7. 1 ~ 1 9. 8 %、図 1 0 A ~ 図 1 0 C）、ならびに*m C E - S D S*主ピーク減少およびプレピーク増加（1. 4 ~ 1. 9 %、図 1 1 A および図 1 1 B）について、5つの製剤すべてにおいて同様の変化が観察された。行われた他のアッセイでは変化は観察されなかった。

30

【0 3 7 7】

この研究の結果により、モスネツズマブ D P が、酸化の高リスク条件（高 L - ヒスチジン、低スクロース、低 L - メチオニン、高ポリソルベート）でさえ、p H 5. 5 ~ 6. 1 の範囲内で安定であることが示された。

40

50

【表 10】

表10															
製剤のスクリーニング-T ₀															
	製剤	時間 (月)	CAC	i c I E F										SE-HPLC	
			(色/外観)	濁度	オスモル濃度 (mO s m / k g)	p H	強度 (m g / m l)	(酸性%)	(主ピーク (塩基性 (%)	(主ピーク (酸性%)	(H M W S (%)	(主ピーク (L M W S (%)	(%)		
1	(標準的)	T = 0	≤ BY7	0.03	286	5.8	1.01	45.3	47.5	7.2	0.9	98.9	0.3		
2		T = 0	≤ BY7	0.02	203	5.5	1.02	44.3	48.2	7.5	0.8	98.9	0.3		
3		T = 0	≤ BY7	0.02	201	5.8	0.99	43.7	49.2	7.1	0.8	98.9	0.3		
4		T = 0	≤ BY7	0.03	195	6.2	0.98	46.4	46.5	7.1	0.8	98.9	0.3		
5		T = 0	≤ BY7	0.01	203	5.8	1.02	46.2	46.9	6.9	0.8	98.9	0.3		

表6、統計

製剤	時間 (月)	非還元 C E - S D S		肉眼では見えない粒子 (累積数／m l)										
		プレピーク の合計 (%)	(主ピーク (%))	可視粒子				力価				L-Me t (mM)	酸化Me t 2 5 7 (%)	P S 2 0 (% w／v)
				≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm			
1 (標的)	T = 0	4.9	94.8	PFVP	16	7	1	0	103	4.6	2.8	0.06		
2	T = 0	4.9	94.8	PFVP	73	26	13	4	106	2.3	2.6	0.08		
3	T = 0	4.9	94.8	PFVP	8	3	0	0	113	2.3	2.6	0.08		
4	T = 0	4.9	94.8	PFVP	28	3	1	0	102	2.4	2.5	0.08		
5	T = 0	4.9	94.8	PFVP	137	25	7	1	109	4.8	2.7	0.08		

【表 1 1】

表 1 1										
2 ～ 8℃でのDP 製剤スクリーニングの結果										
製剤	時間 (月)	i c I E F					S E — H P L C			
		色	濁度	p H	強度 (m g / m l)	(酸性%)	(主ピーク %)	(塩基性 %)	(H M W S %)	(主 ピーク %) (L M W S %)
1 (標的)	1	N T	0.01	5.8	N T	45.0	47.8	7.2	0.8	98.9 0.3
	2	≤ B Y 7	0.02	5.8	N T	47.1	45.4	7.5	0.7	99.0 0.3
	3	≤ B Y 7	N T	5.8	N T	45.2	47.9	6.9	0.8	98.9 0.4
	6	≤ B 9 *	0.01	5.8	1.02	44.6	47.0	8.4	0.7	99.0 0.3
	9	N T	0.00	5.9	N T	N T	N T	N T	0.7	99.0 0.3
	12	≤ B 9 *	0.01	5.8	N T	45.3	46.7	8.0	0.7	99.0 0.3
2	1	N T	0.00	5.5	N T	43.1	49.3	7.6	0.8	99.0 0.2
	2	≤ B Y 7	0.02	5.5	N T	45.0	46.6	8.4	0.8	99.0 0.3
	3	≤ B Y 7	N T	5.5	N T	45.2	47.5	7.3	0.6	99.1 0.3
	6	≤ B 9 *	0.01	5.5	1.01	45.7	46.2	8.1	0.7	99.0 0.3
	9	N T	0.01	5.5	N T	N T	N T	N T	0.7	99.0 0.3
	12	≤ B 9 *	0.01	5.5	N T	43.7	46.7	9.7	0.7	99.0 0.3
3	1	N T	0.01	5.8	N T	44.4	48.2	7.4	0.8	99.0 0.3
	2	≤ B Y 7	0.01	5.8	N T	45.7	46.7	7.6	0.8	98.9 0.3
	3	≤ B Y 7	N T	5.8	N T	45.9	47.5	6.6	0.8	99.0 0.3
	6	≤ B 9 *	0.01	5.8	1.04	45.4	47.3	7.3	0.7	99.0 0.3
	9	N T	0.01	5.8	N T	N T	N T	N T	0.7	99.0 0.3
	12	≤ B 9 *	0.01	5.8	N T	45.7	46.3	8.1	0.7	99.0 0.3

10

20

30

40

50

表11、続き

製剤	時間 (月)	i c I E F						S E - H P L C			
		色	濁度	p H	強度 (m g / m l)	(酸性%)	(主ピーク %)	(塩基性 %)	(HMWS %)	(主 ピーク %)	(LMWS %)
4	1	NT	0.01	6.2	NT	45.1	48.0	6.9	0.8	98.9	0.3
	2	≤ BY7	0.02	6.2	NT	46.8	46.0	7.3	0.8	98.9	0.3
	3	≤ BY7	NT	6.2	NT	46.7	46.4	6.9	0.7	99.0	0.3
	6	≤ B9*	0.01	6.2	1.04	45.7	46.8	7.5	0.7	99.0	0.3
	9	NT	0.01	6.2	NT	NT	NT	NT	0.7	99.0	0.3
	12	≤ B9*	0.01	6.2	NT	47.1	45.1	7.8	0.8	99.0	0.3
5	1	NT	-0.01	5.7	NT	44.8	48.2	7.0	0.8	98.9	0.3
	2	≤ BY7	0.00	5.8	NT	46.0	46.3	7.7	0.8	99.0	0.2
	3	≤ BY7	NT	5.8	NT	45.5	47.4	7.0	0.8	98.9	0.4
	6	≤ B9*	0.00	5.8	1.02	45.9	46.0	8.1	0.7	99.0	0.3
	9	NT	0.01	5.8	NT	NT	NT	NT	0.7	99.0	0.3
	12	≤ B9*	0.01	5.8	NT	46.5	45.3	8.2	0.7	99.0	0.3

10

20

30

40

50

表 11、続き

製剤	時間 (月)	非還元 C E - S D S		肉眼では見えない粒子 (累積数／m l)					酸化 M e t					
		プレピークの (主ピーク 合計 (%))		可燃粒子	≥ 2		≥ 5		≥ 10		効力 (%)	L - M e t (mM)	2 5 7 (%)	P S 2 0 (%w / v)
		5.1	94.6		μm	μm	μm	μm	μm	μm				
1	1	5.1	94.6	PFVP	356	73	9	2	NT	4.9	2.6	0.06		
	2	5.0	94.7	PFVP	301	79	8	2	NT	4.5	2.6	0.06		
	3	5.0	94.8	PFVP	493	38	7	1	NT	3.9	2.5	0.06		
	6	4.9	94.8	PFVP	333	33	3	0	NT	4.8	2.6	0.06		
	9	NT	NT	PFVP	479	62	8	2	NT	NT	NT	0.06		
	12	5.0	94.7	PFVP	447	58	4	0	102	5.2	2.2	0.06		
2	1	5.1	94.6	PFVP	42	13	6	2	NT	2.4	2.8	0.08		
	2	4.9	94.9	PFVP	351	68	9	2	NT	2.3	2.6	0.08		
	3	5.0	94.7	PFVP	738	163	23	0	NT	1.9	2.5	0.08		
	6	4.8	94.8	PFVP	271	73	6	0	NT	2.4	2.6	0.08		
	9	NT	NT	PFVP	34	9	3	1	NT	NT	NT	0.08		
	12	5.0	94.8	PFVP	787	107	2	0	107	2.6	2.3	0.08		
3	1	5.2	94.4	PFVP	202	19	2	0	NT	2.5	2.7	0.08		
	2	5.0	94.7	PFVP	435	127	23	4	NT	2.3	2.5	0.08		
	3	4.9	94.8	PFVP	593	72	3	1	NT	2.1	2.5	0.08		
	6	4.8	94.9	PFVP	427	52	0	0	NT	2.4	2.7	0.08		
	9	NT	NT	PFVP	15	4	1	0	NT	NT	NT	0.08		
	12	5.0	94.7	PFVP	25	4	1	0	100	2.6	2.3	0.08		

10

20

30

40

50

表 11、続き

製剤	時間 (月)	非還元 C E - S D S										肉眼では見えない粒子 (累積数 / m l)					酸化 M e t			P S 2 0 (% w / v)
		ブレピークの 合計 (%)		の (主ピーク %)		可視粒子		≥ 2	≥ 5	≥ 10	≥ 25	μ m	μ m	μ m	μ m	μ m	効力 (%)	L - M e t (m M)	2 5 7 (%)	
4	1	5.1	94.5	PFVP	395	67	13	2	NT	2.6	0.08									
	2	5.0	94.8	PFVP	242	38	3	0	NT	2.3	0.08									
	3	4.9	94.8	PFVP	242	27	4	1	NT	2.2	0.08									
	6	4.8	94.8	PFVP	755	135	15	0	NT	2.4	0.08									
	9	NT	NT	PFVP	143	12	2	0	NT	NT	0.08									
	12	5.1	94.4	PFVP	733	60	3	0	93	2.6	0.08									
5	1	5.2	94.4	PFVP	377	88	12	0	NT	4.8	0.08									
	2	5.0	94.8	PFVP	370	112	25	1	NT	4.5	0.08									
	3	4.9	94.8	PFVP	199	58	11	1	NT	4.0	0.08									
	6	4.8	94.9	PFVP	351	48	5	0	NT	4.9	0.08									
	9	NT	NT	PFVP	1047	148	2	0	NT	NT	0.08									
	12	4.9	94.8	PFVP	229	20	0	0	2.2	0.08	94.8									

10

20

30

40

50

【表 1 2】

2.5℃／60％ RHでのDDP製剤スクリーニングの結果											
製剤	時間 (月)	色	濁度	p H	強度 (m g／m l)	i c I E F			S E－H P L C		
						(酸性%)	(主ピーク %)	(塩基性 %)	(HMWS %)	(主ピーク %)	(LMWS %)
1	0.5	NT	NT	5.8	NT	45.7	47.4	6.9	0.8	99.0	0.3
	1	NT	0.02	5.8	NT	46.3	47.1	6.6	0.7	99.0	0.3
	2	NT	-0.01	5.8	NT	50.1	42.1	7.8	0.7	98.9	0.4
	3	NT	0.01	5.8	NT	51.9	41.6	6.5	0.7	98.9	0.5
	6	≤ B9*	0.00	5.8	1.04	57.9	35.3	6.8	0.8	98.6	0.7
2	0.5	NT	NT	5.5	NT	44.7	47.9	7.4	0.7	99.0	0.3
	1	NT	0.03	5.5	NT	45.8	47.5	6.8	0.7	98.9	0.4
	2	NT	0.02	5.5	NT	50.3	41.9	7.7	0.8	98.9	0.4
	3	NT	0.00	5.5	NT	51.6	41.9	6.6	0.7	98.8	0.5
	6	≤ B9*	0.01	5.5	1.04	57.3	35.1	7.6	0.8	98.5	0.7
3	0.5	NT	NT	5.8	NT	45.2	47.9	6.9	0.7	99.0	0.3
	1	NT	0.07	5.7	NT	46.6	47.0	6.5	0.7	99.0	0.3
	2	NT	0.00	5.8	NT	50.3	42.2	7.5	0.8	98.9	0.4
	3	NT	0.00	5.8	NT	53.4	39.9	6.7	0.6	98.9	0.5
	6	≤ B9*	0.00	5.8	1.04	60.3	33.3	6.4	0.8	98.5	0.7

表 1 2、続き

製剤	時間（月）	i c l e f					S E - H P L C				
		色	濁度	p H	強度 (m g / m l)	(酸性%)	(主ピーク (%)	(塩基性 (%)	(HMWS (%)	(主ピーク (%)	(LMWS (%)
4	0.5	NT	NT	6.2	NT	46.8	46.6	6.6	0.7	99.0	0.3
	1	NT	0.05	6.2	NT	47.3	46.3	6.4	0.7	98.9	0.3
	2	NT	0.01	6.2	NT	52.5	40.3	7.2	0.7	98.9	0.4
	3	NT	0.01	6.2	NT	56.0	38.0	6.0	0.7	98.8	0.5
	6	≤ B9*	0.00	6.2	1.04	63.4	30.4	6.2	0.8	98.5	0.7
5	0.5	NT	NT	5.8	NT	45.1	47.8	7.2	0.8	99.0	0.3
	1	NT	0.04	5.8	NT	47.6	45.7	6.8	0.7	98.9	0.3
	2	NT	-0.01	5.8	NT	50.2	42.6	7.2	0.8	98.9	0.4
	3	NT	0.01	5.8	NT	52.7	41.8	5.6	0.7	98.8	0.6
	6	≤ B9*	0.01	5.8	1.04	59.1	35.0	5.9	0.8	98.5	0.7

10

20

30

40

50

表 1 2、続き

製剤	時間（月）	肉眼では見えない粒子 (累積数／m l)										
		非還元C E - S D S					可視粒子					
		プレピークの（主ピーク 合計（％）					≥ 2 μ m					
1	0.5 1 2 3 6	5.0	94.7	PFVP	133	30	5	0	NT	4.8	2.7	0.06
		5.1	94.6	PFVP	286	48	8	0	NT	4.8	2.6	0.06
		5.1	94.7	PFVP	675	150	26	0	NT	4.5	2.7	0.06
		5.3	94.5	PFVP	230	43	7	0	NT	3.8	2.5	0.06
		5.8	94.0	PFVP	39	6	2	0	88	4.6	2.7	0.06
2	0.5 1 2 3 6	5.0	94.7	PFVP	42	13	6	2	NT	2.4	2.8	0.08
		5.2	94.5	PFVP	351	68	9	2	NT	2.4	2.8	0.08
		5.3	94.5	PFVP	738	163	23	0	NT	2.3	2.6	0.08
		5.4	94.3	PFVP	366	64	18	0	NT	2.0	2.6	0.08
		5.8	94.0	PFVP	217	73	8	0	86	2.4	2.7	0.08
3	0.5 1 2 3 6	4.9	94.8	PFVP	268	89	22	0	NT	2.5	2.8	0.08
		5.1	94.6	PFVP	45	14	3	0	NT	2.4	3.0	0.08
		5.2	94.6	PFVP	395	101	23	2	NT	2.4	2.8	0.08
		5.4	94.4	PFVP	355	80	8	0	NT	1.7	2.7	0.08
		5.8	94.0	PFVP	409	78	11	0	93	2.4	2.9	0.08

10

20

30

40

50

表 1 2、続き

製剤	時間 (月)	非還元 C E - S D S					肉眼では見えない粒子 (累積数 / m l)					酸化 M e t			
		プレピークの合計 (%)		プレピークの (主ピーク %)		可視粒子	≥ 2 μ m	≥ 5 μ m	≥ 10 μ m	≥ 25 μ m	効力 (%)	L - M e t (m M)	2 5 7 (%)	P S 2 0 (% w / v)	
4	0.5	5.0	94.8	PFVP	98	40	6	0	NT	2.5	2.9	0.08			
	1	5.0	94.7	PFVP	36	8	2	0	NT	2.5	2.7	0.08			
	2	5.1	94.7	PFVP	653	148	20	0	NT	2.3	2.6	0.08			
	3	5.3	94.5	PFVP	578	128	23	0	NT	1.9	2.6	0.08			
	6	5.8	94.0	PFVP	77	18	3	0	79	2.4	2.9	0.08			
5	0.5	5.0	94.7	PFVP	243	78	21	1	NT	5.2	2.7	0.08			
	1	5.1	94.7	PFVP	194	37	3	0	NT	4.9	2.7	0.08			
	2	5.2	94.6	PFVP	448	118	28	0	NT	4.5	2.6	0.08			
	3	5.4	94.4	PFVP	333	104	14	0	NT	4.1	2.6	0.08			
	6	4.8	94.8	PFVP	335	79	12	0	82	4.8	2.7	0.08			

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 1 3									
4 0℃／7 5％ RHでのDPP 製剤スクリーニングの結果									
製剤	時間 (月)	i c I E F					S E－H P L C		
		色	濁度	p H	(酸性％)	(主ピーク％)	(塩基性％)	(HMW S％)	(主ピーク％) (LMW S％)
1	0.1	NT	NT	5.8	NT	NT	NT	0.7	99.0 0.3
	0.25	NT	NT	5.8	47.7	45.5	6.8	0.7	99.0 0.3
	0.5	NT	NT	5.8	52.2	41.5	6.4	0.7	98.8 0.5
	0.75	NT	NT	5.8	56.2	37.8	6.0	0.7	98.7 0.6
	1	≤ BY7	0.01	5.8	62.3	32.7	5.0	0.8	98.5 0.7
2	0.1	NT	NT	5.5	NT	NT	NT	0.7	99.0 0.3
	0.25	NT	NT	5.5	48.3	44.2	7.4	0.8	98.9 0.3
	0.5	NT	NT	5.5	52.1	41.1	6.8	0.8	98.8 0.5
	0.75	NT	NT	5.5	56.5	37.2	6.4	0.8	98.6 0.6
	1	≤ BY7	0.01	5.5	61.9	32.8	5.4	0.8	98.4 0.8
3	0.1	NT	NT	5.8	NT	NT	NT	0.7	99.0 0.3
	0.25	NT	NT	5.8	48.8	44.5	6.7	0.8	98.9 0.4
	0.5	NT	NT	5.8	52.3	40.8	6.9	0.7	98.8 0.4
	0.75	NT	NT	5.7	57.8	36.4	5.8	0.8	98.6 0.6
	1	≤ BY7	0.00	5.7	63.5	31.5	4.9	0.9	98.3 0.8

10

20

30

40

50

表 13、続き

製剤	時間 (月)	i c I E F							S E - H P L C		
		色	濁度	p H	(酸性%)	(主ピーク%)	(塩基性%)	(HMWS%)	(主ピーク%)	(LMWS%)	
4	0.1	NT	NT	6.2	NT	NT	NT	0.7	99.0	0.3	
	0.25	NT	NT	6.2	50.0	43.5	6.5	0.7	98.9	0.3	
	0.5	NT	NT	6.2	54.6	39.3	6.1	0.8	98.8	0.5	
	0.75	NT	NT	6.2	59.8	34.7	5.5	0.7	98.7	0.6	
	1	≤ BY7	0.01	6.2	66.0	29.3	4.6	0.7	98.5	0.8	
5	0.1	NT	NT	5.8	NT	NT	NT	0.7	99.0	0.3	
	0.25	NT	NT	5.8	48.9	44.3	6.8	0.8	98.9	0.4	
	0.5	NT	NT	5.8	53.1	40.4	6.6	0.8	98.8	0.5	
	0.75	NT	NT	5.8	57.4	36.9	5.7	0.8	98.7	0.6	
	1	≤ BY7	0.00	5.8	63.4	31.6	5.0	0.8	98.5	0.7	

表 1 3、続き

製剤	時間（月）	非還元 C E - S D S				肉眼では見えない粒子 （累積数／m l）							
		プレピークの（主ピーク 合計（％））				可視粒子							
		NT	NT	NT	NT	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	効力（％）	L-Me t （mM）	酸化Me t 2 5 7 （％）	P S 2 0 （％w／v）
1	0.1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0.06
	0.25	5.1	94.7	PFVP	PFVP	38	6	0	0	NT	4.8	2.6	0.06
	0.5	5.4	94.3	PFVP	PFVP	344	83	23	0	NT	4.9	2.7	0.06
	0.75	5.8	93.9	PFVP	PFVP	26	3	0	0	NT	5.0	2.7	0.06
	1	6.5	93.3	PFVP	PFVP	16	3	1	0	82	5.1	2.7	0.06
2	0.1	NT	NT	PFVP	PFVP	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0.08
	0.25	5.2	94.6	PFVP	PFVP	296	80	12	0	NT	2.4	2.7	0.08
	0.5	5.6	94.2	PFVP	PFVP	411	99	25	0	NT	2.5	2.9	0.08
	0.75	6.1	93.6	PFVP	PFVP	928	273	38	0	NT	2.5	2.8	0.08
	1	6.8	92.9	PFVP	PFVP	133	55	11	0	90	2.4	2.8	0.08
3	0.1	NT	NT	PFVP	PFVP	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0.08
	0.25	5.1	94.9	PFVP	PFVP	31	8	1	0	NT	2.4	NR	0.08
	0.5	5.5	94.5	PFVP	PFVP	172	46	18	0	NT	2.5	2.8	0.08
	0.75	6.0	94.0	PFVP	PFVP	403	93	9	0	NT	2.6	2.8	0.08
	1	6.7	93.4	PFVP	PFVP	167	59	8	0	101	2.4	2.9	0.08

10

20

30

40

50

製剤	時間（月）	非還元 C E - S D S				肉眼では見えない粒子 (累積数／m l)							酸化 M e t 2 5 7 (%)	P S 2 0 (% w／v)			
		プレビークの 合計 (%)		(主ビーク %)		可視粒子	≥ 2 μ m		≥ 5 μ m		≥ 10 μ m				≥ 25 μ m	効力 (%)	L - M e t (mM)
		NT	4.9	NT	94.9		NT	123	NT	44	NT	4					
4	0.1	NT	NT	PFVP	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0.08			
	0.25	4.9	94.9	PFVP	123	44	4	0	NT	2.5	2.8	0.08					
	0.5	5.3	94.5	PFVP	246	60	12	2	NT	2.5	2.9	0.08					
	0.75	5.8	94.0	PFVP	489	114	9	0	NT	2.5	2.7	0.08					
	1	6.3	93.4	PFVP	61	18	1	0	79	2.4	2.9	0.08					
5	0.1	NT	NT	PFVP	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0.08				
	0.25	5.1	94.6	PFVP	237	60	8	0	NT	4.9	2.7	0.09					
	0.5	5.4	94.3	PFVP	312	68	20	0	NT	5.0	2.8	0.08					
	0.75	6.0	93.8	PFVP	322	124	27	0	NT	4.9	2.9	0.08					
	1	6.6	93.1	PFVP	105	36	8	0	99	4.8	2.8	0.08					

10

20

30

40

50

【 0 3 7 8 】

3 . 6 D S 製剤のスクリーニング

ステンレス鋼ミニ缶で D S 安定性を評価した。サンプルは、表 1 4 に示す組成を有する標的製剤（製剤 1）、製剤 2 および製剤 3 を含んでいた。すべての製剤は、1 0 m g / m l のモスネツズマブおよび 0 . 0 6 % (w / v) の P S 2 0 を含有していた。これらの例では、モスネツズマブに対する界面活性剤のモル比は約 7 である。製剤 2 および 3 は、それぞれ比較的低い p H および高い p H での酸化のため、高リスク製剤である。ヘッドスペースの影響を定量化するために、金属溶出液によるタンパク質酸化の加速のリスクを、様々な充填量を有する表面装着ミニ缶内で D S をインキュベートすることによって評価した

。

【表 1 4】

表 1 4				
D S 製剤の概要				
製剤	酢酸H i s (mM)	p H	スクロース (mM)	メチオニン (mM)
1 (標的)	1 0	5 . 8	2 4 0	5
2	1 5	5 . 5	1 6 0	2 . 5
3	1 5	6 . 1	1 6 0	2 . 5

10

【0 3 7 9】

各製剤を滅菌充填し、1 5 m l の充填量で 2 5 m l の 3 1 6 L ステンレス鋼ミニ缶に充填した。ミニ缶を、リアルタイム (− 2 0 °C)、加速 (2 °C ~ 8 °C)、ストレス (2 5 °C、相対湿度 6 0 % ; R H) 条件、および選択的に − 4 0 °C で、安定に直立状態で保存した。ミニ缶は、3 回以下の凍結解凍サイクルを受けた凍結条件下で保管した。ミニ缶の変性を制御するために、2 つの缶をほとんどの温度条件で安定に置いた。

【0 3 8 0】

金属溶出物によって誘発されるタンパク質の酸化を試験するために、表面摩耗 (孔食、傷等) を示した合計 4 つの 4 5 m l のミニ缶を選択し、タンパク質の酸化のリスクが高いと考えられた低 p H 製剤 (p H 5 . 5) で充填した。これらのミニ缶を 2 ~ 8 °C および 2 5 °C、6 0 % R H で安定に置いた (各温度で 2 つのミニ缶)。上部空間に変動性を生じさせるために、ミニ缶の D S 充填量を高充填量 (4 0 m l) および低充填量 (1 5 m l) で変化させた。

20

【0 3 8 1】

アッセイを行って、p H、酸化 (ペプチドマッピングによる)、サイズ変動 (S E − H P L C による)、チャージバリエーション (m C E − S D S および i C I E F による)、色および外観、肉眼では見えない粒子 (H I A C による)、可視粒子、濃度 (U V − S p e c S c a n による)、濁度、効力および P S 2 0 濃度 (E L S D による) を観察した。− 4 0 °C または − 2 0 °C で 1 2 ヶ月間貯蔵した後に試験したいずれの製剤についても変化は観察されず、5 °C で 6 ヶ月間貯蔵した後に試験したいずれの製剤についても変化は観察されなかった。表面摩耗した 4 5 m l のミニ缶の高充填サンプルおよび低充填サンプルは、5 °C で 2 5 m l のミニ缶に貯蔵されたサンプルと比較して差を示さなかった。

30

【0 3 8 2】

要約すると、モスネツズマブ D S は、酸化製剤条件 (酸化のための高 H i s および低 M e t、凍結安定性のための低スクロース) のための高リスク製剤であっても、金属溶出性誘導酸化が困難な場合 (表面装着ミニ缶の充填量が少ない場合)、p H 5 . 5 ~ 6 . 1 内で安定であった。したがって、これらのデータは、そのような組成物 (例えば、高 H i s、低 M e t および低スクロースを有する組成物) を、いくつかの D S 製剤において必要に応じて最大約 1 0 m g / m l のタンパク質レベルで使用し得ることを示している。

40

【0 3 8 3】

3 . 7 D S 製剤の確認安定性研究 (追加の製剤)

低ヒスチジンおよび高 M e t 濃度が D S 安定性に影響を及ぼすかどうかを評価するために、追加の D S 製剤を試験した。標的の 1 0 m M 未満の酢酸ヒスチジン濃度または 1 0 m M を超えるメチオニン濃度について安定性は以前に試験されていなかった。製剤を以下の表 1 5 に示す。すべての製剤は、1 0 m g / m l のモスネツズマブおよび 0 . 0 6 % (w / v) の P S 2 0 を含有していた。これらの製剤では、モスネツズマブに対する界面活性剤のモル比は約 7 である。

50

【表 1 5】

表 1 5				
D S 製剤の確認安定性研究（追加の製剤）				
製剤	酢酸H i s (mM)	p H	スクロース (mM)	メチオニン (mM)
1 (標的)	1 0	5 . 8	2 4 0	1 0
2	5	5 . 8	2 4 0	1 5

10

【0 3 8 4】

各製剤を滅菌濾過し、1 6 m l の充填量で 2 5 m l の 3 1 6 L ステンレス鋼ミニ缶に充填した。ミニ缶を、加速（2 ～ 8 °C）およびストレス（2 5 °C / 6 0 % R H）で安定して直立した状態で貯蔵した。ミニ缶の可変性を制御するために、2 つの缶を安定に置いた。

【0 3 8 5】

アッセイを行って、p H、酸化（ペプチドマッピングによる）、メチオニン濃度、効力、サイズバリエーション（S E - H P L C による）、チャージバリエーションチャージバリエーション（m C E - S D S および i C I E F による）、色および外観、可視粒子、濃度（U V - S p e c S c a n による）、濁度および P S 2 0 濃度（E L S D）を試験した。

【0 3 8 6】

5 °C で 1 ヶ月間貯蔵した後に試験したいずれの製剤についても変化は観察されなかった。高メチオニンおよび低ヒスチジン製剤は、標的サンプルと比較して差を示さなかった。2 5 °C で 1 ヶ月間貯蔵した後、S E - H P L C（0 . 2 %）および C E - S D S による L M W S のわずかな増加、ならびに i c I E F による主ピークの減少および酸性ピークの増加とともに、両 D S 製剤による一貫した変化が観察された。他のアッセイでは変化は観察されなかった。この研究により、モスネツズマブ D S が 1 0 ～ 1 5 m M のメチオニン濃度範囲および 5 ～ 1 0 m M の酢酸ヒスチジン濃度範囲内で安定であることが実証された。

20

【0 3 8 7】

3 . 8 D S 凍結 - 融解安定性

D S の凍結 - 融解安定性を、表 1 0 に特定される各製剤に、ミニ缶での 7 回の凍結融解サイクルでストレスをかけることによって評価した。2 5 m l の 3 1 6 L ステンレス鋼ミニ缶に、1 6 m l の滅菌濾過材料を充填した。各製剤について 1 つのミニ缶を調製した。凍結 - 融解サイクルは、- 4 0 °C で 2 時間、続いて - 2 0 °C で少なくとも 8 時間、続いてサンプルが完全に解凍されるまで（約 2 ～ 3 時間）室温で貯蔵することから構成された。サンプリングの前に、缶を約 1 0 回穏やかに反転させることによって材料を混合した。3 回目、4 回目、5 回目および 7 回目のサイクルの後、各ミニ缶を無菌的に 2 . 5 m l サンプリングした。

30

【0 3 8 8】

肉眼では見えない粒子（H I A C）、可視粒子、濁度（U V s p e c）、酸化（ペプチドマップ）およびサイジング（S E - H P L C）についてアッセイを行った。表 1 6 に示すように、変化は観察されなかった。これらのデータにより、D S が 7 回の凍結 - 融解サイクルを通して安定であることが確認された。

40

50

【表 1 6】

表 1 6													
D S 製剤スクリーニングサンプルの凍結融解安定性													
	凍結融解 サイクル		S E - H P L C						肉眼では見えない粒子 (累積数／m l)				
			色	濁度	酸化 (M e t 2 5 7 の%)	(H M W S %)	(主ピーク %)	(L M W S %)	可視粒子	≥ 2	≥ 5	≥ 10	≥ 25
										μm	μm	μm	μm
1 (標的)	0	≤BY7	0.05	2.8	1.0	98.7	0.3	PFVP	33	8	3	0	
	3	≤BY7	0.07	NT	1.0	98.7	0.3	PFVP	19	9	8	2	
	4	≤BY7	0.05	NT	1.0	98.8	0.3	PFVP	240	83	40	1	
	5	≤BY7	0.05	NT	1.0	98.8	0.3	PFVP	317	90	37	2	
	7	≤BY7	0.03	2.8	1.0	98.8	0.3	PFVP	543	150	49	2	
2	0	≤BY7	0.05	2.8	0.9	98.8	0.3	PFVP	14	8	8	3	
	3	≤BY7	0.04	NT	1.0	98.8	0.3	PFVP	165	50	22	4	
	4	≤BY7	0.07	NT	1.0	98.7	0.3	PFVP	353	117	44	2	
	5	≤BY7	0.05	NT	0.9	98.8	0.3	PFVP	532	162	73	3	
	7	≤BY7	0.03	2.8	1.0	98.8	0.3	PFVP	806	252	73	4	
3	0	≤BY7	0.05	2.8	1.0	98.7	0.3	PFVP	23	3	1	0	
	3	≤BY7	0.04	NT	1.0	98.7	0.3	PFVP	132	20	3	0	
	4	≤BY7	0.04	NT	1.0	98.7	0.3	PFVP	181	55	15	0	
	5	≤BY7	0.02	NT	1.0	98.7	0.3	PFVP	403	123	33	1	
	7	≤BY7	0.04	2.8	1.0	98.8	0.2	PFVP	643	210	67	2	

【0 3 8 9】

3 . 9 ドナン効果

ドナン効果（不浸透性荷電イオンの存在下で生じる半透膜の両側における不均等な分布）を、ダイアフィルトレーション（D F）中に各ダイアボリュームから採取されたプロセス中のサンプルのp Hを測定することによって評価した。D F緩衝液、コンディショニング緩衝液、回収プール、希釈プールおよびコンディショニング材料のp Hも測定した。遊離ヒスチジンアッセイのためのU P L C分析を使用して、選択されたサンプルのL S P D中のLーヒスチジン濃度を測定した。

【0 3 9 0】

この実験の結果を図 12 に要約する。ドナン効果は、約 50 g / L のタンパク質濃度で、回収プールにおいて約 0.2 (DF 緩衝液の pH 5.8 に対して) の pH が上昇することで観察された。希釈し、10 g / L のタンパク質濃度にコンディショニングした後、5 倍希釈係数を用いると、pH は pH 5.8 の標的に戻った。希釈されたプールおよびコンディショニングされたプール中のヒスチジン濃度は約 10 mM であった。

【0391】

実施例 4：モスネツズマブ製剤開発に基づく成分選択

上記の実施例 3 に記載される製剤開発研究は、以下に記載されるように、様々な成分（例えば、タンパク質、界面活性剤、酸化防止剤、緩衝液、pH、スクロースおよび容器）の選択の情報を与えた。

【0392】

4.1. タンパク質

タンパク質濃度は、希釈剤を使用せずに IV バッグを介して第 III 相用量を正確に送達するように選択した。1 日目の分画用量は、0.8 ~ 1.0 mg と低いと予想された。実施例 3.1 の IV バッグ振とう研究では、そのような低用量を送達するためには、タンパク質を機械的攪拌から保護するのに十分な界面活性剤が希釈用量溶液中に存在することを確実にするために低 DP タンパク質濃度が必要であることが実証された。さらに、より低いタンパク質濃度は、より大きな用量体積を可能にし、したがって、より正確な用量送達が可能になる。これらの理由から、DP タンパク質濃度を 1 mg / ml として選択した。DS 濃度は、DS から DP までの合理的な希釈係数と DS 貯蔵に適した設備とのバランスをとるために 10 mg / ml として選択した。

【0393】

4.2. 界面活性剤

3 種の界面活性剤：PS20、スーパーリファイン PS20 (srPS20)、および P188 を評価した。srPS20 は、低タンパク質濃度製剤においてタンパク質の酸化、断片化および凝集を誘導するリスクが高いため除外された（実施例 3.2）。PS20 および P188 の最小必要レベルは、IV バッグ攪拌研究から、それぞれ 0.05 % (w / v) および 0.08 % (w / v) であると決定された（実施例 3.1）。PS20 および P188 は、いずれも熱ストレス下でタンパク質の品質に影響を示さなかった（実施例 3.2）。必要とされる濃度が比較的低いこと、タンパク質濃度が低いことにより、エステル結合加水分解のリスクが低いこと（したがって、任意のリパーゼ不純物の存在量が低いこと）、および酸化防止剤を含むことによる界面活性剤酸化のリスクが低いことを考慮して、PS20 を界面活性剤タイプとして選択した。IV バッグ振とう研究（実施例 3.1）から決定された最小必要レベルに基づいて、0.06 % (w / v) を PS20 標的濃度（1 mg / ml のモスネツズマブを含有する製剤についてのモスネツズマブに対する界面活性剤のモル比約 71、および 0.05 ~ 0.07 % (w / v)）を PS20 の DS 放出仕様として決定した。

【0394】

4.3. 酸化防止剤

酸化は、知識構築研究においてモスネツズマブの低タンパク質濃度製剤の主要なリスクとして特定され、L-Met は製剤を酸化から保護した。製剤開発中、酸化は評価の主要なリスクと考えられ、酸化について最悪の場合の製剤は熱ストレスおよび周囲光ストレス条件下で攻撃された（実施例 3.3）。これらの研究により、Met が必要であることが示されたが、NAT は光ストレス誘発酸化に関して付加的な利益をもたらさない。

【0395】

熱ストレスを用いた過酸化水素スパイク研究において、Met 濃度を最適化した（実施例 3.4）。このストレスモデルでは、製剤をタンパク質酸化から完全に保護するために 5 mM の Met が必要であった。気化した過酸化水素がアイソレータなどの機器に一般的な滅菌試薬であることを考えると、DS および DP は製造プロセス中に残留過酸化水素の課題を経験する可能性があるため、過酸化水素の添加直後の酸化の Met 媒介クエンチは

10

20

30

40

50

製剤の安定性に有益である。複数の供給源からの酸化ストレスに対する D S および D P 製剤の安定性を確保し、M e t 濃度の製造変動を考慮して、D S および D P 製剤中の M e t の濃度として 1 0 m M を選択した。

【 0 3 9 6 】

4. 4. 緩衝液

酢酸ヒスチジン (H i s) を製剤 1 中の緩衝種として使用し、p H 5. 5 ~ 6. 1 で D S および D P 製剤を緩衝する能力が実証された。したがって、H i s を製剤の緩衝種として選択した。知識構築研究により、H i s 濃度が 1 0 ~ 3 0 m M の範囲で酸性ピーク形成にプラスを及ぼすことが示された。さらなる研究により、1 0 m M H i s を含む製剤が、酸化防止剤の非存在下で、3 0 m M H i s を含む製剤と比較して酸化を受けにくいことが実証された (実施例 3. 3)。H i s 濃度が 1 0 m M 以下 (例えば、5 m M) であれば、p H 5. 5 ~ 6. 1 の D S および D P 溶液を緩衝するのに十分であった。p H は、1 0 m M の H i s を含む製剤において、長期のリアルタイムで安定であり、加速され、ストレス安定性であることが確認された (実施例 3. 5 および 3. 6)。製造の観点から、ドナン効果評価 (実施例 3. 8) で観察された p H シフトを考慮すると、H i s 濃度は 5 0 g / L で回収プール中でシフトする可能性がある。しかし、回収プールから希釈プール (1 2. 5 g / L) および D S (1 0 g / L) への高い希釈係数を考慮すると、H i s 濃度は 1 0 m M 近くまで戻った。したがって、最終 D S および D P の H i s 濃度に対するドナン効果の影響は最小である。これらすべてを考慮して、1 0 m M 酢酸ヒスチジンを標的緩衝液濃度として選択した。

【 0 3 9 7 】

4. 5. p H

初期段階の製剤の長期安定性により、標的 p H 5. 8 が安定性に適切であることが実証された。知識構築研究により、p H が酸性ピーク形成にわずかなプラスの影響を及ぼし、凝集または断片化に影響を及ぼさないことが示された。標的製剤および高リスク酸化製剤に対する D P および D S スクリーニング研究により、p H (5. 5 ~ 6. 1) の影響がリアルタイム、加速およびストレス安定性で最小であることが示された (実施例 3. 5 および 3. 6)。これらの結果に基づいて、製剤 p H を p H 5. 8 として選択した。

【 0 3 9 8 】

4. 6. スクロース

初期製剤は、皮下投与に対応するための等張性のために 2 4 0 m M スクロースを含んでいた。知識構築研究により、高リスク酸化製剤を統計分析から除外した場合、製品品質属性に対するスクロース濃度の有意な影響が示されないことが示された。比較的低濃度のスクロース (1 6 0 m M) を D P および D S スクリーニング研究ならびに D S の複数回凍結融解研究で評価し、標的製剤と比較した場合に安定性に影響を及ぼさないことが示された (実施例 3. 5、3. 6、3. 7)。

【 0 3 9 9 】

4. 7. 容器

3 1 6 L ステンレス鋼ミニ缶を D S 製剤スクリーニングに使用した。複数の凍結 - 融解研究により、適切な安定性が示された (実施例 3. 6 および 3. 7)。ステンレス鋼は、金属溶出物によって誘発されるタンパク質の分解のための高リスク容器と考えられている (例えば、H A S T E L L O Y (登録商標) と比較して)。これらの結果により、D S 製剤がステンレス鋼および H A S T E L L O Y (登録商標) において安定であることが示唆される。3 1 6 L ステンレス鋼および H A S T E L L O Y (登録商標) ミニ缶を D S 代表的研究で評価して、D S 貯蔵用のいずれかのタイプの容器の使用を可能にするための追加の支援データを提供する。

【 0 4 0 0 】

D P バイアル構成は、2 つの低分割用量 (例えば、1 m g および 2 m g) および 1 つの完全用量 (例えば、5 ~ 2 0 m g) を必要とする二重段階分割投与スキームに従って、臨床試験における広範囲の用量の送達をサポートすることが必要である。この用量範囲を最

適にサポートするために、13.5 mlの公称充填物を含む20 mlバイアルを選択した。

【0401】

実施例5：グロフィタマブの*in silico*分析

RO7082859／グロフィタマブは、腫瘍細胞のヒトCD20と、T細胞のT細胞受容体複合体（TCR）のヒトCD3イプシロンサブユニット（CD3ε）とに結合するT細胞二重特異性ヒト化モノクローナル抗体（TCB）である。これは、2つの異なる重鎖と2つの異なる軽鎖から構成されている。CH3ドメイン中の点変異（「ノブ・イントゥ・ホール」）は、2つの異なる重鎖のアセンブリを促進させる。CD3結合FabにおけるVHドメインとVLドメインの交換（「CrossMabアプローチ」）と、CD20結合FabにおけるCHドメインおよびCLドメイン内の点変異（「荷電バリエーション」）は、2つの異なる軽鎖と対応する重鎖の正確なアセンブリを促進させる。「ノブ・イントゥ・ホール」変異は、重鎖HC1におけるアミノ交換Y349C、T366S、L368AおよびY407Vと、重鎖HC2におけるアミノ交換S354CおよびT366Wとからなる（Kabatt EUインデックス番号付け）。「荷電バリエーション」の変異は、軽鎖LC2におけるアミノ酸交換E123RおよびQ124K（Kabatt番号付け）と、重鎖HC1およびHC2におけるアミノ酸交換K147EおよびK213E（Kabatt EUインデックス番号付け）とからなる。

10

【0402】

ヒトCD20への結合は高い親和性で二価の結合様式で起こるのに対して、CD3εへの結合は一価で低親和性である。RO7082859は、Fcガンマ受容体（FcγR）へのインビトロでの結合を阻害するとともにナチュラルキラー（NK）細胞、単球／マクロファージ、および好中球を含む先天的な免疫エフェクター細胞のFcγRを介した共活性化を防止する改変（「PG LALA」変異）をFc領域に有するヒトIgG1であり、FcRn（新生児Fc受容体）への機能的結合は変化しない。「PG LALA」変異は、重鎖HC1および重鎖HC2におけるアミノ酸交換P329G、L234A、およびL235A（「PG LALA」、Kabatt EUインデックス番号付け）からなる。

20

【0403】

組換え抗体は、CHO細胞で産生され、図13に示すように、2つの重鎖（それぞれ449および674アミノ酸残基）と3つの軽鎖（それぞれ232および219（2コピー）アミノ酸残基）とからなり、非対称に配置されている。

30

【0404】

活性ホットスポットの概要

分子のCD3結合部分について、*in silico*予測では、重鎖のCDR3に分解されやすいAsn残基が2つ、露出したTrp残基が1つあることが示された。14日間にわたるストレス実験では、pH6.0でのインキュベーション後、標的結合活性に大きな変化は見られなかったが、生理的pH（PBS pH7.4、データは示さず）でのインキュベーション後、標的結合活性の強い低下が観察された。

【0405】

実施例6：グロフィタマブ製剤開発GLP Toxおよびヒト研究への導入

40

表17に示されたスキームに従ってスクリーンを実施した。スクリーンの間、製剤を以下の条件に曝露させた：3週間および6週間の貯蔵（5℃、25℃、および40℃）、5℃および25℃での1週間の振とうおよびF/T（5サイクル）。指定された製剤をその後52週間まで追跡する。

50

【表 17】

表 17：製剤コードを用いた適応プラットフォームスクリーン研究デザイン

製剤	タンパク質 濃度 (mg /ml)	緩衝液	pH	賦形剤 1	賦形剤 2	界面活性剤
F 1	5	20mM His/His-Cl	5.5	240mM スクロース	10mM メチオニン	0.05 (w/v) % PS20
F 2	5	20mM His/His-Cl	5.5	240mM スクロース	—	0.05 (w/v) % PS20
F 3	5	20mM His/His-Cl	5.5	240mM スクロース	10mM メチオニン	0.05 (w/v) % Px188
F 4	5	20mM His/His-Cl	5.5	240mM スクロース	—	0.05 (w/v) % Px188
F 5	5	20mM His/His-Cl	6.0	240mM スクロース	10mM メチオニン	0.05 (w/v) % PS20

10

【0406】

5℃、25℃、および40℃で6週間貯蔵した後、すべての製剤は、試験したほとんどの物理的特性、つまり可視粒子および肉眼では見えない粒子、色、濁度、pH、ならびにタンパク質含量に大きな変化はなかった。CE-SDSデータは、命名にとって重要ではなかったので示されていない。

【0407】

Seidenader 法による可視粒子分析では、いずれの製剤もすべての貯蔵条件下で可視粒子の形成は見られなかった。肉眼では見えない粒子の数は少なかった（図示せず）。機械的ストレス条件下では、F2-F5は5℃と25℃の両方で多くの粒子を示した。F1はどちらの条件でも粒子が存在しなかった。EPおよびOptimaを使用すると、F3とF4（ともにP188あり）以外は、すべての組成物に事実上粒子がほとんどなく（粒子0）、粒子は見られるが限界値を下回っている（図示せず）。5℃での振とうでは、肉眼では見えない粒子はF3（P188+Met）の方がF4（P188）よりも有意に悪かった。他のすべての製剤は各条件で同様の数を示した（図示せず）。

20

【0408】

濁度および色は、6週間後、すべての条件下ですべての製剤に有意な変化は見られなかった。界面活性剤の含有量は、5℃および25℃で安定で、P188を含有する製剤（F3、F4）については40℃でも安定であった。すべてのPS20含有活性製剤（F1、F2、およびF5）では、製剤がメチオニンを含有していたか否かにかかわらず、40℃で界面活性剤の含量の低下が観察された。

30

【0409】

メチオニンの有益な効果は、PS20を含有するプラセボ製剤においてのみ見られ、40℃でPSの含量が低下したのはP2のみであった（図14）。生化学的特性評価では、40℃で貯蔵した後でのみ製剤の違いが明らかになった。

【0410】

サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）では、モノマーの損失はF2およびF5でより顕著であり、HMW面積の増加と相関していた。新たなHMW（高分子量）種が出現し、F3およびF4ではわずかであったが、F1ではより強く、F2およびF5では非常に大きかった。LMW（低分子量）種は、すべての製剤でもほぼ同じ割合で増加することがわかった（図15）。同様の傾向はイオン交換クロマトグラフィー（IEC）で観察され、塩基性ピークエリアは全体的に増加し、酸性面積の増加はF2およびF5でより顕著であった（図16）。

40

【0411】

まとめると、データはF2とF5を明確に除外し、F1、F3、およびF4が同等に安定していることを示し、3つのどれかが明確に優先されることはなかった。F1（20mM His/His-Cl、pH5.5、240mMスクロース、10mMメチオニン、

50

0.05 (w/v) % P S 2 0) が推薦された。F 1 についてのすべての分析結果の概要は図 1 7 で見ることができる。

【0 4 1 2】

実施例 7 : グロフィタマブ G L P T o x / ヒト研究への導入
B i a c o r e による結合

前述の純度の結果は、F 2 および F 5 の 4 0 °C における C D 2 0 結合の損失と、それらの製剤における C D 3 結合の 5 0 % までの強い損失にも反映されており、これに対して残りの製剤の損失は 1 0 から 2 0 % の間であった (図 1 8 A および図 1 8 B)。

【0 4 1 3】

実施例 8 : グロフィタマブの第 I I I 相および市販製剤のための開発研究

本実施例では、グロフィタマブ製剤の薬学的開発の概要を提供する。この開発の結果、グロフィタマブ医薬品は、I V 注入用の無菌の濃縮液として提供される。医薬品は、p H 5 . 5 の、2 0 m M の L - ヒスチジン / L - ヒスチジン塩酸塩 (H C l) 緩衝液中 1 m g / m l のグロフィタマブ、2 4 0 m M のスクロース、1 0 m M の L - メチオニン、0 . 5 m g / m l のポリソルベート 2 0 からなる。グロフィタマブは、原薬および医薬品中の唯一の活性成分である。製剤開発研究により、剤形および製剤が使用目的に適していることが確認された。製剤は、製造、貯蔵、輸送、および投与中に医薬品が安定であることを保証するために十分に頑丈である。

【0 4 1 4】

より高いタンパク質濃度を有する製剤 (例えば、5、25、または 5 0 m g / m l のグロフィタマブ) についても試験したが、P S 2 0 の分解による肉眼では見えない粒子および可視粒子の形成のため、追跡しなかった。タンパク質濃度とともに増加するレベルでの遊離脂肪酸 (ラウリン酸およびミリスチン酸) の放出は、肉眼では見えない粒子および可視粒子の形成の根本原因が P S 2 0 の加水分解によるものであることが確認された。

【0 4 1 5】

液体剤形が選択されたことにより、製造中および医薬品の保存期間終了まで製品の品質を確保しながら、取り扱い工程が少なくなった。

【0 4 1 6】

グロフィタマブ医薬品は、製品の無駄を最小限に抑えつつ、2 . 5 m g、1 0 m g、および 3 0 m g の必要臨床用量に適合させるために、2 . 5 m g / バイアルを 6 m l の使い捨てガラスバイアルに充填する、および 1 0 m g / バイアルを 1 5 m l の使い捨てガラスバイアルに充填する、2 種類の強度の 2 つのバイアル構成で市販されることになる。市販の医薬品製剤では、賦形剤組成を変更せずにグロフィタマブの濃度を 1 m g / m l に低減させた。

【0 4 1 7】

製剤開発研究は、医薬品の適切な剤形、タンパク質濃度、界面活性剤濃度、緩衝液種、溶液 p H、安定剤、等張化剤、およびバイアル構成を選択する根拠となった。原薬の製剤化は、施設への適合、希釈、および貯蔵の考慮事項を考慮して最適化された。

【0 4 1 8】

剤形の選択

液体剤形が選択されて注入用溶液の濃縮物が提供されることにより、製造中および医薬品の保存期間終了まで製品の品質を確保しながら、取り扱い工程が少なくなった。

【0 4 1 9】

タンパク質濃度の選択

第 I 相では 5 m g / m l のタンパク質濃度を選択し、第 I I I 相まで保持した。その後、製剤開発研究および最新の臨床投与要件に基づいて、1 m g / m l のタンパク質濃度を市販製剤として選択した。

【0 4 2 0】

タンパク質濃度を臨床上の必要性に適合させるように調製するために、2 0 m M の L - ヒスチジン / L - ヒスチジン塩酸塩、1 0 m M の L - メチオニン、2 4 0 m M の D - スク

10

20

30

40

50

ロースおよび0.5 mg/mlのポリソルベート20 (PS20) を含有するpH 5.5の製剤の安定性を、1 mg/ml、5 mg/ml、および25 mg/mlのグロフィタマブ濃度で試験した。これらの製剤を、SE-HPLCおよびIE-HPLCによるグロフィタマブの純度、PS20含量、可視粒子/肉眼では見えない粒子の形成を評価することにより、初期時点(T0)、いくつかの中間時点、および2℃~8℃で104週間貯蔵した後の研究終了時点で、評価した。

【0421】

SE-HPLCおよびIE-HPLCによる純度は、研究全体を通して1 mg/ml製剤と5 mg/ml製剤の間で同等であった(図19Aおよび図19B)。肉眼では見えない粒子の数も同程度であった。さらに、1 mg/ml製剤は、5 mg/ml製剤および25 mg/ml製剤と比較して、方法のばらつきを超えるPS20分解を示さない(図23、下記「ポリソルベート20分解の評価」も参照)。これらの結果と、2.5 mg、10 mg、および30 mgの最新の臨床用量レジメンとに基づき、1 mg/ml製剤が市販製剤として選択された。

10

【0422】

0.9~1.1 mg/mlタンパク質の濃度範囲を、その後の多変量製剤頑強性研究でさらに評価した(実施例9、製剤頑強性研究参照)。この研究では、この濃度範囲で許容され得る安定挙動が確認された。

【0423】

pH、緩衝液、安定剤、および等張化剤の選択

20

製剤開発研究に基づき、pH 5.5のL-ヒスチジン/L-ヒスチジン塩酸塩の20 mM溶液を緩衝液として選択し、安定剤として10 mMのL-メチオニン、等張化剤として240 mMのD-スクロースを第I相で併用し、第III相および市販製剤のために保持した。

【0424】

5 mg/mlのグロフィタマブでの研究を、20 mMのL-ヒスチジン/L-ヒスチジン塩酸塩緩衝液のpH範囲を5.5から6.0、L-メチオニンのレベルを0および10 mMに設定して試験した。さらに、240 mMのD-スクロースと130 mMの塩化ナトリウムの比較も実施した。

【0425】

30

pHおよび安定化剤の影響を、初期時点(T0)および40℃で6週間貯蔵後に、SE-HPLCおよびIE-HPLCによるグロフィタマブの純度と、可視粒子/肉眼では見えない粒子の形成とを評価することにより評価した。等張化剤の選択は、初期時点(T0)および25℃で26週間貯蔵後に、SE-HPLCおよびIE-HPLCによって測定し、可視粒子/肉眼では見えない粒子の形成を決定することによって評価した。20 mMのL-ヒスチジン/L-ヒスチジン塩酸塩緩衝液(pH 5.5)と10 mMのL-メチオニンの組み合わせは、安定剤無添加の対応する製剤または20 mMのL-ヒスチジン/L-ヒスチジン塩酸塩緩衝液/10 mMのL-メチオニンの組み合わせ(pH 6)と比較して、高分子量種(HMWS)の形成(図20A)と、荷電バリエーションの変化(図20B)とが最も少ないことを示した。20 mMのL-ヒスチジン/L-ヒスチジン塩酸塩一水和物濃度は、製剤のpHを医薬品の製造中ならびに原薬および医薬品の貯蔵中に維持するのに十分であることが示された。

40

【0426】

240 mMのD-スクロースは、240 mMのD-スクロースと130 mMの塩化ナトリウムの比較に基づいて選ばれた。肉眼では見えない粒子の数は、製剤間で同程度であった。D-スクロース含有製剤では、25℃で26週間貯蔵後に可視粒子の形成は観察されなかったが、NaCl含有製剤では可視粒子が観察された(図21)。

【0427】

界面活性剤の選択

0.5 mg/ml濃度のPS20が、安定性研究の結果に基づいて、第I相用を選択さ

50

れ、商業的製剤化まで保持された。20 mMのL-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩緩衝液、pH 5.5、10 mMのL-メチオニンおよび240 mMのD-スクロース中、50 mg／mLのグロフィタマブの研究で、PS20に対するポロキサマー188（P188）の安定化効果を検討した。P188を0.5、0.7、および1.0 mg／mLのレベルで、PS20を0.1、0.3、および0.5 mg／mLのレベルで試験した。

【0428】

添加した界面活性剤の影響を、初期時点（T0）および25℃で7日間振とう後に、SE-HPLCおよびIE-HPLCによるグロフィタマブの純度と、可視粒子／肉眼では見えない粒子の形成とを評価することにより評価した。

【0429】

すべてのP188濃度で可視粒子の形成が観察された。したがって、P188はグロフィタマブの適切な界面活性剤としては除外した（図22）。25℃で7日間の振とう後、PS20含有製剤では可視粒子は検出されなかった（図22）。25℃で7日間の振とう後の0.5 mg／mLのPS20含有製剤と比較して、0.1 mg／mLのPS20含有製剤では、HMWSおよび荷電バリエーションの大幅な増加が観察されたが、0.3 mg／mLのPS20含有製剤では、HMWSおよび荷電バリエーションのレベルのわずかな増加が観察された（図22）。肉眼では見えない粒子の数は、異なるPS20の濃度間で同程度であった。25℃で7日間の振とう後の0.5 mg／mLのPS20含有製剤と比較して、0.1 mg／mLのPS20含有製剤では、HMWSおよび荷電バリエーションの大幅な増加が観察されたが、0.3 mg／mLのPS20含有製剤では、HMWSおよび荷電バリエーションのレベルのわずかな増加が観察された（図22）。したがって、0.5 mg／mLのPS20含有製剤が選択された。0.5 mg／mLのレベルのポリソルベート20は、加工中（攪拌、凍結融解、またはせん断応力など）、取り扱い中、貯蔵中、および輸送中に起こり得るストレスからグロフィタマブを保護するのに十分であることが示された。0.2-0.8 mg／mLのPS20の濃度範囲を、その後の多変量製剤頑強性研究でさらに評価した（実施例9、製剤頑強性研究参照）。この研究では、この濃度範囲で許容され得る安定挙動が確認された。

【0430】

実施例9：グロフィタマブの製剤頑強性研究

原薬および医薬品の組成は、緩衝液成分の計量公差などの製造要因に基づく範囲内で変動し得る。多変量製剤頑強性研究を実施し、グロフィタマブの関連する品質特性（QA）は、これらの組成範囲の境界で許容され得ることが実証された。医薬品の貯蔵中に重要な品質特性（CQA）に影響を及ぼす可能性があると同定された3つの因子について、2つのレベルでの多変量安定性研究を実施した。以下の3つの製剤パラメータを評価した：

1. タンパク質濃度

2. pH

3. PS20濃度

さらに、単変量安定性研究において、3つの製剤パラメータを個別に評価した：

4. 緩衝強度

5. L-メチオニン濃度

6. D-スクロース濃度

【0431】

多変量製剤頑強性研究により、グロフィタマブの関連CQAは、特許請求した製剤組成の全範囲において許容され得ることが実証された。

【0432】

研究デザイン

リスク評価を実施して、保存期間中に製品の品質を維持するために重要な原薬および医薬品の製剤パラメータを同定した。したがって、多変量研究および単変量研究が設定されている。

【0433】

10

20

30

40

50

多変量研究（F 6 から F 1 2）

タンパク質濃度、pH、および P S 2 0 濃度の 3 つの同定された製剤パラメータを入力因子として使用し、2 つのレベルでの一部実施要因計画（resolution III）安定性研究を実施した。

【0 4 3 4】

単変量研究（F 1 3 ～ F 2 0）

L－メチオニンと D－スクロースの濃度（低濃度および高濃度）、ならびに緩衝液の強度（低レベルおよび高レベル）を試験した。

【0 4 3 5】

低タンパク質濃度、低 pH、および低 P S 2 0 濃度の 1 つの製剤を、高 pH、高タンパク質濃度、および高 P S 2 0 濃度の対応する製剤と直接比較して評価した。

【0 4 3 6】

許容基準の設定をサポートするために、0.3 mg/ml の P S 2 0 濃度の 1 つの製剤が含まれていた。

【0 4 3 7】

試験された製剤パラメータ範囲は、表 1 8 に記載されているように、医薬品規格の許容基準および／または製造許容可能範囲のいずれかをカバーするように定義されている。表 1 9 は、3 つの中心点を含む 1 5 の実験を含むデザイン計画を示しており、3 つの中心点は標的市販製剤組成に対応している。

【表 1 8】

表 1 8：製剤頑強性研究：標的製剤ならびに多変量および単変量研究範囲

		標的	下方レベル	上方レベル
グロフィタマブ濃度（mg/ml）	M a b	1	0.9	1.1
L－ヒスチジン／L－ヒスチジン塩酸塩（mM）	H i s	20	15	25
pH	p H	5.5	5.0	6.0
P S 2 0 濃度（mg/ml）	P S 2 0	0.5	0.2（0.3）	0.8
D－スクロース濃度（mM）	S u c	240	200	280
L－メチオニン濃度（mM）	M e t	10	5	15

10

20

30

40

50

【表 19】

表 19：製剤頑強性研究デザイン計画：評価されたグロフィタマブ製剤

多変量研究				単変量研究で試験		
製剤	タンパク質濃度 (mg/ml)	pH	PS20濃度 (mg/ml)	緩衝強度 (mM)	d-スクロース濃度 (mM)	1-メチオニン濃度 (mM)
F 6	0.90	5.0	0.80			
F 7	1.10	5.0	0.20			
F 8	0.90	6.0	0.20			
F 9	1.10	6.0	0.80	20	240	10
F 10 (標的)	1.00	5.5	0.50			
F 11 (標的)	1.00	5.5	0.50			
F 12 (標的)	1.00	5.5	0.50			
単変量研究						
F 13	0.90	5.0	0.20	20	240	10
F 14	1.00	5.5	0.50	20	200	10
F 15	1.00	5.5	0.50	20	280	10
F 16	1.00	5.5	0.50	20	240	5
F 17	1.00	5.5	0.50	20	240	15
F 18	1.00	5.5	0.50	15	240	10
F 19	1.00	5.5	0.50	25	240	10
F 20	1.00	5.5	0.30	20	240	10

【0438】

表 19 に記載した製剤組成物中のグロフィタマブの安定性を以下のように評価した：

●安定性研究：

○貯蔵条件：リアルタイム（2℃～8℃）、加速（25℃）

○試験頻度：上記貯蔵条件での0、4、13、26（25℃貯蔵終了）、39、52、78、および104週間の貯蔵 30

●ストレス試験：

○5回の凍結融解サイクル、

○2～8℃で1週間の振とう、および25℃で1週間の振とう

●DSをサポートする安定性：-40℃で、0、26、52、および104週間貯蔵

【0439】

評価されたQA：

○SE-HPLCによるHMWSおよび主ピーク

○非還元CE-SDSによるLMWSおよび主ピーク、

○IE-HPLCによる酸性ピーク2および3、酸性領域、塩基性領域、および主ピーク 40

○紫外可視分光法によるタンパク質含有量

○HPLC-ELSDによるポリソルベート20含有量

○RP-HPLCによる1-メチオニンおよびL-ヒスチジン濃度

○ペプチドマッピング（LC-MS）による酸化および異性化

○バイオアッセイによる力価

○可視粒子

○肉眼では見えない粒子

○色、透明性／乳白光

○pH

○オスモル濃度

○密度

【0440】

全体的なデータ分析手順

各製剤について、すべての品質属性のデータを経時的に収集した。各Q Aの経時的な相対的变化を評価した。

【0441】

多変量研究：

各品質属性と各製剤について、単純な線形回帰を経時的に当てはめる。こうして、各品質属性と各製剤の分解率が算出される。明記されていない場合、分解率は1週間あたりの分解率として報告されている。これらの分解率を実験計画法(D o E)研究において応答として評価し、タンパク質濃度、p H、およびP S 2 0濃度の3つのパラメータがこれらの分解に及ぼす影響を調べた。品質属性が経時的に標的製剤と比較して意味のある変化を示さなかった場合、回帰分析および効果推定は実施しなかった。経時的に意味のある変化を示した品質属性については、線形回帰を用いて、分解率に対する3つの要因の主効果を推定した。さらに、主効果プロットを示し、これらの効果をグラフで示した。

10

【0442】

単変量研究：

単変量研究で試験したパラメータについて、2℃～8℃で39週間貯蔵後の結果をT 0と比較して評価し、潜在的な変化を同定した。変化が同定された場合、境界での調査した製剤パラメータの影響を推定するために、分解率を計算し、標的製剤の分解率と比較する。場合によっては、1週間あたりの分解率を、それに104の係数をかけることにより104週間で観察された分解率に変換した。回帰分析は、J M Pソフトウェア(S A S I n s t i t u t e , C a r y , N C , V e r s i o n 1 0 . 0 以上)を用いて行った。

20

【0443】

推奨貯蔵条件(2℃～8℃)における頑強性製剤の安定性：

2℃～8℃で39週間貯蔵した後の標的製剤と比較した相対的变化の評価の概要を表20に示す。p H 6で製剤化したすべての製剤(F 8、F 9、F 2 0)について、酸性バリエーションレベルの増加(I E - H P L Cによる酸性領域および酸性ピーク2)が観察された。観察された酸性バリエーションの増加は、影響を受けた製剤におけるI E - H P L C主ピークの対応する減少によって反映されている。2℃～8℃で39週間貯蔵した後、他のすべての製剤の他のすべてのC Q Aに変化は観察されなかった。結論として、p Hは重要な製剤パラメータであることが確認された。他のすべての製剤パラメータ、タンパク質含量、P S 2 0、L - メチオニンおよびD - スクロースの濃度、ならびに緩衝強度は、調査した範囲において、試験したC Q Aに影響を与えなかった。

30

【0444】

加速貯蔵条件(25℃)における頑強性製剤の安定性：

2℃～8℃のデータと同様に、脱アミド化による酸性バリエーションレベルの増加(I E - H P L Cによる酸性領域および酸性ピーク2)が、p H 6で製剤化されたすべての製剤(F 8、F 9、F 2 0)で観察され、これは影響を受けた製剤におけるI E - H P L C主ピークの減少に反映されている。さらに、p H 5で製剤化されたF 1およびF 2では、C E - S D SによるL M W Sの増加によって断片化レベルの増加が観察された。この増加はC E - S D S主ピークの減少に反映されている。25℃で26週間貯蔵した後、他のすべての製剤の他のいずれのC Q Aでも変化は観察されなかった。

40

【0445】

結論として、25℃のデータは、p Hが重要な製剤パラメータであることを裏付けた。その他の製剤パラメータはすべて、C Q Aに影響を与えなかった。

50

【表 20】

表 20：関連 CQA の 2℃～8℃で 39 週間貯蔵後の相対的变化

	標的製剤との比較における 相対的变化	標的製剤の比較における記載	
SE-HPLCによる純度			
HMWSの合計	変化なし		
主ピーク	変化なし		
NR-CE-SDSによる純度			
LMWSの合計	変化なし		10
主ピーク	変化なし		
IE-HPLCによる純度			
酸性ピーク 2	増加	pH 6 で全製剤 (F 8、F 9、F 20) の増加	
酸性ピーク 3	変化なし		
酸性領域	増加	pH 6 で全製剤 (F 8、F 9、F 20) の増加	
主ピーク	減少	pH 6 で全製剤 (F 8、F 9、F 20) の減少	20
タンパク質濃度	変化なし		
ポリソルベート 20 濃度	変化なし		
RP-HPLCによる L-メチオニンおよび L-ヒスチジン濃度 ^a	NA		
トリプトファンおよびメチオニンの酸化	変化なし		
アスパラギン酸の異性化 ^b	変化なし		
バイオアッセイによる力価	変化なし		
可視粒子	変化なし		
肉眼では見えない粒子	変化なし		30
色、透明性／乳白光	変化なし		
溶液 pH	変化なし		
浸透圧 ^a	NA		

^a t = 0 および 104 週間後の研究終了時に測定^b t = 0 ならびに 2℃～8℃のみで 52 週間および 104 週間の貯蔵後の測定。

【0446】

推奨原薬貯蔵条件 (−40℃) における頑強性製剤の安定性：

特許請求する製剤組成範囲全体にわたる原薬の安定性をサポートするために、−40℃で保存された医薬品頑強性製剤の安定性研究を実施した。研究結果は、製剤を−40℃で 26 週間の推奨原薬貯蔵条件で保存したとき、試験した品質属性に有意な変化は観察されなかったことを裏付けた。

【0447】

振とうおよび凍結／融解ストレス後の頑強性製剤の安定性：

製剤を 2℃～8℃または 25℃で 1 週間振とうした。さらに、製剤を、−40℃～5℃の間で 5 回の凍結／解凍サイクルを受けた後に評価した。すべてのサンプルは、振とう時または凍結／解凍ストレス時に可視粒子を実質的に含まなかった。

【0448】

すべての製剤において、振とうおよび凍結／融解ストレスにより、肉眼では見えない粒子は変化しなかった。PS 20 の含有量が低い製剤 (0.2 mg/ml、F 7、F 8、F

13) は、0.3～0.8 mg/ml のレベルの PS20 を含有する他のすべての製剤と比較して、振とうおよび凍結／融解ストレス後に製品の品質への影響を示さなかった。

【0449】

この結果は、 ≥ 0.2 mg/ml のレベルのポリソルベート20が、振とうおよび凍結融解ストレスからタンパク質を保護するのに十分であることを裏付けている。同様に、D-スクロース含量が低い製剤（200 mM、F19）は、240～280 mM のレベルのD-スクロースを含有する他のすべての製剤と比較して、振とうおよび凍結／融解ストレス後の製品の品質への影響を示さなかった。この結果は、 ≥ 200 mM のレベルのD-スクロースが、凍結／融解ストレスからタンパク質を保護するのに十分であることを裏付けている。その他の品質特性には、対照サンプルと比較して、振とうまたは凍結／融解ストレスによる大きな変化は見られなかった。

10

【0450】

推奨貯蔵条件（2℃～8℃）におけるデータに基づく、同定された CQA の線形回帰分析

影響を受けた CQA（溶液 pH、タンパク質濃度、および PS20 濃度）について、単純な線形回帰分析を実施した。pH が主な影響を与えることが確認された。算出された1週間あたりの分解率は、104週間（＝24ヶ月）をかけることにより、貯蔵寿命（EoS）まで外挿された。外挿された結果を表21に要約する。

【0451】

線形回帰分析は、すべての CQA が安定性の許容基準内であるため、試験した pH 範囲が同定された CQA に与える意味のある影響はないことを実証した。しかし、酸性領域の増加を制御するために、医薬品放出時の pH 許容基準を 5.2～5.8 に厳格化した。

20

【表21】

表21：2℃～8℃のデータに基づく線形回帰分析の結果

CQA	pH 5 ^a 104週間後の 外挿分解率	pH 5 ^a EoS ^b での 算出値	pH 6 ^a 104週間後の 外挿分解率	pH 6 ^a EoS ^b での 算出値	標的 (pH 5.5) 104週間後の 外挿分解率	標的 (pH 5.5) EoS ^b での 算出値
酸性ピーク2 (面積%)	0.298	5.9	1.829	7.4	1.064	6.7
酸性ピーク3 (面積%)	0.147	2.8	0.481	3.1	0.314	2.9
酸性領域 (面積%)	1.509	15.7	3.996	18.2	2.753	16.9
LMWS (面積%)	0.574	2.4	0.134	2.0	0.354	2.2

30

^a 他のすべてのパラメータは、線形回帰分析の標的に設定されている。

^b 104週間後の $t = 0$ の分解率により算出（全製剤の平均 $t = 0$ を使用）。

【0452】

結論

外挿されたデータは、24ヶ月後（特許請求された医薬品の保存期間）の酸性バリエーションのレベルに対する 6.0 の高い pH の影響を示唆している。したがって、医薬品放出時の pH 許容基準を 5.2～5.8 に厳格化し、医薬品安定時の酸性製剤の形成を制限した。

40

【0453】

この製剤は保存期間終了時まで頑強であると考えられる：

● CQA は、製剤範囲の境界のすべての製剤について、 $t = 0$ と、2℃～8℃で9ヶ月間貯蔵した後とで放出許容基準を満たす。

● CQA は、製剤範囲の境界のすべての製剤について、EoS への外挿に分解率を用い

50

た場合、安定性の許容基準を満たす。

【0454】

実施例10：グロフィタマブの製剤についてのポリソルベート20分解の評価

ポリソルベート20は酸化的または加水分解的なメカニズムを介して分解し得る。ポリソルベート20の加水分解は、ラウリン酸などの遊離脂肪酸（FFA）の形成をもたらす。特定の高濃度では、FFAは、肉眼では見えない粒子または可視粒子を形成し得る。さらに、ポリソルベート20の分解は、製剤中のポリソルベートが攪拌ストレスからタンパク質を保護するのに必要な量より少なくなる場合にも懸念される。

【0455】

これらの懸念から、ポリソルベート20の分解を製剤開発中にモニターした。PS20の分解は、製剤開発中のグロフィタマブ製剤において、タンパク質濃度に依存して観察された。25 mg / ml 製剤ではPS20の顕著な分解が観察され（図23）、2℃～8℃で可視粒子が観察された。5 mg / ml 製剤では、PS20の分解はそれほど顕著ではなく、20ヶ月後に可視粒子が観察された。肉眼では見えない粒子の数には影響が及ばなかった。可視粒子を単離し、フーリエ変換赤外（FTIR）分析によって特性評価すると、FFAであることが判明した。1 mg / ml 製剤は、24ヶ月の研究期間全体を通して、PS20の分解は見られず（方法の精度を超えている）、可視粒子の形成も見られなかった。肉眼では見えない粒子の数は一貫して少なかった。4つの異なる原薬（DS）バッチから得られた9つの医薬品（DP）バッチの長期安定性データは、可視粒子が存在しないことを裏付けた。図24は、例示のDPバッチの長期安定性データを視覚化を提供する。

【0456】

実施例11：グロフィタマブについての物理化学的使用中安定性研究

グロフィタマブ医薬品は、IV注入用の無菌の濃縮液として提供される。医薬品は、pH 5.5の、20 mMのL-ヒスチジン / L-ヒスチジン塩酸塩緩衝液中1 mg / mlのグロフィタマブ、240 mMのスクロース、10 mMのL-メチオニン、0.5 mg / mlのポリソルベート20からなる。グロフィタマブは、単回用量の2.5 mlおよび10 mlのガラスバイアルで供給される、防腐剤を含まない医薬品である。グロフィタマブは、0.9%または0.45%の塩化ナトリウムで希釈した後、IVバッグ注入によるIV投与が意図されている。ステップアップ投与スケジュールに基づく提案された登録用量およびスケジュールは、2.5 / 10 / 30 mgである。用量は、0.1 mg / mlおよび0.6 mg / mlの二用量溶液濃度によってIVバッグ内で可能にされる。ブラケットティング法では、両方の用量溶液を、全用量範囲をカバーするための適合性について試験した（表22）。

【0457】

推奨される使用条件下での注入用溶液の物理化学的安定性を裏付けるため、安定性および適合性研究を実施した。これらの研究では、グロフィタマブの注入用溶液は典型的な調製および投与手順中安定であり、周囲室内光の条件下で2℃～8℃で72時間、30℃でさらに24時間保持することができ、その後≤25℃での注入にかかる時間は16時間以内であることが実証された。注入用溶液が安定であることが証明されている公称タンパク質濃度範囲は、0.1～0.6 mg / mlである。

【0458】

研究材料およびセットアップ：

グロフィタマブの物理化学的安定性を、商業環境で使用される取り扱い手順を模倣して、0.9%塩化ナトリウム溶液および0.45%塩化ナトリウム溶液を含有する100 mlのIVバッグに希釈した後に評価した。各希釈剤について、グロフィタマブの製品品質は、表22に概説されている製品の予想濃度範囲に相当する約0.1 mg / ml（低用量）、および約0.6 mg / ml（高用量）の希釈濃度で評価した。

【0459】

0.9% 塩化ナトリウムの場合、医薬品接触面がポリ塩化ビニル（PVC）またはポリオレフィン-ポリエチレン-ポリプロピレン（PO-PE-PP）でできている2つの

異なるタイプのバッグを試験した。0.45% 塩化ナトリウムの場合は、医薬品接触面がPVCでできているバッグを試験した。この安定性評価のために、各希釈剤について3つの医薬品バッチをマトリクスアプローチで設定した。医薬品バッチは、2℃～8℃で20ヶ月または7ヶ月保存した。

【表22】

表22：模擬使用中研究のセットアップ（PVCまたはPO-PE-PP IVバッグ内0.9%の塩化ナトリウム溶液およびPVC IVバッグ内0.45%の塩化ナトリウム溶液）

	用量	希釈後の バッグ内の 公称タンパ ク質濃度	バッグから 除去された 0.9% NaCl/ 0.45 NaCl	バッグ内 に注射さ れた医薬 品	保持時間	注入体積	注入速度
低用量	2.5mg	0.1 mg/ml	10ml	10ml	2℃～8℃：72h 30℃：24h	100ml	0.3mg/h 3ml/h
高用量	30mg	0.6 mg/ml	60ml	60ml	2℃～8℃：72h 30℃：24h	100ml	0.72mg/h 1.2ml/h

10

【0460】

投与溶液の注入を、希釈したグロフィタマブ溶液を以下のように通すことでシミュレートした：

20

1. ポリスルホンまたはポリエーテルスルホン（PES）製の0.2μmインラインフィルタの有無にかかわらず、製品接触面が、PVC、ポリエチレン（PE）、ポリブタジエン（PBD）、ポリウレタン（PUR）、シリコン、およびアクリロニトリルブタジエンスチレン（ABS）の注入セット。

2. ポリカーボネート（PC）製の三方活栓注入補助器具。

3. ポリエーテルウレタン（PEU）またはポリテトラフルオロエチレン（PTFE）製のカテーテル。

【0461】

模擬注入を16時間にわたって実施した。これは、注入セットおよび補助器具の構成材料と長時間接触する際の投与溶液の適合性を確保するために、意図された注入期間の4～8時間よりも長い。

30

【0462】

希釈後、累積保持時間後、および模擬注入終了時に、各IVバッグから分析用にサンプルを採取した。

【0463】

SE-HPLC、IE-HPLC、およびCE-SDSによる純度、UVによるタンパク質の含有量、光遮断による肉眼では見えない粒子、色、透明性／乳白光、pH、およびバイオアッセイによる力価を含む、適切な安定性を示す方法を用いて、サンプルを試験した。CE-SDSによるLMWは、高用量（0.6mg/ml）のみで測定された。これは、サンプル濃度≤0.1mg/mlでは、シグナル強度が低すぎて、データを有意義に解釈することができなかったためである。しかし、製品の品質は提示された力価データによって保証された。

40

【0464】

結果：

使用中の研究では、グロフィタマブは、0.9%または0.45%の塩化ナトリウム溶液に希釈後、および周囲室内光条件で2℃～8℃で72時間保持し、さらに周囲室内光条件で30℃で24時間保持した後、続いて≤25℃で16時間以内の模擬注入の後、物理化学的に安定であることが実証された。

【0465】

50

これらの適合性研究で使用された医薬品バッチは、推奨貯蔵温度（2℃～8℃）で7～20ヶ月間保存されており、医薬品の年数が使用中の取り扱いおよび投与中の安定性に影響を与えないことが実証された。

【0466】

実施例12：グロフィタマブ製剤の微生物学的安定性

医薬品は、投与前に無菌技術を使用して希釈する必要がある。グロフィタマブのIV投与用溶液は、0.9%塩化ナトリウムまたは0.45%塩化ナトリウムを含有する注入バッグに医薬品を希釈して調製される。調製された注入溶液は、直ちに使用されるべきである。医薬品は抗菌防腐剤を含有しない。したがって、使用中の取り扱いにおいては、適切な無菌条件を維持することにより、溶液の無菌性を確保する必要がある。

10

【0467】

偶発的な汚染が発生した場合に備えて、微生物の増殖をサポートする溶液の傾向を評価するために、微生物負荷研究を実施した。2℃～8℃で96時間まで、および20℃～25℃で48時間までの7つの異なる試験微生物（USP<51>に列挙）の増殖を評価した。初期値よりも0.5 log₁₀単位以下の差が測定されたとき、結果は「成長なし」の許容基準を満たした。

【0468】

実施例13．セボスタマブの製剤

i．概要

臨床開発中、表23および24に概説されるように、セボスタマブの追加の製剤およびバイアル構成が使用される。セボスタマブの各バイアル構成に対する製剤成分の公称含有量を表23に示す。

20

【表23】

表23．セボスタマブ医薬品製剤の開発の概要

濃度	20 mg/ml	3 mg/ml
説明	40 mg/バイアル	90 mg/バイアル
セボスタマブ (mg)	40	90.0
l-ヒスチジン (mg)	6.21	93.0
氷酢酸 (mg)	1.56	24.0
スクロース (mg)	164	2466
ポリソルベート20 (mg)	0.40	9.00
L-メチオニン (mg)	1.49	44.7
N-アセチル-DL-トリプトファン (mg)	0.148	2.22
注射用水 (ml)	2.00にQS	30.0にQS
一次包装構成	6 ml バイアル	50 ml バイアル

30

40

50

【表 2 4】

表 2 4. セボスタマブ医薬品構成の概要

成分	2 0 m g / m l 毒性学	2 0 m g / m l 臨床	3 m g / m l 臨床	3 m g / m l 臨床
バイアル	6 m l の I 型ガラス	6 m l の I 型ガラス	2 m l の I 型ガラス	5 0 m l の I 型ガラス
ストッパー	2 0 m m ブチルゴム フッ素樹脂ラミネート、 血清型、USP / Ph. Eur.	2 0 m m ブチルゴム フッ素樹脂ラミネート、 血清型、USP / Ph. Eur.	1 3 m m ブチルゴム フッ素樹脂ラミネート、 血清型、USP / Ph. Eur.	2 0 m m ブチルゴム フッ素樹脂ラミネート、 血清型、USP / Ph. Eur.
キャップ	プラスチック製フリップ オフキャップを有する 2 0 m m アルミニウムシール	プラスチック製フリップ オフキャップを有する 2 0 m m アルミニウムシール	プラスチック製フリップ オフキャップを有する 1 3 m m アルミニウムシール	プラスチック製フリップ オフキャップを有する 2 0 m m アルミニウムシール
充填量	2 m l	2 m l	0. 4 m l	2 0 m l

10

【0 4 6 9】

i i . 医薬品の成分

原薬

セボスタマブは、医薬品中の唯一の活性成分である。原薬の製造工程、試験手順、原薬の管理に用いたリリース基準は、対応する原薬のセクションに示す。原薬中の医薬品セボスタマブ、ポリソルベート 2 0 およびメチオニン濃度は、希釈工程を介して医薬品製造中に変更される。原薬および医薬品安定性データによって実証されるように、製剤中の賦形剤と活性薬物との間に不適合性は存在しない。

20

【0 4 7 0】

賦形剤

3 m g / m l および 2 0 m g / m l の医薬品を、標的 p H 5 . 8 で同じ緩衝液および賦形剤とともに製剤化する。3 m g / m l の医薬品は、以下に記載されるように、2 0 m g / m l の医薬品よりも多量のポリソルベート 2 0 およびメチオニンとともに製剤化される。すべての製剤賦形剤の理論的根拠を以下に列挙し、3 m g / m l および 2 0 m g / m l 製剤の両方について同じである。

30

【0 4 7 1】

L - ヒスチジン / 氷酢酸 [5 . 8]

機能：溶液の p H を 5 . 8 に維持するための緩衝液。

濃度：原薬および医薬品中 2 0 m M。

【0 4 7 2】

L - ヒスチジンは、標的 p H 5 . 8 で緩衝能を提供する。2 0 m M の L - ヒスチジン濃度は、製剤の p H を医薬品の製造を通して、ならびに原薬および医薬品の貯蔵中に維持するのに十分であることが示された。

40

【0 4 7 3】

緩衝系（酢酸ヒスチジン）の総濃度は 2 0 m M である。

【0 4 7 4】

スクロース

機能：等張化剤。

濃度：原薬および医薬品中 2 4 0 m M。

【0 4 7 5】

2 4 0 m M のスクロース濃度は、等張性を達成し、原薬および医薬品の安定性を提供するのに十分である。

【0 4 7 6】

ポリソルベート 2 0

50

機能：表面吸着による損失を防止し、可溶性凝集体および／または不溶性タンパク質性粒子の潜在的形成を最小限に抑えるための界面活性剤。

濃度：原薬中 0.2 mg/ml および医薬品中 1.2 mg/ml。

【0477】

原薬中 0.2 mg/ml および医薬品中 1.2 mg/ml のポリソルベート 20 レベルは、加工（例えば、凍結および解凍）、取り扱い、ならびに貯蔵および使用中の投与中に生じ得るストレスからセボスタマブを保護するのに十分であることが示された。

【0478】

Ｌ－メチオニン

機能：安定剤。

濃度：原薬中の 5 mM の Ｌ－メチオニンおよび医薬品中の 10 mM の Ｌ－メチオニン。

【0479】

5 mM の Ｌ－メチオニン原薬濃度および 10 mM の医薬品濃度は、セボスタマブ原薬および医薬品の安定性を提供するのに十分である。

【0480】

Ｎ－アセチル－ＤＬ－トリプトファン

機能：酸化防止剤。

濃度：原薬および医薬品中の 0.3 mM の Ｎ－アセチル－ＤＬ－トリプトファン。

【0481】

0.3 mM の Ｎ－アセチル－ＤＬ－トリプトファン濃度は、セボスタマブ原薬および医薬品の安定性を提供するのに十分である。

【0482】

iii. 医薬品

製剤開発

静脈内（IV）注入または皮下（SC）注射用の溶液として設計された単回用量製剤を、第 1 相セボスタマブ臨床試験の開始のために開発した。原薬および医薬品は、20 mM の Ｌ－ヒスチジンアセテート、240 mM のスクロース、5 mM の Ｌ－メチオニン、0.3 mM の Ｎ－アセチル－ＤＬ－トリプトファン、0.2 mg/ml のポリソルベート 20（pH 5.8）中、それぞれ 50 mg/ml および 20 mg/ml のセボスタマブで構成されていた。医薬品中のタンパク質濃度は、医薬品製造中の希釈工程により原薬とは異なる。

【0483】

その後の臨床試験中に IV 注入として予想されるより広い用量範囲の送達を可能にするために、3 mg/ml の医薬品製剤を開発した。この医薬品製剤は、20 mM の Ｌ－ヒスチジンアセテート、240 mM のスクロース、10 mM の Ｌ－メチオニン、0.3 mM の Ｎ－アセチル－ＤＬ－トリプトファン、および 1.2 mg/ml のポリソルベート 20（pH 5.8）中の 3 mg/ml のセボスタマブで構成される。製剤は、医薬品への希釈中にタンパク質、Ｌ－メチオニンおよびポリソルベート 20 の濃度を変化させる希釈工程のために原薬とは異なる。原薬組成は、3 mg/ml 医薬品の開発中に変更されなかった。

【0484】

20 mg/ml および 3 mg/ml 製剤のすべての賦形剤および賦形剤濃度は、ポリソルベート 20 および Ｌ－メチオニンを除いて同じである。生理食塩水含有 IV バッグへの希釈医薬品の安定性を決定するために設計された研究に基づいて、界面活性剤濃度を決定した。この研究の結果に基づいて、1.2 mg/ml のポリソルベート 20 が医薬品安定性を確保するのに十分であることが判明したため、3 mg/ml の医薬品製剤用に選択した。安定剤として Ｌ－メチオニンを医薬品製剤に添加した。製剤開発研究は、10 mM の Ｌ－メチオニンが 3 mg/ml 医薬品製剤の安定性を確保するのに十分であることを実証した。製剤研究を行って、3 mg/ml のセボスタマブ医薬品における許容され得る安定性を実証した。

【0485】

10

20

30

40

50

これらの製剤開発研究の結果に基づいて、20 mMの酢酸ヒスチジン、240 mMのスクロース、10 mMのL-メチオニン、0.3 mMのN-アセチル-DL-トリプトファン、1.2 mg/mLのポリソルベート20中3 mg/mLセボスタマブからなり、標的pH 5.8を有する液体製剤を医薬品製剤として選択した。

【0486】

臨床研究の開始のために、セボスタマブ40 mg/バイアル(20 mg/mL)を使用した。現在の患者は移行され、新しい患者は新たに開発された1.2 mg/バイアルおよび60 mg/バイアルの医薬品を使用し始める。

【0487】

物理化学的および生物学的特性

すべての特性評価試験を原薬に対して行った。医薬品ロットの拡張特性評価を以下の表25に示す。

【表25】

表25. セボスタマブ医薬品バッチの長期特性評価

分析手順	バッチ1	バッチ2
質量分析ベースの抗CD3ホモ二量体(%)	<0.5	<0.5
T細胞活性化アッセイ(%)	<0.5	<0.5

10

20

【0488】

製剤は、光から保護された場合、2℃～8℃の推奨貯蔵条件で安定なままである。

【0489】

可視粒子および肉眼では見えない粒子($\geq 10 \mu\text{m}$ および $\geq 25 \mu\text{m}$)の増加は、3 mg/mL医薬品の代表的な安定性研究によって示されたように、推奨貯蔵温度(2℃～8℃)においてなかった。

【0490】

サイズが $\geq 2 \mu\text{m}$ および $\geq 5 \mu\text{m}$ の肉眼では見えない粒子(制御系の一部である $\geq 10 \mu\text{m}$ および $\geq 25 \mu\text{m}$ に加えて)を、現像による光遮蔽法を使用して監視する。これらの評価は、医薬品放出時および安定性中に行われる長期特性評価の一部として行われる。

30

【0491】

静脈内(IV)

予防措置として、開発のこの段階で臨床材料の投与のためにインラインフィルタ(0.2 μm)が使用される。

【0492】

i.v. 製造プロセス開発

医薬品製造プロセスの変更を表26に強調する。原薬の製造プロセスに変更はない。セボスタマブの医薬品製造プロセスは、標準的な無菌製造手順である。40 mg/バイアル医薬品(DP)の場合、解凍した原薬を製剤緩衝液で20 mg/mLに希釈し、引き続いてバイオバーデン還元および滅菌濾過工程を通して処理する。次に、2 mLの希釈溶液を6 mLガラスバイアルに充填し、栓をし、キャップをし、ラベルし、包装する。1.2 mg/バイアルおよび60 mg/バイアルDPの場合、解凍した原薬を希釈緩衝液で3 mg/mLに希釈し、引き続いてバイオバーデン還元および滅菌濾過工程を通して処理する。次に、0.4 mLの希釈溶液を2 mLガラスバイアルに充填するか、または20 mLの希釈溶液を50 mLバイアルに充填する。次いで、バイアルに栓をし、キャップをし、ラベルを付け、包装する。

40

50

【表 2 6】

表 2 6. セボスタマブ 2 0 m g / m l D P および 3 m g / m l D P の製造プロセスの比較

プロセス 工程	バイアルでの注射用のセボスタマブ溶液	バイアルでの注射用のセボスタマブ溶液
1	原薬溶液を解凍	原薬溶液を解凍
2	緩衝液溶液の調製	緩衝液溶液の調製
3	原薬溶液と緩衝液溶液を混合し、2 0 m g / m l の濃度のセボスタマブのバルク医薬品溶液を得る	原薬溶液と緩衝液溶液を混合し、3 m g / m l の濃度のセボスタマブのバルク医薬品溶液を得る
4	バイオバーデン還元濾過および滅菌濾過（インライン濾過）	バイオバーデン還元濾過および滅菌濾過（インライン濾過）
5	6 m l バイアルに無菌充填する	2 m l または 5 0 m l バイアルに無菌充填する
6	ストッパーでバイアルを閉じる	ストッパーでバイアルを閉じる
7	アルミニウムシールでキャップする	アルミニウムシールでキャップする

10

【0 4 9 3】

実施例 1 4：モスネツズマブの使用中の製剤

モスネツズマブ医薬品は、I V 注入用の無菌の濃縮液として提供される。医薬品は、1 0 m M 酢酸ヒスチジン緩衝液、2 4 0 m M スクロース、1 0 m M メチオニン、0 . 6 % (w / v) ポリソルベート 2 0 (p H 5 . 8) 中、1 m g / m l モスネツズマブで構成される。モスネツズマブは、単回用量の 2 m l および 5 0 m l ガラスバイアルで供給される防腐剤を含まない医薬品である。モスネツズマブは、I V バッグ注入による 0 . 9 % または 0 . 4 5 % 塩化ナトリウム（生理食塩水）での希釈後の I V 投与を意図している。提案されたステップロードベース投与スケジュールは 1 / 2 / 6 0 / 6 0 / 3 0 m g である。例えば、1 m g / m l のモスネツズマブの医薬品を使用して、示された用量を送達するために、以下の希釈液を使用することができる（表 2 7）：

20

【表 2 7】

表 2 7. モスネツズマブ製剤の希釈（1 m g / m l 医薬品）

モスネツズマブ の用量	0 . 9 % または 0 . 4 5 % 塩化ナトリウム溶液中のモスネツズマブの体積	注入バッグのサイズ	モスネツズマブの最終濃度
1 m g	1 m l	5 0 m l または 1 0 0 m l	0 . 0 2 m g / m l または 0 . 0 1 m g / m l
2 m g	2 m l	5 0 m l または 1 0 0 m l	0 . 0 4 m g / m l または 0 . 0 2 m g / m l
3 0 m g	3 0 m l	1 0 0 m l または 2 5 0 m l	0 . 3 m g / m l または 0 . 1 2 m g / m l
6 0 m g	6 0 m l	2 5 0 m l	0 . 2 4 m g / m l

30

40

【0 4 9 4】

実施形態

本明細書に記載の技術のいくつかの実施形態は、以下の番号付き実施形態のいずれかに従って定義することができる。

【0 4 9 5】

1 . 治療用タンパク質、ポリソルベート 2 0 (P S 2 0) 、メチオニン、緩衝剤および担体を含む医薬組成物であって、治療用タンパク質に対する P S 2 0 のモル比が 1 0 0 以下であり、P S 2 0 が 0 . 0 1 % ~ 0 . 1 2 % 重量 / 体積 (w / v) の濃度であり、メチオニンが 1 m M ~ 5 0 m M の濃度であり、緩衝剤が 5 m M ~ 2 0 m M の濃度である、医薬

50

組成物。

【0496】

2. 治療用タンパク質が約10mg/ml以下の濃度である、実施形態1に記載の医薬組成物。

【0497】

3. 治療用タンパク質の濃度が約0.1mg/ml～約10mg/mlである、実施形態1または2に記載の医薬組成物。

【0498】

4. 治療薬の濃度が約3mg/mlまたは約1mg/mlである、実施形態3に記載の医薬組成物。

【0499】

5. 治療用タンパク質に対するPS20のモル比が45～100である、実施形態1～4のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0500】

6. 治療用タンパク質に対するPS20のモル比が、約48、約71、または約79である、実施形態5に記載の医薬組成物。

【0501】

7. 医薬品(DP)として製剤化されている、実施形態1～6のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0502】

8. メチオニンの濃度が約2.5mM～約20mMである、実施形態1～7のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0503】

9. メチオニンの濃度が約10mMである、実施形態7に記載の医薬組成物。

【0504】

10. 緩衝剤の濃度が約5mM～約25mMである、実施形態1～9のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0505】

11. 緩衝剤の濃度が約10mMまたは約20mMである、実施形態10に記載の医薬組成物。

【0506】

12. 緩衝剤が、ヒスチジン、リン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、またはそれらの組み合わせである、実施形態1～11のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0507】

13. 緩衝剤がヒスチジンである、実施形態12に記載の医薬組成物。

【0508】

14. ヒスチジンが酢酸ヒスチジンまたはヒスチジンHClである、実施形態13に記載の医薬組成物。

【0509】

15. 緩衝剤が、約10mMまたは約20mMの濃度の酢酸ヒスチジンである、実施形態10～14のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0510】

16. 緩衝剤が約20mMの濃度のヒスチジンHClである、実施形態10～14のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0511】

17. 等張化剤をさらに含む、実施形態1～16のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0512】

18. 等張化剤が、糖、アミノ酸または塩である、実施形態17に記載の医薬組成物。

【0513】

19. 等張化剤が糖である、実施形態18に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【0514】

20. 糖が、スクロース、グルコース、グリセロールまたはトレハロースである、実施形態19に記載の医薬組成物。

【0515】

21. 糖がスクロースである、実施形態20に記載の医薬組成物。

【0516】

22. 等張化剤が、約100mM～約500mMの濃度である、実施形態17～21のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0517】

23. 等張化剤の濃度が約200mM～約300mMである、実施形態22に記載の医薬組成物。 10

【0518】

24. 等張化剤の濃度が約240mMである、実施形態23に記載の医薬組成物。

【0519】

25. 約4.5～約8のpHを有する、実施形態1～24のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0520】

26. pHが約5.1～約6.1である、実施形態25に記載の医薬組成物。

【0521】

27. pHが約5.5または約5.8である、実施形態26に記載の医薬組成物。 20

【0522】

28. 酸化防止剤をさらに含む、実施形態1～27のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0523】

29. 酸化防止剤がN-アセチル-DL-トリプトファンである、実施形態28に記載の医薬組成物。

【0524】

30. N-アセチル-DL-トリプトファンの濃度が0.1～0.5mMである、実施形態29に記載の医薬組成物。

【0525】

31. N-アセチル-DL-トリプトファンの濃度が約0.3mMである、実施形態30に記載の医薬組成物。 30

【0526】

32. 治療用タンパク質が抗体である、実施形態1～31のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0527】

33. 抗体が二重特異性抗体である、実施形態32に記載の医薬組成物。

【0528】

34. 二重特異性抗体が、CD3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインと、標的抗原に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインとを含む、実施形態33に記載の医薬組成物。 40

【0529】

35. 二重特異性抗体が、Fc領域の257位（EU番号付け）にメチオニンを有し、Fc領域の257位におけるメチオニンの酸化が、40℃で2週間にわたって約10%未満である、実施形態34に記載の医薬組成物。

【0530】

36. Fc領域の257位におけるメチオニンの酸化が、40℃で2週間にわたって約6%以下である、実施形態35に記載の医薬組成物。

【0531】

37. 二重特異性抗体、界面活性剤、メチオニン、および担体を含む医薬組成物であっ 50

て、約 5.5 または 5.8 の pH を有し、

(i) 二重特異性抗体が、CD3 に特異的に結合する少なくとも 1 つの抗原結合ドメインと、標的抗原に特異的に結合する少なくとも 1 つの抗原結合ドメインとを含み、二重特異性抗体が約 10 mg/ml 以下の濃度であり、

(ii) 界面活性剤が、約 0.05% ~ 約 0.12% w/v の濃度であり、

(iii) メチオニンが約 10 mM の濃度である、医薬組成物。

【0532】

38. 二重特異性抗体に対する界面活性剤のモル比が、100 以下である、実施形態 37 に記載の医薬組成物。

【0533】

39. 界面活性剤が、PS20 またはポロキサマー 188 (P188) である、実施形態 37 または 38 に記載の医薬組成物。

【0534】

40. 界面活性剤が PS20 であり、PS20 の濃度が約 0.05%、0.06%、または約 0.12% w/v である、実施形態 39 に記載の医薬組成物。

【0535】

41. 二重特異性抗体に対する PS20 のモル比が約 45 ~ 約 100 である、実施形態 40 に記載の医薬組成物。

【0536】

42. 二重特異性抗体に対する PS20 のモル比が約 48、約 71 または約 79 である、実施形態 41 に記載の医薬組成物。

【0537】

43. 界面活性剤が P188 であり、P188 の濃度が約 0.1% w/v である、実施形態 39 に記載の医薬組成物。

【0538】

44. 二重特異性抗体に対する P188 のモル比が約 5 ~ 約 25 である、実施形態 43 に記載の医薬組成物。

【0539】

45. 二重特異性抗体に対する P188 のモル比が約 17 である、実施形態 44 に記載の医薬組成物。

【0540】

46. 二重特異性抗体が約 0.1 mg/ml ~ 約 5 mg/ml の濃度である、実施形態 37 ~ 45 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0541】

47. 二重特異性抗体が約 1 mg/ml または約 3 mg/ml の濃度である、実施形態 46 に記載の医薬組成物。

【0542】

48. DP として製剤化されている、実施形態 37 ~ 47 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0543】

49. 約 10 mM または約 20 mM の濃度のヒスチジンをさらに含む、実施形態 37 ~ 48 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【0544】

50. ヒスチジンが酢酸ヒスチジンまたはヒスチジン HCl である、実施形態 49 に記載の医薬組成物。

【0545】

51. 約 240 mM の濃度のスクロースをさらに含む、実施形態 37 ~ 50 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0546】

52. 担体が水である、実施形態 37 ~ 51 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【0547】

53. 酸化防止剤をさらに含む、実施形態32～52のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0548】

54. 酸化防止剤がN-アセチル-DL-トリプトファンである、実施形態53に記載の医薬組成物。

【0549】

55. N-アセチル-DL-トリプトファンの濃度が0.1～0.5mMである、実施形態54に記載の医薬組成物。

【0550】

56. N-アセチル-DL-トリプトファンの濃度が約0.3mMである、実施形態55に記載の医薬組成物。

【0551】

57. 二重特異性抗体が抗CD3アームおよび抗標的アームを含む、実施形態32～56のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0552】

58. 抗標的アームが抗CD20アームである、実施形態57に記載の医薬組成物。

【0553】

59. 実施形態58に記載の医薬組成物であって、抗CD3アームが、
(i) 配列番号9のアミノ酸配列を含む超可変領域(HVR)-H1；
(ii) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-H2；
(iii) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-H3；
(iv) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L1；
(v) 配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および
(vi) 配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-L3、を含むCD3結合ドメインを含む、医薬組成物。

【0554】

60. CD3結合ドメインが、(a) 配列番号15のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、(b) 配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変(VL)ドメイン、または(c) (a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメイン、を含む、実施形態59に記載の医薬組成物。

【0555】

61. CD3結合ドメインのVHドメインが、配列番号15のアミノ酸配列を含み、CD3結合ドメインのVLドメインが、配列番号16のアミノ酸配列を含む、実施形態60に記載の医薬組成物。

【0556】

62. 実施形態58～61のいずれか1つに記載の医薬組成物であって、抗CD20アームが、

(i) 配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1；

(ii) 配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2；

(iii) 配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3；

(iv) 配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1；

(v) 配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および

(vi) 配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3、を含むCD20結合ドメインを含む、医薬組成物。

【0557】

63. CD20結合ドメインが、(a) 配列番号7のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b) 配列番号8のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメ

ン、または（ｃ）（ａ）と同様のＶＨドメインおよび（ｂ）と同様のＶＬドメイン、を含む、実施形態６２に記載の医薬組成物。

【０５５８】

６４．ＣＤ２０結合ドメインのＶＨドメインが、配列番号７のアミノ酸配列を含み、ＣＤ２０結合ドメインのＶＬドメインが、配列番号８のアミノ酸配列を含む、実施形態６３に記載の医薬組成物。

【０５５９】

６５．二重特異性抗体と、ＰＳ２０と、メチオニンと、緩衝剤と、担体とを含む医薬組成物であって、二重特異性抗体に対するＰＳ２０のモル比が約１００以下であり、ＰＳ２０が約０．０１％～約０．１２％ｗ／ｖの濃度であり、メチオニンが１ｍＭ～５０ｍＭの濃度であり、緩衝剤が５ｍＭ～２０ｍＭの濃度であり、二重特異性抗体が抗ＣＤ３アームおよび抗ＣＤ２０アームを含み、

10

（ａ）抗ＣＤ３アームは、

配列番号９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１；

配列番号１０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２；

配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３；

配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１；

配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２；および

配列番号１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、を含むＣＤ３結合ドメインを含み

20

、（ｂ）抗ＣＤ２０アームは、

配列番号１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１；

配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２；

配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３；

配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１；

配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２；および

配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、を含むＣＤ２０結合ドメインを含む

、医薬組成物。

【０５６０】

６６．実施形態６５に記載の医薬組成物であって、

30

ＣＤ３結合ドメインが、

（ａ）配列番号１５のアミノ酸配列に対して、少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号１６のアミノ酸配列に対して、少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または（ｃ）（ａ）と同様のＶＨドメインおよび（ｂ）と同様のＶＬドメイン、を含み、

ＣＤ２０結合ドメインが、

（ａ）配列番号７のアミノ酸配列に対して、少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号８のアミノ酸配列に対して、少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または（ｃ）（ａ）と同様のＶＨドメインおよび（ｂ）と同様のＶＬドメイン、を含む、医薬組成物。

40

【０５６１】

６７．実施形態６６に記載の医薬組成物であって、

（ａ）ＣＤ３結合ドメインのＶＨドメインが、配列番号１５のアミノ酸配列を含み、ＣＤ３結合ドメインのＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含み；

（ｂ）ＣＤ２０結合ドメインのＶＨドメインが、配列番号７のアミノ酸配列を含み、ＣＤ２０結合ドメインのＶＬドメインが、配列番号８のアミノ酸配列を含む、医薬組成物。

【０５６２】

６８．抗標的アームが抗ＦｃＲＨ５アームである、実施形態５７に記載の医薬組成物。

【０５６３】

６９．実施形態６８に記載の医薬組成物であって、抗ＣＤ３アームが、

50

(i) 配列番号 65 のアミノ酸配列を含む HVR-H1 ;
(ii) 配列番号 66 のアミノ酸配列を含む HVR-H2 ;
(iii) 配列番号 67 のアミノ酸配列を含む HVR-H3 ;
(iv) 配列番号 68 のアミノ酸配列を含む HVR-L1 ;
(v) 配列番号 69 のアミノ酸配列を含む HVR-L2 ; および
(vi) 配列番号 70 のアミノ酸配列を含む HVR-L3、を含む CD3 結合ドメインを含む、医薬組成物。

【0564】

70. CD3 結合ドメインが、(a) 配列番号 71 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 72 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) と同様の VH ドメインおよび (b) と同様の VL ドメイン、を含む、実施形態 69 に記載の医薬組成物。

【0565】

71. CD3 結合ドメインの VH ドメインが、配列番号 71 のアミノ酸配列を含み、CD3 結合ドメインの VL ドメインが、配列番号 72 のアミノ酸配列を含む、実施形態 70 に記載の医薬組成物。

【0566】

72. 実施形態 68 ~ 71 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物であって、抗 FcRH5 アームが、

(i) 配列番号 57 のアミノ酸配列を含む HVR-H1 ;
(ii) 配列番号 58 のアミノ酸配列を含む HVR-H2 ;
(iii) 配列番号 59 のアミノ酸配列を含む HVR-H3 ;
(iv) 配列番号 60 のアミノ酸配列を含む HVR-L1 ;
(v) 配列番号 61 のアミノ酸配列を含む HVR-L2 ; および
(vi) 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む HVR-L3、を含む FcRH5 結合ドメインを含む、医薬組成物。

【0567】

73. FcRH5 結合ドメインが、(a) 配列番号 63 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 64 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) と同様の VH ドメインおよび (b) と同様の VL ドメイン、を含む、実施形態 72 に記載の医薬組成物。

【0568】

74. FcRH5 結合ドメインの VH ドメインが、配列番号 63 のアミノ酸配列を含み、FcRH5 結合ドメインの VL ドメインが、配列番号 64 のアミノ酸配列を含む、実施形態 73 に記載の医薬組成物。

【0569】

75. 二重特異性抗体と、PS20 と、メチオニンと、緩衝剤と、担体とを含む医薬組成物であって、二重特異性抗体に対する PS20 のモル比が約 100 以下であり、PS20 が約 0.01% ~ 約 0.12% w/v の濃度であり、メチオニンが 1 mM ~ 50 mM の濃度であり、緩衝剤が 5 mM ~ 20 mM の濃度であり、二重特異性抗体が抗 CD3 アームおよび抗 FcRH5 アームを含み、

(a) 抗 CD3 アームは、

配列番号 65 のアミノ酸配列を含む HVR-H1 ;
配列番号 66 のアミノ酸配列を含む HVR-H2 ;
配列番号 67 のアミノ酸配列を含む HVR-H3 ;
配列番号 68 のアミノ酸配列を含む HVR-L1 ;
配列番号 69 のアミノ酸配列を含む HVR-L2 ; および
配列番号 70 のアミノ酸配列を含む HVR-L3、を含む CD3 結合ドメインを含み

10

20

30

40

50

、
(b) 抗FcRH5アームは、
配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H1；
配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-H2；
配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-H3；
配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L1；
配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および
配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-L3、を含むFcRH5結合ドメインを含む、医薬組成物。

【0570】

10

76. 実施形態75に記載の医薬組成物であって、CD3結合ドメインが、

(a) 配列番号71のアミノ酸配列に対して、少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；(b) 配列番号72のアミノ酸配列に対して、少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；または(c) (a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメイン、を含み、

FcRH5結合ドメインが、

(a) 配列番号63のアミノ酸配列に対して、少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；(b) 配列番号64のアミノ酸配列に対して、少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；または(c) (a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメイン、を含む、医薬組成物。

20

【0571】

77. 実施形態76に記載の医薬組成物であって、

(a) CD3結合ドメインのVHドメインが、配列番号71のアミノ酸配列を含み、CD3結合ドメインのVLドメインが、配列番号72のアミノ酸配列を含み；

(b) FcRH5結合ドメインのVHドメインが、配列番号63のアミノ酸配列を含み、FcRH5結合ドメインのVLドメインが、配列番号64のアミノ酸配列を含む、医薬組成物。

【0572】

78. 抗標的アームが抗HER2アームである、実施形態57に記載の医薬組成物。

【0573】

30

79. 実施形態78に記載の医薬組成物であって、抗CD3アームが、

(i) 配列番号109のアミノ酸配列を含むHVR-H1；

(ii) 配列番号110のアミノ酸配列を含むHVR-H2；

(iii) 配列番号111のアミノ酸配列を含むHVR-H3；

(iv) 配列番号112のアミノ酸配列を含むHVR-L1；

(v) 配列番号113のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および

(vi) 配列番号114のアミノ酸配列を含むHVR-L3、を含むCD3結合ドメインを含む、医薬組成物。

【0574】

80. CD3結合ドメインが、(a) 配列番号115のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b) 配列番号116のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c) (a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメイン、を含む、実施形態79に記載の医薬組成物。

40

【0575】

81. CD3結合ドメインのVHドメインが、配列番号115のアミノ酸配列を含み、CD3結合ドメインのVLドメインが、配列番号116のアミノ酸配列を含む、実施形態80に記載の医薬組成物。

【0576】

82. 実施形態78～81のいずれか1つに記載の医薬組成物であって、抗HER2ア

50

ームが、

(i) 配列番号 93 のアミノ酸配列を含む HVR-H1 ;

(ii) 配列番号 94 のアミノ酸配列を含む HVR-H2 ;

(iii) 配列番号 95 のアミノ酸配列を含む HVR-H3 ;

(iv) 配列番号 96 のアミノ酸配列を含む HVR-L1 ;

(v) 配列番号 97 のアミノ酸配列を含む HVR-L2 ; および

(vi) 配列番号 98 のアミノ酸配列を含む HVR-L3、を含む HER2 結合ドメインを含む、医薬組成物。

【0577】

83. HER2 結合ドメインが、(a) 配列番号 99 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 100 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) と同様の VH ドメインおよび (b) と同様の VL ドメイン、を含む、実施形態 82 に記載の医薬組成物。

【0578】

84. HER2 結合ドメインの VH ドメインが、配列番号 99 のアミノ酸配列を含み、HER2 結合ドメインの VL ドメインが、配列番号 100 のアミノ酸配列を含む、実施形態 83 に記載の医薬組成物。

【0579】

85. 二重特異性抗体と、PS20 と、メチオニンと、緩衝剤と、担体とを含む医薬組成物であって、二重特異性抗体に対する PS20 のモル比が約 100 以下であり、PS20 が約 0.01% ~ 約 0.12% w/v の濃度であり、メチオニンが 1 mM ~ 50 mM の濃度であり、緩衝剤が 5 mM ~ 20 mM の濃度であり、二重特異性抗体が抗 CD3 アームおよび抗 HER2 アームを含み、

(a) 抗 CD3 アームは、

配列番号 109 のアミノ酸配列を含む HVR-H1 ;

配列番号 110 のアミノ酸配列を含む HVR-H2 ;

配列番号 111 のアミノ酸配列を含む HVR-H3 ;

配列番号 112 のアミノ酸配列を含む HVR-L1 ;

配列番号 113 のアミノ酸配列を含む HVR-L2 ; および

配列番号 114 のアミノ酸配列を含む HVR-L3、を含む CD3 結合ドメインを含み、

(b) 抗 HER2 アームは、

配列番号 93 のアミノ酸配列を含む HVR-H1 ;

配列番号 94 のアミノ酸配列を含む HVR-H2 ;

配列番号 95 のアミノ酸配列を含む HVR-H3 ;

配列番号 96 のアミノ酸配列を含む HVR-L1 ;

配列番号 97 のアミノ酸配列を含む HVR-L2 ; および

配列番号 98 のアミノ酸配列を含む HVR-L3、を含む HER2 結合ドメインを含む、医薬組成物。

【0580】

86. 実施形態 85 に記載の医薬組成物であって、CD3 結合ドメインが、

(a) 配列番号 115 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン；(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン；または (c) (a) と同様の VH ドメインおよび (b) と同様の VL ドメイン、を含み、

HER2 結合ドメインが、

(a) 配列番号 99 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン；(b) 配列番号 100 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン；または (c) (a

10

20

30

40

50

）と同様のV Hドメインおよび（b）と同様のV Lドメイン、を含む、医薬組成物。

【0581】

87．実施形態86に記載の医薬組成物であって、

（a）C D 3結合ドメインのV Hドメインが、配列番号115のアミノ酸配列を含み、C D 3結合ドメインのV Lドメインが、配列番号116のアミノ酸配列を含み；

（b）H E R 2結合ドメインのV Hドメインが、配列番号99のアミノ酸配列を含み、H E R 2結合ドメインのV Lドメインが、配列番号100のアミノ酸配列を含む、医薬組成物。

【0582】

88．抗体がI g G抗体である、実施形態32に記載の医薬組成物、または二重特異性抗体がI g G抗体である、実施形態33、34、および57～87のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0583】

89．I g G抗体がI g G₁抗体である、実施形態88に記載の医薬組成物。

【0584】

90．二重特異性抗体が、F c領域に1つまたは複数の置換変異を含む、実施形態88または89に記載の医薬組成物。

【0585】

91．二重特異性抗体がアグリコシル化部位変異を含む、実施形態88～90のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0586】

92．アグリコシル化部位変異が置換変異である、実施形態91に記載の医薬組成物。

【0587】

93．1つまたは複数の置換変異が、二重特異性抗体のエフェクター機能を低減させる、実施形態90に記載の医薬組成物。

【0588】

94．1つまたは複数の置換変異が、N 2 9 7、L 2 3 4、L 2 3 5、D 2 6 5およびP 3 2 9（E U番号付け）からなる群より選択される1つまたは複数のアミノ酸残基にある、実施形態80に記載の医薬組成物。

【0589】

95．置換変異が、N 2 9 7 A、N 2 9 7 G、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、D 2 6 5 A、およびP 3 2 9 G（E U番号付け）からなる群から選択される少なくとも1つである、実施形態94に記載の医薬組成物。

【0590】

96．F c領域における1つまたは複数の置換変異が1つまたは複数のノブ・イン・ホール変異を含む、実施形態80に記載の医薬組成物。

【0591】

97．抗標的アームがT 3 6 6 WおよびN 2 9 7 G置換変異を含み、抗C D 3アームがT 3 6 6 S、L 3 6 8 A、Y 4 0 7 VおよびN 2 9 7 G置換変異を含む、実施形態88～86のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0592】

98．二重特異性抗体がモスネツズマブである、実施形態58～67および88～97のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0593】

99．二重特異性抗体がセボスタマブである、実施形態68～77および88～97のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0594】

100．二重特異性抗体がルニモタマブである、実施形態78～97のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0595】

10

20

30

40

50

101. 標的抗原がCD20である、実施形態34～57のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0596】

102. 実施形態101に記載の医薬組成物であって、CD3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインが、

(a) 重鎖可変領域であって、

配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H1；

配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-H2；および

配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-H3、を含む重鎖可変領域と、

(b) 軽鎖可変領域であって、

配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L1；

配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および

配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域と、を含む医薬組成物。

【0597】

103. CD3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインが、(a) 配列番号51のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b) 配列番号52のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c) (a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメイン、を含む、実施形態102に記載の医薬組成物。

【0598】

104. CD3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインのVHドメインが配列番号51のアミノ酸配列を含み、CD3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインのVLドメインが配列番号52のアミノ酸配列を含む、実施形態103に記載の医薬組成物。

【0599】

105. 実施形態102～104のいずれか1つに記載の医薬組成物であって、CD20に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインが、

(a) 重鎖可変領域であって、

配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1；

配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2；および

配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、を含む重鎖可変領域と、

(b) 軽鎖可変領域であって、

配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1；

配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および

配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む軽鎖可変領域と、を含む医薬組成物。

【0600】

106. CD20に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインが、(a) 配列番号43のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b) 配列番号44のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c) (a)と同様のVHドメインおよび(b)と同様のVLドメイン、を含む、実施形態105に記載の医薬組成物。

【0601】

107. CD20に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインのVHドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含み、CD3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインのVLドメインが配列番号44のアミノ酸配列を含む、実施形態106に記載の医薬組成物。

【0602】

10

20

30

40

50

108. 二重特異性抗体と、P S 20と、メチオニンと、緩衝剤と、担体とを含む医薬組成物であって、二重特異性抗体に対するP S 20のモル比が約100以下であり、P S 20が約0.01%～約0.12% w/vの濃度であり、メチオニンが1mM～50mMの濃度であり、緩衝剤が5mM～20mMの濃度であり、二重特異性抗体が、C D 3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインと、C D 20に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインとを含み、

(a) C D 3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインが、

配列番号45のアミノ酸配列を含むH V R-H 1；

配列番号46のアミノ酸配列を含むH V R-H 2；

配列番号47のアミノ酸配列を含むH V R-H 3；

配列番号48のアミノ酸配列を含むH V R-L 1；

配列番号49のアミノ酸配列を含むH V R-L 2；および

配列番号50のアミノ酸配列を含むH V R-L 3、を含み、

(b) C D 20に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインが、

配列番号37のアミノ酸配列を含むH V R-H 1；

配列番号38のアミノ酸配列を含むH V R-H 2；

配列番号39のアミノ酸配列を含むH V R-H 3；

配列番号40のアミノ酸配列を含むH V R-L 1；

配列番号41のアミノ酸配列を含むH V R-L 2；および

配列番号42のアミノ酸配列を含むH V R-L 3を含む、医薬組成物。

10

20

【0603】

109. 実施形態108に記載の医薬組成物であって、

C D 3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインが、

(a) 配列番号51のアミノ酸配列に対して、少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Hドメイン；(b) 配列番号52のアミノ酸配列に対して、少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Lドメイン；または(c) (a)と同様のV Hドメインおよび(b)と同様のV Lドメイン、を含み、

C D 20に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインが、

(a) 配列番号43のアミノ酸配列に対して、少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Hドメイン；(b) 配列番号44のアミノ酸配列に対して、少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Lドメイン；または(c) (a)と同様のV Hドメインおよび(b)と同様のV Lドメイン、を含む、医薬組成物。

30

【0604】

110. 実施形態109に記載の医薬組成物であって、

(a) C D 3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインのV Hドメインが配列番号51のアミノ酸配列を含み、C D 3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインのV Lドメインが配列番号52のアミノ酸配列を含み、

(b) C D 20に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインのV Hドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含み、C D 20に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインのV Lドメインが配列番号44のアミノ酸配列を含む、医薬組成物。

40

【0605】

111. 二重特異性抗体が、C D 20に対して二価であり、C D 3に対して一価である、実施形態101～110のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0606】

112. 二重特異性抗体が、C D 20に特異的に結合する2つのF a b分子と、C D 3に特異的に結合する1つのF a b分子とを含む、実施形態101～110のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0607】

113. C D 3に特異的に結合するF a b分子がクロスオーバーF a b分子であり、F a b軽鎖およびF a b重鎖の可変ドメインV LおよびV Hが互いに置き換えられている、

50

実施形態 1 1 2 に記載の医薬組成物。

【0608】

1 1 4. 第 2 の F a b 分子および第 3 の F a b 分子の定常ドメイン C L において、1 2 4 位のアミノ酸がリジン (K) により置換されており (K a b a t による番号付け)、1 2 3 位のアミノ酸がリジン (K) またはアルギニン (R) により、特にアルギニン (R) により置換されており (K a b a t による番号付け)、第 2 の F a b 分子および第 3 の F a b 分子の定常ドメイン C H 1 では、1 4 7 位のアミノ酸がグルタミン酸 (E) により置換されており (E U 番号付け)、2 1 3 位のアミノ酸がグルタミン酸 (E) により置換されている (E U 番号付け)、実施形態 1 1 2 または 1 1 3 に記載の医薬組成物。

【0609】

1 1 5. 二重特異性抗体が、安定な会合が可能な第 1 および第 2 のサブユニットで構成される F c ドメインを含む、実施形態 1 0 1 ~ 1 1 4 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0610】

1 1 6. C D 3 に特異的に結合する少なくとも 1 つの抗原結合ドメインが、ヒト C D 3 ポリペプチドまたはカニクイザル (c y n o) C D 3 ポリペプチドに結合する、実施形態 3 4 ~ 1 1 5 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0611】

1 1 7. ヒト C D 3 ポリペプチドまたは c y n o C D 3 ポリペプチドが、それぞれヒト C D 3 ε ポリペプチドまたは c y n o C D 3 ε ポリペプチドである、実施形態 1 1 6 に記載の医薬組成物。

【0612】

1 1 8. ヒト C D 3 ポリペプチドまたは c y n o C D 3 ポリペプチドが、それぞれヒト C D 3 γ ポリペプチドまたは c y n o C D 3 γ ポリペプチドである、実施形態 1 1 6 に記載の医薬組成物。

【0613】

1 1 9. 二重特異性抗体がモノクローナルである、実施形態 3 3 ~ 1 1 8 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0614】

1 2 0. 二重特異性抗体がヒト、ヒト化またはキメラである、実施形態 3 3 ~ 1 1 9 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0615】

1 2 1. 単位剤形である、実施形態 1 ~ 1 2 0 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0616】

1 2 2. 単位剤形が希釈用液体製剤である、実施形態 1 2 1 に記載の医薬組成物。

【0617】

1 2 3. 希釈用液体製剤が、約 5 0 m l の体積を有する容器に供給される、実施形態 1 2 2 に記載の医薬組成物。

【0618】

1 2 4. 希釈用液体製剤が、約 1 5 m l の体積を有する容器に供給される、実施形態 1 2 2 に記載の医薬組成物。

【0619】

1 2 5. 希釈用液体製剤が、約 2 m l の体積を有する容器に供給される、実施形態 1 2 2 に記載の医薬組成物。

【0620】

1 2 6. 希釈用液体製剤が、約 1 m l の体積を有する容器に供給される、実施形態 1 2 2 に記載の医薬組成物。

【0621】

1 2 7. 希釈用液体製剤の体積が約 1 5 m l または約 3 0 m l である、実施形態 1 2 2 または 1 2 3 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【0622】

128. 希釈用液体製剤の体積が約8m^lまたは約15m^Lである、実施形態122または124に記載の医薬組成物。

【0623】

129. 希釈用液体製剤の体積が約0.5m^lまたは約0.9m^lである、実施形態122または125に記載の医薬組成物。

【0624】

130. 希釈用液体製剤の体積が約0.5m^lまたは約0.9m^lである、実施形態122または126に記載の医薬組成物。

【0625】

131. 液体製剤が、0.45%または0.9% (w/v) のNaClを含む生理食塩水で希釈するためのものである、実施形態122～130のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0626】

132. 高精度液体粒子計数(HIAC)によって検出される1m^lあたり2μm以上の直径を有する、1,000個以下の粒子を含む、実施形態1～131のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0627】

133. 5℃±3℃で保存され、光から保護された場合に、少なくとも36ヶ月の貯蔵寿命を有する、実施形態1～132のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0628】

134. 1回以上の凍結－融解サイクルを通して安定である、実施形態1～133のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0629】

135. 3回以上の凍結－融解サイクルを通して安定である、実施形態134に記載の医薬組成物。

【0630】

136. 約25℃で約2週間以上安定である、実施形態1～135のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0631】

137. 約25℃で約4週間以上安定である、実施形態136に記載の医薬組成物。

【0632】

138. -20℃で約48ヶ月以上安定である、実施形態1～137のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0633】

139. 安定性がサイズ排除高速液体クロマトグラフィー(SE-HPLC)によって評価される、実施形態134～138のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0634】

140. SE-HPLCによって測定して5%未満変化する純度を維持する場合に、安定であると判定される、実施形態139に記載の医薬組成物。

【0635】

141. 安定性が、非還元キャピラリー電気泳動ドデシル硫酸ナトリウム(CE-SDS)アッセイによって評価される、実施形態134～138のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0636】

142. 非還元CE-SDSアッセイによって測定して5%未満変化する純度を維持する場合に、安定であると判定される、実施形態141に記載の医薬組成物。

【0637】

143. 非還元CE-SDSアッセイがマイクロチップCE-SDS(mCE-SDS)アッセイである、実施形態141または142に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【0638】

144. SE-HPLCによって評価して約85%以上の純度を有する、実施形態1～143のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0639】

145. SE-HPLCによって評価して約90%以上の純度を有する、実施形態144に記載の医薬組成物。

【0640】

146. SE-HPLCによって評価して約95%以上の純度を有する、実施形態145に記載の医薬組成物。

【0641】

147. SE-HPLCによって評価される医薬組成物の純度が、約5℃で約36ヶ月以上にわたってほぼ同じに維持される、実施形態144～146のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0642】

148. SE-HPLCによって評価される医薬組成物の純度が、約5℃で約42ヶ月以上にわたってほぼ同じに維持される、実施形態147に記載の医薬組成物。

【0643】

149. SE-HPLCによって評価される医薬組成物の純度が、約5℃で約64ヶ月以上にわたってほぼ同じに維持される、実施形態148に記載の医薬組成物。

【0644】

150. 非還元CE-SDSアッセイによって評価して約75%以上の純度を有する、実施形態1～143のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0645】

151. 非還元CE-SDSアッセイによって評価して約80%以上の純度を有する、実施形態150に記載の医薬組成物。

【0646】

152. 非還元CE-SDSアッセイによって評価して約85%以上の純度を有する、実施形態151に記載の医薬組成物。

【0647】

153. 非還元CE-SDSアッセイによって評価される医薬組成物の純度が、約5℃で約36ヶ月以上維持される、実施形態150～152のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0648】

154. 非還元CE-SDSアッセイによって評価される医薬組成物の純度が、約5℃で約42ヶ月以上維持される、実施形態153に記載の医薬組成物。

【0649】

155. 非還元CE-SDSアッセイがマイクロチップCE-SDS (mCE-SDS) アッセイである、実施形態150～154のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0650】

156. 静脈内投与用に製剤化されている、実施形態1～155のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0651】

157. 防腐剤を含有しない、実施形態1～156のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0652】

158. 0.45%または0.9%のNaClを含む生理食塩水で希釈した後の注入による投与のために製剤化されている、実施形態1～157のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0653】

159. 希釈せずに注入によって投与するために製剤化されている、実施形態1～15

10

20

30

40

50

7のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0654】

160．医薬として使用するための、実施形態1～159のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0655】

161．実施形態1～159のいずれか1つに記載の医薬組成物の使用であって、

(i)細胞増殖性障害の処置またはその進行の遅延を必要とする対象における、細胞増殖性障害の処置またはその進行の遅延；または

(ii)細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強、のための医薬の製造における使用。

【0656】

162．実施形態1～159のいずれか1つに記載の医薬組成物であって、

(i)細胞増殖性障害の処置またはその進行の遅延を必要とする対象における、細胞増殖性障害の処置またはその進行の遅延；または

(ii)細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強、における使用のための医薬組成物。

【0657】

163．細胞増殖性障害ががんである、実施形態161または162に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0658】

164．治療用タンパク質が、免疫エフェクター細胞上に位置するCD3分子および免疫エフェクター細胞以外の標的細胞上に位置する標的分子に結合するように製剤化された二重特異性抗体である、実施形態160～163のいずれか1つに記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0659】

165．二重特異性抗体が、CD3分子および標的分子への結合後に免疫エフェクター細胞を活性化する、実施形態164に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0660】

166．活性化免疫エフェクター細胞が、標的細胞に対して細胞傷害効果および／またはアポトーシス効果を及ぼすことができる、実施形態165に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0661】

167．細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強のための医薬の製造における、実施形態1～67、88～98および101～159のいずれか1つに記載の医薬組成物の使用であって、細胞増殖性障害が、非ホジキンリンパ腫(NHL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、B細胞リンパ腫、脾臓びまん性赤髄小B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、胚中心B細胞様(GCB)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、活性化B細胞様(ABC)DLBCL、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経系の原発性DLBCL、原発性皮膚DLBCL(脚型)、高齢者のエプスタイン-バーウイルス(EBV)陽性DLBCL、慢性炎症に関連するDLBCL、原発性縦隔(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、HHV8関連多中心性キャッスルマン病に起因する大細胞型B細胞リンパ腫、B細胞白血病、濾胞性リンパ腫(FL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、急性骨髄性白血病(AML)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、小リンパ球性白血病(SLL)、リンパ形質細胞性リンパ腫(LL)、ワルデンシュトレーママクログロブリン血症(WM)、中枢神経系リンパ腫(CNSL)、バーキットリンパ腫(BL)、B細胞前リンパ球性白血病、脾臓辺縁帯リンパ腫、ヘアリー細

10

20

30

40

50

胞白血病、脾臓リンパ腫／白血病、ヘアリー細胞白血病バリエーション、 α 重鎖病、 γ 重鎖病、 μ 重鎖病、形質細胞骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織の節外性辺縁帯リンパ腫（MALTリンパ腫）、結節性辺縁帯リンパ腫、小児結節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、形質芽球性リンパ腫および原発性滲出性リンパ腫からなる群から選択されるがんである、使用。

【0662】

168. 細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延における使用のための、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強における使用のための、実施形態1～67、88～98および101～159のいずれか1つに記載の医薬組成物であって、細胞増殖性障害が、非ホジキンリンパ腫（NHL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、B細胞リンパ腫、脾臓びまん性赤髄小B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、胚中心B細胞様（GCB）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、活性化B細胞様（ABC）DLBCL、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経系の原発性DLBCL、原発性皮膚DLBCL（脚型）、高齢者のエプスタインバーウイルス（EBV）陽性DLBCL、慢性炎症に関連するDLBCL、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、HHV8関連多中心性キャッスルマン病に起因する大細胞型B細胞リンパ腫、B細胞白血病、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、急性骨髄性白血病（AML）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、小リンパ球性白血病（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）、中枢神経系リンパ腫（CNSL）、バーキットリンパ腫（BL）、B細胞前リンパ球性白血病、脾臓辺縁帯リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、脾臓リンパ腫／白血病、ヘアリー細胞白血病バリエーション、 α 重鎖病、 γ 重鎖病、 μ 重鎖病、形質細胞骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織の節外性辺縁帯リンパ腫（MALTリンパ腫）、結節性辺縁帯リンパ腫、小児結節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、形質芽球性リンパ腫および原発性滲出性リンパ腫からなる群から選択されるがんである、医薬組成物。

【0663】

169. がんが、DLBCL、GCB DLBCL、ABC DLBCL、FL、MCL、AML、CLL、MZL、SLL、LL、WM、CNSL、またはBLである、実施形態168または169に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0664】

170. 細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強のための医薬の製造における、実施形態1～57、78～97、100、および116～159のいずれか1つに記載の医薬組成物の使用であって、細胞増殖性障害が、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫（MM）、腎がん、前立腺がん、肝臓がん、頭頸部がん、黒色腫、卵巣がん、中皮腫、および神経膠芽腫からなる群から選択されるがんである、使用。

【0665】

171. 細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延における使用のための、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強における使用のための、実施形態1～57、78～97、100、および116～159のいずれか1つに記載の医薬組成物であって、細胞増殖性障害が、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫（MM）、腎がん、前立腺がん、肝臓がん、頭頸部がん、黒色腫、卵巣がん、中皮腫、および神経膠芽腫からなる群から選択されるがんである、医薬組成物。

【0666】

172. がんがHER2陽性がんである、実施形態170または171に記載の使用または使用のための医薬組成物。

10

20

30

40

50

【0667】

173. 細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延のため、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強のための医薬の製造における、実施形態1～57、68～77、88～97、99、および116～159のいずれか1つに記載の医薬組成物の使用であって、細胞増殖性障害が、多発性骨髄腫（MM）、慢性リンパ性白血病（CLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性骨髄増殖性障害、血小板性白血病、前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病（pre-B-ALL）、前駆T細胞急性リンパ芽球性白血病（pre-T-ALL）、肥満細胞疾患、肥満細胞白血病、肥満細胞肉腫、骨髄肉腫、リンパ性白血病、および未分化白血病から選択されるがんである、使用。

10

【0668】

174. 細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延における使用のための、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強における使用のための、実施形態1～57、68～77、88～97、99、および116～159のいずれか1つに記載の医薬組成物であって、細胞増殖性障害が、多発性骨髄腫（MM）、慢性リンパ性白血病（CLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性骨髄増殖性障害、血小板性白血病、前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病（pre-B-ALL）、前駆T細胞急性リンパ芽球性白血病（pre-T-ALL）、肥満細胞疾患、肥満細胞白血病、肥満細胞肉腫、骨髄肉腫、リンパ性白血病、および未分化白血病から選択されるがんである、医薬組成物。

20

【0669】

175. がんがFcRH5陽性がんである、実施形態173または174に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0670】

176. 治療用タンパク質が、約10μg～約100mgの投薬量で対象に投与するために製剤化された二重特異性抗体である、実施形態161～175のいずれか1つに記載の使用または使用のための医薬組成物。

30

【0671】

177. 治療用タンパク質が、約1mg～約60mgの投薬量で対象に投与するために製剤化された二重特異性抗体である、実施形態176に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0672】

178. 対象が、少なくとも1つの追加の治療剤と同時投与される、実施形態161～177のいずれか1つに記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0673】

179. 少なくとも1つの追加の治療剤がPD-1軸結合アンタゴニストを含む、実施形態178に記載の使用または使用のための医薬組成物。

40

【0674】

180. PD-1軸結合アンタゴニストが、PD-L1結合アンタゴニスト、PD-1結合アンタゴニストおよびPD-L2結合アンタゴニストからなる群から選択される、実施形態179に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0675】

181. PD-1軸結合アンタゴニストがPD-L1結合アンタゴニストである、実施形態180に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0676】

182. PD-L1結合アンタゴニストが、アテゾリズマブ（MPDL3280A）、

50

MDX-1105 (BMS-936559) および MEDI 4736 (デュルバルマブ) からなる群から選択される、実施形態 181 に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0677】

183. PD-1 軸結合アンタゴニストが PD-1 結合アンタゴニストである、実施形態 180 に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0678】

184. PD-1 結合アンタゴニストが、MDX-1106 (ニボルマブ)、MK-3475 (ラムプロリズマブ)、AMG 404、REGN 2810 (センプリマブ) および AMP-224 からなる群から選択される、実施形態 183 に記載の使用または使用のための医薬組成物。

10

【0679】

185. PD-1 軸結合アンタゴニストが PD-L2 結合アンタゴニストである、実施形態 180 に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0680】

186. PD-L2 結合アンタゴニストが、抗体またはイムノアドヘシンである、実施形態 185 に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0681】

187. 少なくとも 1 つの追加の治療剤が、オビヌツズマブ、リツキシマブ、コルチコステロイドまたはトシリズマブを含む、実施形態 178 に記載の使用または使用のための医薬組成物。

20

【0682】

188. 少なくとも 1 つの追加の治療剤が抗体-薬物コンジュゲート (ADC) を含む、実施形態 178 に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0683】

189. ADC が抗 CD 79b ADC である、実施形態 188 に記載の使用または使用のための医薬組成物。

【0684】

190. 抗 CD 79b ADC がポラツズマブベドチンである、実施形態 189 に記載の使用または使用のための医薬組成物。

30

【0685】

191. 対象がヒトである、実施形態 161 ~ 190 のいずれか 1 つの使用のための使用または使用のための医薬組成物。

【0686】

192. 細胞増殖性障害の処置または進行の遅延を必要とする対象の細胞増殖性障害を処置するかまたは進行を遅延させる方法であって、有効量の実施形態 1 ~ 159 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を対象に投与することを含む方法。

【0687】

193. 細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能を増強する方法であって、有効量の実施形態 1 ~ 159 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を対象に投与することを含む方法。

40

【0688】

194. 細胞増殖性障害ががんである、実施形態 192 または 193 に記載の方法。

【0689】

195. 治療用タンパク質が、免疫エフェクター細胞上に位置する CD 3 分子および免疫エフェクター細胞以外の標的細胞上に位置する標的分子に結合するように製剤化された二重特異性抗体である、実施形態 192 ~ 194 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0690】

196. 二重特異性抗体が、CD 3 分子および標的分子への結合後に免疫エフェクター細胞を活性化する、実施形態 195 に記載の方法。

50

【0691】

197. 活性化免疫エフェクター細胞が、標的細胞に対して細胞傷害効果および／またはアポトーシス効果を及ぼすことができる、実施形態196に記載の方法。

【0692】

198. 細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延を必要とする対象において細胞増殖性障害を処置するもしくは進行を遅延させるか、または細胞増殖性障害を有する対象において免疫機能を増強する方法であって、有効量の実施形態1～67、88～98、および101～159のいずれか1つに記載の医薬組成物を対象に投与することを含み、細胞増殖性障害が、NHL、CLL、B細胞リンパ腫、脾臓びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、GCB DLBCL、ABC DLBCL、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経系の原発性DLBCL、原発性皮膚DLBCL（脚型）、高齢者のEBV陽性DLBCL、慢性炎症に関連するDLBCL、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、HHV8関連多中心性キャッスルマン病に起因する大細胞型B細胞リンパ腫、B細胞白血病、FL、MCL、AML、MZL、SLL、LL、WM、CNSL、BL、B細胞前リンパ球性白血病、脾臓辺縁帯リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、脾臓リンパ腫／白血病、ヘアリー細胞白血病バリエント、α重鎖病、γ重鎖病、μ重鎖病、形質細胞骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、MALTLリンパ腫、結節性辺縁帯リンパ腫、小児結節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、形質芽球性リンパ腫および原発性滲出性リンパ腫からなる群から選択されるがんである、方法。

10

20

【0693】

199. がんが、DLBCL、GCB DLBCL、ABC DLBCL、FL、MCL、AML、CLL、MZL、SLL、LL、WM、CNSL、またはBLである、実施形態197に記載の方法。

【0694】

200. 細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延を必要とする対象において細胞増殖性障害を処置するもしくは進行を遅延させるか、または細胞増殖性障害を有する対象において免疫機能を増強する方法であって、有効量の実施形態1～57、78～97、100、および116～159のいずれか1つに記載の医薬組成物を対象に投与することを含み、細胞増殖性障害が、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫（MM）、腎がん、前立腺がん、肝臓がん、頭頸部がん、黒色腫、卵巣がん、中皮腫、および神経膠芽腫からなる群から選択されるがんである、方法。

30

【0695】

201. がんがHER2陽性がんである、実施形態200に記載の方法。

【0696】

202. 細胞増殖性障害の処置または進行の遅延を必要とする対象における細胞増殖性障害を処置するかまたは進行を遅延させるか、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能を増強する方法であって、有効量の実施形態1～57、68～77、88～97、99および116～159のいずれか1つに記載の医薬組成物を対象に投与することを含み、細胞増殖性障害が、多発性骨髄腫（MM）、慢性リンパ性白血病（CLL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性骨髄増殖性障害、血小板性白血病、前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病（pre-B-ALL）、前駆T細胞急性リンパ芽球性白血病（pre-T-ALL）、肥満細胞疾患、肥満細胞白血病、肥満細胞肉腫、骨髄肉腫、リンパ性白血病、および未分化白血病から選択されるがんである、方法。

40

50

【0697】

203. がんがFcRH5陽性がんである、実施形態202に記載の方法。

【0698】

204. 治療用タンパク質が二重特異性抗体であり、約10 μ g～約100mgの投薬量で対象に投与される、実施形態192～203のいずれか1つに記載の方法。

【0699】

205. 治療用タンパク質が、約1mg～約60mgの投薬量で対象に投与される、実施形態204に記載の方法。

【0700】

206. 対象が、少なくとも1つの追加の治療剤と同時投与される、実施形態192～205のいずれか1つに記載の方法。 10

【0701】

207. 少なくとも1つの追加の治療剤がPD-1軸結合アンタゴニストを含む、実施形態206に記載の方法。

【0702】

208. PD-1軸結合アンタゴニストが、PD-L1結合アンタゴニスト、PD-1結合アンタゴニスト、およびPD-L2結合アンタゴニストからなる群から選択される、実施形態207に記載の方法。

【0703】

209. PD-1軸結合アンタゴニストがPD-L1結合アンタゴニストである、実施形態208に記載の方法。 20

【0704】

210. PD-L1結合アンタゴニストが、アテゾリズマブ(MPD L3280A)、MDX-1105(BMS-936559)およびMED I4736(デュルバルマブ)からなる群から選択される、実施形態209に記載の方法。

【0705】

211. PD-1軸結合アンタゴニストがPD-1結合アンタゴニストである、実施形態208に記載の使用。

【0706】

212. PD-1結合アンタゴニストが、MDX-1106(ニボルマブ)、MK-3475(ラムプロリズマブ)、AMG404、REGN2810(センプリマブ)およびAMP-224からなる群から選択される、実施形態211に記載の方法。 30

【0707】

213. PD-1軸結合アンタゴニストがPD-L2結合アンタゴニストである、実施形態208に記載の方法。

【0708】

214. PD-L2結合アンタゴニストが、抗体またはイムノアドヘシンである、実施形態213に記載の方法。

【0709】

215. 少なくとも1つの追加の治療剤が、オビヌツズマブ、リツキシマブ、コルチコステロイドまたはトシリズマブを含む、実施形態206に記載の方法。 40

【0710】

216. 少なくとも1つの追加の治療剤がADCを含む、実施形態206に記載の方法。

【0711】

217. ADCが抗CD79b ADCである、実施形態216に記載の方法。

【0712】

218. 抗CD79b ADCがポラツズマブベドチンである、実施形態217に記載の方法。

【0713】

219．医薬組成物が静脈内投与される、実施形態192～218のいずれか1つに記載の方法。

【0714】

220．対象がヒトである、実施形態192～219のいずれか1つに記載の方法。

【0715】

他の実施形態

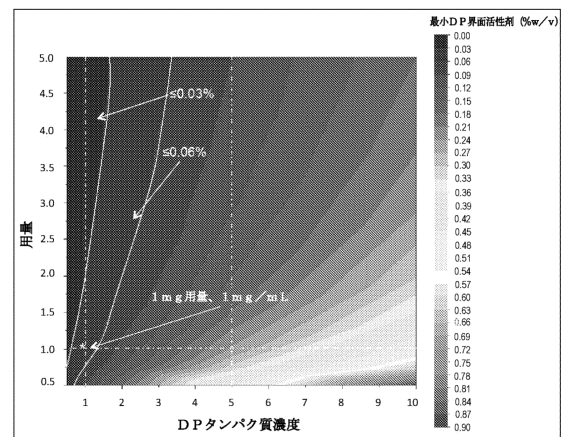
前述の開示は、理解を明確にするために例示および例としてある程度詳細に説明されているが、説明および例は、本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書に引用されるすべての特許および科学文献の開示は、参照によりその全体が明示的に組み込まれる。

【図面】

【図1】

【図2】

		第1相製剤に必要な 変更	長所				短所			
			タンパク質濃度	界面活性剤濃度	酸化防止剤 (L-メチオニン)	用量の適切性	一貫性/使いやすさ 第1相データを 適用し得る	必要な希釈剤	IVバッグサイズC.D.8 当量プロトコル：制限	DP製造
製剤オプション										
1	高濃度の界面活性剤での1 mg/mLのDP	X	X	X	X	X				
2	低濃度の界面活性剤での1 mg/mLのDP	X	X	X	X			X		
3	低濃度の界面活性剤での60 mg/mLのDP					X	X	X		X
4	高濃度の界面活性剤での10 mg/mLのDP	X	X					X	X	X
5	低濃度の界面活性剤での10 mg/mLのDP	X	X			X		X		X
送達オプション										
6	60 mg/mLのDPのシリンジポンプ					X	X	X		X
7	60 mg/mLのDPでIVバッグの上部空間を 除去する							X		X
8	10 mg/mLのDPでIVバッグの上部空間を 除去する	X	X							X



10

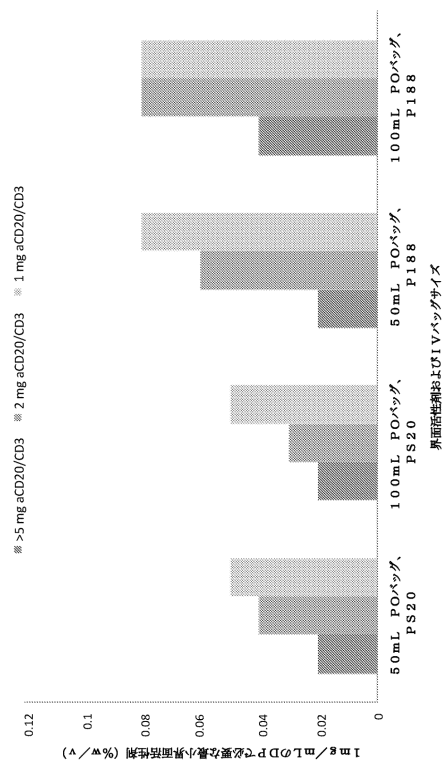
20

30

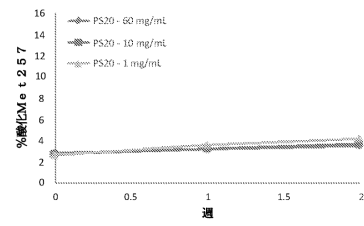
40

50

【図 3】



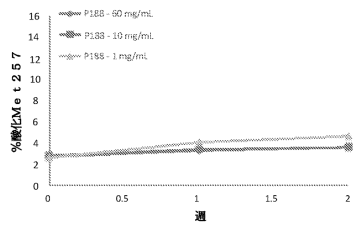
【図 4 A】



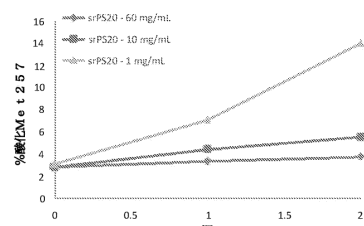
10

20

【図 4 B】



【図 4 C】

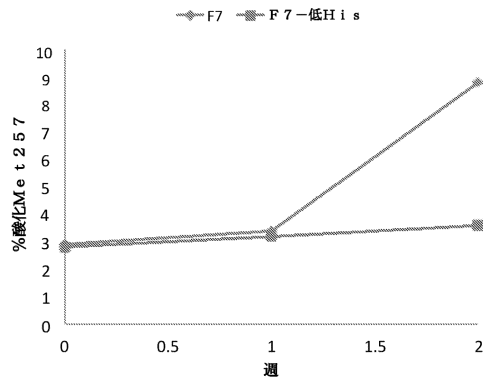


30

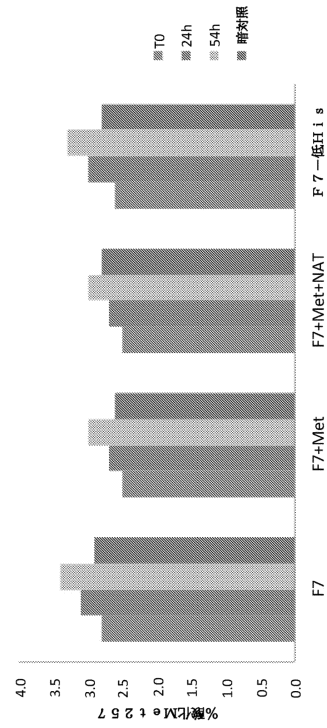
40

50

【図 5】



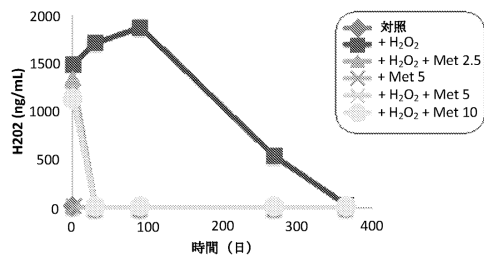
【図 6】



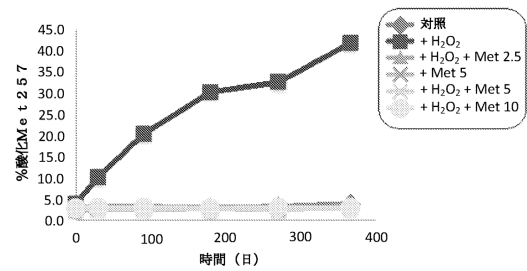
10

20

【図 7 A】



【図 7 B】

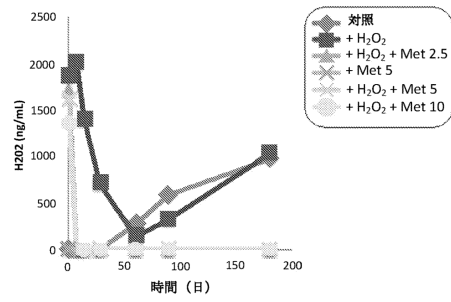


30

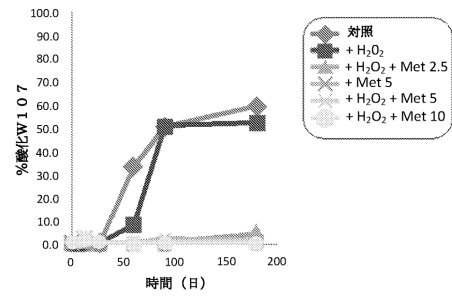
40

50

【図 8 A】

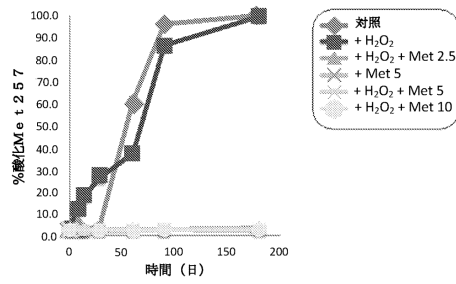


【図 8 B】

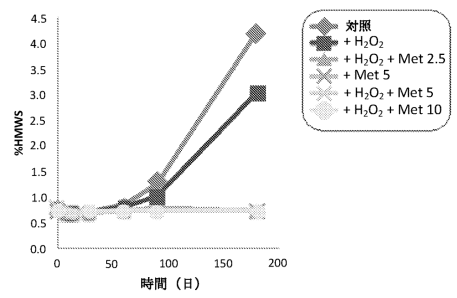


10

【図 8 C】

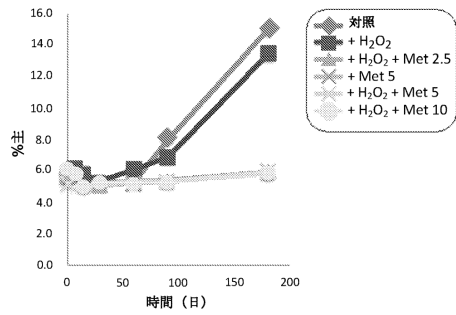


【図 8 D】

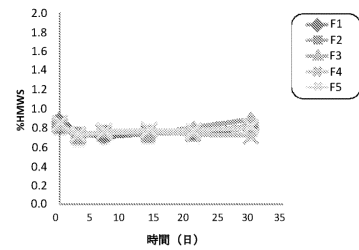


20

【図 8 E】



【図 9 A】

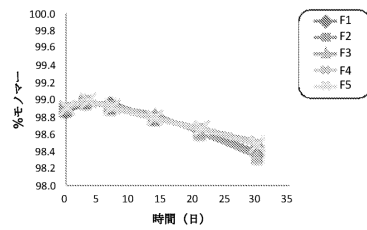


30

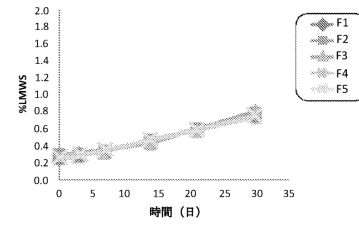
40

50

【図 9 B】

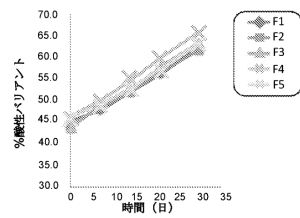


【図 9 C】

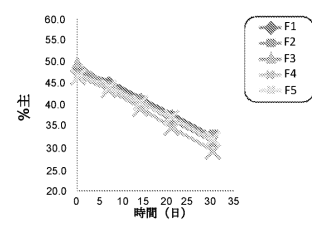


10

【図 10 A】

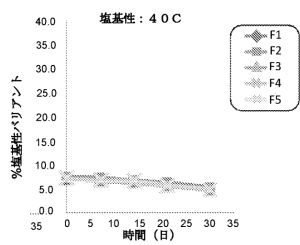


【図 10 B】

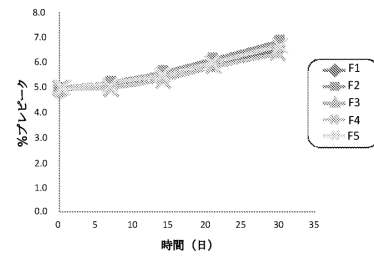


20

【図 10 C】



【図 11 A】

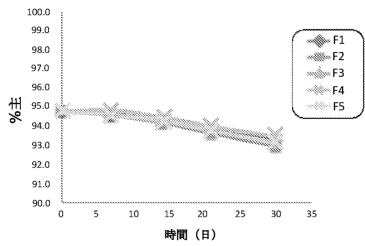


30

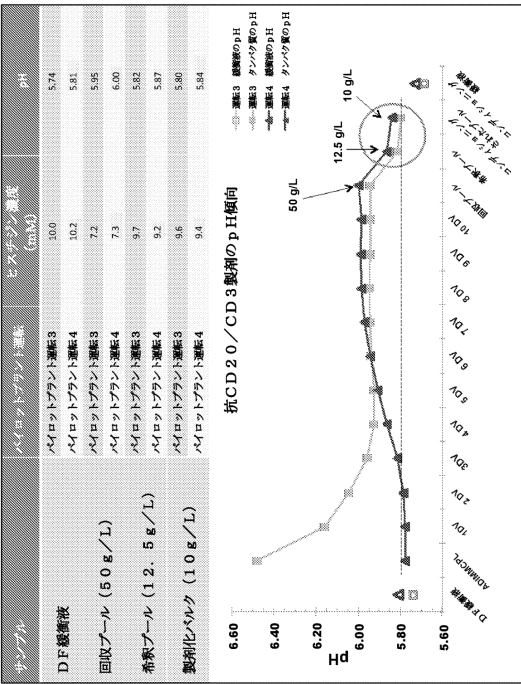
40

50

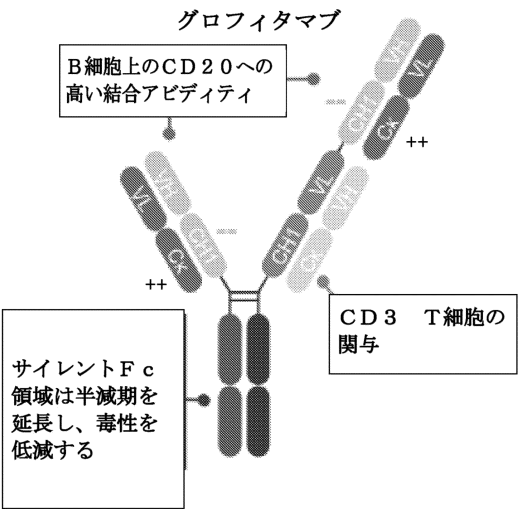
【図 1 1 B】



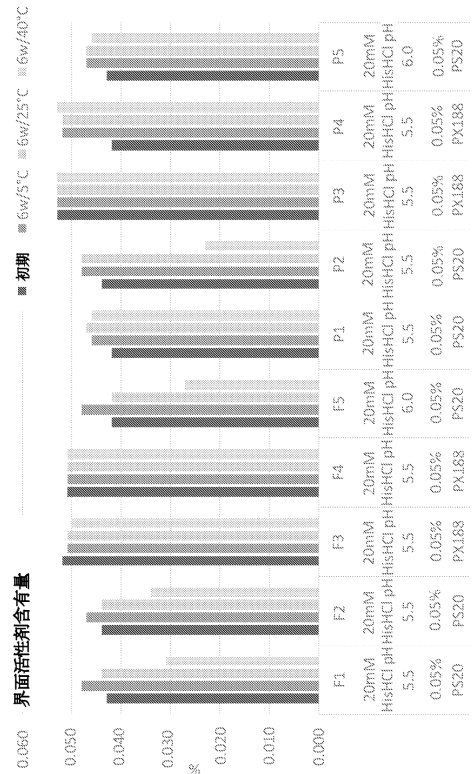
【図 1 2】



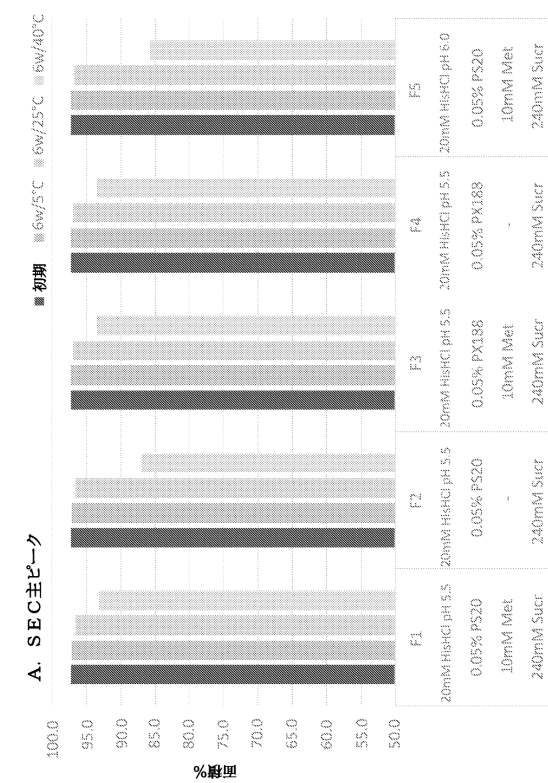
【図 1 3】



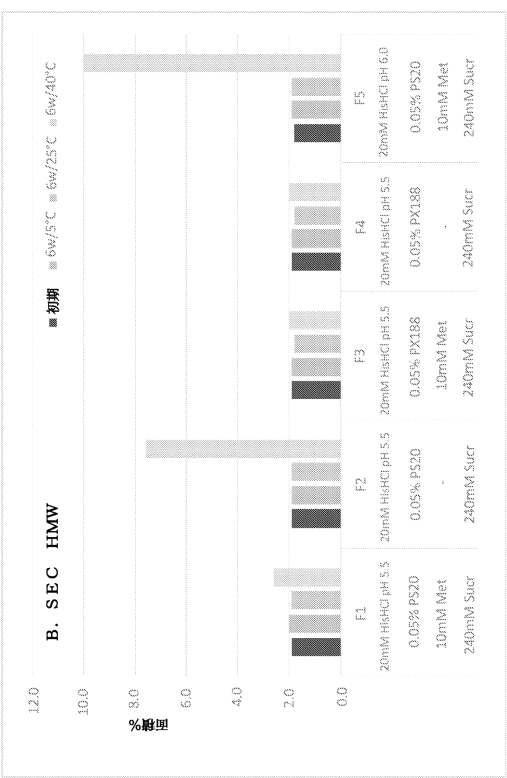
【図 1 4】



【図 1 5 A】



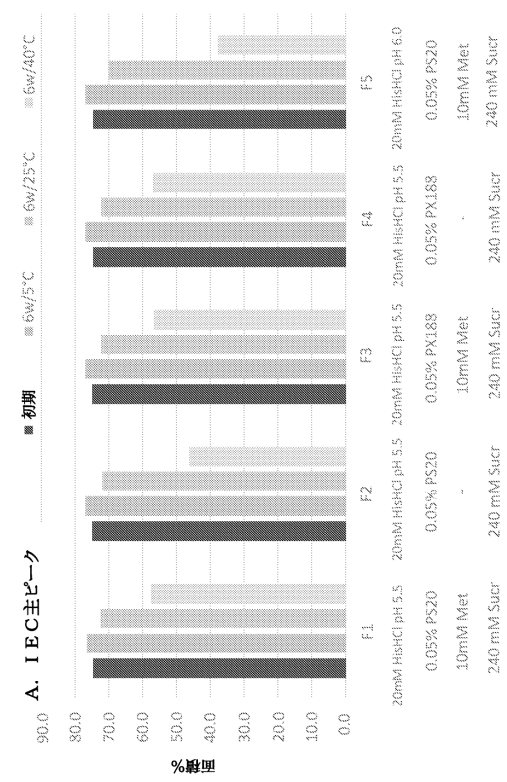
【図 1 5 B】



【図 1 5 C】



【図 1 6 A】



10

20

30

40

50

【図 16 B】



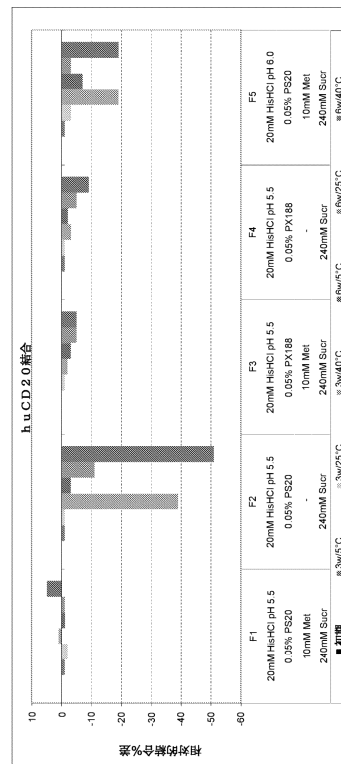
【図 16 C】



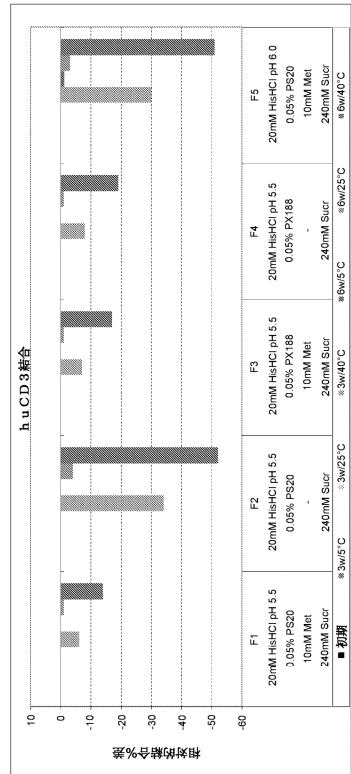
【圖 17】

[illegible]

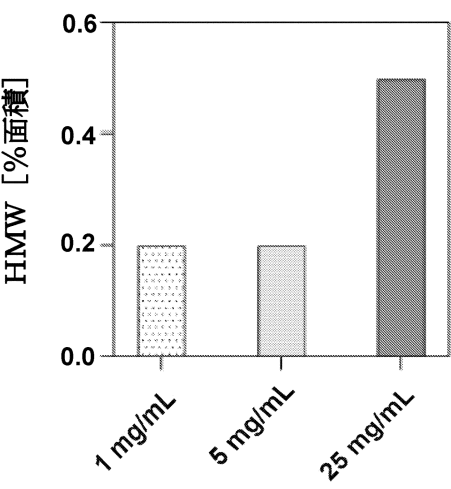
【図 18 A】



【図 1 8 B】



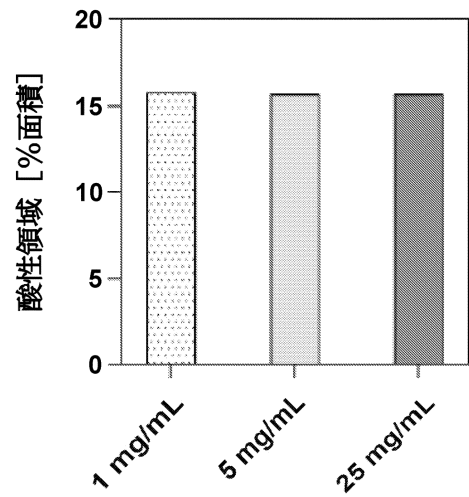
【図 1 9 A】



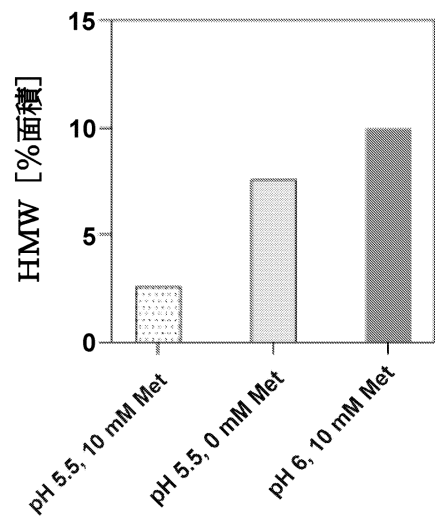
10

20

【図 1 9 B】



【図 2 0 A】

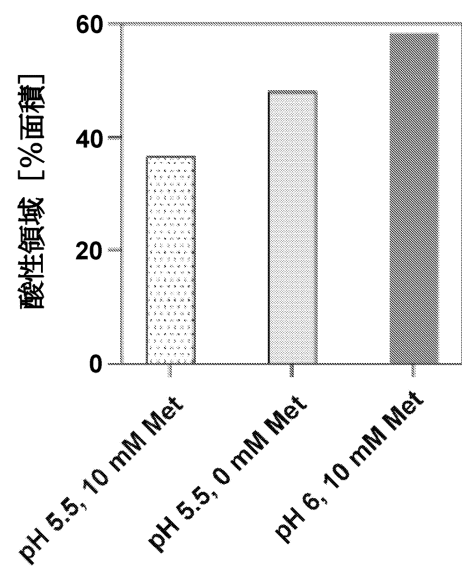


30

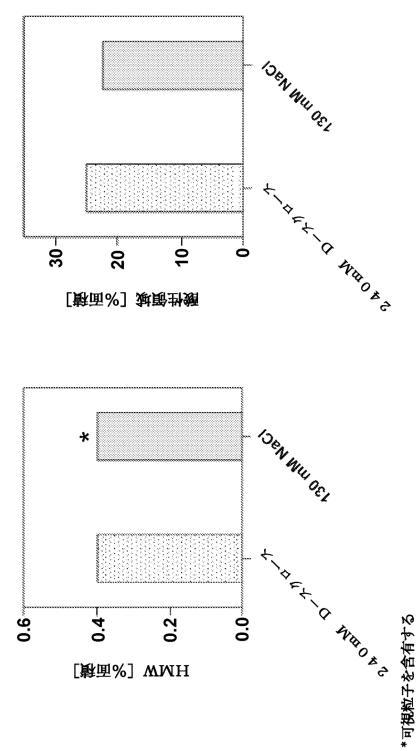
40

50

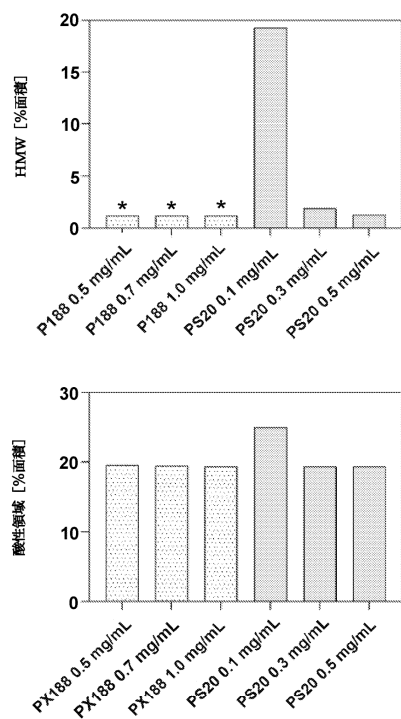
【図 2 0 B】



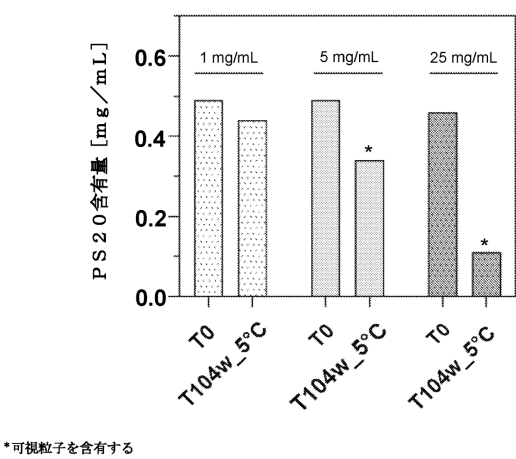
【図 2 1】



【図 2 2】



【図 2 3】



*可視粒子を含有する

*可視粒子を含有する

10

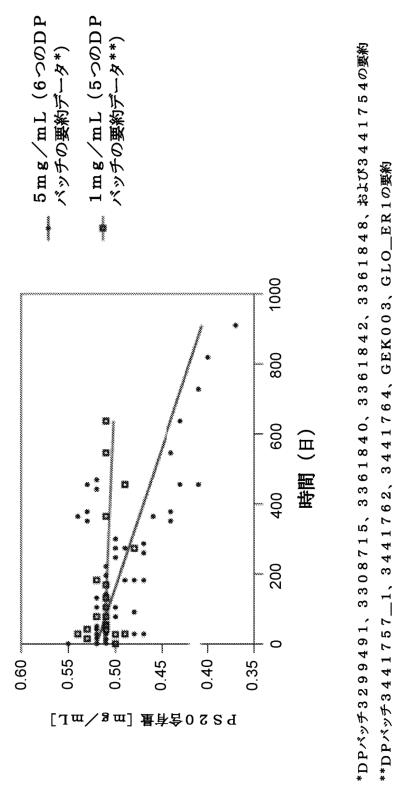
20

30

40

50

【図 2 4】



【配列表】

2025512342000001.xml

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和6年11月28日(2024.11.28)

【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】

治療用タンパク質、ポリソルベート20（PS20）、メチオニン、緩衝剤および担体を含む医薬組成物であって、前記治療用タンパク質に対する前記PS20のモル比が100以下であり、前記PS20が0.01%～0.12%重量／体積（w／v）の濃度であり、前記メチオニンが1mM～50mMの濃度であり、前記緩衝剤が5mM～20mMの濃度である、医薬組成物。 10

【請求項2】

前記治療用タンパク質が約10mg／ml以下の濃度である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記治療用タンパク質の濃度が約0.1mg／ml～約10mg／mlである、請求項1または2に記載の医薬組成物。 20

【請求項4】

前記治療用タンパク質の濃度が約3mg／mlまたは約1mg／mlである、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記治療用タンパク質に対する前記PS20のモル比が45～100である、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記治療用タンパク質に対する前記PS20の前記モル比が、約48、約71、または約79である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

医薬品（DP）として製剤化されている、請求項1または2に記載の医薬組成物。 30

【請求項8】

前記メチオニンの濃度が約2.5mM～約20mMである、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記メチオニンの濃度が約10mMである、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記緩衝剤の濃度が約5mM～約25mMである、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記緩衝剤の濃度が約10mMまたは約20mMである、請求項10に記載の医薬組成物。 40

【請求項12】

前記緩衝剤が、ヒスチジン、リン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、またはそれらの組み合わせである、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記緩衝剤がヒスチジンである、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記ヒスチジンが酢酸ヒスチジンまたはヒスチジンHClである、請求項13に記載の医薬組成物。 50

【請求項 15】

前記緩衝剤が、約 10 mM または約 20 mM の濃度の酢酸ヒスチジンである、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記緩衝剤が約 20 mM の濃度のヒスチジン HCl である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

等張化剤をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記等張化剤が、糖、アミノ酸または塩である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 19】

前記等張化剤が糖である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記糖が、スクロース、グルコース、グリセロールまたはトレハロースである、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記糖がスクロースである、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記等張化剤が、約 100 mM ～約 500 mM の濃度である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 23】

前記等張化剤の濃度が約 200 mM ～約 300 mM である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記等張化剤の濃度が約 240 mM である、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

約 4.5 ～約 8 の pH を有する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記医薬組成物の前記 pH が約 5.1 ～約 6.1 である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 27】

前記医薬組成物の前記 pH が約 5.5 または約 5.8 である、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

酸化防止剤をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記酸化防止剤が N-アセチル-DL-トリプトファンである、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

N-アセチル-DL-トリプトファンの濃度が 0.1 ～0.5 mM である、請求項 29 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 31】

N-アセチル-DL-トリプトファンの濃度が約 0.3 mM である、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記治療用タンパク質が抗体である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記抗体が二重特異性抗体である、請求項 32 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記二重特異性抗体が、CD3 に特異的に結合する少なくとも 1 つの抗原結合ドメイン

50

と、標的抗原に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインとを含む、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項35】

前記二重特異性抗体が、Fc領域の257位（EU番号付け）にメチオニンを有し、前記Fc領域の257位における前記メチオニンの酸化が、40℃で2週間にわたって約10%未満である、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記Fc領域の257位におけるメチオニンの前記酸化が、40℃で2週間にわたって約6%以下である、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項37】

二重特異性抗体、界面活性剤、メチオニン、および担体を含む医薬組成物であって、約5.5または5.8のpHを有し、

(i) 前記二重特異性抗体が、CD3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインと、標的抗原に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインとを含み、前記二重特異性抗体が約10mg/ml以下の濃度であり、

(ii) 前記界面活性剤が、約0.05%～約0.12% w/vの濃度であり、

(iii) 前記メチオニンが約10mMの濃度である、医薬組成物。

【請求項38】

前記二重特異性抗体に対する前記界面活性剤のモル比が、100以下である、請求項37に記載の医薬組成物。

【請求項39】

前記界面活性剤が、PS20またはポリキサマー188（P188）である、請求項37または38に記載の医薬組成物。

【請求項40】

前記界面活性剤がPS20であり、前記PS20の濃度が約0.05%、0.06%、または約0.12% w/vである、請求項39に記載の医薬組成物。

【請求項41】

前記二重特異性抗体に対する前記PS20のモル比が約45～約100である、請求項40に記載の医薬組成物。

【請求項42】

前記二重特異性抗体に対する前記PS20の前記モル比が約48、約71または約79である、請求項41に記載の医薬組成物。

【請求項43】

前記界面活性剤がP188であり、前記P188の濃度が約0.1% w/vである、請求項39に記載の医薬組成物。

【請求項44】

前記二重特異性抗体に対する前記P188のモル比が約5～約25である、請求項43に記載の医薬組成物。

【請求項45】

前記二重特異性抗体に対する前記P188の前記モル比が約17である、請求項44に記載の医薬組成物。

【請求項46】

前記二重特異性抗体が約0.1mg/ml～約5mg/mlの濃度である、請求項37または38に記載の医薬組成物。

【請求項47】

前記二重特異性抗体が約1mg/mlまたは約3mg/mlの濃度である、請求項46に記載の医薬組成物。

【請求項48】

DPとして製剤化されている、請求項37または38に記載の医薬組成物。

【請求項49】

約 10 mM または約 20 mM の濃度のヒスチジンをさらに含む、請求項 37 または 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 50】

前記ヒスチジンが酢酸ヒスチジンまたはヒスチジン HCl である、請求項 49 に記載の医薬組成物。

【請求項 51】

約 240 mM の濃度のスクロースをさらに含む、請求項 37 または 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 52】

前記担体が水である、請求項 37 または 38 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 53】

酸化防止剤をさらに含む、請求項 32 ～ 38 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 54】

前記酸化防止剤が N-アセチル-DL-トリプトファンである、請求項 53 に記載の医薬組成物。

【請求項 55】

N-アセチル-DL-トリプトファンの濃度が 0.1 ～ 0.5 mM である、請求項 54 に記載の医薬組成物。

【請求項 56】

N-アセチル-DL-トリプトファンの濃度が約 0.3 mM である、請求項 55 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 57】

前記二重特異性抗体が抗 CD3 アームおよび抗標的アームを含む、請求項 33 ～ 38 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 58】

前記抗標的アームが抗 FcRH5 アームである、請求項 57 に記載の医薬組成物。

【請求項 59】

請求項 58 に記載の医薬組成物であって、前記抗 CD3 アームが、

(i) 配列番号 65 のアミノ酸配列を含む HVR-H1；

(ii) 配列番号 66 のアミノ酸配列を含む HVR-H2；

30

(iii) 配列番号 67 のアミノ酸配列を含む HVR-H3；

(iv) 配列番号 68 のアミノ酸配列を含む HVR-L1；

(v) 配列番号 69 のアミノ酸配列を含む HVR-L2；および

(vi) 配列番号 70 のアミノ酸配列を含む HVR-L3、を含む CD3 結合ドメインを含む、医薬組成物。

【請求項 60】

前記 CD3 結合ドメインが、(a) 配列番号 71 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 72 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) と同様の VH ドメインおよび (b) と同様の VL ドメイン、を含む、請求項 59 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 61】

前記 CD3 結合ドメインの前記 VH ドメインが、配列番号 71 のアミノ酸配列を含み、前記 CD3 結合ドメインの前記 VL ドメインが、配列番号 72 のアミノ酸配列を含む、請求項 60 に記載の医薬組成物。

【請求項 62】

請求項 58 に記載の医薬組成物であって、前記抗 FcRH5 アームが、

(i) 配列番号 57 のアミノ酸配列を含む HVR-H1；

(ii) 配列番号 58 のアミノ酸配列を含む HVR-H2；

(iii) 配列番号 59 のアミノ酸配列を含む HVR-H3；

50

(i v) 配列番号 60 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

(v) 配列番号 61 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; および

(v i) 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、を含む F c R H 5 結合ドメインを含む、医薬組成物。

【請求項 63】

前記 F c R H 5 結合ドメインが、(a) 配列番号 63 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 64 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメイン、を含む、請求項 62 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 64】

前記 F c R H 5 結合ドメインの前記 V H ドメインが、配列番号 63 のアミノ酸配列を含み、前記 F c R H 5 結合ドメインの前記 V L ドメインが、配列番号 64 のアミノ酸配列を含む、請求項 63 に記載の医薬組成物。

【請求項 65】

二重特異性抗体と、P S 20 と、メチオニンと、緩衝剤と、担体とを含む医薬組成物であって、前記二重特異性抗体に対する前記 P S 20 のモル比が約 100 以下であり、前記 P S 20 が約 0.01% ~ 約 0.12% w / v の濃度であり、前記メチオニンが 1 m M ~ 50 m M の濃度であり、前記緩衝剤が 5 m M ~ 20 m M の濃度であり、前記二重特異性抗体が抗 C D 3 アームおよび抗 F c R H 5 アームを含み、

20

(a) 前記抗 C D 3 アームは、

配列番号 65 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;

配列番号 66 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;

配列番号 67 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

配列番号 68 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

配列番号 69 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; および

配列番号 70 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、を含む C D 3 結合ドメインを含み、

(b) 前記抗 F c R H 5 アームは、

配列番号 57 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;

配列番号 58 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;

配列番号 59 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

配列番号 60 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

配列番号 61 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; および

配列番号 62 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、を含む F c R H 5 結合ドメインを含む、医薬組成物。

30

【請求項 66】

請求項 65 に記載の医薬組成物であって、前記 C D 3 結合ドメインが、

(a) 配列番号 71 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン；(b) 配列番号 72 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン；または (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメイン、を含み、

40

前記 F c R H 5 結合ドメインが、

(a) 配列番号 63 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン；(b) 配列番号 64 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン；または (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメイン、を含む、医薬組成物。

【請求項 67】

請求項 66 に記載の医薬組成物であって、

(a) 前記 C D 3 結合ドメインの前記 V H ドメインが、配列番号 71 のアミノ酸配列を

50

含み、前記 C D 3 結合ドメインの前記 V L ドメインが、配列番号 7 2 のアミノ酸配列を含み；

(b) 前記 F c R H 5 結合ドメインの前記 V H ドメインが、配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含み、前記 F c R H 5 結合ドメインの前記 V L ドメインが、配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む、医薬組成物。

【請求項 6 8】

前記抗標的アームが抗 H E R 2 アームである、請求項 5 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 9】

請求項 6 8 に記載の医薬組成物であって、前記抗 C D 3 アームが、

(i) 配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ；

(i i) 配列番号 1 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ；

(i i i) 配列番号 1 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ；

(i v) 配列番号 1 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ；

(v) 配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ；および

(v i) 配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、を含む C D 3 結合ドメインを含む、医薬組成物。

【請求項 7 0】

前記 C D 3 結合ドメインが、(a) 配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメイン、を含む、請求項 6 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 1】

前記 C D 3 結合ドメインの前記 V H ドメインが、配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含み、前記 C D 3 結合ドメインの前記 V L ドメインが、配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 7 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 2】

請求項 6 8 に記載の医薬組成物であって、前記抗 H E R 2 アームが、

(i) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ；

(i i) 配列番号 9 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ；

(i i i) 配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ；

(i v) 配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ；

(v) 配列番号 9 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ；および

(v i) 配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、を含む H E R 2 結合ドメインを含む、医薬組成物。

【請求項 7 3】

前記 H E R 2 結合ドメインが、(a) 配列番号 9 9 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメイン、を含む、請求項 7 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 4】

前記 H E R 2 結合ドメインの前記 V H ドメインが、配列番号 9 9 のアミノ酸配列を含み、前記 H E R 2 結合ドメインの前記 V L ドメインが、配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 7 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 5】

二重特異性抗体と、P S 2 0 と、メチオニンと、緩衝剤と、担体とを含む医薬組成物であって、前記二重特異性抗体に対する前記 P S 2 0 のモル比が約 1 0 0 以下であり、前記 P S 2 0 が約 0 . 0 1 % ~ 約 0 . 1 2 % w / v の濃度であり、前記メチオニンが 1 m M ~ 5 0 m M の濃度であり、前記緩衝剤が 5 m M ~ 2 0 m M の濃度であり、前記二重特異性抗

10

20

30

40

50

体が抗 C D 3 アームおよび抗 H E R 2 アームを含み、

(a) 前記抗 C D 3 アームは、

配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;

配列番号 1 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;

配列番号 1 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

配列番号 1 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; および

配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、を含む C D 3 結合ドメインを含み、

(b) 前記抗 H E R 2 アームは、

配列番号 9 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ;

配列番号 9 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ;

配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ;

配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ;

配列番号 9 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; および

配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、を含む H E R 2 結合ドメインを含む、医薬組成物。

【請求項 7 6】

請求項 7 5 に記載の医薬組成物であって、前記 C D 3 結合ドメインが、

(a) 配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン；(b) 配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン；または (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメイン、を含み、

前記 H E R 2 結合ドメインが、

(a) 配列番号 9 9 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン；(b) 配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン；または (c) (a) と同様の V H ドメインおよび (b) と同様の V L ドメイン、を含む、医薬組成物。

【請求項 7 7】

請求項 7 6 に記載の医薬組成物であって、

(a) 前記 C D 3 結合ドメインの前記 V H ドメインが、配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含み、前記 C D 3 結合ドメインの前記 V L ドメインが、配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含み；

(b) 前記 H E R 2 結合ドメインの前記 V H ドメインが、配列番号 9 9 のアミノ酸配列を含み、前記 H E R 2 結合ドメインの前記 V L ドメインが、配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む、医薬組成物。

【請求項 7 8】

前記抗体が I g G 抗体である、請求項 3 2 に記載の医薬組成物、または前記二重特異性抗体が I g G 抗体である、請求項 3 3 ~ 3 8、6 5 ~ 6 7、および 7 5 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 9】

前記 I g G 抗体が I g G₁ 抗体である、請求項 7 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 0】

前記二重特異性抗体が、F c 領域に 1 つまたは複数の置換変異を含む、請求項 7 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 1】

前記二重特異性抗体がアグリコシル化部位変異を含む、請求項 8 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 2】

前記アグリコシル化部位変異が置換変異である、請求項 8 1 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 83】

前記1つまたは複数の置換変異が、前記二重特異性抗体のエフェクター機能を低減させる、請求項80に記載の医薬組成物。

【請求項 84】

前記1つまたは複数の置換変異が、N297、L234、L235、D265およびP329（EU番号付け）からなる群より選択される1つまたは複数のアミノ酸残基にある、請求項80に記載の医薬組成物。

【請求項 85】

前記置換変異が、N297A、N297G、L234A、L235A、D265A、およびP329G（EU番号付け）からなる群から選択される少なくとも1つである、請求項84に記載の医薬組成物。

10

【請求項 86】

前記Fc領域における前記1つまたは複数の置換変異が1つまたは複数のノブ・イン・ホール変異を含む、請求項80に記載の医薬組成物。

【請求項 87】

前記抗標的アームがT366WおよびN297G置換変異を含み、前記抗CD3アームがT366S、L368A、Y407VおよびN297G置換変異を含む、請求項57に記載の医薬組成物。

【請求項 88】

前記二重特異性抗体がセボスタマブである、請求項33、37、および65のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 89】

前記二重特異性抗体がルニモタマブである、請求項33、37、および75のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 90】

CD3に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインが、ヒトCD3ポリペプチドまたはカニクイザル（cyno）CD3ポリペプチドに結合する、請求項34または37に記載の医薬組成物。

【請求項 91】

前記ヒトCD3ポリペプチドまたは前記cyno CD3ポリペプチドが、それぞれヒトCD3εポリペプチドまたはcyno CD3εポリペプチドである、請求項90に記載の医薬組成物。

30

【請求項 92】

前記ヒトCD3ポリペプチドまたは前記cyno CD3ポリペプチドが、それぞれヒトCD3γポリペプチドまたはcyno CD3γポリペプチドである、請求項90に記載の医薬組成物。

【請求項 93】

前記二重特異性抗体がモノクローナルである、請求項33、37、65、および75のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 94】

前記二重特異性抗体がヒト、ヒト化またはキメラである、請求項33、37、65、および75のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 95】

単位剤形である、請求項1、32、37、65、および75のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 96】

前記単位剤形が、希釈用液体製剤である、請求項95に記載の医薬組成物。

【請求項 97】

前記希釈用液体製剤が、約50mlの体積を有する容器に供給される、請求項96に記載の医薬組成物。

50

【請求項 98】

前記希釈用液体製剤が、約 15 ml の体積を有する容器に供給される、請求項 96 に記載の医薬組成物。

【請求項 99】

前記希釈用液体製剤が、約 2 ml の体積を有する容器に供給される、請求項 96 に記載の医薬組成物。

【請求項 100】

前記希釈用液体製剤が、約 1 ml の体積を有する容器に供給される、請求項 96 に記載の医薬組成物。

【請求項 101】

前記希釈用液体製剤の体積が約 15 ml または約 30 ml である、請求項 96 に記載の医薬組成物。

【請求項 102】

前記希釈用液体製剤の体積が約 8 ml または約 15 ml である、請求項 96 に記載の医薬組成物。

【請求項 103】

前記希釈用液体製剤の体積が約 0.5 ml または約 0.9 ml である、請求項 96 に記載の医薬組成物。

【請求項 104】

前記希釈用液体製剤の体積が約 0.5 ml または約 0.9 ml である、請求項 96 に記載の医薬組成物。

【請求項 105】

前記希釈用液体製剤が、0.45% または 0.9% (w/v) の NaCl を含む生理食塩水で希釈するためのものである、請求項 96 に記載の医薬組成物。

【請求項 106】

高精度液体粒子計数 (H I A C) によって検出される 1 ml あたり 2 μ m 以上の直径を有する、1,000 個以下の粒子を含む、請求項 1、32、37、65、および 75 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 107】

5℃ $\pm$ 3℃で保存され、光から保護された場合に、少なくとも 36 ヶ月の貯蔵寿命を有する、請求項 1、32、37、65、および 75 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 108】

1 回以上の凍結－融解サイクルを通して安定である、請求項 1、32、37、65、および 75 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 109】

3 回以上の凍結－融解サイクルを通して安定である、請求項 108 に記載の医薬組成物。

【請求項 110】

約 25℃で約 2 週間以上安定である、請求項 1、32、37、65、および 75 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 111】

約 25℃で約 4 週間以上安定である、請求項 110 に記載の医薬組成物。

【請求項 112】

−20℃で約 48 ヶ月以上安定である、請求項 1、32、37、65、および 75 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 113】

安定性がサイズ排除高速液体クロマトグラフィー (S E - H P L C) によって評価される、請求項 108 に記載の医薬組成物。

【請求項 114】

S E - H P L C によって測定して 5% 未満変化する純度を維持する場合に、安定である

10

20

30

40

50

と判定される、請求項 1 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 5】

安定性が、非還元キャピラリー電気泳動ドデシル硫酸ナトリウム（C E - S D S）アッセイによって評価される、請求項 1 0 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 6】

非還元 C E - S D S アッセイによって測定して 5 % 未満変化する純度を維持する場合に、安定であると判定される、請求項 1 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 7】

前記非還元 C E - S D S アッセイがマイクロチップ C E - S D S（m C E - S D S）アッセイである、請求項 1 1 5 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 1 8】

S E - H P L C によって評価して約 8 5 % 以上の純度を有する、請求項 1、3 2、3 7、6 5、および 7 5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 9】

S E - H P L C によって評価して約 9 0 % 以上の純度を有する、請求項 1 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 0】

S E - H P L C によって評価して約 9 5 % 以上の純度を有する、請求項 1 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 1】

S E - H P L C によって評価される前記医薬組成物の前記純度が、約 5 °C で約 3 6 ヶ月以上にわたってほぼ同じに維持される、請求項 1 1 8 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 2 2】

S E - H P L C によって評価される前記医薬組成物の前記純度が、約 5 °C で約 4 2 ヶ月以上にわたってほぼ同じに維持される、請求項 1 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 3】

S E - H P L C によって評価される前記医薬組成物の前記純度が、約 5 °C で約 6 4 ヶ月以上にわたってほぼ同じに維持される、請求項 1 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 4】

非還元 C E - S D S アッセイによって評価して約 7 5 % 以上の純度を有する、請求項 1、3 2、3 7、6 5、および 7 5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 1 2 5】

非還元 C E - S D S アッセイによって評価して約 8 0 % 以上の純度を有する、請求項 1 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 6】

非還元 C E - S D S アッセイによって評価して約 8 5 % 以上の純度を有する、請求項 1 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 7】

非還元 C E - S D S アッセイによって評価される前記医薬組成物の前記純度が、約 5 °C で約 3 6 ヶ月以上維持される、請求項 1 2 4 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 1 2 8】

非還元 C E - S D S アッセイによって評価される前記医薬組成物の前記純度が、約 5 °C で約 4 2 ヶ月以上維持される、請求項 1 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 9】

前記非還元 C E - S D S アッセイがマイクロチップ C E - S D S（m C E - S D S）アッセイである、請求項 1 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 0】

静脈内投与用に製剤化されている、請求項 1、3 2、3 7、6 5、および 7 5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 1】

50

防腐剤を含有しない、請求項 1、3 2、3 7、6 5、および 7 5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 2】

0.45%または0.9%のNaClを含む生理食塩水で希釈した後の注入による投与のために製剤化されている、請求項 1、3 2、3 7、6 5、および 7 5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 3】

医薬として使用するための、請求項 1、3 2、3 7、6 5、および 7 5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 4】

請求項 1、3 2、3 7、6 5、および 7 5のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、

(i) 細胞増殖性障害の処置またはその進行の遅延を必要とする対象における、細胞増殖性障害の処置またはその進行の遅延；または

(ii) 細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強、のための医薬の製造における使用。

【請求項 1 3 5】

請求項 1、3 2、3 7、6 5、および 7 5のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、

(i) 細胞増殖性障害の処置またはその進行の遅延を必要とする対象における、細胞増殖性障害の処置またはその進行の遅延；または

(ii) 細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強、における使用のための医薬組成物。

【請求項 1 3 6】

前記細胞増殖性障害ががんである、請求項 1 3 4に記載の使用。

【請求項 1 3 7】

治療用タンパク質が、免疫エフェクター細胞上に位置するCD3分子および前記免疫エフェクター細胞以外の標的細胞上に位置する標的分子に結合するように製剤化された二重特異性抗体である、請求項 1 3 3に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 8】

前記二重特異性抗体が、前記CD3分子および前記標的分子への結合後に前記免疫エフェクター細胞を活性化する、請求項 1 3 7に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 9】

活性化した前記免疫エフェクター細胞が、前記標的細胞に対して細胞傷害効果および／またはアポトーシス効果を及ぼすことができる、請求項 1 3 8に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4 0】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強のための医薬の製造における、請求項 1、3 2、および 3 7のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、前記細胞増殖性障害が、非ホジキンリンパ腫（NHL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、B細胞リンパ腫、脾臓びまん性赤髄小B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、胚中心B細胞様（GCB）DLBCL、活性化B細胞様（ABC）DLBCL、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経系の原発性DLBCL、原発性皮膚DLBCL（脚型）、高齢者のエプスタイン-バーウイルス（EBV）陽性DLBCL、慢性炎症に関連するDLBCL、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、HHV8関連多中心性キャスルマン病に起因する大細胞型B細胞リンパ腫、B細胞白血病、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、急性骨髄性白血病（AML

10

20

30

40

50

）、辺縁帯リンパ腫（M Z L）、小リンパ球性白血病（S L L）、リンパ形質細胞性リンパ腫（L L）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（W M）、中枢神経系リンパ腫（C N S L）、バーキットリンパ腫（B L）、B細胞前リンパ球性白血病、脾臓辺縁帯リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、脾臓リンパ腫／白血病、ヘアリー細胞白血病バリエーション、α重鎖病、γ重鎖病、μ重鎖病、形質細胞骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織の節外性辺縁帯リンパ腫（M A L Tリンパ腫）、結節性辺縁帯リンパ腫、小児結節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、形質芽球性リンパ腫および原発性滲出性リンパ腫からなる群から選択されるがんである、使用。

【請求項 1 4 1】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延における使用のための、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強における使用のための、請求項 1、3 2、および 3 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記細胞増殖性障害が、N H L、C L L、B細胞リンパ腫、脾臓びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、D L B C L、G C B D L B C L、A B C D L B C L、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経系の原発性D L B C L、原発性皮膚D L B C L（脚型）、高齢者のE B V陽性D L B C L、慢性炎症に関連するD L B C L、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、A L K陽性大細胞型B細胞リンパ腫、H H V 8 関連多中心性キャッスルマン病に起因する大細胞型B細胞リンパ腫、B細胞白血病、F L、M C L、A M L、M Z L、S L L、L L、W M、C N S L、B L、B細胞前リンパ球性白血病、脾臓辺縁帯リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、脾臓リンパ腫／白血病、ヘアリー細胞白血病バリエーション、α重鎖病、γ重鎖病、μ重鎖病、形質細胞骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、M A L Tリンパ腫、結節性辺縁帯リンパ腫、小児結節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、形質芽球性リンパ腫および原発性滲出性リンパ腫からなる群から選択されるがんである、医薬組成物。

【請求項 1 4 2】

前記がんが、G C B D L B C L、A B C D L B C L、F L、M C L、A M L、C L L、M Z L、S L L、L L、W M、C N S L、またはB Lである、請求項 1 4 0 に記載の使用。

【請求項 1 4 3】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強のための医薬の製造における、請求項 1、3 2、3 7、および 7 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、前記細胞増殖性障害が、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫（M M）、腎がん、前立腺がん、肝臓がん、頭頸部がん、黒色腫、卵巣がん、中皮腫、および神経膠芽腫からなる群から選択されるがんである、使用。

【請求項 1 4 4】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延における使用のための、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強における使用のための、請求項 1、3 2、3 7、および 7 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記細胞増殖性障害が、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫、腎がん、前立腺がん、肝臓がん、頭頸部がん、黒色腫、卵巣がん、中皮腫、および神経膠芽腫からなる群から選択されるがんである、医薬組成物。

【請求項 1 4 5】

前記がんがH E R 2 陽性がんである、請求項 1 4 3 に記載の使用。

【請求項 1 4 6】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延、または細胞増殖性障害を有する対象にお

10

20

30

40

50

る免疫機能の増強のための医薬の製造における、請求項 1、32、37、および 65 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、前記細胞増殖性障害が、MM、CLL、MCL、DLBCL、FL、AML、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性骨髄増殖性障害、血小板性白血病、前駆 B 細胞急性リンパ芽球性白血病（pre-B-ALL）、前駆 T 細胞急性リンパ芽球性白血病（pre-T-ALL）、肥満細胞疾患、肥満細胞白血病、肥満細胞肉腫、骨髄肉腫、リンパ性白血病、および未分化白血病から選択されるがんである、使用。

【請求項 147】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延における使用のための、または細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能の増強における使用のための、請求項 1、32、37、および 65 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記細胞増殖性障害が、MM、CLL、MCL、DLBCL、FL、AML、MDS、CML、慢性骨髄単球性白血病、APL、慢性骨髄増殖性障害、血小板性白血病、pre-B-ALL、pre-T-ALL、肥満細胞疾患、肥満細胞白血病、肥満細胞肉腫、骨髄肉腫、リンパ性白血病、および未分化白血病から選択されるがんである、医薬組成物。

10

【請求項 148】

前記がんが FcRH5 陽性がんである、請求項 146 に記載の使用。

【請求項 149】

治療用タンパク質が、約 10 μ g ～ 約 100 mg の投薬量で前記対象に投与するために製剤化された二重特異性抗体である、請求項 134 に記載の使用。

20

【請求項 150】

前記治療用タンパク質が、約 1 mg ～ 約 60 mg の投薬量で前記対象に投与するために製剤化された二重特異性抗体である、請求項 149 に記載の使用。

【請求項 151】

前記対象が、少なくとも 1 つの追加の治療剤と同時投与される、請求項 134 に記載の使用。

【請求項 152】

前記対象がヒトである、請求項 134 に記載の使用。

【請求項 153】

細胞増殖性障害の処置または進行の遅延を必要とする対象の細胞増殖性障害を処置するかまたは進行を遅延させる方法であって、有効量の請求項 1、32、37、65、および 75 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

30

【請求項 154】

細胞増殖性障害を有する対象における免疫機能を増強する方法であって、有効量の請求項 1、32、37、65、および 75 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 155】

前記細胞増殖性障害ががんである、請求項 153 に記載の方法。

【請求項 156】

治療用タンパク質が、免疫エフェクター細胞上に位置する CD3 分子および前記免疫エフェクター細胞以外の標的細胞上に位置する標的分子に結合するように製剤化された二重特異性抗体である、請求項 153 に記載の方法。

40

【請求項 157】

前記二重特異性抗体が、前記 CD3 分子および前記標的分子への結合後に前記免疫エフェクター細胞を活性化する、請求項 156 に記載の方法。

【請求項 158】

活性化した前記免疫エフェクター細胞が、前記標的細胞に対して細胞傷害効果および／またはアポトーシス効果を及ぼすことができる、請求項 157 に記載の方法。

【請求項 159】

50

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延を必要とする対象において細胞増殖性障害を処置するかもしれないもしくは進行を遅延させるか、または細胞増殖性障害を有する対象において免疫機能を増強する方法であって、有効量の請求項 1、32、および 37 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記細胞増殖性障害が、NHL、CLL、B細胞リンパ腫、脾臓びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間の特徴を有するB細胞リンパ腫、DLBCL、GCB DLBCL、ABC DLBCL、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経系の原発性DLBCL、原発性皮膚DLBCL（脚型）、高齢者のEBV陽性DLBCL、慢性炎症に関連するDLBCL、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、HHV8関連多中心性キャッスルマン病に起因する大細胞型B細胞リンパ腫、B細胞白血病、FL、MCL、AML、MZL、SLL、LL、WM、CNSL、BL、B細胞前リンパ球性白血病、脾臓辺縁帯リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、脾臓リンパ腫／白血病、ヘアリー細胞白血病バリエント、α重鎖病、γ重鎖病、μ重鎖病、形質細胞骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、MALTリンパ腫、結節性辺縁帯リンパ腫、小児結節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、形質芽球性リンパ腫および原発性滲出性リンパ腫からなる群から選択されるがんである、方法。

10

【請求項 160】

20

前記がんが、GCB DLBCL、ABC DLBCL、FL、MCL、AML、CLL、MZL、SLL、LL、WM、CNSL、またはBLである、請求項 159 に記載の方法。

【請求項 161】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延を必要とする対象において細胞増殖性障害を処置するかもしれないもしくは進行を遅延させるか、または細胞増殖性障害を有する対象において免疫機能を増強する方法であって、有効量の請求項 1、32、37、および 75 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記細胞増殖性障害が、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫、腎がん、前立腺がん、肝臓がん、頭頸部がん、黒色腫、卵巣がん、中皮腫、および神経膠芽腫からなる群から選択されるがんである、方法。

30

【請求項 162】

前記がんがHER2陽性がんである、請求項 161 に記載の方法。

【請求項 163】

細胞増殖性障害の処置もしくは進行の遅延を必要とする対象において細胞増殖性障害を処置するかもしれないもしくは進行を遅延させるか、または細胞増殖性障害を有する対象において免疫機能を増強する方法であって、有効量の請求項 1、32、37、および 65 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記細胞増殖性障害が、MM、CLL、MCL、DLBCL、FL、AML、MDS、CML、慢性骨髄単球性白血病、APL、慢性骨髄増殖性障害、血小板性白血病、pre-B-ALL、pre-T-ALL、肥満細胞疾患、肥満細胞白血病、肥満細胞肉腫、骨髄肉腫、リンパ性白血病、および未分化白血病から選択されるがんである、方法。

40

【請求項 164】

前記がんがFcRH5陽性がんである、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 165】

治療用タンパク質が二重特異性抗体であり、約10 μg～約100 mgの投薬量で前記対象に投与される、請求項 153 に記載の方法。

【請求項 166】

前記治療用タンパク質が、約1 mg～約60 mgの投薬量で前記対象に投与される、請求項 165 に記載の方法。

50

【請求項 1 6 7】

前記対象が、少なくとも 1 つの追加の治療剤と同時投与される、請求項 1 5 3 に記載の方法。

【請求項 1 6 8】

前記対象がヒトである、請求項 1 5 3 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/065726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 A61K39/395 C07K16/32
ADD.

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 A61P A61K

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)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2016/000916 A1 (CROTTIS GEORGE [US] ET AL) 7 January 2016 (2016-01-07) *whole document* *claims 29, 31, 34, 35, 38, 39, 40* -----	1-67, 88, 90-168
A	US 2020/231698 A1 (FAST JONAS [CH] ET AL) 23 July 2020 (2020-07-23) *whole document* *claims 1, 11, 22* ----- -/-	1-67, 88, 90-168

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 June 2023

Date of mailing of the international search report

28/08/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baumbach, Janina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/065726

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WANG W ET AL: "ANTIBODY STRUCTURE, INSTABILITY, AND FORMULATION", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY AND AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, US, vol. 96, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 1-26, XP009084505, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.20727 *whole document* *page 14*	1-67, 88, 90-168
Y	US 2016/368985 A1 (HOTZEL ISIDRO [US] ET AL) 22 December 2016 (2016-12-22) cited in the application *whole document* *paragraphs 1-3, 55, 58-62, 71, 394-395, 572-575* *table 7*	1-67, 88, 90-168
A	US 2011/171125 A1 (ELKINS KRISTI [US] ET AL) 14 July 2011 (2011-07-14) *whole document* *claims 82, 97, 106* *864-865, 1114-1121*	1-67, 88, 90-168
A	Anonymous: "History of Changes for Study: NCT03275103", / 30 March 2022 (2022-03-30), pages 1-9, XP093057370, Retrieved from the Internet: URL:https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03275103?V_52=View#StudyPageToP [retrieved on 2023-06-23] the whole document	1-67, 88, 90-168
A	Trudel Suzanne ET AL: "Cevostamab Monotherapy Continues to Show Clinically Meaningful Activity and Manageable Safety in Patients with Heavily Pre-Treated Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Results from an Ongoing Phase I Study Blood American Society of Hematology", Blood, 23 January 2021 (2021-01-23), XP093003820, DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2021-147983 Retrieved from the Internet: URL:https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/157/478075/Cevostamab-Monotherapy-Continues-to-Show [retrieved on 2022-12-01] the whole document	1-67, 88, 90-168

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/065726

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.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/065726**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **1-168 (partially)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
58-67, 88 (completely); 1-57, 90-168 (partially)

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2023/065726

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 58-67, 88(completely); 1-57, 90-168(partially)

a pharmaceutical composition comprising the bispecific anti-CD3/anti-FcRH5 antibody Cevostamab

2. claims: 68-87, 89(completely); 90-168(partially)

a pharmaceutical composition comprising the bispecific anti-CD3/anti-HER2 antibody Runimotamab

3. claims: 1-57(partially)

a pharmaceutical composition comprising the bispecific anti-CD3/anti-CD20 antibody Mosunetuzumab

4. claims: 1-57(partially)

a pharmaceutical composition comprising the bispecific anti-CD3/anti-CD20 antibody Glofitamab

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/US2023/065726

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-168 (partially)

Cited Documents

D3

WANG W ET AL: "ANTIBODY STRUCTURE, INSTABILITY, AND FORMULATION",

JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY AND
AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, US,vol. 96, no. 1, 1 January 2007
(2007-01-01), pages 1-26, XP009084505,
ISSN: 0022-3549, DOI:
10.1002/JPS.20727

The present application contains 168 claims, including 4 independent product claims, of which the first two relate to pharmaceutical compositions comprising unspecified therapeutic proteins or bispecific antibodies (claims 1 and 37, respectively), the third claims a composition comprising the bispecific anti-CD3/anti-FcRH5 antibody Cevostamab (claim 65), and the fourth relates to a composition comprising the bispecific anti-CD3/anti-HER2 antibody Runimotamab (claim 75). Further independent claims refer to the use of said compositions for treatment of diseases.

Present claims 1 and 37 relate to an extremely large number of possible pharmaceutical compositions due to the vast number of possible therapeutic proteins and/or antibodies that can be comprised in them. It is known in the art that the stability of an antibody in a formulation depends on various different factors, in particular the full length amino acid sequence of the antibody (see D3, page 14). Thus, each antibody requires its own particular formulation for stability (i.e. specific excipients/additives at specific concentrations, specific buffers, specific pH, antibody concentration, mixing ratio in case several antibodies are used). Therefore, claims relating to a stable pharmaceutical composition comprising antibodies must disclose the antibody in terms of their full length sequence and all excipients required to obtain the demonstrated stable formulation.

Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for two pharmaceutical compositions only, in the right order and according to a clear definition disclosed and supported by the present application i.e.:

1) a pharmaceutical composition comprising the bispecific anti-CD3/anti-CD20 antibody Mosunetuzumab (examples 1-4 and 14, pages 105-132 and 151-152)

2) a pharmaceutical composition comprising the bispecific anti-CD3/anti-CD20 antibody Glofitamab (examples 5-12, pages 132-147).

Furthermore, a composition comprising Cevostamab is described in the examples, however, no supporting data on e.g. stability is

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/US2023 /065726

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

provided (example 13, pages 147-151).

A composition comprising
Runimotamab is not described in the examples at all.

Thus, the
non-compliance with the substantive provisions is such that a meaningful
search of the whole claimed subject matter of claims 1-168 cannot be
carried out (PCT Guidelines 9.19 and 9.23). The subject matter for which
protection is sought has been therefore been established based on the
description, and the search of claims 1-168 was restricted to those
claimed pharmaceutical compositions comprising antibodies of defined
sequences (also see Non-Unity objection).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to
inventions in respect of which no international search report has been
established need not be the subject of an international preliminary
examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO
policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is
normally not to carry out a preliminary examination on matter which has
not been searched. This is the case irrespective of whether or not the
claims are amended following receipt of the search report or during any
Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase
before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried
out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2),
should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be
overcome.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/065726

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016000916 A1	07-01-2016	AU 2014229282 A1	08-10-2015
		BR 112015023498 A2	10-10-2017
		CA 2902289 A1	18-09-2014
		CN 105073136 A	18-11-2015
		EP 2968535 A2	20-01-2016
		EP 3686217 A1	29-07-2020
		JP 6541581 B2	10-07-2019
		JP 2016513635 A	16-05-2016
		KR 20150132332 A	25-11-2015
		RU 2015137685 A	20-04-2017
		SG 11201506499Y A	29-09-2015
		TW 201501724 A	16-01-2015
		US 2016000916 A1	07-01-2016
		WO 2014141152 A2	18-09-2014
US 2020231698 A1	23-07-2020	AU 2018308930 A1	06-02-2020
		BR 112020000566 A2	21-07-2020
		CA 3069073 A1	31-01-2019
		CN 110869050 A	06-03-2020
		EP 3658183 A1	03-06-2020
		IL 271416 A	30-01-2020
		JP 2020528419 A	24-09-2020
		KR 20200036889 A	07-04-2020
		TW 201909914 A	16-03-2019
		US 2020231698 A1	23-07-2020
		WO 2019020745 A1	31-01-2019
US 2016368985 A1	22-12-2016	AR 105026 A1	30-08-2017
		AR 120262 A2	09-02-2022
		AU 2016280102 A1	07-12-2017
		AU 2022231722 A1	01-12-2022
		CA 2986928 A1	22-12-2016
		CL 2017003195 A1	11-05-2018
		CL 2022002771 A1	21-04-2023
		CN 107849132 A	27-03-2018
		CN 114507289 A	17-05-2022
		CO 2018000244 A2	31-05-2018
		CR 20180031 A	07-05-2018
		EP 3310814 A1	25-04-2018
		HK 1252859 A1	06-06-2019
		IL 256079 A	28-02-2018
		JP 6871874 B2	19-05-2021
		JP 6872069 B2	19-05-2021
		JP 2018527887 A	27-09-2018
		JP 2021004243 A	14-01-2021
		JP 2021101703 A	15-07-2021
		KR 20180023952 A	07-03-2018
		MA 42428 A	23-05-2018
		NZ 737942 A	29-10-2021
		PE 20180330 A1	13-02-2018
		PH 12017502354 A1	25-06-2018
		RU 2018100820 A	17-07-2019
		TW 201712036 A	01-04-2017
		TW 202204415 A	01-02-2022
		UA 124615 C2	20-10-2021
		US 2016368985 A1	22-12-2016
		US 2019315860 A1	17-10-2019
		US 2022048993 A1	17-02-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/065726

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2016205520 A1	22-12-2016
		ZA 201707934 B	31-03-2021
US 2011171125 A1	14-07-2011	AR 076030 A1	11-05-2011
		AU 2010232682 A1	10-11-2011
		BR PI1012560 A2	26-07-2016
		CA 2756988 A1	07-10-2010
		CL 2011002418 A1	16-03-2012
		CN 102369218 A	07-03-2012
		EP 2414395 A1	08-02-2012
		HK 1166805 A1	09-11-2012
		JP 6099976 B2	29-03-2017
		JP 2012522513 A	27-09-2012
		JP 2016028052 A	25-02-2016
		KR 20120003478 A	10-01-2012
		PE 20120877 A1	06-08-2012
		RU 2016110891 A	27-11-2018
		SG 174930 A1	28-11-2011
		TW 201039846 A	16-11-2010
		US 2011171125 A1	14-07-2011
		US 2013089497 A1	11-04-2013
		WO 2010114940 A1	07-10-2010
		ZA 201107128 B	27-12-2012

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	47/10	(2017.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	9/19	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	39/395	U
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	A 6 1 K	9/19	
C 0 7 K	16/46	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
			A 6 1 K	47/34	
			C 0 7 K	16/28	Z N A
			C 1 2 N	15/13	
			C 0 7 K	16/46	

,MC,ME,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,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,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,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,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,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

スコ, ディーエヌエー ウェイ 1

(72)発明者

ムー, エレン ドロテ

スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4

(72)発明者

ラヴリ, サティヤ クリシュナ キシヨール

スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4

(72)発明者

シェーンハンマー, カリン

スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4

(72)発明者

タイラー, ジャクリーン イヴォンヌ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0-4 9 9 0, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1

(72)発明者

ヴォルラース, イローナ エリーザベト

スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4

(72)発明者

バルガヴァ, アディティ チャンドラセカール

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0-4 9 9 0, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1コ

(72)発明者

デュブッフ, ジェレミー ジャン-ピエール

スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4

(72)発明者

ファスト, ラース ヨナス

スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4

(72)発明者

プリンツ, ミリアム

スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4

(72)発明者

クィヴェ ネ ボイヨン, アデリン ヴァレンティン

スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4

(72)発明者

イルンガルティンガー, マイク

スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4

F ターム (参考)

4C076 AA12 BB11 CC27 DD15Z DD41Z DD42Z DD51D DD60S DD60Z DD67D

EE23F FF14 FF16 FF51 FF61

4C085 AA13 AA14 AA16 BB36 BB42 CC22 CC23 DD62 EE05 GG01

4H045 AA10 AA30 BA09 BA41 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74