



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202214290 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：110114219

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 20 日

(51)Int. Cl.：

*A61K38/20 (2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K47/12 (2006.01)**A61K47/18 (2006.01)**A61K47/34 (2017.01)**A61K47/36 (2006.01)**A61K9/10 (2006.01)**A61K9/16 (2006.01)**A61K9/19 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/04/22

美國

63/013,801

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG

(CH)

瑞士

(72)發明人：菲雪 英哥 FISCHER, INGO (DE)；加布里爾 理查 GABRIEL, RICHARD (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：61 項 圖式數：10 共 123 頁

(54)名稱

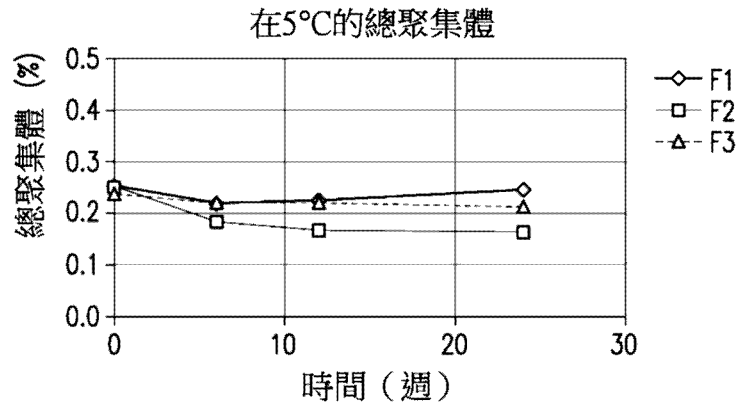
異源二聚體人介白素-15 (HETIL-15) 之藥物組成物及藥物產品

(57)摘要

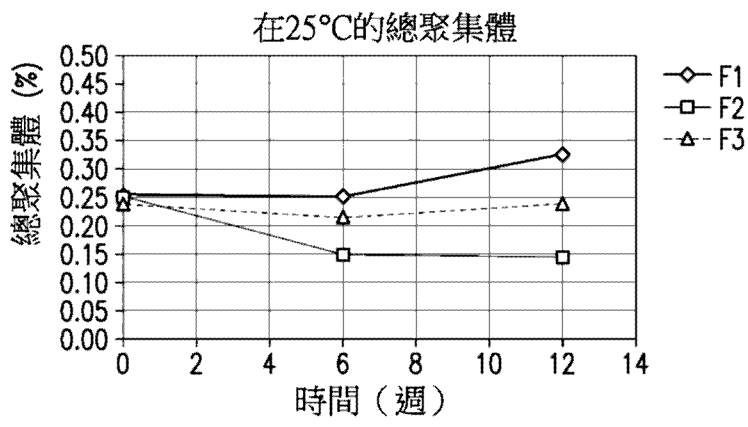
本揭露關於包含 IL-15 和 IL-15R α 的異源二聚體複合物之穩定藥物組成物，以及包含此類組成物的藥物產品。本揭露還關於該等組成物（例如作為具有使用說明書之套組的一部分）和藥物產品用於治療淋巴球減少症、癌症或感染性疾病之用途。

The disclosure is directed to stable pharmaceutical compositions comprising a heterodimer complex of IL-15 and IL-15R α and pharmaceutical products comprising such compositions. The disclosure is also directed to the use of these compositions (e.g. as part of a kit having instructions for use) and pharmaceutical products for the treatment of lymphopenia, cancer, or infectious disease.

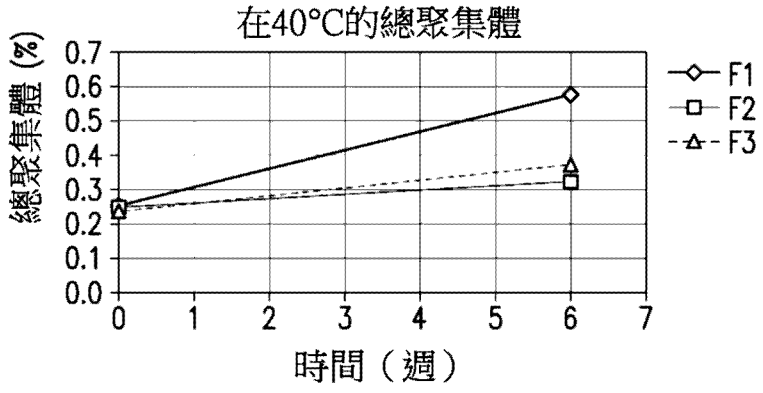
指定代表圖：



【圖 1A】



【圖 1B】



【圖 1C】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 異源二聚體人介白素-15 (hetIL-15) 之藥物組成物及藥物產品

【英文發明名稱】 Pharmaceutical compositions and pharmaceutical products of heterodimeric human interleukin-15 (hetIL-15)

【中文】

本揭露關於包含IL-15和IL-15R α 的異源二聚體複合物之穩定藥物組成物，以及包含此類組成物的藥物產品。本揭露還關於該等組成物（例如作為具有使用說明書之套組的一部分）和藥物產品用於治療淋巴球減少症、癌症或感染性疾病之用途。

【英文】

The disclosure is directed to stable pharmaceutical compositions comprising a heterodimer complex of IL-15 and IL-15R α and pharmaceutical products comprising such compositions. The disclosure is also directed to the use of these compositions (e.g. as part of a kit having instructions for use) and pharmaceutical products for the treatment of lymphopenia, cancer, or infectious disease.

【指定代表圖】 圖1A-1C

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 異源二聚體人介白素-15（hetIL-15）之藥物組成物及藥物產品

【英文發明名稱】 Pharmaceutical compositions and pharmaceutical products of heterodimeric human interleukin-15 (hetIL-15)

【技術領域】

【0001】 本揭露關於異源二聚體人介白素-15（IL-15/IL-15R α ）複合物的藥物組成物、包含此類藥物組成物的藥物產品、以及該藥物組成物之用途。特別地，本揭露關於包含例如如本文所揭露的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物之穩定的液體和固體藥物配製物。

序列表

【0002】 本申請包含按ASCII格式以電子方式提交並特此藉由引用以其全文併入的序列表。所述ASCII副本創建於2021年3月31日，名稱為PAT058681-SL.txt並且大小為19,095位元組。

【先前技術】

【0003】 細胞介素介白素-15（IL-15）是由體內許多細胞產生的四 α -螺旋束淋巴因子家族的成員。IL-15在調節先天性和適應性免疫系統的活性方面發揮關鍵作用，例如維持記憶T細胞對入侵病原體的響應、抑制細胞凋亡、活化樹突狀細胞、以及誘導自然殺手（NK）細胞的增殖和細胞毒性活性。

【0004】 IL-15受體由三條多肽組成，即類型特異性IL-15受體 α （「IL-15R α 」）、IL-2/IL-15受體 β （或CD122）（「 β 」）以及由多種細胞介素受體共有的常見 γ 鏈（或CD132）（「 γ 」）。認為IL-15R α 是由多種細胞類型表現，但不一定與 β 和 γ 結合。已證實IL-15傳訊在存在於肥胖細胞上的整個IL-15R α 、IL-15R β 和IL-15R γ 的異源二聚體複合物；整個 β 和 γ 的異源二聚體複合物，或整個IL-15RX亞基中出現。

【0005】 IL-15通過受體的胞外結構域的外顯子2中的「壽司（sushi）結構域」以高親和力特異性結合至IL-15R α 。在跨內體循環和遷移回細胞表面之後，該等IL-15複合物獲得對表現IL-15R $\beta\gamma$ 低親和力受體複合物的旁觀者細胞進行活化，從而通過Jak/Stat路徑來誘導IL-15介導的傳訊的性質。已觀察到IL-15R α 的野生型可溶性形式（「sIL-15R α 」），該sIL-15R α 在緊鄰受體跨膜結構域遠側的胞外結構域中的切割位點處被切割。

【0006】 根據其在免疫系統中的多方面作用，已探究了被設計用於調節IL-15介導的功能的多種療法。最近的報導表明，IL-15在與sIL-15R α 或壽司結構域複合時維持其免疫增強功能。重組IL-15和IL-15/IL-15R α 複合物已顯示出在不同程度上促進記憶CD8 T細胞和NK細胞的擴增，並增強多種臨床前模型中的腫瘤排斥。此外，在小鼠模型中含有IL-15或IL-15/IL-15R α 複合物的構建體的腫瘤靶向，使移植有同源腫瘤的具有免疫能力的動物或注射有人腫瘤細胞系的T細胞和B細胞缺陷型SCID小鼠（保留NK細胞）中的抗腫瘤響應得以改善。

【0007】 治療蛋白通常被配製成水性形式以備胃腸外投與或者配製成凍乾物以在投與前與適合的稀釋劑重構。

【0008】凍乾物中的治療性蛋白質在很長一段時間內均為穩定的，並且可以重構以給出活性成分的溶液。期望重構的溶液具有低水平的蛋白質聚集以用於向患者遞送。

【0009】藥物組成物具有較短的保質期，並且所配製的蛋白質可能會由於儲存期間的化學和物理不穩定性而喪失生物學活性。包含蛋白質的藥物產品非常容易受到物理和化學降解的影響，並且液體組成物中蛋白質的臨界穩定性通常會阻止其在室溫或冷藏條件下的長期儲存，而凍乾物通常更穩定。溶液中可能發生物理和化學反應（聚集[共價和非共價]、脫醯胺、氧化、截短、異構化、變性），導致降解產物水平提高和/或生物活性喪失。

【0010】包含蛋白質或蛋白質複合物（例如IL-15/IL-15R α 複合物）的組成物應在運輸和處理過程中為蛋白質或蛋白質複合物（例如IL-15/IL-15R α 複合物）提供足夠的物理和化學穩定性，以確保當將分子投與於患者時，劑量和產品安全性要求得到滿足。具體地，包含蛋白質或蛋白質複合物（例如IL-15/IL-15R α 複合物）的可接受的組成物必須增強穩定性並最小化蛋白質降解，尤其是蛋白質聚集，以避免嚴重的免疫性反應並保留生物活性分子。此外，該組成物還必須具有對於皮下應用而言可接受的滲透壓和pH值，並且具有低黏度作為製造（複配、過濾、填充）和可注射性的先決條件。然而，蛋白質療法的藥物配製物長期以來存在的一個問題係穩定性和聚集性，其中蛋白質分子會黏在一起，並會導致形成不透明的不溶物或沈澱，這可能會阻塞注射器或泵，或者在投與後顯示出不希望的反應，對患者來說係不安全的。

【發明內容】

【0011】 目前提供了包含異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物的藥物組成物，例如本文所揭露的，其在延長的時間段內係穩定的。這樣的藥物組成物可為固體組成物或液體組成物。

【0012】 一方面，本文揭露了液體藥物組成物，其包含例如如本文揭露的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物和約0.0001%至約1% (w/v) 的界面活性劑，視需要進一步包含約1 mM至約100 mM的緩衝劑（其提供範圍為約4.5至約8.5的pH），視需要進一步包含約1 mM至約500 mM的至少一種穩定劑，及其子組合。液體組成物不是由凍乾物重構的，而是即用型液體組成物。

【0013】 一方面，本文揭露了液體藥物組成物，其包含例如如本文揭露的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物，並且不包含界面活性劑，視需要進一步包含約1 mM至約100 mM的緩衝劑（其提供範圍為約4.5至約8.5的pH），視需要進一步包含約1 mM至約500 mM的至少一種穩定劑，及其子組合。液體組成物不是由凍乾物重構的，而是即用型液體組成物。

【0014】 本文還揭露了包含以下的藥物產品：容器和配置於所述容器內的液體藥物組成物，所述組成物包含約0.1 mg/mL至約50 mg/mL或約0.1 mg/mL至約10 mg/mL的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物，例如，如本文所揭露的，和視需要約0.0001%至約1% (w/v) 的界面活性劑，視需要進一步包含約1 mM至約100 mM的緩衝劑（其提供範圍為約4.5至約8.5的pH），視需要進一步包含約1 mM至約500 mM的至少一種穩定劑及其子組合，其中該液體藥物組成物不是由凍乾物重構的。

【0015】 在另一方面，本文揭露了如下固體藥物組成物，其包含異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物；和約1 mM至約100 mM的緩衝劑（其提供範圍為約6.5至約8.5的pH），以及約1 mM至約500 mM的至少一種穩定劑及其子組合。

【0016】 本文還揭露了包含以下的藥物固體產品：容器和配置於所述容器內的藥物組成物，所述組成物包含約0.1 mg/mL至約50 mg/mL或約0.1 mg/mL至約10 mg/mL的例如如本文所揭露的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物；包含約1 mM至100 mM的緩衝劑（其提供範圍為約6.5至約8.5的pH）和約1 mM至約500 mM的至少一種穩定劑及其子組合。

【0017】 本揭露還關於該等藥物組成物用於治療淋巴球減少症、癌症或感染性疾病之用途，並且關於含有該等藥物產品和組成物之套組（kit）。

【0018】 在以下說明書和所附申請專利範圍中提供了另外的組成物、產品、方法、方案、用途和套組。

【圖式簡單說明】

[圖1A至圖1C]：A) 在2°C-8°C儲存6個月（24週），B) 在25°C儲存3個月（12週）和C) 在40°C儲存1.5個月（6週）後，配製物F1至F3的總聚集體。

[圖2A至圖2C]：A) 在2°C-8°C儲存6個月（24週），B) 在25°C儲存3個月（12週）和C) 在40°C儲存1.5個月（6週）後，藉由SEC評估的配製物F1至F3的總降解產物。

[圖3A至圖3B]：A) 在2°C-8°C儲存6個月（24週）和B) 在25°C儲存3個月（12週）後，配製物F1至F3的總電荷變體。

[圖4A至圖4D]：在2°C-8°C儲存6個月（24週）後，藉由CE-SDS評估的配製物F1至F3中A) IL-15受體 α （IL-15Ra），B) IL-15主要種類，C) IL-15高分子量物質（HMW）和D) 非糖基化IL-15的純度。

[圖5A至圖5C]：A) 在2°C-8°C儲存6個月（24週），B) 在25°C儲存3個月（12週）和C) 在40°C儲存1.5個月（6週）後，藉由RP-HPLC評估的配製物F1至F3的純度。

[圖6A至圖6B]：在2°C-8°C儲存6個月（24週）後，藉由PAMAS評估的配製物F1至F3中A) 尺寸大於2 µm和B) 尺寸大於10 µm的亞可見顆粒（SVP）的數量。

[圖7]：在2°C-8°C儲存6個月（24週）後，配製物F1至F3的濁度（NTU = 比濁法濁度單位）。

[圖8A至圖8B]：F2和F3經受五個冷凍/解凍循環或搖動過夜的機械應力結果。顯示的是藉由SEC評估的A) 總聚集體和B) 總片段。

[圖9A至圖9E]：在2°C-8°C分別儲存5個月（SVP > 2 µm）和4個月（SVP > 10 µm）後，藉由PAMAS評估的在聚山梨酯20或泊洛沙姆188存在下包含乙酸鹽的配製物中（pH 4.7至5.5）中A) 尺寸大於2 µm和B) 尺寸大於10 µm的亞可見顆粒（SVP）的數量。在2°C-8°C儲存長達12個月後，藉由PAMAS評估的所有配製物中C) 尺寸大於2 µm，D) 尺寸大於5 µm，和E) 尺寸大於10 µm的亞可見顆粒（SVP）的數量。

[圖10]：在40°C儲存長達3個月後，藉由RP-HPLC評估的所有配製物的純度。

【實施方式】

【0019】 本發明關於包含例如如本文揭露的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物之藥物配製物。藥物配製物可以呈固體（例如凍乾）或液體形式。

【0020】 為了可以更容易地理解本揭露，在下文及整個具體實施方式中定義了某些術語。除非本文另外定義，否則本揭露使用的所有科學和技術術語具有與熟悉該項技術者通常所理解相同的含義。本文所提到的所有出版物、專利申

請、專利、科學出版物和其他參考文獻均藉由援引以其全文併入。在所引用的參考文獻與本文所揭露內容相抵觸之範圍內，以本說明書為準。在本申請的全文中，如果說明書文本（例如，表1）與序列表之間存在差異，則以說明書文本為準。此外，材料、方法和實例僅是說明性的而不旨在限制。在本文描述的所有方法能夠以任何合適順序進行，除非本文另外指明或另外與上下文明顯相矛盾。本文提供的任何和所有實例或示例性語言（例如「如」）的使用僅旨在更好地說明本發明，而不對另外要求保護的本發明範圍做出限制。

【0021】 本發明之一或多個方面和實施方式的細節陳述於附圖和下文的描述中。根據說明書和附圖並且如申請專利範圍，本發明之其他特徵、目標和優點將是清楚的。

定義

【0022】 如說明書和申請專利範圍中所使用的，單數形式「一個/種 (a/an)」和「該 (the)」係指一個/種或多於一個/種（例如，至少一個/種）該冠詞的語法賓語，除非上下文另有明確地說明。例如，術語「細胞」包括多個細胞，包括其混合物。

【0023】 在整個說明書和隨後的請求項中，除非上下文另有要求，除非另有說明，否則單詞「包含 (comprise)」和變體例如「包含 (comprises)」和「包含 (comprising)」在本文中以其開放式和非限制性的意義使用。如本文所用，術語「包含」涵蓋「包括」以及「由.....組成 (consisting of)」，例如，「包含」X的組成物可以僅由X組成，或者可以包括另外的一些，例如X + Y。

【0024】 當在本文中使用時，「由.....組成」不包括在方面、實施方式和/或請求項部分中未指定的任何元素、步驟或成分。當在本文中使用時，「基本

上由.....組成」不排除不會實質上影響該方面、實施方式和/或請求項的基本和新穎特徵的材料或步驟。

【0025】 在本文的每個例子中，術語「包含」、「基本上由.....組成」和「由.....組成」中的任何一個可以用其他兩個術語中的任一個替換。

【0026】 除非上下文另有明確說明，否則術語「或」在本文中用於表示術語「和/或」並且可與術語「和/或」互換使用。

【0027】 所有數位標記，例如pH、溫度、時間、濃度和分子量（包括範圍），均為近似值，其以0.1的增量變化（+）或（-）。應當理解，儘管並非總是明確說明，但是所有數字指定前面都有術語「約」。與本文所使用的參考數值及其語法等同形式相關的術語「約」和「大約」可以包括數值本身以及與該數值正負10%的一系列值。例如，量「約10」包括10和從9到11的任何量。例如，與參考數值相關的術語「約」還可以包括與該數值正負10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的一系列值。在某些情況下，即使沒有特別提及術語「約」或「大約」，通篇揭露的數值也可以為「約」該數值。還應理解，儘管並非總是明確說明，但本文描述的藥劑僅是實例，並且其等效物係本領域已知的。

【0028】 本文所述之組成物、方法和用途涵蓋具有指定序列，或與指定序列基本上相同或相似的序列（例如，與指定序列具有至少約85%、至少約90%、至少約95%同一性或更高同一性的序列）的多肽和核酸。在胺基酸序列的語境中，術語「基本上相同」在本文中用於指這樣的第一胺基酸：它含有i) 與第二胺基酸序列中的比對胺基酸殘基相同的，或ii) 為第二胺基酸序列中的比對胺基酸殘基的保守置換的足夠或最小數量的胺基酸殘基，以使得第一胺基酸序列和第二胺基酸序列可以具有共同結構域和/或共同功能活性。例如，含有共同結構域的胺基酸序列與參考序列例如本文提供的序列具有至少約85%、至少約90%、至少約

91%、至少約92%、至少約93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%的同一性。

【0029】在核苷酸序列的語境中，術語「基本上相同」在本文中用於指這樣的第一核酸序列：它含有與第二核酸序列中比對的核苷酸相同的足夠或最小數量的核苷酸，以使得第一核苷酸序列和第二核苷酸序列編碼具有共同功能活性的多肽，或編碼共同結構多肽域或具有共同功能多肽活性。例如，核苷酸序列與參考序列例如本文提供的序列具有至少約85%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%的同一性。

【0030】術語「功能性變體」係指與天然存在或野生型的序列具有基本上相同的胺基酸序列，或由基本上相同的核苷酸序列編碼，並且能夠具有天然存在或野生型的序列的一或多種活性的多肽。

【0031】為了確定兩個胺基酸序列或兩個核酸序列的百分比同一性，出於最佳比較目的對序列進行比對（例如，在第一胺基酸和第二胺基酸或第一核酸序列和第二核酸序列的一者或二者中引入空位以用於最佳比對，並且出於比較目的，非同源序列可以忽略）。合適地，出於比較目的而比對的參考序列的長度為參考序列的長度的至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、或至少100%。然後比較對應的胺基酸位置或核苷酸位置處的胺基酸殘基或核苷酸。當第一序列中的位置被與第二序列中的對應位置相同的胺基酸殘基或核苷酸佔據時，則該等分子在該位置係相同的（如本文所用，胺基酸或核酸「同一性」等同於胺基酸或核酸「同源性」）。

【0032】將空位的數量和每個空位的長度考慮在內，兩個序列之間的百分比同一性係該等序列共有的相同位置的數量的函數，需要引入該等空位以進行兩個序列的最佳比對。

【0033】兩個序列之間的序列比較和百分比同一性確定可以使用數學演算法來完成。例如，使用Needleman和Wunsch（(1970) J. Mol. Biol. [分子生物學雜誌] 48: 444-453）演算法（該演算法已併入GCG套裝軟體中的GAP程式中（可從NCBI獲取）），使用Blossum 62矩陣或PAM250矩陣以及16、14、12、10、8、6或4的空位權重和1、2、3、4、5或6的長度權重來確定兩個胺基酸序列之間的百分比同一性。合適地，使用GCG套裝軟體中的GAP程式，使用NWSgapdna. CMP矩陣以及40、50、60、70或80的空位權重和1、2、3、4、5或6的長度權重來確定兩個核苷酸序列之間的百分比同一性。一組特別較佳的參數（以及除非另外指定否則應所述使用的參數）係Blossum 62得分矩陣，其中空位罰分為12，空位延伸罰分為4，移碼空位罰分為5。

【0034】可以使用E. Meyers和W. Miller（(1989) CABIOS [生物科學中的電腦應用] 4: 11-17）的演算法（所述演算法已併入ALIGN程式（版本2.0）中），使用PAM120權重殘基表、12的空位長度罰分和4的空位罰分來確定兩個胺基酸序列或核苷酸序列之間的百分比同一性。

【0035】本文所述之蛋白序列可以用作「查詢序列」來對公共數據庫進行搜索，從而例如鑒定其他家族成員或相關序列。可以使用Altschul等人 (1990) J. Mol. Biol. [分子生物學雜誌] 215: 403-10的NBLAST和XBLAST程式（版本2.0）來進行該等搜索。可以用XBLAST程式（得分 = 50，字長 = 3）來進行BLAST蛋白質搜索，以獲得與本發明之蛋白質分子同源的胺基酸序列。為了獲得用於比較目的的空位比對，可以如Altschul等人, (1997) Nucleic Acids Res. [核酸研究] 25: 3389-3402中所述使用空位BLAST（Gapped BLAST）。當使用BLAST和空位BLAST程式時，可以使用相應程式（例如，XBLAST和NBLAST）（可從NCBI獲取）的默認參數。

【0036】 應當理解，本文所述之分子可以具有另外的保守或非必需胺基酸置換，該等置換對分子的功能沒有實質性影響。

【0037】 術語「胺基酸」旨在包括所有無論是天然的還是合成的分子，該等分子包括胺基官能基和酸官能基二者，並且能夠包括在天然存在的胺基酸的聚合物中。示例性胺基酸包括天然存在的胺基酸；它們的類似物、衍生物和同類物；具有變體側鏈的胺基酸類似物；以及任何前述中的任一者的所有立體異構物。如本文所用，術語「胺基酸」包括D-光學異構物或L-光學異構物和肽模擬物。

【0038】 「保守胺基酸取代」係其中胺基酸殘基被具有類似側鏈的胺基酸殘基替換的取代。具有相似側鏈的胺基酸殘基的家族已在本領域中進行了定義。該等家族包括具有以下側鏈的胺基酸：鹼性側鏈（例如，離胺酸、精胺酸、組胺酸）、酸性側鏈（例如，天冬胺酸、麩胺酸）、不帶電荷的極性側鏈（例如，甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸）、非極性側鏈（例如，丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸）、 β 分支側鏈（例如，蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸）以及芳香族側鏈（例如，酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸）。

【0039】 術語「多肽」、「肽」和「蛋白質」（如果是單鏈的）在本文中可互換使用，係指任何長度的胺基酸的聚合物。聚合物可為直鏈或支鏈的，它可以包含經修飾的胺基酸，並且它可以被非胺基酸中斷。該等術語還涵蓋已經修飾的胺基酸聚合物；例如，二硫鍵形成、糖基化、脂質化、乙醯化、磷酸化或任何其他操作，諸如與標記性組分軛合。多肽可以從天然來源分離，可以藉由重組技術從宿主真核或原核宿主產生，或者可為合成過程的產物。

【0040】 術語「核酸」、「核酸序列」、「核苷酸序列」、「多核苷酸序列」和「多核苷酸」可互換使用。它們係指任何長度的聚合形式的核苷酸，即去氧核糖核苷酸或核糖核苷酸，或它們的類似物。多核苷酸可為單鏈的或雙鏈的，

如果是單鏈的，多核苷酸可為編碼鏈或非編碼（反義）鏈。多核苷酸可以包括經修飾的核苷酸，諸如甲基化的核苷酸和核苷酸的類似物。核苷酸的序列可以被非核苷酸組分中斷。多核苷酸可以在聚合後進一步修飾，諸如藉由與標記性組分軛合來修飾。核酸可為重組多核苷酸，或基因組、cDNA、半合成或合成來源的多核苷酸，它們在自然界中不存在或以非天然排列連接至另一個多核苷酸。

【0041】術語「糖基化」係指多糖與多肽的附接。較佳的是，多糖由藉由糖苷鍵連接在一起的2-12個單糖組成。糖蛋白可以含有O連接的糖部分和/或N連接的糖部分。附接到特定糖基化位點的糖部分的結構和數目可為可變的。這樣的糖部分可為例如N-乙醯基葡萄糖胺糖、N-乙醯基半乳糖胺糖、甘露糖、半乳糖、葡萄糖、岩藻糖、木糖、葡萄糖醛酸、艾杜糖醛酸和/或唾液酸。

【0042】術語「N連接的糖基化」係指多糖與胺基酸鏈的天冬醯胺殘基的附接。

【0043】術語「O連接的糖基化」係指碳水化合物部分與胺基酸鏈的絲胺酸或蘇胺酸殘基的附接。

【0044】使用術語「糖譜」或「糖基化譜」並描述了糖基化多肽的聚糖性質。該等特性合適地是糖基化位點，或糖基化位點的佔有率，或多肽的聚糖和/或非糖部分的身份、結構、組成或數量，或特定糖型的身份和數量。

【0045】如本文所用，術語「聚糖」係糖，其可為糖殘基的單體或聚合物，例如至少三種糖，並且可為直鏈或支鏈的（例如，具有 α 1,3臂和 α 1,6臂）。「聚糖」可包括天然糖殘基（例如葡萄糖、N-乙醯胺基葡萄糖胺糖、N-乙醯神經胺酸、半乳糖、甘露糖、岩藻糖、己糖、阿拉伯糖、核糖、木糖等）和/或修飾的糖（例如2'-氟核糖、2'-去氧核糖、磷酸甘露糖、6'磺基N-乙醯胺基葡萄糖胺糖等）。術語「聚糖」包括糖殘基的均聚物和雜聚物。術語「聚糖」還涵蓋糖接合物（例如，

糖蛋白、糖脂、蛋白聚糖等的)的聚糖成分。該術語還涵蓋游離聚糖，包括已經從糖接合物切割或以其他方式釋放的聚糖。

【0046】如本文所用，術語「糖蛋白」係指含有與一或多個糖部分（即，聚糖）共價連接的肽主鏈的蛋白。一或多個糖部分可以呈單糖、二糖、寡糖和/或多糖的形式。一或多個糖部分可包含糖殘基的單個非支鏈或可包含一或多個支鏈。糖蛋白可以含有O連接的糖部分和/或N連接的糖部分。多糖經由絲胺酸或蘇胺酸的OH基團（O糖基化多肽）或經由天冬醯胺的醯胺基團（NH₂）（N糖基化的多肽）的任一附接。該糖蛋白可以與宿主細胞同源，或者較佳的是與表現它的宿主細胞異源，即外源的，例如由CHO細胞產生的人類蛋白。

【0047】如本文所用，術語「糖接合物」涵蓋其中至少一個糖部分與至少一個其他部分共價連接的所有分子。該術語特別涵蓋具有共價連接的糖部分的所有生物分子，包括例如N連接的糖蛋白、O連接的糖蛋白、糖脂、蛋白聚糖等。

【0048】如本文所用，術語「糖基化模式」係指存在於特定樣本上的一組聚糖結構。例如，特定的糖接合物（例如，糖蛋白）或糖接合物的組（例如，糖蛋白的組）將具有糖基化模式。在一些實施方式中，參考細胞表面聚糖的糖基化模式。糖基化模式可以表徵為，例如，聚糖的身份、單個聚糖或特定類型的聚糖的量（絕對或相對）、糖基化位點的佔據度等，或該等參數的組合。

【0049】如本文所用，術語「特異性結合」、「特異性識別」和類似的術語在受體（例如，天然IL-15R α 或IL-15受體 $\beta\gamma$ ）和配體（例如，天然IL-15）相互作用的語境中係指配體和受體之間的特異性結合或締合。較佳的是，配體對受體的親和力高於對其他分子的親和力。在具體實施方式中，配體係天然IL-15，天然受體係IL-15R α 。在另一個具體實施方式中，配體係天然IL-15/IL-15R α 複合物，天然受體係 $\beta\gamma$ 受體複合物。在另一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物結合至 $\beta\gamma$ 受體複合物並活化IL-15介導的訊息傳遞。可以例如藉由免疫測定法、表面電漿

共振（如BIAcore）或熟悉該項技術者已知的其他技術來鑒定特異性結合受體的配體。

【0050】 如本文所用，術語「純化的」和「分離的」當用於可從天然來源例如細胞獲得的化合物或藥劑（包括蛋白質因子如多肽）的上下文中時，係指這樣的化合物或藥劑：基本上不含天然來源的污染材料，例如土壤顆粒、礦物質、環境中的化學物質和/或天然來源的細胞材料，例如但不限於細胞碎片，細胞壁材料，膜，細胞器，細胞中存在的大部分核酸、碳水化合物、蛋白質和/或脂質。短語「基本上不含天然來源材料」係指已經從與之分離的材料（例如細胞的細胞成分）中分離出來的化合物或藥劑的製劑。因此，分離的化合物或藥劑包括具有少於約30%、20%、10%、5%、2%或1%（以乾重計）的細胞材料和/或污染材料的化合物或藥劑的製劑。

IL-15

【0051】 如本文所用，術語「IL-15」和「介白素-15」係指天然IL-15或IL-15衍生物。如本文所用，術語「天然IL-15」和「天然介白素-15」在蛋白質或多肽的上下文中係指任何天然存在或野生型哺乳動物介白素-15胺基酸序列，包括未成熟形式或前體形式和成熟形式。各種天然哺乳動物介白素-15的胺基酸序列的GeneBank登錄號之非限制性實例包括NP_000576（人，未成熟形式）、CAA62616（人，未成熟形式）、NP_001009207（家貓（*Felis catus*），未成熟形式）、AAB94536（褐家鼠（*Rattus norvegicus*），未成熟形式）、AAB41697（褐家鼠，未成熟形式）、NP_032383（小家鼠（*Mus musculus*），未成熟形式）、AAR19080（犬）、AAB60398（獼猴（*Macaca mulatta*），未成熟形式）、AAI00964（人，未成熟形式）、AAH23698（小家鼠，未成熟形式）和AAH18149（人）。天然人IL-15的未成熟/前體形式的胺基酸序列包含長訊息肽（下劃線）和成熟人

天然IL-15（斜體），如表1中的SEQ ID NO: 1所提供。在一些實施方式中，天然IL-15係天然存在或野生型哺乳動物IL-15的未成熟形式或前體形式。在其他實施方式中，天然IL-15係天然存在或野生型哺乳動物IL-15的成熟形式。在具體實施方式中，天然IL-15係天然存在或野生型人IL-15的前體形式。在另一個實施方式中，天然IL-15係天然存在或野生型人IL-15的成熟形式。在一個實施方式中，天然IL-15蛋白/多肽係分離的或純化的。

【0052】 在特定實施方式中，成熟人IL-15包含以下胺基酸序列：

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVISLES GDASIHDTVENLII
LANNLSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO:2)。

【0053】 如本文所用，術語「IL-15衍生物」和「介白素-15衍生物」在蛋白質或多肽的上下文中係指：(a) 與天然哺乳動物IL-15多肽具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的多肽；(b) 相對於天然哺乳動物IL-15多肽，含有1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個或更多個胺基酸突變（即，添加、缺失和/或取代）的多肽；和/或(c) 天然哺乳動物IL-15多肽的片段。IL-15衍生物還包括包含哺乳動物IL-15多肽的天然存在或野生型成熟形式的胺基酸序列和異源性訊息肽胺基酸序列的多肽。在一個實施方式中，IL-15衍生物係天然人IL-15多肽的衍生物。在另一個實施方式中，IL-15衍生物係天然存在或野生型人IL-15多肽的未成熟形式或前體形式的衍生物。在另一個實施方式中，IL-15衍生物係天然存在或野生型人IL-15多肽的成熟形式的衍生物。在另一個實施方式中，IL-15衍生物係例如Zhu等人, (2009), J. Immunol. [免疫學雜誌] 183: 3598或美國專利案號8,163,879中所述之IL-15N72D。在另一個實施方式中，IL-15衍生物係美國專利案號8,163,879中所述之IL-15變體中的一者。在一個實施方式中，IL-15衍生物係分離的或純化的。

【0054】合適地，IL-15衍生物保留了天然哺乳動物IL-15多肽結合IL-15R α 多肽的功能的至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%，如藉由本領域已知的測定法（例如，ELISA、SPR（如BIAcore™）、免疫共沈澱）所測量的。合適地，IL-15衍生物保留了天然哺乳動物IL-15多肽誘導IL-15介導的訊息傳遞的功能的至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%，如藉由本領域已知的測定法（例如電泳遷移率變動測定法、ELISA或其他免疫測定法）所測量的。合適地，IL-15衍生物結合至IL-15R α 和/或IL-15R $\beta\gamma$ ，如藉由例如本領域已知的配體/受體結合測定法所評估的。可以使用熟悉該項技術者已知的和上文所述之任何方法來確定同一性百分比。

IL-15R α

【0055】如本文所用，術語「IL-15R α 」和「介白素-15受體 α 」係指天然IL-15R α 、IL-15R α 衍生物、或天然IL-15R α 和IL-15R α 衍生物。如本文所用，術語「天然IL-15R α 」和「天然介白素-15受體 α 」在蛋白質或多肽的上下文中係指任何天然存在或野生型哺乳動物介白素-15受體 α （「IL-15R α 」）胺基酸序列，包括未成熟形式或前體形式和成熟形式以及天然存在同種型。各種天然哺乳動物IL-15R α 的胺基酸序列的GeneBank登錄號之非限制性實例包括NP_002180（人）、ABK41438（獼猴）、NP_032384（小家鼠）、Q60819（小家鼠）、CAI41082（人）。天然全長人IL-15R α 的未成熟形式的胺基酸序列，其包含訊息肽（下劃線）和成熟人天然IL-15R α （斜體），如表1中的SEQ ID NO: 3所提供。天然可溶性人IL-15R α 的未成熟形式的胺基酸序列，其包含訊息肽（下劃線）和成熟人天然可溶性IL-15R α （斜體），如表1中的SEQ ID NO: 4所提供。在一些實施方式中，天然IL-15R α 係天然存在或野生型哺乳動物IL-15R α 多肽的未成熟形式。在其他實施方式中，天然IL-15R α 係天然存在或野生型哺乳動物IL-15R α 多肽的成熟形式。在

某些實施方式中，天然 $\text{IL-15R}\alpha$ 係哺乳動物 $\text{IL-15R}\alpha$ 多肽的天然存在或野生型可溶性形式。在其他實施方式中，天然 $\text{IL-15R}\alpha$ 係天然存在或野生型哺乳動物 $\text{IL-15R}\alpha$ 多肽的全長形式。在具體實施方式中，天然 $\text{IL-15R}\alpha$ 係天然存在或野生型人 $\text{IL-15R}\alpha$ 多肽的未成熟形式。在另一個實施方式中，天然 $\text{IL-15R}\alpha$ 係天然存在或野生型人 $\text{IL-15R}\alpha$ 多肽的成熟形式。在某些實施方式中，天然 $\text{IL-15R}\alpha$ 係人 $\text{IL-15R}\alpha$ 多肽的天然存在或野生型可溶性形式。在其他實施方式中，天然 $\text{IL-15R}\alpha$ 係天然存在或野生型人 $\text{IL-15R}\alpha$ 多肽的全長形式。在一個實施方式中，天然 $\text{IL-15R}\alpha$ 蛋白質或多肽係分離的或純化的。

[(0056)] 在特定實施方式中，人 $\text{IL-15R}\alpha$ 的可溶性形式包含以下胺基酸序列：

ITTCIPPMNVKADWVKSYSIYSDQRYICNSGPKRKAGSSITKCVINKATNVAVWVTPSTKCTRDPA
IWDQDPAIPSTVVTAGVTPQPKSIPTSGKIPAAASSIPSSNNVAAITAAIVPGSQIMPSKSPSTGVTAKS
SDKSSSGITPSQITAKNWDITASASDQIPGVTPQG (SI Q ID NO: 5)。

[(0057)] 如本文所用，術語「 $\text{IL-15R}\alpha$ 衍生物」和「介白素-15受體 α 衍生物」在蛋白質或多肽的上下文中係指：(a) 與天然哺乳動物 IL-15 多肽具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的多肽；(b) 相對於天然哺乳動物 $\text{IL-15R}\alpha$ 多肽，含有1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個或更多個胺基酸突變（即，添加、缺失和/或取代）的多肽；(c) 天然哺乳動物 $\text{IL-15R}\alpha$ 多肽的片段；和/或(d) 本文所述之特定的 $\text{IL-15R}\alpha$ 衍生物。 $\text{IL-15R}\alpha$ 衍生物還包括包含哺乳動物 $\text{IL-15R}\alpha$ 多肽的天然存在或野生型成熟形式的胺基酸序列和異源性訊息肽胺基酸序列的多肽。在一個實施方式中， $\text{IL-15R}\alpha$ 衍生物係天然人 $\text{IL-15R}\alpha$ 多肽的衍生物。在一個實施方式中， $\text{IL-15R}\alpha$ 衍生物係天然存在或野生型人 IL-15 多肽的未成熟形式的衍生物。在一個實施方式中， $\text{IL-15R}\alpha$ 衍生物係天然存在或野生型人 IL-15 多肽的成熟形式的衍生物。在一個實施方式中，

IL-15R α 衍生物係天然哺乳動物IL-15R α 多肽的可溶性形式。換句話說，在某些實施方式中，IL-15R α 衍生物包括天然哺乳動物IL-15R α 的可溶性形式，其中那些可溶性形式不是天然存在的。IL-15R α 衍生物的其他實例包括天然人IL-15R α 的截短的可溶性形式。在一個實施方式中，IL-15R α 衍生物係純化的或分離的。

【0058】 合適地，IL-15R α 衍生物保留了天然哺乳動物IL-15R α 多肽結合IL-15多肽的功能的至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%，如藉由本領域的測定法（例如，ELISA、SPR（BIAcore™）、共沈澱）所測量。在一個實施方式中，IL-15R α 衍生物保留了天然哺乳動物IL-15R α 多肽誘導IL-15介導的訊息傳遞的功能的至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%，如藉由本領域已知的測定法（例如電泳遷移率變動測定法、ELISA和其他免疫測定法）所測量的。在一個實施方式中，IL-15R α 衍生物結合至IL-15，如藉由本領域已知的方法（例如ELISA）所評估。

【0059】 本文提供的是人IL-15R α 的天然存在或野生型可溶性形式。本文還提供了作為人IL-15R α 的截短的可溶性形式的特定IL-15R α 衍生物。該等特定IL-15R α 衍生物和人IL-15R α 的天然存在或野生型可溶性形式部分基於人IL-15R α 的蛋白水解切割位點的鑒定。本文還提供了IL-15R α 的可溶性形式，該等可溶性形式基於IL-15R α 的糖基化來表徵。

【0060】 人IL-15R α 的蛋白水解切割發生在Gly170和His171之間，該等殘基以粗體顯示並在所提供的天然全長人IL-15R α 的未成熟形式的胺基酸序列中以下劃線表示：MAPRRARGCR TLGLPALLLL LLLRPPATRG ITCPPPMSEV
HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTPS LKCIRDPALV
HQRPAAPPSTV TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAAIVPGS QLMPSKSPST
GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS HQPPGVYPQG HSDTTVAIST STVLLCGLSA

VSLLACYLKS RQTPPLASVE MEAMEALPVT WGTSSRDEDL ENCSHHL (表1中的SEQ ID NO: 3) 。

【0061】 因此，本文提供了人IL-15R α 的可溶性形式（例如人IL-15R α 的純化的可溶性形式），其中人IL-15R α 的可溶性形式的胺基酸序列終止於天然膜結合的人IL-15R α 的蛋白水解切割位點。在一個實施方式中，本文提供了人IL-15R α 的可溶性形式（例如人IL-15R α 的純化的可溶性形式），其中人IL-15R α 的可溶性形式的胺基酸序列以PQG（表1中的SEQ ID NO: 11）終止，其中G為Gly170。在一個實施方式中，本文提供了人IL-15R α 的可溶性形式（例如人IL-15R α 的純化的可溶性形式），該可溶性形式具有表1中的SEQ ID NO: 4所示的胺基酸序列。在一個實施方式中，本文提供了IL-15R α 衍生物（例如，IL-15R α 衍生物的純化形式和/或可溶性形式），該IL-15R α 衍生物係一種多肽，該多肽：(i) 與表1中的SEQ ID NO: 4具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性；並且(ii) 以胺基酸序列PQG（表1中的SEQ ID NO: 11）終止。在一個實施方式中，本文提供了人IL-15R α 的可溶性形式（例如，人IL-15R α 的純化的可溶性形式），該可溶性形式具有表1中的SEQ ID NO: 5的胺基酸序列。在一些實施方式中，本文提供了IL-15R α 衍生物（例如，IL-15R α 衍生物的純化形式和/或可溶性形式），它是與表1中的SEQ ID NO: 5具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的多肽，並且視需要，其中IL-15R α 衍生物的可溶性形式的胺基酸序列以PQG（表1中的SEQ ID NO: 11）終止。

【0062】 在一個實施方式中，本文提供了天然存在或野生型人IL-15R α 的IL-15R α 衍生物，其中IL-15R α 衍生物係可溶性的，並且：(a) IL-15R α 衍生物的C末端的最後幾個胺基酸由胺基酸殘基PQGHSDTT（表1中的SEQ ID NO: 6）組成；(b) IL-15R α 衍生物的C末端的最後幾個胺基酸由胺基酸殘基PQGHSDT（表1中的

SEQ ID NO: 7) 組成；(c) IL-15R α 衍生物的C末端的最後幾個胺基酸由胺基酸殘基PQGHSD (表1中的SEQ ID NO: 8) 組成；(d) IL-15R α 衍生物的C末端的最後幾個胺基酸由胺基酸殘基PQGH (表1中的SEQ ID NO: 9) 組成；或(e) IL-15R α 衍生物的C末端的最後幾個胺基酸由胺基酸殘基PQGH (表1中的SEQ ID NO: 10) 組成。在一個實施方式中，該等IL-15R α 衍生物的胺基酸序列與表1中的SEQ ID NO: 12的胺基酸序列具有至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性。在一個實施方式中，該等IL-15R α 衍生物係純化的。

【0063】 本文還提供了IL-15R α 的糖基化形式 (例如，IL-15R α 的純化糖基化形式)，其中IL-15R α 的糖基化占IL-15R α 的品質 (分子量) 的至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、或20%至25%、20%至30%、25%至30%、25%至35%、30%至35%、30%至40%、35%至40%、35%至45%、40%至50%、45%至50%、20%至40%、或25%至50%，如藉由熟悉該項技術者已知的技術所評估的。IL-15R α 的糖基化所占的IL-15R α (例如，純化的IL-15R α) 的品質 (分子量) 的百分比可以使用例如但不限於以下步驟來確定：凝膠電泳和凝膠的定量光密度測定，並且比較IL-15R α 的糖基化形式 (例如，IL-15R α 的純化糖基化形式) 與IL-15R α 的非糖基化形式 (例如，IL-15R α 的純化非糖基化形式) 的平均品質 (分子量)。在一個實施方式中，IL-15R α (例如，純化的IL-15R α) 的平均品質 (分子量) 使用在配備有CovalX HM-1高品質檢測器的Voyager De-Pro上使用芥子酸作為基質進行的MALDI-TOF MS譜來確定，並且將IL-15R α 的糖基化形式的品質 (例如，IL-15R α 的純化糖基化形式) 與IL-15R α 的非糖基化形式的品質 (例如，IL-15R α 的純化非糖基化形式) 進行比較，以確定糖基化所占的品質的百分比。

【0064】 本文還提供了IL-15R α 的糖基化形式，其中IL-15R α 在某些胺基酸殘基處係糖基化（N-糖基化或O-糖基化）的。在一個實施方式中，本文提供了在以下糖基化位點中的一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或全部處糖基化的人IL-15R α ：(i) IL-15R α 中的胺基酸序列NWELTASASHQPPGVYPQG（表1中的SEQ ID NO: 13）的第5位蘇胺酸的O-糖基化；(ii) IL-15R α 中的胺基酸序列NWELTASASHQPPGVYPQG（表1中的SEQ ID NO: 13）的第7位絲胺酸的O-糖基化；(iii) IL-15R α 中的胺基酸序列ITCPPPMSVEHADIWVK（表1中的SEQ ID NO: 14）的第8位絲胺酸的N-糖基化，或IL-15R α 中的胺基酸序列ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS（表1中的SEQ ID NO: 15）的第8位絲胺酸的N-糖基化；(iv) IL-15R α 中的胺基酸序列ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS（表1中的SEQ ID NO: 15）的Ser 18的N-糖基化；(v) IL-15R α 中的胺基酸序列ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS（表1中的SEQ ID NO: 15）的第20位絲胺酸的N-糖基化；(vi) IL-15R α 中的胺基酸序列ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSSRERYICNS（表1中的SEQ ID NO: 15）的第23位絲胺酸的N-糖基化；和/或(vii) IL-15R α 中的胺基酸序列ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS（表1中的SEQ ID NO: 15）的第31位絲胺酸的N-糖基化。在一個實施方式中，糖基化的IL-15R α 係天然人IL-15R α 。在一個實施方式中，糖基化的IL-15R α 係天然存在或野生型人IL-15R α 的IL-15R α 衍生物。在一個實施方式中，糖基化的IL-15R α 係天然可溶性人IL-15R α ，諸如表1中的SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5。在一個實施方式中，糖基化的IL-15R α 係作為人IL-15R α 的可溶性形式的IL-15R α 衍生物。在一個實施方式中，糖基化的IL-15R α 係純化的或分離的。

IL-15/IL-15R α 複合物

【0065】如本文所用，術語「IL-15/IL-15R α 複合物」、「IL-15/IL-15R α 異複合物」或「hetIL-15」係指包含彼此共價或非共價結合的IL-15和IL-15R α 的複合物。在較佳的實施方式中，IL-15R α 對IL-15具有高的親和力，例如如藉由本領域已知的技術（例如，KinExA測定法、表面電漿共振法（例如，BIAcore™測定法））測量的KD為10至50 pM。在一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物誘導IL-15介導的訊息傳遞，如藉由本領域熟知的測定法（例如，電泳遷移率變動測定法、ELISA和其他免疫測定法）所測量的。在一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物保留了特異性結合 $\beta\gamma$ 鏈的能力。在一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物從細胞中分離。

【0066】本文提供了結合至IL-15受體的 $\beta\gamma$ 亞基、誘導IL-15訊息傳遞（例如，Jak/Stat訊息傳遞）和增強IL-15介導的免疫功能的複合物，其中該等複合物包含共價或非共價結合至介白素-15受體 α （「IL-15R α 」）的IL-15，也稱為「IL-15/IL-15R α 複合物」或「IL-15/IL-15R α 異複合物」。IL-15/IL-15R α 複合物能夠結合至 $\beta\gamma$ 受體複合物。

【0067】IL-15/IL-15R α 複合物可以由天然IL-15或IL-15衍生物和天然IL-15R α 或IL-15R α 衍生物組成。在一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物包含天然IL-15或IL-15衍生物和上文所述之IL-15R α 。

【0068】在一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物包含與人IL-15R α 的可溶性形式複合的人IL-15。該複合物可以包含共價或非共價結合至IL-15R α 的可溶性形式的IL-15。在較佳的實施方式中，人IL-15非共價地結合至IL-15R α 的可溶性形式。在特別較佳的實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物包含與含有SEQ ID NO: 5的人IL-15R α 的可溶性形式非共價結合的含有SEQ ID NO: 2的人IL-15。

【0069】 在一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物包含天然IL-15或IL-15R α 衍生物和天然可溶性IL-15R α （例如天然可溶性人IL-15R α ）。在一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物由IL-15衍生物和IL-15R α 衍生物組成。在一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物由天然IL-15和IL-15R α 衍生物組成。在一個實施方式中，IL-15R α 衍生物係IL-15R α 的可溶性形式。上文描述了IL-15R α 的可溶性形式的具體實例。在一個實施方式中，IL-15R α 的可溶性形式缺乏天然IL-15R α 的跨膜結構域，以及視需要天然IL-15R α 的胞內結構域。在一個實施方式中，IL-15R α 衍生物係天然IL-15R α 的胞外結構域或其片段。在一個實施方式中，IL-15R α 衍生物係天然IL-15R α 的胞外結構域（含有壽司結構域或外顯子2）的片段。在一個實施方式中，IL-15R α 衍生物包含天然IL-15R α 的胞外結構域（含有壽司結構域或外顯子2）的片段，以及由外顯子3編碼的至少一個胺基酸。在一個實施方式中，IL-15R α 衍生物包含天然IL-15R α 的胞外結構域（含有壽司結構域或外顯子2）的片段，以及IL-15R α 鉸鏈區或其片段。在一個實施方式中，IL-15R α 包含表1中的SEQ ID NO: 5的胺基酸序列。

【0070】 在一個實施方式中，IL-15R α 衍生物包含胞外結構域切割位點中的突變，該突變抑制切割天然IL-15R α 的內源性蛋白酶所進行的切割。在一個實施方式中，IL-15R α 的胞外結構域切割位點被異源性的已知蛋白酶識別和切割的切割位點替換。

【0071】 在一個實施方式中，IL-15由經優化以增強IL-15的表現的核酸序列編碼，該優化例如使用WO 2007/084342和WO 2010/020047；和美國專利案號5,965,726；6,174,666；6,291,664；6,414,132；和6,794,498中描述的方法。

【0072】 在一個實施方式中，本文提供了包含人IL-15R α 的IL-15/IL-15R α 複合物，該人IL-15R α 在上文以及參考表1中的SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14和SEQ ID NO: 15所述之糖基化位點中的一個、兩個、三個、四個、五個、六個、

七個或全部處被糖基化。在一個實施方式中，糖基化的IL-15R α 係天然人IL-15R α 。在一個實施方式中，糖基化的IL-15R α 係天然存在或野生型人IL-15R α 的IL-15R α 衍生物。在一個實施方式中，糖基化的IL-15R α 係天然可溶性人IL-15R α ，諸如表1中的SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5。在一個實施方式中，糖基化的IL-15R α 係作為人IL-15R α 的可溶性形式的IL-15R α 衍生物。在一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物係純化的或分離的。

【0073】 除IL-15和IL-15R α 之外，IL-15/IL-15R α 複合物可以包含異源性分子。在一些實施方式中，異源性分子增加了蛋白質穩定性。此類分子之非限制性實例包括聚乙二醇（PEG）、IgG免疫球蛋白的Fc結構域或其片段、或增加IL-15或IL-15R α 的體內半衰期的白蛋白。在一些實施方式中，IL-15R α 軛合/融合至免疫球蛋白（例如，IgG1）的Fc結構域或其片段。在具體實施方式中，IL-15R α Fc融合蛋白包含表1中的SEQ ID NO: 16或SEQ ID NO: 17的胺基酸序列。在另一個實施方式中，IL-15R α Fc融合蛋白係Han等人, (2011), Cytokine [細胞介素] 56: 804-810，美國專利案號8,507,222或美國專利案號8,124,084中所述之IL-15R α /Fc融合蛋白。在包含異源性分子的那些IL-15/IL-15R α 複合物中，異源性分子可以軛合至IL-15和/或IL-15R α 。在一個實施方式中，異源性分子軛合至IL-15R α 。在另一個實施方式中，異源性分子軛合至IL-15。在另一個實施方式中，異源性分子軛合至IL-15R α 並軛合至IL-15。

[表1] 序列表

SEQ ID NO	描述	序列
1	人IL-15（訊息肽加下劃線）	MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCF SAGLPKTEANWVN VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCF LLELQVISLES GD ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTS
2	成熟人天然IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCF LLELQVISLES GD ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TS

3	人IL-15Rα（訊息肽加下劃線）	MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSR ERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPP TVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGT TEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLC GLSAVSLACYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDELENCSSHL
4	人可溶性IL-15Rα（訊息肽加下劃線）	MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSR ERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPP TVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGT TEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQG
5	成熟人可溶性IL-15Rα	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHW TTPSLKCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATT AIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQG
6	可溶性人IL-15Rα的C末端	PQGHSDTT
7	可溶性人IL-15Rα的C末端	PQGHSDT
8	可溶性人IL-15Rα的C末端	PQGHSD
9	可溶性人IL-15Rα的C末端	PQGHS
10	可溶性人IL-15Rα的C末端	PQGH
11	可溶性人IL-15Rα的C末端	PQG
12	人可溶性IL-15Rα	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSP SSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELT ASASHQPPGVYPQGHSDTT
13	IL-15Rα O-糖基化	NWELTASASHQPPGVYPQG
14	IL-15Rα N-糖基化	ITCPPPMSVEHADIWVK
15	IL-15Rα N-糖基化	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS
16	合成的sIL-15Rα-Fc融合蛋白 huIL15sRa205-Fc	MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYS RERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPA PSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPS TGTTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
17	合成的sIL-15Rα-Fc融合蛋白 huIL15sRa200-Fc	MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYS RERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPA PSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPS TGTTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGPCKCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

【0074】 IL-15/IL-15R α 複合物的組分可以使用非共價鍵或共價鍵來直接融合（例如，藉由肽鍵來組合胺基酸序列），和/或可以使用一或多個連接基來組合。適用於製備IL-15/IL-15R α 複合物的連接基包括肽、烷基基團、化學取代的烷基基團、聚合物、或能夠將兩種或更多種組分結合在一起的任何其他共價鍵合的或非共價鍵合的化學物質。聚合物連接基包括本領域已知的任何聚合物，包括聚乙二醇（PEG）。在一些實施方式中，連接基係長度為1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個或更多個胺基酸的肽。在一個實施方式中，連接基足夠長以保持IL-15結合IL-15R α 的能力。在其他實施方式中，連接基足夠長以保持IL-15/IL-15R α 複合物結合 $\beta\gamma$ 受體複合物以及充當介導IL-15訊息傳遞的促效劑的能力。

【0075】 在一些實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物在本文所述之方法中使用之前（例如，在使細胞接觸IL-15/IL-15R α 複合物之前或在將IL-15/IL-15R α 複合物投與於受試者之前）預先偶合。在其他實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物在用於本文所述之方法之前未預先偶合。

【0076】 在具體實施方式中，相對於未投與IL-15/IL-15R α 複合物的受試者中的免疫功能，IL-15/IL-15R α 複合物增強或誘導受試者中的免疫功能達至少99%、至少95%、至少90%、至少85%、至少80%、至少75%、至少70%、至少60%、至少50%、至少45%、至少40%、至少45%、至少35%、至少30%、至少25%、至少20%、或至少10%，使用本領域已知的測定法（例如，ELISPOT、ELISA和細胞增殖測定法）所測定的。在具體實施方式中，免疫功能係細胞介素釋放（例如，干擾素- γ 、IL-2、IL-5、IL-10、IL-12或轉化生長因子（TGF）- β ）。在一些實施方式中，IL-15介導的免疫功能係NK細胞增殖，它可以例如藉由流動式細胞分析術（檢測表現NK細胞的標記物（例如，CD56）的細胞數）來測定。在一些實施

方式中，IL-15介導的免疫功能係抗體產生，它可以例如藉由ELISA來測定。在一些實施方式中，IL-15介導的免疫功能係效應子功能，它可以例如藉由細胞毒性測定法或本領域已知的其他測定法來測定。

【0077】 在具體實施方式中，由IL-15/IL-15R α 複合物增強的免疫功能之實例包括淋巴細胞的增殖/擴增（例如，淋巴細胞數量的增加）、淋巴細胞凋亡的抑制、樹突狀細胞（或抗原呈現細胞）的活化和/或抗原呈遞。在特定實施方式中，由IL-15/IL-15R α 複合物增強的免疫功能係CD4+ T細胞（例如，Th1和Th2輔助T細胞）、CD8+ T細胞（例如，細胞毒性T淋巴細胞、 α/β T細胞和 γ/δ T細胞）、B細胞（例如，漿細胞）、記憶T細胞、記憶B細胞、樹突狀細胞（未成熟或成熟）、抗原呈現細胞、巨噬細胞、肥胖細胞、自然殺手T細胞（NKT細胞）、腫瘤駐留T細胞、CD122+ T細胞或自然殺手細胞（NK細胞）的數量的增殖/擴增或活化。在一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物增加淋巴細胞先驅細胞的增殖/擴增或數量。在一些實施方式中，相對於陰性對照（例如，未用本文所述之IL-15/IL-15R α 複合物處理、未與IL-15/IL-15R α 複合物一起培養或未與IL-15/IL-15R α 複合物接觸的相應細胞的數量），IL-15/IL-15R α 複合物使CD4+ T細胞（例如，Th1和Th2輔助T細胞）、CD8+ T細胞（例如，細胞毒性T淋巴細胞、 α/β T細胞和 γ/δ T細胞）、B細胞（例如，漿細胞）、記憶T細胞、記憶B細胞、樹突狀細胞（未成熟或成熟）、抗原呈現細胞、巨噬細胞、肥胖細胞、自然殺手T細胞（NKT細胞）、腫瘤駐留T細胞、CD122+ T細胞或自然殺手細胞（NK細胞）的數量增加大約1倍、大約2倍、大約3倍、大約4倍、大約5倍、大約6倍、大約7倍、大約8倍、大約9倍、大約10倍、大約20倍或更多倍。

【0078】 在具體實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物使葡萄球菌腸毒素B（SEB）活化的全血上的IL-2表現增加。例如，與單獨使用SEB時IL-2的表現相比，IL-15/IL-15R α 複合物使IL-2的表現增加至少約2倍、約3倍、約4倍或約5倍。

【0079】 如本文所用，術語「受試者」和「患者」包括任何人類或非人類動物。術語「非人類動物」包括所有脊椎動物，例如，哺乳動物和非哺乳動物，如非人類靈長類、綿羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲動物、爬行動物等。在較佳的實施方式中，受試者係人類患者。術語「受試者」和「患者」在本文中可互換使用。

【0080】 術語「藥物配製物」或「藥物組成物」係指含有例如如本文所述之異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物的製劑，該製劑的形式允許複合物的生物活性有效，並且不含對被投與該配製物的受試者而言不可接受地有毒的另外的組分。

【0081】 如本文所用，術語「藥學上可接受的」係指在合理醫學判斷之範圍內適合用於與受試者（例如，哺乳動物或人）的組織相接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應和其他問題或併發症，並且與合理的益處/風險比相稱且不干擾一或多種活性成分的生物活性的有效性的那些化合物、材料、組成物和/或劑型。

【0082】 關於化合物（例如，IL-15/IL-15R α 複合物或另一種藥劑）的術語「投與」用於指藉由任何途徑將該化合物遞送至患者。

【0083】 如本文所用，「治療有效量」係指例如如本文所揭露的IL-15/IL-15R α 複合物在以單劑量或多劑量向患者（例如人類）投與時有效地治療、預防障礙或復發性障礙，防止其發病，治癒、延遲障礙或復發性障礙，降低其嚴重程度，減輕障礙或復發性障礙的至少一種症狀、或延長患者的存活期超出無此治療存在時所預期存活期的量。當應用於單獨投與的單獨活性成分（例如，IL-15/IL-15R α 複合物，例如如本文揭露的）時，該術語僅指該成分。當應用於組合時，該術語係指產生治療作用的活性成分（無論連續還是同時組合投與）的組合量。

【0084】 所謂「組合」或「與.....組合」並不旨在暗示療法或治療劑必需同時投與和/或將該等療法或治療劑配製用於一起遞送，儘管該等遞送方法也在

本文所述之範圍內。組合中的治療劑可以與一或多種其他另外的療法或治療劑同時、在其之前或之後投與。該等治療劑或治療方案可以以任何順序投與。通常，每種藥劑將以針對該藥劑確定的劑量和/或日程表投與。還應理解，該組合中使用的另外的治療劑可以按單一組成物一起投與或按不同組成物單獨投與。通常，預期組合中使用的另外的治療劑以不超過它們單獨使用時的水平使用。在一些實施方式中，組合中使用的水平將低於單獨使用的水平。

【0085】 術語「治療 (treat、treatment和treating)」係指由於一或多種療法的投與而產生的障礙 (例如，增殖性障礙) 的進展、嚴重性和/或持續時間的減輕或改善，或者障礙的一或多種症狀 (較佳的是，一或多種可辨別的症狀) 的改善。例如，術語「治療 (treat、treatment和treating)」係指增殖性障礙的至少一種可測量的物理參數 (如腫瘤的生長) 的改善，但該物理參數不一定是患者可辨別的。合適地，術語「治療 (treat、treatment和treating)」係指藉由例如穩定可辨別的症狀來物理地，或藉由例如穩定物理參數來生理地，或藉由兩者，抑制增生性障礙的進展。合適地，術語「治療 (treat、treatment和treating)」係指減少或穩定腫瘤大小或癌細胞計數。

【0086】 術語「疾病」和「障礙」可互換使用，係指病症，特別是病理性病症。在某些實施方式中，術語「疾病」和「障礙」可互換使用，係指IL-15訊息傳遞所影響的疾病和/或免疫效應子響應的促進所影響的疾病。

【0087】 如本文所用，術語「療法」可以指可以用於預防、治療、控制或改善疾病 (例如，癌症、感染性疾病、淋巴細胞減少和免疫缺乏，或與它們相關的症狀) 的任何一或多種方案、一或多種方法、一或多種組成物、一或多種製劑和/或一或多種藥劑。在某些實施方式中，術語「療法」係指生物療法、支持療法和/或其他可用於治療、控制、預防或改善與熟悉該項技術者已知的疾病或症狀相關的疾病或症狀的療法。

【0088】術語「抗癌作用」或「抗腫瘤作用」係指可以藉由各種手段顯現的生物學作用，包括但不限於例如腫瘤體積減少、癌細胞或腫瘤細胞數量減少、轉移數量減少、預期壽命延長、癌細胞或腫瘤細胞增殖減少、癌細胞或腫瘤細胞存活率降低、或改善與癌症相關的各種生理症狀。

【0089】術語「癌症」係指以異常細胞的快速和不受控制的生長為特徵的疾病。癌細胞可以局部或通過血流和淋巴系統擴散到身體的其他部位。本文描述了各種癌症的實例，並且包括但不限於乳癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、皮膚癌、胰臟癌、結腸直腸癌、腎癌、肝癌、腦癌、淋巴瘤、白血病、肺癌等。術語「腫瘤」和「癌症」在本文中可互換使用，例如，這兩個術語包括實體和液體，例如彌散或循環腫瘤。如本文所用，該術語「癌症」或「腫瘤」包括惡化前以及惡性癌症和腫瘤。

【0090】如本文所用的術語「免疫效應子」或「效應子」「功能」或「響應」係指增強或促進靶細胞的免疫攻擊的功能或響應，例如免疫效應細胞的功能或響應。例如，免疫效應子功能或響應係指促進靶細胞的殺傷或抑制生長或增殖的T細胞或NK細胞的特性。在T細胞的情況下，初級刺激和共刺激係免疫效應子功能或響應的實例。例如，T細胞的其他效應子功能係細胞溶解活性或輔助活性（包括分泌細胞介素）。

【0091】短語「用於投與的工具」用於指示用於向患者系統地投與藥物的任何可用的工具，包括但不限於預填充注射器、小瓶和注射器、注射筆、自動注射器、靜脈內（i.v.）注射槽和注射袋、泵、貼片泵等。使用此類物品，患者可以自我投與藥物（即自行投與藥物）或醫生可以投與藥物。在所揭露的方法、套組和用途指一些實施方式中，經由靜脈內途徑將例如如本文所揭露的IL-15/IL-15R α 複合物遞送至患者。在所揭露的方法、套組和用途指一些實施方式中，經由皮下（s.c.）途徑將例如本文所揭露的IL-15/IL-15R α 複合物遞送至患者。

【0092】 當本文提及IL-15/IL-15R α 複合物的劑量時，該劑量根據單鏈IL-15的品質。從以下方面計算單鏈IL-15等效物：(i) 藉由胺基酸分析得出的IL-15/IL-15R α 複合物的品質，和 (ii) 藉由RP-HPLC或胺基酸分析評估的特定製劑中的IL-15與IL-15R α （例如可溶性IL-15R α ）指比率。

【0093】 術語「藥物產品」意指具有配置於所述容器內的藥物組成物的容器（例如筆、注射器、袋、泵等）。「容器」係指用於保持液體或固體藥物組成物的任何方式，例如筆、注射器、小瓶、自動注射器、貼片等，以存儲、運輸和維持所揭露的組成物。用作所揭露的藥物產品的一部分的藥學上可接受的容器包括注射器（例如，可從Beckton Dickinson，Nuova Ompi等人獲得）、帶塞子的小瓶、藥筒、自動注射器、貼片泵和注射筆。

【0094】 「穩定」組成物係其中例如如本文所揭露的蛋白質或蛋白質複合物在儲存時基本上保留其穩定性（例如物理穩定性和/或化學穩定性和/或生物活性）的組成物。用於測量蛋白質穩定性的各種分析技術可在本領域中獲得並且在以下的文獻中做了綜述：Peptide and Protein Drug Delivery [肽和蛋白質藥物遞送], 247-301, Vincent Lee編輯, Marcel Dekker, Inc. [馬塞爾·德克爾公司], 紐約州紐約市 出版於 (1991) 和Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. [先進藥物遞送綜述] 10: 29-90 (1993)。可以在選定的時間段內在選定的溫度下測量穩定性。「穩定的液體藥物組成物」或「穩定的固體藥物組成物」係當在冷藏溫度下（約2°C至約8°C）儲存至少約6個月、至少約12個月、至少約2年或至少約3年；或在室溫（約20°C至約25°C）下儲存至少約3個月、至少約6個月和至少約1年；或在應力條件（約40°C）下儲存至少約1個月、至少約3個月和至少約6個月時未觀察到蛋白質例如如本文揭露的IL-15/IL-15R α 複合物的顯著物理、化學和/或生物學變化的藥物組成物。可以使用各種穩定性標準，例如不超過10%，不超過5%的蛋白質降解（例如，如藉由SEC純度、RP-HPLC純度、藉由AEX測量的電荷異質性、CE-SDS純度（非

還原性)等測量的)。可替代地,如果溶液藉由視覺分析或藉由濁度法保持澄清至略微乳白色,則可以顯示穩定性。可替代地,如果組成物的濃度、pH和滲透壓在給定時間段內,例如至少約3個月、至少約6個月和至少約1年內變化不超過 $\pm 10\%$,則可以顯示穩定性。可替代地,可以使用如本文所述之生物學測定法來顯示穩定性。可替代地,如果在給定的時間段內,例如至少1個月、至少3個月、至少6個月、至少12個月形成小於1%,較佳的是小於0.5%的聚集體(例如,如藉由AP-SEC、DP-SEC等測量的),則可以顯示穩定性。可替代地,如果在 2°C - 8°C 儲存6個月後,降解產物的形成(如藉由RP-HPLC測量的(總雜質)) $< \text{約}10\%$ 、 $< \text{約}15\%$ 、 $< \text{約}10\%$ 、或 $< \text{約}5\%$,則可以顯示穩定性。

【0095】 如果藉由例如目視檢查顏色和/或透明度(濁度),或藉由紫外光散射、粒徑排阻層析法(SEC)、SDS-PAGE、動態光散射(DLS)和/或本領域已知的其他方法測量蛋白質(例如如本文揭露的IL-15和/或IL-15R α)或蛋白質複合物(例如如本文揭露的IL-15/IL-15R α 複合物)未顯示聚集、沈澱和/或變性的顯著增加,則該蛋白質或蛋白質複合物在藥物組成物中保留其物理穩定性。另外,蛋白質構象不應顯著改變,例如藉由螢光光譜法(確定三級結構)、圓二色性光譜法(確定二級和三級結構)和/或藉由FTIR光譜法(確定二級結構)進行評估。

【0096】 如果蛋白質(例如如本文揭露的IL-15和/或IL-15R α)或蛋白質複合物(例如如本文揭露的IL-15/IL-15R α 複合物)未顯示顯著化學改變,則該蛋白質或蛋白質複合物在藥物組成物中保留其化學穩定性。可以藉由檢測和/或定量蛋白質(例如如本文揭露的IL-15和/或IL-15R α)或蛋白質複合物(例如如本文揭露的IL-15/IL-15R α 複合物)的化學改變形式來評估化學穩定性。通常會改變蛋白質化學結構的降解過程包括水解或截短(例如藉由粒徑排阻層析[SEC]、SDS-PAGE和/或MALDI-TOF MS等方法評估)、氧化(例如藉由例如肽圖分析與質譜

或MALDI-TOF MS結合等方法評估)、脫醯胺作用(例如藉由陽離子交換層析法(CEX)、毛細管等電聚焦、肽圖分析、異天冬胺酸測量和等方法評估)、異構化(例如藉由測量異天冬胺酸含量、肽圖分析等或本領域已知的其他方法評估)。

【0097】 如果蛋白質(例如如本文揭露的IL-15和/或IL-15R α)或蛋白質複合物(例如如本文揭露的IL-15/IL-15R α)的生物學活性在給定的時間在製備藥物組成物時表現出的生物活性的預定範圍內,則蛋白質(例如如本文揭露的IL-15和/或IL-15R α)或蛋白質複合物(例如如本文揭露的IL-15/IL-15R α 複合物)在藥物組成物中保留其生物學活性。可以藉由例如細胞介素釋放測定法(例如干擾素- γ 、IL-2、IL-5、IL-10、IL-12或轉化生長因子(TGF)- β)、NK細胞增殖測定(例如如藉由檢測表現NK細胞標記物(例如CD56)的細胞數確定的)、抗體產生測定(例如如可以藉由ELISA或效應子功能測定例如藉由細胞毒性測定來確定)確定蛋白質(例如如本文揭露的IL-15和/或IL-15R α)或蛋白質複合物(例如如本文揭露的IL-15/IL-15R α 複合物)的生物活性。蛋白質(例如如本文揭露的IL-15和/或IL-15R α)或蛋白質複合物(例如如本文揭露的IL-15/IL-15R α 複合物)的生物學活性可以例如藉由測定在U2OS IL2R β /IL2R γ 細胞上IL-15受體的活化來確定。藉由比較包含蛋白質(例如如本文揭露的IL-15和/或IL-15R α)或蛋白質複合物(例如如本文揭露的IL-15/IL-15R α 複合物)的樣本在儲存後的活性並將所述樣本與參考樣本進行比較,可以相對於「原始活性」表現活性。

【0098】 如本文所用,「藉由RP-HPLC評估的純度」係指RP-HPLC中IL-15相關峰和IL-15R α 相關峰的百分比,並且可以用於評估蛋白質,IL-15和IL-15R α (例如如本文所揭露的)的穩定性。根據其疏水性使用RP-HPLC分離蛋白質IL-15和IL-15R α (例如如本文所揭露的)及其變體。RP-HPLC的其他峰可以含有例

如如本文所揭露的IL-15、IL-15R α 和/或IL-15/IL-15R α 複合物的片段化、異構化和氧化的種類。

【0099】如本文所用，「藉由AEX測量的電荷異質性」係指AEX中鹼性或酸性變體的百分比，並且可以用於評估IL-15、IL-15R α 和/或IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的）的穩定性。AEX用於藉由測量酸性和鹼性變體的百分比來評估IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的）的電荷異質性。

【0100】如本文所用，「藉由SEC評估的純度」係指SEC中單體的百分比，並且可以用於評估IL-15、IL-15R α 和/或IL-15 /IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的）的穩定性。SEC用於在非變性條件下根據其大小從聚集體和片段中分離出如本文所揭露的單體。主峰之前洗脫的峰之總和以聚集產物的百分比（AP-SEC）報告，主峰之後洗脫的峰之總和以降解產物的百分比（DP-SEC）報告。

【0101】如本文所用，「藉由CE-SDS評估的純度」係指CE-SDS中完整的IL-15R α 、完整的IL-15、IL-15高分子量（HMW）物質和無糖基化的IL-15的百分比，並且可以用於評估IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的）的穩定性。CE-SDS用於根據IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的）在非還原條件下的分子大小從其中分離副產物和降解產物。從上述鑒定出的IL-15R α 和與IL-15相關的峰中分離出的峰的總和報告為雜質的百分比。

【0102】如本文所用，短語「液體藥物組成物」係指不由凍乾物重構並含有至少如本文所揭露的IL-15/IL-15R α 複合物和至少一種另外的賦形劑（例如界面活性劑或緩衝劑）的水性組成物。液體藥物組成物可以包含另外的賦形劑（例如一或多種穩定劑）和另外的一或多種活性成分。這種類型的配製物也稱為「即用型」配製物。

【0103】如本文所用，術語「凍乾物」係指乾燥的（例如冷凍乾燥的）藥物組成物，其基本上不含水。蛋白質的凍乾技術係本領域已知的，例如參見Rey

& May (2004) Freeze-Drying/Lyophilization of Pharmaceutical & Biological Products [藥學和生物學產品的冷凍乾燥/凍乾] ISBN 0824748689。凍乾物被重構以給出水性組成物-通常為即用型(例如1-10天之內)，因為重構的凍乾物往往具有有限的保質期。

【0104】如本文所用，短語「固體藥物組成物」係指如下藥物組成物，其在投與前由凍乾物重構，並至少含有如本文所揭露的IL-15/IL-15R α 複合物，以及至少一種緩衝劑、至少一種穩定劑和至少一種張力調節劑。固體藥物組成物可以包含另外的一或多種賦形劑和另外的一或多種活性成分。

【0105】本文所用的術語「緩衝劑」係指使藥物組成物的pH穩定的藥學上可接受的賦形劑。緩衝劑可以存在於本發明之液體或固體(例如凍乾)配製物中。與揭露的藥物組成物一起使用的合適的緩衝劑包括但不限於葡萄糖酸鹽緩衝劑、組胺酸緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽[例如鈉和/或鉀]緩衝劑、琥珀酸鹽[例如鈉]緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑[例如鈉或鉀]、Tris緩衝劑、甘胺酸、精胺酸及其組合。緩衝劑通常以約1 mM至約100 mM、約10 mM至約50 mM、約15 mM至約30 mM、約20 mM至約30 mM的濃度使用。不管使用何種緩衝劑，都可用本領域已知的酸或鹼(例如鹽酸、乙酸、磷酸、硫酸、檸檬酸、氫氧化鈉和氫氧化鉀)將pH調節至所需值，例如在約4.5至約8.5之範圍內。

【0106】穩定劑有助於防止藥物組成物中蛋白質的氧化和聚集。各種分析方法可用於評估給定組成物的穩定性，例如RP-HPLC可用於測定本文所揭露的液體和/或固體藥物組成物中的氧化產物(主峰前)的水平，而SEC可用於測定本文揭露的液體和/或固體藥物組成物中的聚集水平。用於揭露的液體和/或固體藥物組成物中的合適的穩定劑包括離子和非離子穩定劑，並且穩定劑包括但不限於糖類(例如單糖、二糖、三糖和寡糖)、胺基酸(例如甘胺酸、精胺酸)、糖醇/多元醇(例如甘露醇、山梨糖醇、木糖醇、右旋糖酐、甘油、阿拉伯糖醇、丙

二醇、聚乙二醇）、環糊精（例如羥丙基- β -環糊精、磺丁基乙基- β -環糊精、 β -環糊精）、聚乙二醇（例如PEG 3000、PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000）、白蛋白（例如人血清白蛋白（HSA）、牛血清白蛋白（BSA））、鹽（例如氯化鈉、氯化鎂、氯化鈣）、螯合劑（例如EDTA）、抗氧化劑（例如抗壞血酸鈉、半胱胺酸、硫酸氫鈉、檸檬酸鈉、甲硫胺酸、苯甲醇）。在液體和/或固體藥物組成物中可以存在選自相同或不同組的多於一種穩定劑。

【0107】 術語「膨松劑」包括可以為冷凍乾燥的產品提供另外的結構的藥劑（例如，以提供藥學上可接受的塊狀物）。常用的膨松劑包括甘露醇、甘胺酸、乳糖、蔗糖等。除了提供藥學上可接受的塊狀物外，膨松劑通常還賦予固體組成物有用的品質，例如改變崩解溫度、提供凍融保護、進一步增強長期儲存後的蛋白質穩定性等。該等藥劑也可用作張力調節劑和/或穩定劑。

【0108】 術語「低溫保護劑」通常包括穩定蛋白質或蛋白質衍生物抵抗冷凍誘導的應力的藥劑。它們通常還在初級和次級乾燥以及長期產品儲存期間提供保護。這樣的冷凍保護劑的實例係聚合物，例如葡聚糖和聚乙二醇；糖類，如蔗糖、葡萄糖、海藻糖和乳糖；界面活性劑，例如聚山梨酯；和胺基酸，例如甘胺酸、精胺酸、絲胺酸等。

【0109】 術語「凍乾保護劑」包括在乾燥或「脫水」過程（初級和次級乾燥循環）期間為蛋白質提供穩定性的藥劑，大概是藉由提供無定形的玻璃狀基質並藉由與蛋白質或蛋白質複合物（例如如本文所揭露的）藉由氫鍵合（例如藉由替換在乾燥過程中被去除的水分子）的結合來實現的。這有助於維持蛋白質構象，在凍乾循環中最大程度地減少蛋白質降解，並改善蛋白質或蛋白質衍生物的長期穩定性。實例包括多元醇或糖，例如蔗糖和海藻糖。

【0110】 「重構時間」係使固體配製物與液體再水合例如提供無顆粒的澄清溶液所需的時間。

【0111】「等滲」係指目的配製物與人血液具有基本上相同的滲透壓。等滲配製物通常具有約270-328 mOsm的滲透壓。輕度低滲滲透壓約為250-269 mOsm，輕度高滲滲透壓約為328-350 mOsm。例如使用蒸氣壓或冰凍型滲透壓計來測量滲透壓。

【0112】可用於本發明配製物的張力調節劑包括例如鹽，例如NaCl、KCl、MgCl₂、CaCl₂等，並用於控制滲透壓。另外，冷凍保護劑/凍乾保護劑和/或膨松劑例如蔗糖、甘露醇、甘胺酸等可以用作張力調節劑。

藥物組成物

【0113】本揭露關於穩定的液體藥物組成物和固體藥物組成物，其包含至少一種例如如本文所揭露的IL-15/IL-15R α 複合物（上文所述）、以及至少一種另外的賦形劑（例如緩衝劑、界面活性劑和一或多種穩定劑等）。在一些實施方式中，藥物組成物包含至少兩種另外的賦形劑，例如緩衝劑和穩定劑。在一些實施方式中，藥物組成物包含緩衝劑、至少一種穩定劑、和界面活性劑。

【0114】本發明之一個目的係提供包含至少一種例如如本文所揭露的IL-15/IL-15R α 複合物的藥物組成物，其在儲存和遞送時係穩定的。穩定組成物係其中例如如本文所揭露的至少一種IL-15/IL-15R α 複合物在儲存時保持其物理和/或化學穩定性和/或保持生物活性的組成物。例如，藥物組成物在凍乾和儲存或在液體配製物儲存後表現出大於約6個月、大於約12個月、大於約18個月、大於約24個月、大於約36個月的保質期。藥物組成物的穩定性可以使用生物活性測定來測量。

【0115】通常，將藥物組成物和與其預期投與途徑（例如口服組成物總體上包括惰性稀釋劑或可食用載體）相容的賦形劑一起配製。投與途徑之實例包括胃腸外（例如，靜脈內）、皮內、皮下、口服（例如，經口或吸入）、經皮（局

部)、跨黏膜和直腸。本揭露之組成物適合於腸胃外投與,例如靜脈內、肌內、腹膜內或皮下注射;特別適合皮下注射。

【0116】可以控制例如如本文所揭露的包含至少一種IL-15/IL-15R α 複合物的藥物組成物的黏度,用於皮下或靜脈內投與。黏度會受到蛋白質濃度和pH的影響。例如,隨著蛋白質濃度的增加,黏度會增加。pH升高可降低IL-15/IL-15R α 複合物組成物的黏度。在某些組成物中,添加氯化鈉以降低配製物的黏度。可以影響IL-15/IL-15R α 複合物組成物黏度的另外的組分係胺基酸,例如組胺酸和精胺酸。

【0117】藥物組成物可為液體或固體。液體配製物係在合適的水性溶劑(例如水)或水性/有機混合物(例如水醇混合物)中製備的水溶液或懸浮液。液體配製物可以在室溫、冷藏(例如2°C-8°C)、或冷凍(例如-20°C或-70°C)下保存以儲存。

【0118】固體配製物可以以任何合適的方式製備,並且可以以塊狀物或粉末的形式,例如,在添加凍乾保護劑的情況下。一方面,藉由乾燥如本文所述之液體配製物來製備固體配製物,例如藉由凍乾或噴霧乾燥。當配製物係固體配製物時,配製物的水分含量不超過約5%、不超過約4.5%、不超過約4%、不超過約3.5%、不超過約3%、不超過約2.5%、不超過約2%、不超過約1.5%、不超過約1%、或基本上是無水的。可以將固體配製物溶解(即重構)在合適的培養基或溶劑中以變成適合於投與的液體。用於重構固體配製物的合適溶劑包括水、等滲鹽水、緩衝劑(例如磷酸鹽緩衝鹽水)、林格氏(乳酸或葡萄糖)溶液、最低基礎培養基、酒精/水溶液、葡萄糖溶液等。溶劑的量可導致治療蛋白質的濃度高於、等於或低於乾燥前的濃度。

【0119】在一些實施方式中,本文揭露的藥物組成物在約2°C至約8°C儲存至少約6個月、至少約12個月、或至少約24個月後維持至少約75%、約80%、約

85%、約90%或約95%的純度（藉由RP-HPLC評估的）；在約25°C儲存至少約6個月或至少約12個月後維持至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%的純度（藉由RP-HPLC評估的）；和/或在約40°C儲存至少約6個月後維持至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%的純度（藉由RP-HPLC評估的）。在一些實施方式中，本揭露之藥物組成物在約2°C至約8°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月、或至少約24個月後維持至少約85%的純度（藉由RP-HPLC評估的）。在一些實施方式中，本揭露之藥物組成物在約2°C至約8°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月或至少約24個月後維持至少約90%的純度（藉由RP-HPLC評估的）。在一些實施方式中，本揭露之藥物組成物在約2°C至約8°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月或至少約24個月後維持約95%的純度（藉由RP-HPLC評估的）。在一些實施方式中，本揭露之藥物組成物在約25°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月、或至少約24個月後維持約85%的純度（藉由RP-HPLC評估的）。在一些實施方式中，本揭露之藥物組成物在約25°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月、或至少約24個月後維持約90%的純度（藉由RP-HPLC評估的）。在一些實施方式中，本揭露之藥物組成物在約25°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月、或至少約24個月後維持約95%的純度（藉由RP-HPLC評估的）。在一些實施方式中，本揭露之藥物組成物在約40°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月、或至少約24個月後維持約85%的純度（藉由RP-HPLC評估的）。在一些實施方式中，本揭露之藥物組成物在約40°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月、或至少約24個月後維持約90%的純度（藉由RP-HPLC評估的）。

在一些實施方式中，本文揭露的藥物組成物在約40°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月、或至少約24個月後維持約95%的純度（藉由RP-HPLC評估的）。

【0120】 在一些實施方式中，本文揭露的藥物組成物在約2°C至約8°C儲存至少約6個月、至少約12個月、或至少約24個月後維持約25%的鹼性變體和約75%的酸性變體至約75%的鹼性變體和約25%的酸性變體（藉由AEX評估的）；在約20°C至約25°C儲存至少約6個月或至少約12個月後維持約25%的鹼性變體和約75%的酸性變體至約75%的鹼性變體和約25%的酸性變體（藉由AEX評估的）；和/或在約40°C下儲存至少約6個月後維持約25%的鹼性變體和約75%的酸性變體至約75%的鹼性變體和約25%的酸性變體（藉由AEX評估的）。

【0121】 在一些實施方式中，在約2°C至約8°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月或至少約24個月後，藉由PAMAS評估的本揭露之藥物組成物包含少於約200個 $> 2\ \mu\text{m}$ 的顆粒，和/或在2°C至約8°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月或至少約24個月後，藉由PAMAS評估的本揭露之藥物組成物包含少於約20個 $> 10\ \mu\text{m}$ 的顆粒。在一些實施方式中，在約25°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月或至少約24個月後，藉由PAMAS評估的本揭露之藥物組成物包含少於約200個 $> 2\ \mu\text{m}$ 的顆粒，和/或在約25°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月或至少約24個月後，藉由PAMAS評估的本揭露之藥物組成物包含少於約20個 $> 10\ \mu\text{m}$ 的顆粒。在一些實施方式中，在約40°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月或至少約24個月後，藉由PAMAS評估的本揭露之藥物組成物包含少於約200個 $> 2\ \mu\text{m}$ 的顆粒，和/或在約40°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約12個月或至少

約24個月後，藉由PAMAS評估的本揭露之藥物組成物包含少於約20個 $> 10 \mu\text{m}$ 的顆粒。

【0122】 藥物組成物的穩定性可以使用生物活性測定來測量。較佳的是，儲存後的生物活性為原始活性的約70%至約125%。可以藉由測定在U2OS IL2R β /IL2R γ 細胞上IL-15受體的活化來評估生物學活性。

【0123】 在一些實施方式中，本文揭露的液體藥物組成物維持在約2°C至約8°C儲存至少約6個月、至少約12個月或至少約24個月後，如藉由IL-15受體在U2OS IL2R β /IL2R γ 細胞上的活化評估的生物活性，其中活性為原始活性的約70%至約125%。在一些實施方式中，本文揭露的液體藥物組成物維持在約2°C至約8°C儲存至少約6個月、至少約12個月或至少約24個月後，如藉由IL-15受體在U2OS IL2R β /IL2R γ 細胞上的活化評估的穩定性，其中活性為原始活性的約80%至約125%。

【0124】 在一些實施方式中，本文揭露的液體藥物組成物維持在約25°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月或至少約12個月後，如藉由IL-15受體在U2OS IL2R β /IL2R γ 細胞上的活化評估的生物活性，其中活性為原始活性的約70%至約125%。在一些實施方式中，本文揭露的液體藥物組成物維持在約25°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月或至少約12個月後，如藉由IL-15受體在U2OS IL2R β /IL2R γ 細胞上的活化評估的穩定性，其中活性為原始活性的約80%至約125%。

【0125】 在一些實施方式中，本文揭露的液體藥物組成物維持在約40°C儲存至少約2週、至少約3週、至少約4週（約1個月）、至少約2個月、或至少約3個月後，如藉由IL-15受體在U2OS IL2R β /IL2R γ 細胞上的活化評估的生物活性，其中活性為原始活性的約70%至約125%。在一些實施方式中，本文揭露的液體藥

物組成物維持在約40°C儲存至少約2週、至少約3週、至少約4週（約1個月）、至少約2個月、或至少約3個月後，如藉由IL-15受體在U2OS IL2R β /IL2R γ 細胞上的活化評估的穩定性，其中活性為原始活性的約80%至約125%。

【0126】 在一些實施方式中，本文揭露的固體藥物組成物維持在約2°C至約8°C儲存至少約6個月、至少約12個月或至少約24個月後，如藉由IL-15受體在U2OS IL2R β /IL2R γ 細胞上的活化評估的生物活性，其中活性為原始活性的約70%至約125%。在一些實施方式中，本文揭露的固體藥物組成物維持在約2°C至約8°C儲存至少約6個月、至少約12個月或至少約24個月後，如藉由IL-15受體在U2OS IL2R β /IL2R γ 細胞上的活化評估的穩定性，其中活性為原始活性的約80%至約125%。

【0127】 在一些實施方式中，本文揭露的固體藥物組成物維持在約25°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月或至少約12個月後，如藉由IL-15受體在U2OS IL2R β /IL2R γ 細胞上的活化評估的生物活性，其中活性為原始活性的約70%至約125%。在一些實施方式中，本文揭露的固體藥物組成物維持在約25°C儲存至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月或至少約12個月後，如藉由IL-15受體在U2OS IL2R β /IL2R γ 細胞上的活化評估的穩定性，其中活性為原始活性的約80%至約125%。

【0128】 在一些實施方式中，本文揭露的固體藥物組成物維持在約40°C儲存至少約2週、至少約3週、至少約4週（約1個月）、至少約2個月、或至少約3個月後，如藉由IL-15受體在U2OS IL2R β /IL2R γ 細胞上的活化評估的生物活性，其中活性為原始活性的約70%至約125%。在一些實施方式中，本文揭露的固體藥物組成物維持在約40°C儲存至少約2週、至少約3週、至少約4週（約1個月）、至

少約2個月、或至少約3個月後，如藉由IL-15受體在U2OS IL2R β /IL2R γ 細胞上的活化評估的穩定性，其中活性為原始活性的約80%至約125%。

IL-15/IL-15R α 濃度

【0129】 本文描述了在所揭露的藥物組成物中使用的IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的）。在一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物包含含有SEQ ID NO: 2的IL-15和含有SEQ ID NO: 5的IL-15R α 。在另一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物包含由SEQ ID NO: 2組成的IL-15和由SEQ ID NO: 5組成的IL-15R α 。

【0130】 在一些實施方式中，藥物組成物中IL-15/IL-15R α 蛋白質複合物的濃度為約0.1 mg/mL至約50 mg/mL。在一個實施方式中，藥物組成物中IL-15/IL-15R α 蛋白質複合物的濃度為約0.1 mg/mL至約20 mg/mL。較佳的為約0.1 mg/mL至約20 mg/mL，最較佳的為約0.1 mg/mL至約10 mg/mL。非限制性實例包括約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 mg/mL、約2 mg/mL、約3 mg/mL、約4 mg/mL、約5 mg/mL、約6 mg/mL、約7 mg/mL、約8 mg/mL、約9 mg/mL、約10 mg/mL。

【0131】 本揭露之液體和/或固體藥物組成物可以包括一或多種穩定劑，其中非離子穩定劑係較佳的。合適的非離子穩定劑包括多元醇或糖，例如單糖、二糖或三糖，例如蔗糖、海藻糖、棉子糖、麥芽糖、山梨糖醇或甘露醇。糖可為糖醇或胺基糖。在較佳的實施方式中，非離子穩定劑係多元醇或糖。在較佳的實施方式中，非離子穩定劑係蔗糖、海藻糖、甘油、甘露醇或山梨糖醇。在另一個較佳的實施方式中，非離子穩定劑係蔗糖。非離子穩定劑的濃度可以為約50 mM至約500 mM，例如約120 mM至約350 mM、例如約175 mM至約350 mM、例如約

180 mM至約300 mM、例如約200 mM至約300 mM、例如約220 mM至約300 mM、例如約250 mM至約270 mM、約175 mM、約180 mM、約185 mM、約190 mM、約195 mM、約200 mM、約205 mM、約210 mM、約215 mM、約220 mM、約225 mM、約230 mM、約235 mM、約240 mM、約245 mM、約250 mM、約255 mM、約260 mM、約265 mM、約270 mM、約275 mM、約280 mM、約285 mM、約290 mM、約295 mM、約300 mM、約310 mM、約320 mM、約330 mM、約340 mM、約350 mM、約360 mM、約370 mM、約380 mM、約390 mM、約400 mM、約410 mM、約420 mM、約430 mM、約440 mM、約450 mM、約460 mM、約470 mM、約480 mM、約490 mM、約500 mM。在較佳的實施方式中，穩定液體藥物組成物中非離子穩定劑的濃度為約120 mM至約350 mM。在另一個較佳的實施方式中，穩定液體藥物組成物中非離子穩定劑的濃度為約180 mM至約300 mM。在又另一個較佳的實施方式中，非離子穩定劑係蔗糖、海藻糖、甘油、甘露醇或山梨糖醇，其中非離子穩定劑的濃度為約120 mM至約350 mM。在又另一個較佳的實施方式中，非離子穩定劑係蔗糖、海藻糖、甘油、甘露醇或山梨糖醇，其中非離子穩定劑的濃度為約180 mM至約300 mM。在另一個較佳的實施方式中，非離子穩定劑係甘露醇，其中甘露醇的濃度為約120 mM至約350 mM。在另一個較佳的實施方式中，非離子穩定劑係甘露醇，其中甘露醇的濃度為約180 mM至約300 mM。在又另一個實施方式中，非離子穩定劑係甘露醇，其中甘露醇的濃度為約260 mM。在另一個較佳的實施方式中，非離子穩定劑係蔗糖，其中蔗糖的濃度為約120 mM至約350 mM。在另一個較佳的實施方式中，非離子穩定劑係蔗糖，其中蔗糖的濃度為約180 mM至約300 mM。在又另一個實施方式中，非離子穩定劑係蔗糖，其中蔗糖的濃度為約260 mM。

其他賦形劑

【0132】 本文提供的液體和/或固體藥物組成物可以包含其他賦形劑，例如另外的緩衝劑、鹽（例如氯化鈉、琥珀酸鈉、硫酸鈉、氯化鉀、氯化鎂、硫酸鎂和氯化鈣）、另外的穩定劑、張力調節劑（例如鹽和胺基酸[例如脯胺酸、丙胺酸、L-精胺酸、天冬醯胺、L-天冬胺酸、甘胺酸、絲胺酸、離胺酸和組胺酸]）、甘油、白蛋白、醇、防腐劑、另外的界面活性劑、抗氧化劑等。液體和/或固體藥物組成物還可包含一或多種張力劑。術語「張力劑」表示用於調節液體和/或固體藥物組成物的張力的藥學上可接受的賦形劑。液體和/或固體藥物組成物可為低滲的、等滲的或高滲的。等滲性通常與溶液的滲透壓有關，通常相對於人血清的滲透壓（約250-350 mOsmol/kg）。本文所述之液體和/或固體藥物組成物可為低滲的、等滲的或高滲的，但較佳的是等滲的。等滲配製物係指與其他溶液相比與其具有相同張力的溶液，例如生理鹽溶液和血清。合適的張力劑包括但不限於氯化鈉、氯化鉀、甘油、和胺基酸或糖（特別是葡萄糖）組成之群組中的任何組分。張力劑通常以約0.1 mM至約500 mM的量使用。

【0133】 在穩定劑和張力劑中，存在一組可以以兩種方式起作用的化合物，即它們可以同時係穩定劑和張力劑。其實例可以在糖、胺基酸、多元醇、環糊精、聚乙二醇和鹽組成之群組中找到。可以同時係穩定劑和張力劑的糖的實例係蔗糖。此類另外的藥物成分的充分討論可見於Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy. [雷明頓：藥物科學與實踐] 第20版, ISBN: 0683306472。

液體藥物組成物

【0134】 本文揭露了穩定液體藥物組成物，其包含例如如本文所述之異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物和約0.0001%至約1%（w/v）的界面活性劑，視需要進一步包含約1 mM至約100 mM的緩衝劑，其提供在約4.5至約8.5之範圍內的

pH，視需要進一步包含約1 mM至約500 mM的至少一種上述穩定劑。本文詳細描述了可包含在穩定的液體藥物組成物中的較佳的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物。特別較佳的是包含如本文所揭露的含有SEQ ID NO: 2的IL-15和含有SEQ ID NO: 5的IL-15R α 的IL-15/IL-15R α 複合物。

【0135】適用於所揭露的穩定液體藥物組成物的界面活性劑包括但不限於非離子界面活性劑、離子界面活性劑、兩性離子界面活性劑及其組合。用於使用的典型界面活性劑包括但不限於，山梨糖醇脂肪酸酯（例如，山梨糖醇單辛酸酯、山梨糖醇單月桂酸酯、山梨糖醇單棕櫚酸酯）、山梨糖醇三油酸酯、甘油脂肪酸酯（例如，甘油單辛酸酯、甘油單肉豆蔻酸酯、甘油單硬脂酸酯）、聚甘油脂肪酸酯（例如，十甘油酯單硬脂酸酯、十甘油酯二硬脂酸酯、十甘油酯亞麻油酸酯）、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯（例如，聚氧乙烯山梨糖醇單月桂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇單硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇單棕櫚酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇三油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇三硬脂酸酯）、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯（例如，聚氧乙烯山梨糖醇四硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇四油酸酯）、聚氧乙烯甘油脂肪酸酯（例如，聚氧乙烯甘油單硬脂酸酯）、聚乙二醇脂肪酸酯（例如，聚乙二醇二硬脂酸酯）、聚氧乙烯烷基醚（例如，聚氧乙烯十二烷基醚）、聚氧乙烯聚氧丙烯烷基醚（例如，聚氧乙烯聚氧丙烯乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯丙醚、聚氧乙烯聚氧丙烯十六醚）、聚氧乙烯烷基苯基醚（例如，聚氧乙烯壬基醚）、聚氧乙烯氫化蓖麻油（例如，聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氫化蓖麻油）、聚氧乙烯蜂蠟衍生物（例如，聚氧乙烯山梨糖醇蜂蠟）、聚氧乙烯羊毛脂衍生物（例如，聚氧乙烯羊毛脂）、以及聚氧乙烯脂肪酸醯胺（例如，聚氧乙烯硬脂酸醯胺）；C10-C18烷基硫酸鹽（例如十六烷基硫酸鈉、十二烷基硫酸鈉、油烯基硫酸鈉）、平均添加2至4莫耳的環氧乙烷單元的聚氧乙烯C10-C18烷基硫酸醚（例如，聚氧乙烯十二烷基硫酸鈉）、以及C1-C18烷基磺基

琥珀酸酯鹽（例如，十二烷基磺基琥珀酸酯鈉）；以及天然界面活性劑，例如卵磷脂、甘油磷脂、磷酸鞘酯（例如鞘磷脂）和C12-C18脂肪酸的蔗糖酯。組成物可包含該等界面活性劑中的一或多種。較佳的界面活性劑係泊洛沙姆（例如泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆403、泊洛沙姆402、泊洛沙姆181、泊洛沙姆401、泊洛沙姆185、和泊洛沙姆338或聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯，例如聚山梨酯20、40、60或80。聚山梨酯20（吐溫20）（例如，以約0.01%至約0.1%（w/v），例如約0.01%至約0.04%（w/v），例如約0.01%、約0.02%、約0.04%、約0.06%、約0.08%、約0.1%的濃度）係有用的。聚山梨酯80（吐溫80）（例如，以約0.01%至約0.1%（w/v），例如約0.01%至約0.04%（w/v），例如約0.01%、約0.02%、約0.04%、約0.06%、約0.08%、約0.1%的濃度）係有用的。泊洛沙姆188（例如，以約0.01%至約1%（w/v），例如約0.1%至約0.5%（w/v），例如約0.1%、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%）係特別有用的。在一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約0.2%（w/v）泊洛沙姆188。在一個可替代的實施方式中，穩定液體藥物組成物中包含的界面活性劑係聚山梨酯，合適地是聚山梨酯20或聚山梨酯80，合適地是聚山梨酯20。合適地，聚山梨酯的濃度為約0.01%至約0.1%（w/v），合適地為約0.02%至約0.05%（w/v），合適地為約0.04%（w/v）。

【0136】 在一個實施方式中，穩定液體藥物組成物中包含的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物的濃度範圍為約0.1 mg/mL至約50 mg/mL，更較佳的是約0.1 mg/mL至約10 mg/mL，最較佳的是約1 mg/mL。

【0137】 在某些實施方式中，穩定液體藥物組成物中包含的緩衝劑係乙酸鹽緩衝劑、琥珀酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑或組胺酸緩衝劑。特別較佳的是L-組胺酸/HCl緩衝劑（即，L-組胺酸作為緩衝劑）。相對於藉由SEC、AEX獲得的降解產物和藉由RP-HPLC獲得的聚集產物，乙酸鹽緩衝劑，特別是乙酸鈉緩衝

劑被評價為在液體藥物組成物中係有益的。在一個實施方式中，穩定液體組成物包含約10 mM至約50 mM，例如約10 mM、例如約15 mM、例如約20 mM、例如約25 mM、例如約30 mM、例如約35 mM、例如約40 mM、例如約45 mM、例如約50 mM乙酸鈉緩衝劑。在另一個實施方式中，穩定液體組成物包含約15 mM至約30 mM乙酸鈉緩衝劑。在另一個實施方式中，穩定液體組成物包含約20 mM至約30 mM乙酸鈉緩衝劑。在另一個實施方式中，穩定液體組成物包含約10 mM至約30 mM乙酸鈉緩衝劑。在一個實施方式中，穩定液體組成物包含約10 mM至約50 mM，例如約10 mM、例如約15 mM、例如約20 mM、例如約25 mM、例如約30 mM、例如約35 mM、例如約40 mM、例如約45 mM、例如約50 mM組胺酸緩衝劑。在另一個實施方式中，穩定液體組成物包含約15 mM至約30 mM組胺酸緩衝劑。在另一個實施方式中，穩定液體組成物包含約20 mM至約30 mM組胺酸緩衝劑。在另一個實施方式中，穩定液體組成物包含約10 mM至約30 mM組胺酸緩衝劑。

【0138】 在一個實施方式中，穩定液體藥物組成物的pH在約4.5至約8.5、例如約4.5至約7.5、例如約4.5至約6.5、例如約4.5至約5.5、例如約4.7至約5.5之範圍內，例如約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、約6.2、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。在較佳的實施方式中，穩定液體組成物的pH在約4.5至約5.5之範圍內。總體測試表明，所揭露的液體藥物組成物的理想組成物pH為約5.0。因此，在一個實施方式中，穩定液體藥物組成物的pH為約5.0。在一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約10 mM至約50 mM乙酸鈉緩衝劑，pH為約4.5至約8.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約15 mM至約30 mM乙酸鈉緩衝劑，pH為約4.5至約8.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約20 mM至約30 mM乙酸鈉緩衝劑，pH

為約4.5至約8.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約10 mM至約30 mM乙酸鈉緩衝劑，pH為約4.5至約8.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約10 mM至約50 mM乙酸鈉緩衝劑，pH為約4.5至約5.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約15 mM至約30 mM乙酸鈉緩衝劑，pH為約4.5至約5.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約20 mM至約30 mM乙酸鈉緩衝劑，pH為約4.5至約5.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約10 mM至約30 mM乙酸鈉緩衝劑，pH為約4.5至約5.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約10 mM至約50 mM乙酸鈉緩衝劑，pH為約5.0。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約15 mM至約30 mM乙酸鈉緩衝劑，pH為約5.0。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約20 mM至約30 mM乙酸鈉緩衝劑，pH為約5.0。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約10 mM至約30 mM乙酸鈉緩衝劑，pH為約5.0。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約20 mM乙酸鈉緩衝劑，pH為約5.0。在一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約10 mM至約50 mM組胺酸緩衝劑，pH為約4.5至約8.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約15 mM至約30 mM組胺酸緩衝劑，pH為約4.5至約8.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約20 mM至約30 mM組胺酸緩衝劑，pH為約4.5至約8.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約10 mM至約30 mM組胺酸緩衝劑，pH為約4.5至約8.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約10 mM至約50 mM組胺酸緩衝劑，pH為約4.5至約5.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約15 mM至約30 mM組胺酸緩衝劑，pH為約4.5至約5.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約20 mM至約30 mM組胺酸緩衝劑，pH為約4.5至約5.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約10 mM至約30 mM組胺酸緩衝劑，pH為約4.5至約5.5。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含

約10 mM至約50 mM組胺酸緩衝劑，pH為約5.0。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約15 mM至約30 mM組胺酸緩衝劑，pH為約5.0。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約20 mM至約30 mM組胺酸緩衝劑，pH為約5.0。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約10 mM至約30 mM組胺酸緩衝劑，pH為約5.0。在另一個實施方式中，穩定液體藥物組成物包含約20 mM組胺酸緩衝劑，pH為約5.0。

【0139】 在特定實施方式中，穩定液體藥物組成物包含

- a. 如本文所述之約1 mg/mL的IL-15/IL-15Ra複合物、約20 mM的乙酸鈉、約260 mM的蔗糖、約0.2%的泊洛沙姆188，其中組成物的pH為約4.7。
- b. 如本文所述之約1 mg/mL的IL-15/IL-15Ra複合物、約20 mM的乙酸鈉、約260 mM的蔗糖、約0.04%的聚山梨酯20，其中組成物的pH為約4.7。
- c. 如本文所述之約1 mg/mL的IL-15/IL-15Ra複合物、約20 mM的乙酸鈉、約260 mM的蔗糖、約0.2%的泊洛沙姆188，其中組成物的pH為約5。
- d. 如本文所述之約1 mg/mL的IL-15/IL-15Ra複合物、約20 mM的乙酸鈉、約260 mM的蔗糖、約0.04%的聚山梨酯20，其中組成物的pH為約5。
- e. 如本文所述之約1 mg/mL的IL-15/IL-15Ra複合物、約20 mM的乙酸鈉、約260 mM的蔗糖、約0.2%的泊洛沙姆188，其中組成物的pH為約5.5。
- f. 如本文所述之約1 mg/mL的IL-15/IL-15Ra複合物、約20 mM的乙酸鈉、約260 mM的蔗糖、約0.04%的聚山梨酯20，其中組成物的pH為約5.5。
- g. 如本文所述之約1 mg/mL的IL-15/IL-15Ra複合物、約20 mM的乙酸鈉、約260 mM的蔗糖、約0.2%的泊洛沙姆188，其中組成物的pH為約4.7。
- h. 如本文所述之約1 mg/mL的IL-15/IL-15Ra複合物、約20 mM的組胺酸、約260 mM的蔗糖、約0.04%的聚山梨酯20，其中組成物的pH為約4.7。

- i. 如本文所述之約1 mg/mL的IL-15/IL-15Ra複合物、約20 mM的組胺酸、約260 mM的蔗糖、約0.2%的泊洛沙姆188，其中組成物的pH為約5。
- j. 如本文所述之約1 mg/mL的IL-15/IL-15Ra複合物、約20 mM的組胺酸、約260 mM的蔗糖、約0.04%的聚山梨酯20，其中組成物的pH為約5。
- k. 如本文所述之約1 mg/mL的IL-15/IL-15Ra複合物、約20 mM的組胺酸、約260 mM的蔗糖、約0.2%的泊洛沙姆188，其中組成物的pH為約5.5或
- l. 如本文所述之約1 mg/mL的IL-15/IL-15Ra複合物、約20 mM的組胺酸、約260 mM的蔗糖、約0.04%的聚山梨酯20，其中組成物的pH為約5.5。

固體藥物組成物

【0140】 本文還揭露了固體藥物組成物，其包含例如如本文所述之異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物；且包含約10 mM至約50 mM的緩衝劑（其提供範圍為約6.5至約8.5的pH）、約1 mM至約500 mM的至少一種上文所述之穩定劑、和約0.1 mM至約50 mM的至少一種上文所述之張力劑。

【0141】 本發明之固體配製物通常藉由乾燥液體配製物來製備。可以使用任何合適的乾燥方法，例如凍乾或噴霧乾燥。一方面，在凍乾之前將凍乾保護劑添加到配製物中。凍干涉及將液體配製物冷凍，通常是在用於儲存、運輸和分配配製物的容器（例如小瓶、注射器（例如單室或雙室注射器）或藥筒（例如單室或雙室藥筒）中冷凍（參見，例如，Gatlin和Nail，Protein Purification Process Engineering [蛋白質純化工藝工程] Roger G. Harrison編輯，Marcel Dekker Inc. [馬塞爾 德克爾公司], 317-367 (1994)。一旦配製物被冷凍，就降低大氣壓並調節溫度以允許例如通過昇華除去冷凍的溶劑。凍乾過程的這一步驟有時稱為初級乾燥。如果需要，可以然後升高溫度以藉由蒸發除去仍與乾燥配製物結合的任何溶劑。凍乾過程的這一步驟有時稱為次級乾燥。當配製物達到所需的乾燥度時，乾

燥過程結束並且密封容器。最終的固體配製物有時被稱為「凍乾配製物」或「塊狀物」。凍乾過程可以使用任何合適的設備進行。合適的凍乾設備可從許多商業來源獲得（例如，SP科學公司（SP science），斯通裡奇（Stone Ridge），紐約州）。

【0142】 可以使用多種合適的設備來乾燥液體配製物以產生固體（例如凍乾）配製物。通常，凍乾配製物係由熟悉該項技術者使用包含擱架的密封腔室製備的，將待乾燥的液體配製物的小瓶放置在擱架上。擱架的溫度以及冷卻和加熱速率可以控制，腔室內的壓力也可以控制。將理解的是，本文討論的各種工藝參數係指使用這種類型的設備執行的工藝。如果需要，普通技術者可以容易地使本文描述的參數適用於其他類型的乾燥設備。

【0143】 普通技術者可以容易地確定用於初級和次級乾燥的合適的溫度和真空量。通常，將配製物在約-30°C或更低，例如-40°C或-50°C的溫度下冷凍。冷卻速率會影響基質中晶體的數量和大小。初級乾燥通常在比冷凍溫度高約10°C、約20°C、約30°C、約40°C或約50°C的溫度下進行。

【0144】 凍乾後，可以在真空下將小瓶、注射器或藥筒密封，例如加塞。可替代地，在密封之前可以允許例如乾燥的空氣或氮氣等氣體進入容器。在需要考慮氧化的情況下，允許進入凍乾室的氣體可以包括阻止或防止凍乾產物氧化的氣體。氣體可為非氧化氣體（例如氮氣），或者可為惰性氣體（例如氮氣、氬氣、氫氣、氦氣或氖氣）。

【0145】 本文詳細描述了可包含在固體藥物組成物中的較佳的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物。特別較佳的是包含如本文所揭露的含有SEQ ID NO: 2的IL-15和含有SEQ ID NO: 5的IL-15R α 的IL-15/IL-15R α 複合物。特別較佳的是包含如本文所揭露的由SEQ ID NO: 2組成的IL-15和由SEQ ID NO: 5組成的IL-15R α 的IL-15/IL-15R α 複合物。

【0146】 在一個實施方式中，固體藥物組成物中包含的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物的濃度範圍為約0.1 mg/mL至約50 mg/mL，更較佳的是約0.1 mg/mL至約10 mg/mL，最較佳的是約0.1 mg/mL至約0.5 mg/mL。

【0147】 在某些實施方式中，固體藥物組成物中包含的緩衝劑係磷酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、琥珀酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑或組胺酸緩衝劑。特別較佳的是磷酸鈉/鉀緩衝劑。在一個實施方式中，固體組成物包含約10 mM至約50 mM，例如約10 mM、例如約15 mM、例如約20 mM、例如約25 mM、例如約30 mM、例如約35 mM、例如約40 mM、例如約45 mM、例如約50 mM磷酸鈉/鉀緩衝劑。在另一個實施方式中，固體組成物包含約15 mM至約30 mM磷酸鈉/鉀緩衝劑。在另一個實施方式中，固體組成物包含約20 mM至約30 mM磷酸鈉/鉀緩衝劑。在另一個實施方式中，固體組成物包含約10 mM至約30 mM磷酸鈉/鉀緩衝劑。

【0148】 在一個實施方式中，固體藥物組成物的pH範圍為約6.5至約8.5，例如約6.5至約8，例如約6.5至約7.5，例如約6.8至約7.5，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、約8.0、約8.1、約8.2、約8.3、約8.4、約8.5。在較佳的實施方式中，固體組成物的pH在約6.5至約7.5之範圍內。總體測試表明，所揭露的固體藥物組成物的理想組成物pH為約7.3。因此，在一個實施方式中，固體藥物組成物的pH為約7.3。在一個實施方式中，固體藥物組成物包含約1 mM至約50 mM磷酸鈉/鉀緩衝劑，pH為約6.5至約8.5。在另一個實施方式中，固體藥物組成物包含約1 mM至約30 mM磷酸鈉/鉀緩衝劑，pH為約6.5至約8.5。在另一個實施方式中，固體藥物組成物包含約1 mM至約10 mM磷酸鈉/鉀緩衝劑，pH為約6.5至約8.5。在另一個實施方式中，固體藥物組成物包含約1 mM至約50 mM磷酸鈉/鉀緩衝劑，pH為約6.5至約7.5。在另一個實施方式中，固體藥物組成物包含約1 mM至約30 mM磷酸鈉

/鉀緩衝劑，pH為約6.5至約7.5。在另一個實施方式中，固體藥物組成物包含約1 mM至約10 mM磷酸鈉/鉀緩衝劑，pH為約6.5至約7.5。在另一個實施方式中，固體藥物組成物包含約1 mM至約50 mM磷酸鈉/鉀緩衝劑，pH為約7.3。在另一個實施方式中，固體藥物組成物包含約1 mM至約30 mM磷酸鈉/鉀緩衝劑，pH為約7.3。在另一個實施方式中，固體藥物組成物包含約1 mM至約10 mM磷酸鈉/鉀緩衝劑，pH為約7.3。在另一個實施方式中，固體藥物組成物包含約1 mM至約5 mM磷酸鈉/鉀緩衝劑，pH為約7.3。在另一個實施方式中，固體藥物組成物包含約1.35 mM磷酸鈉/鉀緩衝劑，pH為約7.3。

【0149】 固體藥物組成物還包含約1 mM至約500 mM的至少一種穩定劑。在較佳的實施方式中，固體藥物組成物包含約1 mM至約500 mM的至少兩種穩定劑。合適的穩定劑例如在上文中描述。在一個實施方式中，固體藥物組成物包含約1 mM至約500 mM的蔗糖和約1 mM至約500 mM的甘露醇。在另一個實施方式中，固體藥物組成物包含約5 mM至約50 mM的蔗糖和約100 mM至約300 mM的甘露醇。在另一個實施方式中，固體藥物組成物包含約30 mM的蔗糖和約220 mM的甘露醇。

【0150】 固體藥物組成物還包含約0.1 mM至約50 mM的至少一種張力劑。在較佳的實施方式中，固體藥物組成物包含約0.1 mM至約50 mM的至少兩種張力劑。合適的張力劑例如在上文中描述。在一個實施方式中，固體藥物組成物包含約0.1 mM至約50 mM KCl和約0.1 mM至約50 mM NaCl。在另一個實施方式中，固體藥物組成物包含約0.1 mM至約1 mM KCl和約10 mM至約50 mM NaCl。在另一個實施方式中，固體藥物組成物包含約0.375 mM KCl和約20 mM NaCl。

【0151】 在一個實施方式中，固體藥物組成物包含約0.24 mg/mL的IL-15/IL-15R α 複合物、約30 mM的蔗糖、約220 mM的甘露醇、約0.375 mM的KCl、約20 mM NaCl、和約1.35 mM的磷酸鈉/鉀緩衝劑，pH為約7.3。

製品

【0152】 在另一方面，本文提供了一種製品，其包含目前揭露的藥物配製物並提供其使用說明。製品包含容器。合適的容器包括，例如，瓶、小瓶（例如雙室小瓶、帶有或不帶有針頭的液體配製物小瓶、帶有或不帶有的固體配製物小瓶帶有或不帶有針頭的重構液體的小瓶）、注射器（例如雙室注射器、預裝/預填充注射器（例如用於自動注射器設備（自動注射器））、藥筒、筆和試管。容器可由各種材料形成，包括玻璃、金屬或塑膠。容器容納配製物，並且在容器上的或與容器相關的標籤可指示使用說明。在另一個實施方式中，可以製備配製物用於自我投與和/或配製物含有用於自我投與的說明書。在一個實施方式中，容納配製物的容器可為一次性小瓶。在另一個實施方式中，容納配製物的容器可為多次使用的小瓶，其允許重複投與配製物，例如使用多於重構配製物的一部分。從商業和用戶的角度來看，該製品還可以包含其他所需材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭、注射器和包裝插頁，以及上一部分所述之使用說明。

【0153】 在一個方面，提供了一種製品，其包含：容器和配置於所述容器內的液體藥物組成物，所述組成物包含異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物（例如，約0.1 mg/mL至約50 mg/mL或約0.1至約10 mg/mL）；和約0.0001%至約1%（w/v）的界面活性劑，視需要進一步包含約1 mM至約100 mM的緩衝劑（其提供範圍為約4.5至約8.5的pH），視需要進一步包含約1 mM至約500 mM的至少一種穩定劑，其中該液體藥物組成物不是由凍乾物重構的。

【0154】 在另一方面，提供了一種製品，其包含：容器和配置於所述容器內的固體藥物組成物，所述組成物包含異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物（例如，約0.1 mg/mL至約50 mg/mL或約0.1 mg/mL至約10 mg/mL）；以及約10 mM至約50 mM的緩衝劑（其提供範圍為約6.5至約8.5的pH）、約1 mM至約500 mM的至

少一種穩定劑和約0.1 mM至約50 mM的至少一種張力劑。在一個實施方式中，將組成物凍乾並以單劑量儲存在一個容器中。容器可以存儲在約2°C-8°C或25°C下，直到將其投與於有需要的受試者。

【0155】 在一些實施方式中，液體或固體藥物組成物具有足夠量的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物，以允許每單位劑量遞送至少約0.1至約10 μ g/kg的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）。在一些實施方式中，液體或固體藥物產品具有足夠量的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）以允許每單位劑量遞送至少約0.1 μ g/kg、約0.25 μ g/kg、約0.5 μ g/kg、約1 μ g/kg、約2 μ g/kg或約5 μ g/kg。在一些實施方式中，以允許每單位劑量皮下遞送約0.1 μ g/kg至約10 μ g/kg的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）的劑量配製液體或固體藥物產品。在一些實施方式中，以允許每單位劑量靜脈內遞送約0.1 μ g/kg至約10 μ g/kg的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）的劑量配製液體或固體藥物組成物。

包含藥物產品和組成物的套組

【0156】 本揭露還涵蓋用於治療患者的套組。這樣的套組廣泛地包括所揭露的藥物產品或液體或固體組成物中的至少一種以及使用說明書。該說明書將揭露適當的技術，以作為給藥方案的一部分向患者提供藥物組成物。該等套組還可含有與封閉的藥物組成物組合（即，同時或順序[之前或之後]）進行遞送治療的另外的藥劑。

【0157】 本文揭露了用於治療有需要的患者的套組，該套組包含：a) 容器，b) 配置於所述容器的液體藥物組成物，所述組成物包含：i) 異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物（例如，約0.1 mg/mL至約50 mg/mL或約0.1 mg/mL至約10 mg/mL）；和約0.0001%至約1%（w/v）的界面活性劑，視需要進一步包含約1 mM至約100

mM的緩衝劑（其提供範圍為約4.5至約8.5的pH），視需要進一步包含約1 mM至約500 mM的至少一種穩定劑，其中液體藥物組成物不由凍乾物重構；以及c) 向患者投與液體藥物組成物的說明書。在一些實施方式中，容器係筆、預填充注射器、自動注射器或小瓶。在一個實施方式中，容器係注射器。注射器可包含在自動注射器中。在另一個實施方式中，容器係包含本文描述的液體配製物的自動注射器。

【0158】 本文揭露了用於治療有需要的患者的藥劑盒，其包含：a) 容器，b) 配置於所述容器內的固體藥物組成物，所述組成物包含：i) 異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物（例如，約0.1 mg/mL至約0.5 mg/mL）、約10 mM至約50 mM的緩衝劑（其提供範圍為約6.5至約8.5的pH）、約1 mM至約500 mM的至少一種穩定劑和約0.1 mM至約50 mM的至少一種張力劑；以及c) 向患者投與液體藥物組成物的說明書。在一些實施方式中，容器係筆、預填充注射器、自動注射器或小瓶。在一個實施方式中，容器係注射器。注射器可包含在自動注射器中。在另一個實施方式中，容器係包含本文所述固體配製物的自動注射器。

使用藥物產品及組成物指方法

【0159】 所揭露的藥物組成物用於治療受益於用例如如本文所述之IL-15/IL-15R α 複合物治療的患者。當然，適當的劑量將根據例如待採用的特定的IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）、宿主、投與方式和所治療病症的性質和嚴重性，以及患者所經歷的先前治療的性質而變化。最終，主治醫療保健提供者將決定用於治療每個單獨患者的IL-15/IL-15R α 複合物的量。

【0160】 本文提供了治療方法，該方法包括向有需要的患者（例如，如本文所述）投與治療有效劑量的IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的），例如藉由皮下注射，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一

部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。

【0161】 本文還提供了用於治療有需要的患者（例如，如本文所述）的藥物組成物（例如如本文所揭露的），該方法包括向患者投與治療有效劑量的IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的），例如藉由皮下注射，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。

【0162】 本文還提供了IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的）用於製造用於治療有需要的患者（例如，如本文所述）的藥物中之用途，該方法包括向患者投與治療有效劑量的IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的），例如藉由皮下注射，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。

【0163】 一方面，本文提供了增強IL-15介導的免疫功能之方法，該方法包括以特定的劑量方案向受試者投與IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的），其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。由於增強IL-15介導的免疫功能有益於某些障礙的預防、治療和/或控制，因此本文提供了預防、治療和/或控制此類障礙之方法，該方法包括向有需要的受試者投與IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的），其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。增強IL-15介導的免疫功能將帶來有益效果的障礙之非限制性實例包括癌症、淋巴球減少症、免疫缺乏、感染性疾病和傷口。

【0164】 在一個實施方式中，本文提供了用於預防、治療和/或控制受試者中的障礙之方法，其中IL-15介導的免疫功能的增強有益於預防、治療和/或控制此類障礙，該方法包括在治療週期的持續時間內將相同劑量的IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）投與於受試者，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在一個實施方式中，劑量在0.1 $\mu\text{g/kg}$ 和0.5 $\mu\text{g/kg}$ 之範圍內。在一個實施方式中，劑量在0.25 $\mu\text{g/kg}$ 和1 $\mu\text{g/kg}$ 之範圍內。在具體實施方式中，劑量在0.5 $\mu\text{g/kg}$ 和2 $\mu\text{g/kg}$ 之範圍內。在另一個實施方式中，劑量在1 $\mu\text{g/kg}$ 和4 $\mu\text{g/kg}$ 之間。在另一個實施方式中，劑量在2 $\mu\text{g/kg}$ 和8 $\mu\text{g/kg}$ 之間。在另一個實施方式中，劑量為0.1 $\mu\text{g/kg}$ 、0.25 $\mu\text{g/kg}$ 、0.5 $\mu\text{g/kg}$ 、1 $\mu\text{g/kg}$ 、2 $\mu\text{g/kg}$ 、4 $\mu\text{g/kg}$ 、5 $\mu\text{g/kg}$ 、6 $\mu\text{g/kg}$ 、8 $\mu\text{g/kg}$ 。在具體實施方式中，劑量為1 $\mu\text{g/kg}$ 。在某些實施方式中，將該劑量投與1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次、10次或更多次，或1次至3次、1次至4次、2次至4次、2次至5次、2次至6次、3次至6次、4次至6次、6次至8次、5次至8次、或5次至10次。在一些實施方式中，經5天至7天、5天至10天、7天至12天、7天至14天、7天至21天、或14天至21天的時間段，將該劑量投與1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次、10次或更多次，或1次至3次、1次至4次、2次至4次、2次至5次、1次至5次、2次至6次、3次至6次、4次至6次、或6次至8次。在具體實施方式中，經5天至7天、5天至10天、7天至12天、7天至14天、7天至21天、或14天至21天的時間段，將每個劑量投與至少1次、2次、3次、4次、5次、6次或更多次。在另一個具體實施方式中，將每個劑量投與至少一次，並且對受試者每週投與劑量一次並持續三週。

【0165】 在另一個實施方式中，本文提供了用於預防、治療和/或控制受試者中的障礙之方法，其中IL-15介導的免疫功能的增強有益於預防、治療和/或控制此類障礙，該方法包括在給藥週期中，將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文

所揭露的)以給藥方案投與於受試者至少一次、兩次、四次或六次，然後是非投與時間段，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在具體實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物(例如如本文所揭露的)每週投與一次，持續三週，而在第四週中不投與，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。然後重複給藥週期。

【0166】 在一個替代性實施方式中，本文提供了用於預防、治療和/或控制受試者中的障礙之方法，其中IL-15介導的免疫功能的增強有益於預防、治療和/或控制此類障礙，該方法包括 (a) 將至少一個初始低劑量的IL-15/IL-15R α 複合物(例如，如本文所揭露的)投與於受試者；以及 (b) 在治療週期的持續時間內向受試者連續投與更高劑量的IL-15/IL-15R α 複合物(例如如本文所揭露的)，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在具體實施方式中，本文提供了用於預防、治療和/或控制受試者的癌症之方法，該方法包括 (a) 在治療週期期間，將初始劑量的IL-15/IL-15R α 複合物(例如，如本文所揭露的)投與於受試者；以及 (b) 在治療週期的持續時間內向受試者連續投與更高劑量的IL-15/IL-15R α 複合物，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在具體實施方式中，初始劑量在0.1 $\mu\text{g/kg}$ 和0.5 $\mu\text{g/kg}$ 之範圍內。在具體實施方式中，初始劑量在0.25 $\mu\text{g/kg}$ 和1 $\mu\text{g/kg}$ 之範圍內。在另一個實施方式中，初始劑量在0.5 $\mu\text{g/kg}$ 和2 $\mu\text{g/kg}$ 之範圍內。在具體實施方式中，初始劑量在1 $\mu\text{g/kg}$ 和4 $\mu\text{g/kg}$ 之間。在另一個實施方式中，初始劑量在2 $\mu\text{g/kg}$ 和8 $\mu\text{g/kg}$ 之間。在另一個實施方式中，初始劑量為約0.25 $\mu\text{g/kg}$ 。在另一個實施方式中，初始劑量為

約0.5 µg/kg。在另一個實施方式中，初始劑量為約1 µg/kg。在另一個實施方式中，初始劑量為0.1 µg/kg、0.25 µg/kg、0.5 µg/kg、1 µg/kg、2 µg/kg、4 µg/kg、5 µg/kg、6 µg/kg、8 µg/kg。在某些實施方式中，初始劑量投與1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次、10次或更多次，或1次至3次、1次至4次、2次至4次、2次至5次、2次至6次、3次至6次、4次至6次、6次至8次、5次至8次、或5次至10次。在一些實施方式中，經5天至7天、5天至10天、7天至12天、7天至14天、7天至21天、或14天至21天的時間段，將初始劑量投與1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次、10次或更多次，或1次至3次、1次至4次、2次至4次、2次至5次、1次至5次、2次至6次、3次至6次、4次至6次、或6次至8次。在某些實施方式中，每個連續更高的劑量係前一劑量1.2倍、1.25倍、1.3倍、1.35倍、1.4倍、1.45倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍或6倍，或是前一劑量高1.2倍至2倍、2倍至3倍、2倍至4倍、1倍至5倍、2倍至6倍、3倍至4倍、3倍至6倍或4倍至6倍，或是前一劑量高2倍。在一些實施方式中，每個連續更高的劑量比前一劑量高25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、105%、110%、115%、120%、125%、130%、135%、140%、145%、150%、155%、160%、165%、170%、175%、180%、185%、190%、195%或200%。在具體實施方式中，經5天至7天、5天至10天、7天至12天、7天至14天、7天至21天、或14天至21天的時間段，將每個劑量投與至少1次、2次、3次、4次、5次、6次或更多次。在另一個具體實施方式中，將每個劑量投與至少一次，並且受試者每週7天投與劑量三次（例如，週一、週三和週五）持續兩週。

【0167】 在某些實施方式中，監測受試者的以下不良事件：諸如3級或4級血小板減少、3級或4級粒細胞減少、3級或4級白血球增多（白血球（WBC）> 100,000 mm³）、3級或4級WBC減少、絕對淋巴細胞計數（ALC）和/或絕對嗜中性球計數（ANC）、淋巴細胞增多和器官功能障礙（例如，肝功能障礙或腎功能

障礙)。在某些實施方式中，如果受試者經歷不良事件，諸如3級或4級血小板減少、3級或4級粒細胞減少、3級或白血球增多（白血球 $> 100,000 \text{ mm}^3$ ）、3級或4級WBC減少、絕對淋巴細胞計數（ALC）和/或絕對嗜中性球計數（ANC）、淋巴細胞增多和器官功能障礙（例如，肝功能障礙或腎功能障礙），則劑量不增加，並且劑量可以保持不變、停止或減少。根據該等實施方式，投與於受試者的IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的）的劑量可以減少或保持相同，直到不良事件減少或消失，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。

【0168】 在另一個實施方式中，本文提供了用於預防、治療和/或控制受試者中的障礙之方法，其中IL-15介導的免疫功能的增強有益於預防、治療和/或控制此類障礙，該方法包括：將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）以劑量方案投與於人受試者，該劑量方案包括開始的第一週期以及序貫週期，第一週期包含在0.25 $\mu\text{g/kg}$ 和4 $\mu\text{g/kg}$ 之間的初始劑量，在序貫週期中劑量與前一劑量相比增加兩倍至三倍，並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。每個劑量投與至少一次、兩次、四次或六次，然後將劑量升高至下一水平，並且監測在投與一定劑量的IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）之後的一定時間段，例如，在投與一定劑量的IL-15/IL-15R α 複合物之後大約24小時至大約48小時、大約24小時至大約36小時、大約24小時至大約72小時、大約48小時至大約72小時、大約36小時至大約48小時、或大約48小時至60小時，以及投與另一個劑量的IL-15/IL-15R α 複合物之前從受試者獲得的樣本（例如，血漿樣本）中的游離的IL-15的濃度，然後將劑量升高至下一水平，並且其中IL-

IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。

【0169】 在另一個實施方式中，本文提供了用於預防、治療和/或控制受試者中的障礙之方法，其中IL-15介導的免疫功能的增強有益於預防、治療和/或控制此類障礙，該方法包括將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）以如下依次劑量的劑量方案投與於受試者：(i) 0.25 $\mu\text{g/kg}$ ；(ii) 0.5 $\mu\text{g/kg}$ ；(iii) 1 $\mu\text{g/kg}$ ；(iv) 2 $\mu\text{g/kg}$ ；(v) 4 $\mu\text{g/kg}$ ；和 (vi) 8 $\mu\text{g/kg}$ ，並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在某個實施方式中，將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）以如下依次劑量的劑量方案投與於受試者：(i) 1 $\mu\text{g/kg}$ ；(ii) 2 $\mu\text{g/kg}$ ；(iii) 4 $\mu\text{g/kg}$ ；和 (iv) 8 $\mu\text{g/kg}$ ，並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在一個給藥週期中每個劑量投與至少一次、兩次、四次或六次，然後將劑量升高至下一水平，並且其中監測在投與一定劑量的IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）之後的一定時間段，例如，在投與一定劑量的IL-15/IL-15R α 複合物之後大約24小時至大約48小時、大約24小時至大約36小時、大約24小時至大約72小時、大約48小時至大約72小時、大約36小時至大約48小時、或大約48小時至60小時，以及投與另一個劑量的IL-15/IL-15R α 複合物之前從受試者獲得的樣本（例如，血漿樣本）中的游離的IL-15的濃度，然後將劑量升高至下一水平，並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。

【0170】 在另一個實施方式中，本文提供了用於預防、治療和/或控制受試者的癌症之方法，該方法包括將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）

以如下依次劑量的劑量方案投與於受試者：(i) 1 $\mu\text{g/kg}$ ；(ii) 2 $\mu\text{g/kg}$ ；(iii) 4 $\mu\text{g/kg}$ ；和 (iv) 8 $\mu\text{g/kg}$ ，其中在一個給藥週期中每個劑量投與至少一次、兩次、四次或六次，然後將劑量升高至下一水平，並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在具體實施方式中，該方法包括使用週期性投與方案向受試者投與IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的），其中所述週期性投與方案包括：(a) 在1週至3週的第一時間段內每1、2或3天將0.1至10 $\mu\text{g/kg}$ 劑量的IL-15/IL-15R α 複合物皮下投與於受試者；以及 (b) 在1週至2個月的第二時間段（其中未將IL-15/IL-15R α 複合物投與於受試者）之後，在1週至3週的第三時間段內每1、2或3天將0.1至10 $\mu\text{g/kg}$ 劑量的IL-15/IL-15R α 複合物皮下投與於受試者，並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。

【0171】 在特定實施方式中，受試者係人受試者。在某些實施方式中，將治療週期中的劑量投與1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次、10次或更多次，或1次至3次、1次至4次、1次至5次、2次至4次、2次至5次、1次至6次、2次至6次、1次至6次、3次至6次、4次至6次、6次至8次、5次至8次、或5次至10次。在一些實施方式中，經5天至7天、5天至10天、7天至12天、7天至14天、7天至21天、或14天至21天的時間段，將劑量投與1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次、10次或更多次，或1次至3次、1次至4次、1次至5次、2次至4次、2次至5次、2次至6次、1次至6次、3次至6次、4次至6次、或6次至8次。在某些實施方式中，將每個劑量每給藥週期投與1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次、10次或更多次，或1次至3次、1次至4次、1次至5次、2次至4次、2次至5次、1次至6次、2次至6次、1次至6次、3次至6次、4次至6次、6次至8次、5次至8次、或5次至10次。在具體實施方式中，經5天至7天、5天至10天、7天至12天、

7天至14天、7天至21天、或14天至21天的時間段，將每個劑量投與至少1次、2次、3次、4次、5次、6次或更多次，或1次至3次、1次至4次、1次至5次、2次至4次、2次至5次、1次至6次、2次至6次、1次至6次、3次至6次、4次至6次、6次至8次、5次至8次、或5次至10次。

【0172】在另一個具體實施方式中，受試者每週7天投與劑量三次（例如，週一、週三和週五）。在某些實施方式中，監測受試者的以下不良事件：諸如3級或4級血小板減少、3級或4級粒細胞減少、3級或4級白血球增多（白血球（WBC） $> 100,000 \text{ mm}^3$ ）、3級或4級WBC減少、絕對淋巴細胞計數（ALC）和/或絕對嗜中性球計數（ANC）、淋巴細胞增多和器官功能障礙（例如，肝功能障礙或腎功能障礙）。在某些實施方式中，如果受試者經歷不良事件，諸如3級或4級血小板減少、3級或4級粒細胞減少、3級或白血球增多（白血球 $> 100,000 \text{ mm}^3$ ）、3級或4級WBC減少、絕對淋巴細胞計數（ALC）和/或絕對嗜中性球計數（ANC）、淋巴細胞增多和器官功能障礙（例如，肝功能障礙或腎功能障礙），則劑量不增加，並且劑量可以保持不變、停止或減少。根據該等實施方式，投與於受試者的IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）的劑量可以減少或保持不變，直到不良事件減少或消失。

【0173】在具體實施方式中，根據本文所述之方法，將每個劑量每週投與一次並持續三週。在具體實施方式中，根據本文所述之方法，將每個劑量每週投與一次、三次並持續兩週。在具體實施方式中，根據本文所述之方法，將每個劑量每週投與一次、三次並持續兩週、三週或四週。在具體實施方式中，根據本文所述之方法，將每個劑量每週投與一次、六次並持續兩週、三週或四週。在具體實施方式中，根據本文所述之方法，將每個劑量每隔一天投與一次並持續兩週、三週或四週。在具體實施方式中，根據本文所述之方法，將每個劑量每天投與一次並持續兩週、三週或四週。

【0174】 在某些實施方式中，根據本文所述之方法將例如如本文所揭露的IL-15/IL-15R α 複合物皮下投與於受試者，並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在一些實施方式中，根據本文所述之方法將例如如本文所揭露的IL-15/IL-15R α 複合物靜脈內或肌肉內投與於受試者，並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在某些實施方式中，根據本文所述之方法將例如如本文所揭露的IL-15/IL-15R α 複合物腫瘤內投與於受試者，並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在一些實施方式中，根據本文所述之方法將例如如本文所揭露的IL-15/IL-15R α 複合物局部投與於受試者的一個部位（例如，感染部位），並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。

【0175】 在某些實施方式中，根據本文描述的方法從受試者獲得的樣本係血液樣本。在具體實施方式中，樣本係血漿樣本。IL-15的基礎血漿水平在人體中為大約1 pg/ml，在猴子（諸如獼猴）中為大約8-10 pg/ml，在齧齒動物（諸如小鼠）中為大約12 pg/ml。可以使用熟悉該項技術者已知的技術從受試者獲得樣本。

【0176】 可以使用熟悉該項技術者已知的標準技術來評估IL-15的血漿水平。例如，血漿可以從獲自受試者的血液樣本獲得，並且可以藉由ELISA來測量血漿中的IL-15水平。

【0177】 在具體實施方式中，藉由本文所述之方法增強的免疫功能之實例包括淋巴細胞的增殖/擴增（例如，淋巴細胞數量的增加）、淋巴細胞凋亡的抑

制、樹突狀細胞（或抗原呈現細胞）的活化和抗原呈遞。在特定實施方式中，藉由本文所述之方法增強的免疫功能係CD4⁺ T細胞（例如，Th1和Th2輔助T細胞）、CD8⁺ T細胞（例如，細胞毒性T淋巴細胞、 α/β T細胞和 γ/δ T細胞）、B細胞（例如，漿細胞）、記憶T細胞、記憶B細胞、樹突狀細胞（未成熟或成熟）、抗原呈現細胞、巨噬細胞、肥胖細胞、自然殺手T細胞（NKT細胞）、腫瘤駐留T細胞、CD122⁺ T細胞或自然殺手細胞（NK細胞）的數量的增殖/擴增或活化。在一個實施方式中，本文所述之方法增加淋巴細胞先驅細胞的增殖/擴增或數量。在一些實施方式中，相對於陰性對照，本文所述之方法使CD4⁺ T細胞（例如，Th1和Th2輔助T細胞）、CD8⁺ T細胞（例如，細胞毒性T淋巴細胞、 α/β T細胞和 γ/δ T細胞）、B細胞（例如，漿細胞）、記憶T細胞、記憶B細胞、樹突狀細胞（未成熟或成熟）、抗原呈現細胞、巨噬細胞、肥胖細胞、自然殺手T細胞（NKT細胞）、腫瘤駐留T細胞、CD122⁺ T細胞或自然殺手細胞（NK細胞）的數量增加大約1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍或更多倍。

【0178】在具體實施方式中，相對於未投與例如如本文所揭露的IL-15/IL-15R α 複合物和抗PD-1抗體分子的組合的受試者中的免疫功能，本文所述之方法將受試者中的免疫功能增強或誘導至少0.2倍、0.5倍、0.75倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或至少10倍，如使用本領域熟知的測定法（例如，ELISPOT、ELISA和細胞增殖測定法）所測定，並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在具體實施方式中，相對於未投與例如如本文所揭露的IL-15/IL-15R α 複合物和抗PD-1抗體分子的組合的受試者中的免疫功能，本文所述之方法將受試者中的免疫功能增強或誘導至少99%、至少95%、至少90%、至少85%、至少80%、至少75%、至少70%、至少60%、至少50%、至少45%、至少40%、至少45%、至少35%、至少30%、至少25%、至

少20%、或至少10%，如使用本領域熟知的測定法（例如ELISPOT、ELISA和細胞增殖測定法）所測定，並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在具體實施方式中，免疫功能係細胞介素釋放（例如，干擾素- γ 、IL-2、IL-5、IL-10、IL-12或轉化生長因子（TGF）- β ）。在一個實施方式中，IL-15介導的免疫功能係NK細胞增殖，它可以例如藉由流動式細胞分析術（檢測表現NK細胞的標記物（例如，CD56）的細胞數）來測定。在一個實施方式中，IL-15介導的免疫功能係CD8+ T細胞增殖，它可以例如藉由流式來測定。在另一個實施方式中，IL-15介導的免疫功能係抗體產生，它可以例如藉由ELISA來測定。在一些實施方式中，IL-15介導的免疫功能係效應子功能，它可以例如藉由細胞毒性測定法或本領域熟知的其他測定法來測定。可以使用熟悉該項技術者已知的標準技術來監測/評估一或多個劑量的IL-15/IL-15R α 複合物和抗PD-1抗體分子的組合對周邊血淋巴細胞計數的作用。哺乳動物中的周邊血淋巴細胞計數可以藉由例如以下步驟來確定：從所述哺乳動物獲得周邊血樣本，使用例如聚蔗糖-泛影葡胺（法瑪西亞公司）（FicollHypaque（Pharmacia））梯度離心將淋巴細胞與周邊血的其他組分（諸如血漿）分離，以及使用台盼藍對淋巴細胞進行計數。哺乳動物中的周邊血T細胞計數可以藉由例如以下步驟來確定：使用例如使用聚蔗糖-泛影葡胺（法瑪西亞公司）（Ficoll-Hypaque（Pharmacia））梯度離心將淋巴細胞與周邊血的其他組分（諸如血漿）分離，用針對軀合至FITC或藻紅素的T細胞抗原（諸如CD3、CD4和CD8）的抗體來標記T細胞，以及藉由FACS來測量T細胞的數量。此外，可以使用熟悉該項技術者已知的標準技術（諸如FACS）來確定對特定T細胞（例如，CD2⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺RO⁺、CD8⁺RO⁺、CD4⁺RA⁺或CD8⁺RA⁺）或NK細胞亞群的作用。

組合療法

【0179】還提供了可與IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的）組合使用的其他療法。一方面，本文提供了預防、治療和/或控制癌症之方法，該方法包括投與有效量的IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文所揭露的）和至少一種另外的治療劑，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。

【0180】在一個實施方式中，該至少一種另外的治療劑係抗PD-1抗體。

【0181】在較佳的實施方式中，抗PD-1抗體係派姆單抗（pembrolizumab）、納武單抗（nivolumab）、塞米普利單抗（cemiplimab）、斯巴達利珠單抗（spartalizumab）、卡瑞利珠單抗（camrelizumab）、信迪利單抗（sintilimab）、替雷利珠單抗（tislezumab）或特瑞普利單抗（toripalimab）。

【0182】在特別較佳的實施方式中，抗PD-1抗體係斯巴達利珠單抗。

【0183】在具體實施方式中，根據本文所述之方法將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合投與於受試者實現了以下一種、兩種或三種或更多種結果：(1)減少腫瘤或贅生物的生長；(2)減少腫瘤的形成；(3)根除、除去或控制原發性、區域性和/或轉移性癌症；(4)減少轉移性擴散；(5)降低死亡率；(6)提高生存率；(7)延長生存期；(8)增加緩解期的患者人數；(9)降低住院率；(10)縮短住院時間；以及(11)維持腫瘤的大小，使其增加不超過10%、或不超過8%、或不超過6%、或不超過4%、或不超過2%，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。

【0184】在具體實施方式中，相對於投與陰性對照的患有癌症的受試者中的腫瘤的生長，根據本文所述方法將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合投與於患有癌症的受試者使腫瘤的生長抑制或減

少至少2倍、較佳的是至少2.5倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少7倍、或至少10倍，如使用本領域已知的測定法所測量，並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在另一個實施方式中，相對於投與陰性對照、或作為單一藥劑的IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）或抗PD-1抗體分子的患有癌症的受試者中的腫瘤的生長，根據本文所述方法將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合投與於患有癌症的受試者使腫瘤的生長抑制或減少至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、或至少95%，如使用本領域已知的測定法所測量，並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。

【0185】 癌性疾病之實例包括但不限於實性瘤、血液癌症、軟組織腫瘤和轉移性病灶。實性瘤之實例包括各種器官系統（諸如影響肝、肺、乳腺、淋巴、胃腸（例如，結腸）、泌尿生殖道（例如，腎細胞、尿路上皮細胞）、前列腺和咽的那些器官系統）的惡性腫瘤，例如肉瘤和癌（包括腺癌和鱗狀細胞癌）。腺癌包括諸如大多數大腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝癌、非小細胞肺癌、小腸癌和食管癌的惡性腫瘤。鱗狀細胞癌包括惡性腫瘤，例如在肺、食管、皮膚、頭頸部區域、口腔、肛門和子宮頸中。在一個實施方式中，癌症係黑色素瘤，例如晚期黑色素瘤。還可以使用本發明之方法和組成物治療或預防前述癌症的轉移性病灶。

【0186】 使用IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合可以抑制癌症生長的示例性癌症包括通常對免疫療法有反應的癌症。用於治療的較佳的癌症之非限制性實例包括黑色素瘤（例如，轉移性惡性黑

色素瘤)、腎癌(例如,透明細胞癌)、前列腺癌(例如,激素難治性前列腺腺癌)、乳癌、大腸癌和肺癌(例如,非小細胞肺癌)。另外,可以使用本文所述之組合療法來治療難治性或復發性惡性腫瘤。

【0187】可以治療的其他癌症之實例包括骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門癌、胃食道癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、默克(Merkel)細胞癌、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病)、兒童實性瘤、淋巴球淋巴瘤、膀胱癌、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群、腎或輸尿管癌、腎盂癌、中樞神經系統腫瘤(CNS)、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘導的癌症(包括石棉誘導的癌症(例如,間皮瘤))以及所述癌症的組合。

【0188】在具體實施方式中,癌症係黑色素瘤、腎癌、大腸癌或前列腺癌。在一個實施方式中,癌症係黑色素瘤。在另一個實施方式中,癌症係轉移性的。在另一個實施方式中,癌症係轉移性黑色素瘤。在另一個實施方式中,受試者先前已經用免疫檢查點抑制劑(CPI),例如抗PD-1和/或抗PD-L1、和/或抗CTLA-4進行了治療,並且已經響應並進展。

【0189】IL-15/IL-15R α 複合物(例如,如本文所揭露的)和抗PD-1抗體分子的組合可以與一或多種其他療法(例如抗癌劑、細胞介素或抗激素劑)一起投與以治療和/或控制癌症,其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供,例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。下文描述了非限制性示例性抗癌劑。

【0190】 在一個實施方式中，本文提供了用於預防、治療和/或控制受試者中的障礙（例如，受試者中的過度增殖性病變或障礙（例如，癌症））之方法，該方法包括將IL-15/IL-15R α 複合物（例如如本文揭露的）和抗PD-1抗體分子投與於有需要的受試者，並且其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在一些實施方式中，藉由注射（例如，皮下注射或靜脈內注射）以約200 mg至500 mg，例如約250 mg至450 mg、約300 mg至400 mg、約250 mg至350 mg、約350 mg至450 mg、或約300 mg、或約400 mg的劑量（例如，平穩劑量）投與抗PD-1抗體分子。給藥日程表（例如，平穩給藥日程表）可以從例如每週至約每2週、約每3週、約每4週、約每5週或約每6週一次變化。在一個實施方式中，將抗PD-1抗體分子以從約300 mg至400 mg的劑量投與，約每三週一次或約每四週一次。在一個實施方式中，將抗PD-1抗體分子以從約300 mg的劑量投與，約每三週一次。在一個實施方式中，將抗PD-1抗體分子以從約400 mg的劑量投與，約每四週一次。在一個實施方式中，將抗PD-1抗體分子以從約300 mg的劑量投與，約每四週一次。在一個實施方式中，將抗PD-1抗體分子以從約400 mg的劑量投與，約每三週一次。

【0191】 根據本文描述之方法，IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的），可以以藥物組成物（例如，如本文所揭露的液體藥物組成物或如本文所揭露的固體藥物組成物）投與於受試者。在一個實施方式中，將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）以液體藥物組成物投與於受試者。在另一個實施方式中，將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）以固體藥物組成物投與於受試者。在具體實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）與一或多種其他治療劑（例如抗PD-1抗體分子）組合投與，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體

藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。組合療法包括同時和連續投與IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。如本文所用，如果IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子在同一天（例如，同時或相隔約1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時或約8小時）投與於患者，則將其稱為同時投與。相比之下，如果IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子在不同的日期投與於患者（例如IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子可以以1天、2天或3天的間隔投與），則將其稱為連續投與。在本文所述之方法和用途中，IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）的投與可以在投與抗PD-1抗體分子之前或之後進行。當同時投與時，IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子可以在相同的藥物組成物中或在不同的藥物組成物中。

【0192】 IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合也可以與放射療法（包括例如使用x射線、 γ 射線和其他輻射源）一起投與，以破壞癌細胞。在具體實施方式中，放射治療作為外部束輻射或遠距離療法投與，其中輻射來自遠端源。在其他實施方式中，放射治療作為內部療法或近距離療法投與，其中放射源放置於靠近癌細胞或腫瘤塊的體內。IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子也可以與化學療法組合地投與。在一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子可以在放射療法或化學療法之前、期間或之後根據本文所述之方法或用途投與。在一個實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合可以在手術之前、期間或之後投與。

【0193】 在一些實施方式中，將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）與抗PD-1抗體分子的組合投與於患有或診斷為患有癌症的受試者，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。在其他實施方式中，將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合投與於易患或易發展為癌症的受試者，其中IL-15/IL-15R α 複合物作為如本文所述之藥物組成物的一部分提供，例如作為如本文所述之液體藥物組成物或固體藥物組成物的一部分提供。

【0194】 在某些實施方式中，將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合投與於0個月至6個月大、6個月至12個月大、1歲至5歲、5歲至10歲、10歲至15歲、15歲至20歲、20歲至25歲、25歲至30歲、30歲至35歲、35歲至40歲、40歲至45歲、45歲至50歲、50歲至55歲、55歲至60歲、60歲至65歲、65歲至70歲、70歲至75歲、75歲至80歲、80歲至85歲、85歲至90歲、90歲至95歲、或95歲至100歲的受試者。在其他實施方式中，將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合投與於成人。在某些實施方式中，將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合投與於將要經歷或已經經歷手術、化學療法和/或放射療法的受試者。在一些實施方式中，將IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合投與於難治性患者。在一個實施方式中，難治性患者係標準抗癌療法難以治癒的患者。在一個實施方式中，當癌症未被顯著根除和/或症狀未顯著緩解時，患有癌症的患者係療法難以治癒的。在這種情況下，使用本領域公認的「難治性」含義，可以藉由本領域已知的任何方法體內或體外確定患者是否為難治性的，從而測定治療的有效性。在各種實施方式中，當癌性腫瘤未減少或已增加時，患有癌症的患者係難治性的。

【0195】 本文考慮的其他方法和用途用於治療已經暴露於特定毒素或病原體的患者。因此，在另一個方面，提供了治療受試者中的感染性疾病之方法，該方法包括將如本文揭露的組合（例如包含IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的），和抗PD-1抗體分子的組合）投與於受試者，以治療受試者的感染性疾病。

【0196】 除了刺激宿主對感染的天然免疫防禦之外或代替刺激宿主對感染的天然免疫防禦，在感染（例如急性感染和/或慢性感染）的治療中，IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合的投與可以與常規治療組合。宿主對感染的天然免疫防禦包括但不限於炎症、發熱、抗體介導的宿主防禦、T淋巴細胞介導的宿主防禦（包括淋巴因子分泌和細胞毒性T細胞（特別是在病毒感染期間））、補體介導的裂解和調理作用（促進吞噬作用）和吞噬作用。抗PD-1抗體分子使功能異常的T細胞重新活化的能力用於治療慢性感染，特別是細胞介導的免疫對於完全恢復很重要的那些慢性感染。

【0197】 抗體介導的PD-1阻斷可以作為IL-15/IL-15R α 複合物投與的輔助或與IL-15/IL-15R α 複合物和/或疫苗組合，以刺激對病原體、毒素和自體抗原的免疫反應。該治療方法對其是特別有用的病原體之實例包括目前不存在有效疫苗的病原體，或常規疫苗不完全有效的病原體。該等病原體包括但不限於人類免疫缺乏病毒（HIV）、肝炎病毒（A、B和/或C）、流感病毒、單純疱疹病毒、賈第蟲屬、瘧原蟲物種、利什曼原蟲屬、金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌。IL-15/IL-15R α 複合物和PD-1阻斷產生的免疫系統刺激對於介質（諸如在感染的過程中提供改變的抗原的HIV）產生的已確立的感染特別有用。例如，該等新型表位在治療時被識別為外來的，因此引起強烈的T細胞響應，並且藉由PD-1的負信號不會抑制該T細胞響應。

【0198】 可以與IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子組合使用以預防、治療和/或控制疾病（例如，癌症、感染性疾病、淋巴球減少症、免疫缺乏和傷口）的其他療法包括但不限於小分子、合成藥物、肽（包括環狀肽）、多肽、蛋白質、核酸（例如，DNA和RNA核苷酸，包括但不限於反義核苷酸序列、三螺旋、RNAi和編碼生物活性蛋白、多肽或肽的核苷酸序列）、抗體、合成或天然無機分子、模擬劑以及合成或天然有機分子。此類療法之具體實例包括但不限於免疫調節劑（例如，干擾素）、抗炎劑（例如，腎上腺皮質激素、皮質類固醇（例如，倍氯米松（beclomethasone）、布地奈德（budesonide）、氟尼縮松（flunisolide）、氟替卡松（fluticasone）、曲安奈德（triamcinolone）、甲基強體松龍（methylprednisolone）、強體松龍（prednisolone）、強體松（prednisone）、氫化皮質酮（hydrocortisone））、糖皮質素、類固醇和非甾體類抗炎藥（例如，阿司匹靈、伊布洛芬、雙氯芬酸和COX-2抑制劑））、止痛藥、白三烯拮抗劑（例如，孟魯司特（montelukast）、甲基黃嘌呤、紮魯司特（zafirlukast）和齊留通（zileuton））、 β 2-促效劑（例如，阿布特羅（albuterol）、比特羅（biterol）、非諾特羅（fenoterol）、異他林（isoetharie）、奧西普那林（metaproterenol）、吡布特羅（pirbuterol）、沙丁胺醇（salbutamol）、特布他林福莫特羅（terbutalin formoterol）、沙美特羅（salmeterol）和沙丁胺醇特布他林（salbutamol terbutaline））、抗膽鹼藥（例如，異丙托溴銨（ipratropium bromide）和氧托溴銨（oxitropium bromide））、柳氮磺胺吡啶（sulphasalazine）、青黴胺、胺苯砒（dapsone）、抗組織胺藥、抗瘡疾藥（例如，羥氯喹）、抗病毒藥（例如，核苷類似物（例如，齊多夫定（zidovudine）、阿昔洛韋（acyclovir）、更昔洛韋（ganciclovir）、維達拉濱（vidarabine）、碘昔（idoxuridine）、三氟胸苷（trifluridine）和利巴韋林（ribavirin））、膦甲酸（foscarnet）、金剛烷胺（amantadine）、金剛乙胺（rimantadine）、沙奎那韋（saquinavir）、茚地那韋

(indinavir)、利托那韋 (ritonavir) 和 AZT) 和抗生素 (例如, 放線菌素 D (dactinomycin) (以前稱為放線菌素)、博來黴素、紅黴素、青黴素、光輝黴素 (mithramycin) 和安黴黴素 (anthramycin))。

【0199】 已知可以用於或已經用於或目前用於預防、控制和/或治療受 IL-15 功能/傳訊和/或免疫檢查點調節影響的疾病的任何療法均可以與 IL-15/IL-15R α 複合物 (例如, 如本文所揭露的) 和抗 PD-1 抗體分子的組合療法組合使用。參見例如 Gilman 等人, Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics [古德曼和吉爾曼治療學的藥理學基礎], 第 10 版, McGraw-Hill, New York [紐約麥格勞·希爾公司], 2001; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy [默克診療手冊], Berkow, M.D. 等人 (編), 第 17 版, Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ [新澤西州拉威的默沙東研究實驗室], 1999; Cecil Textbook of Medicine [希氏內科學教科書], 第 20 版, Bennett 和 Plum (編), W.B. Saunders, Philadelphia [費城的桑德斯出版公司], 1996 和 Physicians' Desk Reference [醫師案頭參考] (第 66 版, 2012) 的關於療法 (例如, 預防劑或治療劑) 之資訊, 該等療法已經用於或目前用於預防、治療和/或控制疾病或障礙 (例如, 癌症、感染性疾病、淋巴球減少症、免疫缺乏和傷口)。

【0200】 除了 IL-15/IL-15R α 複合物 (例如, 如本文所揭露的) 和抗 PD-1 抗體分子的組合療法之外可以使用的一或多種其他療法之非限制性實例包括免疫調節劑, 諸如但不限於化療劑和非化療免疫調節劑。化療劑之非限制性實例包括胺甲蝶呤、環孢素 A、來氟米特 (leflunomide)、順鉑、異環磷醯胺 (異環磷醯胺)、紫杉烷類 (諸如汰癌勝 (taxol) 和紫杉醇 (paclitaxol))、拓撲異構酶 I 抑制劑 (例如, CPT-11、托泊替康 (topotecan)、9-AC 和 GG-211)、吉西他濱 (gemcitabine)、長春瑞濱 (vinorelbine)、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、5-氟尿嘧啶 (5-FU)、甲醯四氫葉酸 (leucovorin)、長春瑞濱、替莫唑胺 (temodal)、

細胞鬆弛素B、短桿菌肽D、吐根鹼(emetine)、絲裂黴素、依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(tenoposide)、長春新鹼、長春花鹼、秋水仙素、多柔比星(doxorubicin)、柔紅黴素(daunorubicin)、二氫基蒽二酮、米托蒽醌(mitoxantrone)、光輝黴素、放線菌素D、1-脫氫睪固酮、糖皮質素、普魯卡因(procaine)、四卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛爾(propranolol)和嘌呤黴素同系物和環磷醯胺。

生物學活性

【0201】 IL-15/IL-15R α 複合物(例如,如本文所揭露的)和/或抗PD-1抗體分子增加了免疫反應,該免疫反應可為例如抗體響應(體液響應)或細胞免疫反應(例如細胞介素分泌(例如干擾素- γ)、輔助活性或細胞毒性)。在一個實施方式中,增加的免疫反應係增加的細胞介素分泌、抗體產生、效應子功能、T細胞增殖和/或NK細胞增殖。測量此類活性的各種測定法係本領域熟知的,並且包括酶聯免疫吸附測定法(ELISA;參見例如Current Protocols in Immunology [免疫學實驗室指南]的第2.1節, Coligan等人(編), John Wiley and Sons, Inc. [約翰·威立父子出版公司] 1997)、鑒定抗原特異性T細胞的「四聚體染色」測定法(參見Altman等人, (1996), Science [科學] 274: 94-96)、混合淋巴細胞靶標培養測定法(參見例如Palladino等人, (1987), Cancer Res. [癌症研究] 47: 5074-5079)以及可用於測量體外細胞介素釋放的ELISPOT測定法(參見例如Scheibenbogen等人, (1997), Int. J. Cancer [國際癌症雜誌] 71: 932-936)。

【0202】 相對於陰性對照或作為單一藥劑投與的IL-15/IL-15R α 複合物(例如,如本文所揭露的)或抗PD-1抗體分子引起的免疫反應,藉由IL-15/IL-15R α 複合物(例如,如本文所揭露的)和抗PD-1抗體分子的組合誘導或增強的免疫反應被增強或增加至少2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、或

12倍，如藉由本領域的任何已知方法所測定。在某些實施方式中，相對於陰性對照誘導的免疫反應，IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合誘導的免疫反應增強至少0.5倍至2倍、至少2倍至5倍、至少5倍至10倍、至少10倍至50倍、至少50倍至100倍、至少100倍至200倍、至少200倍至300倍、至少300倍至400倍、或至少400倍至500倍，如藉由本領域的任何已知方法所測定。在一些實施方式中，用於評估免疫反應的測定法測量抗體產生、細胞介素產生或細胞毒性的水平。在一些實施方式中，用於測量免疫反應的測定法係確定抗體或細胞介素水平的酶聯免疫吸附測定法（ELISA）、確定細胞介素釋放的ELISPOT測定法、或確定細胞毒性的[⁵¹Cr]釋放測定法。

【0203】在具體實施方式中，IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合增加了葡萄球菌腸毒素B（SEB）活化的全血上的IL-2表現。例如，與IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）、抗PD-1抗體分子或同種型對照（例如，IgG4）單獨使用時IL-2的表現相比，IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子使IL-2的表現增加至少約2倍、約3倍、約4倍或約5倍。

【0204】在一個實施方式中，相對於與陰性對照或作為單一藥劑的IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）或抗PD-1抗體分子接觸時癌細胞的增殖，與IL-15/IL-15R α 複合物（例如，如本文所揭露的）和抗PD-1抗體分子的組合接觸的癌細胞的增殖或活力被抑制或減少至少約2倍、較佳的是至少約2.5倍、至少約3倍、至少約4倍、至少約5倍、至少約7倍、或至少約10倍，如使用本領域已知的測定法（例如，使用CSFE、BrdU或放射性胸苷摻入的細胞增殖測定法）所測量。替代性地，可以藉由測量乳酸脫氫酶（LDH）（乳酸脫氫酶係細胞溶解時釋放的穩定的胞質酶）的測定法，或藉由細胞溶解時[⁵¹Cr]的釋放來測量細胞活力。在另一個實施方式中，相對於與陰性對照或作為單一藥劑的IL-15/IL-15R α

複合物（例如，如本文所揭露的）或抗PD-1抗體分子接觸的癌細胞，與IL-15/IL-15R α 複合物和抗PD-1抗體分子的組合接觸的癌細胞的增殖被抑制或減少至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、或至少95%，如使用本領域已知的測定法（例如，使用CSFE、BrdU或放射性胸苷摻入的細胞增殖測定法）所測量。

【0205】 可以進行該等測定的癌細胞系係熟悉該項技術者已知的。還可以對原代細胞（例如，組織外植體）進行壞死、凋亡和增殖測定。

【0206】 本揭露之一或多個實施方式的細節陳述於上文所附的說明書中。此外，應當理解的是，每個實施方式可以與一或多個其他實施方式組合，直到達到此類組合與實施方式的描述相一致的程度。還應理解，以上提供的實施方式應理解為包括所有實施方式，包括由實施方式的組合產生的此類實施方式。現在描述較佳的方法和材料，但類似或等效於本文所述之任何方法和材料也可以用於本揭露之實踐或測試。根據說明書並且根據申請專利範圍，本揭露之其他特徵、目標和優點將是清楚的。

進行本發明之模式

【0207】 提供以下實例以便更充分地說明本揭露之較佳的實施方式。熟悉該項技術者將認識到可以在不改變本揭露之精神或範圍的情況下進行多種修改和變化。這樣的修改和變化涵蓋在本揭露之範圍內。該等實例決不應被解釋為限制如由所附申請專利範圍限定的揭露的主題之範圍。

實例1

【0208】 這項研究之目的係在三種不同配製物在2°C-8°C長期儲存的頭對頭比較（head to head comparison）中評估包含異源二聚體IL-15/IL-15Rα複合物（其中IL-15含有SEQ ID NO: 2以及IL-15Rα含有SEQ ID NO: 5）的液體藥物組成物的穩定性。另外，評估了在應力（40°C）和加速（25°C）條件下的穩定性，以及將凍融和搖動應力應用至填充於1.2 mL小瓶中的組成物。

材料和設備

【0209】 在pH 6.5的5 mM組胺酸中提供濃度為10 mg/mL的異源二聚體IL-15/IL-15Rα複合物（分別含有SEQ ID NO: 2和SEQ ID NO: 5）。在此研究過程中，總共評估了3種配製物，如表2所示。

[表2] 目標群組成物

配製物ID	複合物濃度 (mg/mL)	pH	緩衝劑	緩衝劑濃度 (mM)	穩定劑	穩定劑濃度 (mM)	界面活性劑	界面活性劑濃度
F1	1	5.5	乙酸鈉	20	蔗糖	260	聚山梨酯20	0.04%
F2	1	5.5	組胺酸	20	蔗糖	260	聚山梨酯20	0.04%
F3	1	5.0	乙酸鈉	20	蔗糖	260	泊洛沙姆188	0.2%

異源二聚體IL-15/IL-15Rα複合物的製備

【0210】 將5 mM組胺酸（pH 6.5）中的異源二聚體IL-15/IL-15Rα複合物在30°C ± 5°C的水浴中解凍，直至完全解凍。

【0211】 為了獲得基於乙酸鹽的配製物，對異源二聚體IL-15/IL-15Rα複合物進行了緩衝劑交換：使用儲備溶液E6（20 mM乙酸鹽緩衝劑，pH 5.0）將複合物以1 mg/mL的濃度稀釋至120 ml，然後分成總計8個旋轉柱（MWCO 10 kDa），每個15 ml。將旋轉柱在10°C以4500 rpm離心10分鐘。除去濾液，將保留物灌裝

至15 ml，並重懸，並且重複該過程，總共進行6個緩衝劑交換循環。在離心、濾液去除、重新填充和再懸浮的最後循環之後，開始濃縮步驟。將旋轉柱以4500 rpm離心10分鐘。每次離心後，將去除的體積替換為來自其他旋轉柱的蛋白質溶液，從而將旋轉柱的數量從8個柱減少到1個柱，達到濃縮藥物物質的目標體積。濃縮複合物後，將濃縮的材料轉移至Nalgene瓶中，並藉由Nanodrop確定濃度。用它們各自的緩衝劑將濃縮溶液稀釋至 10 ± 0.5 mg/mL的濃度，以簡化複配過程中的處理。

複配和過濾

【0212】 藉由添加適當的儲備溶液來複配基於組胺酸的配製物，以獲得表2中詳述的最終組成物。直接在最小容量為60 ml的Nalgene瓶中進行複配。適當地，針對不同的配製物，添加了以下量的儲備溶液：

$$\begin{aligned} V_{\text{複合物, 乙酸鹽}} &= \frac{55 \text{ ml} * 1 \text{ mg/ml}}{10 \text{ mg/ml}} = 5.5 \text{ ml} \\ V_{\text{組胺酸中的複合物}} &= \frac{55 \text{ ml} * 1 \text{ mg/ml}}{10.95 \text{ mg/ml}} = 5.02 \text{ ml} \\ V_{\text{蔗糖}} &= \frac{55 \text{ ml} * 260 \text{ mM}}{2000 \text{ mM}} = 7.15 \text{ ml} \\ V_{\text{PS20}} &= \frac{55 \text{ ml} * 0.04 \%}{2 \%} = 1.1 \text{ ml} \\ V_{\text{泊洛沙姆}} &= \frac{55 \text{ ml} * 0.2 \%}{5 \%} = 2.2 \text{ ml} \\ V_{\text{緩衝劑 (乙酸鹽)}} &= \frac{(55 - 5.5) \text{ ml} * 20 \text{ mM}}{500 \text{ mM}} = 1.98 \text{ ml} \\ V_{\text{緩衝劑 (組胺酸)}} &= \frac{55 \text{ ml} * 20 \text{ mM} - 5.02 \text{ ml} * 5 \text{ mM}}{500 \text{ mM}} = 2.15 \text{ ml} \end{aligned}$$

【0213】 然後將體積調節至50 ml，並使用1 M NaOH（乙酸鹽緩衝劑）和1 M HCl（組胺酸緩衝劑）確定和調節pH。忽略密度變化。記錄添加的體積，溶液最終用MilliQ水填充至55 ml。在層流條件下，將配製物通過0.22 μm PVDF過濾器進行無菌過濾，並等分於6R小瓶中，每個小瓶中裝有1.2 mL。將小瓶壓接

（crimped），相應地打上標籤，並根據下面描述的穩定性計畫進行儲存。在各個拉點（pullpoint），將根據以下概述的分析計畫對所有樣本進行分析。

穩定性研究與分析

【0214】對樣本進行了穩定性研究，其時間點和存儲條件如表3所述，並按表4所詳述進行了分析。

[表3] 異源二聚體IL-15/IL-15Rα複合物的儲存/應力條件、分析時間點

時間點	T = 0	T = 6W	T = 3M	T = 6M	T = 12M
2°C-8°C	X	X	X	X	x
25°C		X	X	-	-
40°C		X	-	-	-

[表4] 應用的測試方法、儀器、樣本製備

測試值	儀器：	樣本製備
pH	Metrohm 691	不需要
渾濁度	Hach Lange 2100AN	不需要
藉由PAMAS評估的亞可見顆粒	PAMAS SVSS	不需要
藉由SEC評估的純度	合適的HPLC系統，例如Agilent LC1100/1200	用流動相稀釋至0.5 mg/mL
藉由CE-SDS評估的純度	CE系統Beckman PA800 Plus或增強型	用水稀釋至0.75 mg/mL
藉由RP-HPLC評估的純度	合適的HPLC系統，例如Agilent LC1100/1200	用水稀釋至0.5 mg/mL
藉由AEX獲得的電荷變體	合適的HPLC系統，例如Agilent LC1100/1200	在水和去糖基化酶中稀釋至0.8 mg/mL

藉由SEC評估的純度

【0215】 該測試基於具有UV檢測的粒徑排阻層析 (SEC)。在天然條件下，藉由SEC在合適的柱上分離不同大小的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物變體(例如，較低和較高分子量變體和相關物質)。確定主峰的純度以及聚集體和片段的數量，以每個層析圖中針對樣本獲得的總面積的百分比表示。

藉由CE-SDS評估的純度

【0216】 毛細管電泳SDS (CE-SDS) 藉由在分離緩衝劑中添加親水性篩分聚合物，根據電場中蛋白質的大小分離蛋白質。樣本在毛細管的入口側注入，並在從入口到檢測器的毛細管的較長部分進行分離。藉由UV進行檢測。

藉由RP-HPLC評估的純度

【0217】 藉由逆相HPLC (RP-HPLC) 分離異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合產物相關物質。藉由應用不同的有機溶劑濃度，可以根據疏水性，將蛋白質單獨從疏水性基質洗脫出來。在C8層析柱上使用乙腈含量增加的梯度進行分離。藉由在215 nm的波長處的UV吸收來監測蛋白質洗脫。

藉由AEX獲得的電荷變體

【0218】 陰離子交換層析法 (AEX) 用於在藉由酶消化除去N和O連接的聚糖後分離基於電荷的異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物的變體。在層析分離過程中，總體上帶負電荷的蛋白質被固定相上帶正電荷的官能基保留。藉由應用鹽濃度增加的梯度，弱結合的變體 (帶正電荷) 首先被洗脫，然後是越來越多的帶負電荷的變體。藉由在210 nm處的UV吸收來監測洗脫。

結果

【0219】所有配製物均顯示出良好的穩定性，並且在測試的配製物之間，對於總聚集體（參見圖1）、藉由SEC評估的總降解產物（參見圖2）、對於電荷變體的變化（參見圖3）、以及藉由CE-SDS評估的純度（參見圖4）均未觀察到顯著差異。然而，當經由RP-HPLC分析時，F3與F2和F1相反，在加速和應力溫度下表現出優異的穩定性（見圖5）。對於在2°C-8°C儲存的F1和F2，觀察到> 2 μm的亞可見顆粒以及> 10 μm的顆粒顯著增加，而對於F3，未觀察到亞可見顆粒（參見圖6）。該等發現得到F1和F2濁度增加的支持，如圖7所示。

機械應力測試

【0220】藉由冷凍/解凍（F/T）應力和搖動過夜對F2和F3進行機械應力測試。出於測試目的，將玻璃小瓶填充有1.2 mL，並藉由在-80°C的冰箱中反復將小瓶進行深度冷凍，然後在室溫下解凍，進行總共5次凍融循環。為了搖動，將小瓶水平放置在搖床上，並在正常光線下搖動過夜。藉由SEC分析所有樣本。圖8中示出了結果。兩種配製物均顯示出良好的機械穩定性，即F/T或搖動應力後聚集體或片段沒有變化。

實例2

【0221】這項研究之目的係在完全析因設計中評估包含異源二聚體IL-15/IL-15R α 複合物（其中IL-15含有SEQ ID NO: 2以及IL-15R α 含有SEQ ID NO: 5）的液體藥物組成物的穩定性，以確定穩定性的影響因素。測試了12種不同的配製物（參見表5）。

[表5] 目標群組成物

ID	hetIL-15濃度 (mg/mL)	pH	緩衝劑	緩衝劑濃度 (mM)	穩定劑	穩定劑濃度 (mM)	界面活性劑	界面活性劑濃度
F1	1	4.7	乙酸鹽	20	蔗糖	260	泊洛沙姆188	0.2%
F2	1	4.7	乙酸鹽	20	蔗糖	260	聚山梨酯20	0.04%
F3	1	5	乙酸鹽	20	蔗糖	260	泊洛沙姆188	0.2%
F4	1	5	乙酸鹽	20	蔗糖	260	聚山梨酯20	0.04%
F5	1	5.5	乙酸鹽	20	蔗糖	260	泊洛沙姆188	0.2%
F6	1	5.5	乙酸鹽	20	蔗糖	260	聚山梨酯20	0.04%
F7	1	4.7	組胺酸	20	蔗糖	260	泊洛沙姆188	0.2%
F8	1	4.7	組胺酸	20	蔗糖	260	聚山梨酯20	0.04%
F9	1	5	組胺酸	20	蔗糖	260	泊洛沙姆188	0.2%
F10	1	5	組胺酸	20	蔗糖	260	聚山梨酯20	0.04%
F11	1	5.5	組胺酸	20	蔗糖	260	泊洛沙姆188	0.2%
F12	1	5.5	組胺酸	20	蔗糖	260	聚山梨酯20	0.04%

【0222】對於上述所有配製物，評估了純度（藉由RP-HPLC）和顆粒形成。

藉由RP-HPLC觀察到所有含有聚山梨酯20的配製物在40°C的應力條件下儲存的純度均降低。相反，對於含有泊洛沙姆188的配製物，在40°C下，藉由RP-HPLC僅觀察到純度的少量降低。對於含有乙酸鹽的配製物，該觀察不太明顯，而對於含有組胺酸的配製物，該觀察更明顯（參見圖10）。對於包含聚山梨酯20的組成

物，在界面活性劑的存在下，在2°C-8°C下儲存的尺寸 $> 2\mu\text{m}$ （參見圖9A）和 $> 10\mu\text{m}$ （參見圖9B）的亞可見顆粒（SVP）的形成更為明顯，而在泊洛沙姆188的存在下，觀察到亞可見顆粒的形成明顯減少。含組胺酸的配製物的顆粒增加不如含乙酸鹽的配製物的顆粒增加明顯（參見圖9C、圖9D和圖9E），但在兩種情況下均保持在可接受之範圍內。

【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無

【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司（NOVARTIS AG）

<120> 異源二聚體人介白素-15（hetIL-15）之藥物組成物及藥物產品

<130> PAT058681

<140>

<141>

<150> 63/013,801

<151> 2020-04-22

<160> 17

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 162

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Arg Ile Ser Lys Pro His Leu Arg Ser Ile Ser Ile Gln Cys Tyr

1 5 10 15

Leu Cys Leu Leu Leu Asn Ser His Phe Leu Thr Glu Ala Gly Ile His

20 25 30

Val Phe Ile Leu Gly Cys Phe Ser Ala Gly Leu Pro Lys Thr Glu Ala

35 40 45

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

50 55 60

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

65 70 75 80

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

85 90 95

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

100 105 110

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
115 120 125

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
130 135 140

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
145 150 155 160

Thr Ser

<210> 2
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100105110

Thr Ser

<210> 3
<211> 267
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3
Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
151015

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
202530

Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
354045

Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys
505560

Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala
65707580

Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp
859095

Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val Thr Thr
100105110

Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly Lys Glu
115120125

Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr Thr Ala
130135140

Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro Ser Thr

145 150 155 160

Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser
165 170 175

Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln
180 185 190

Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Val Ala Ile
195 200 205

Ser Thr Ser Thr Val Leu Leu Cys Gly Leu Ser Ala Val Ser Leu Leu
210 215 220

Ala Cys Tyr Leu Lys Ser Arg Gln Thr Pro Pro Leu Ala Ser Val Glu
225 230 235 240

Met Glu Ala Met Glu Ala Leu Pro Val Thr Trp Gly Thr Ser Ser Arg
245 250 255

Asp Glu Asp Leu Glu Asn Cys Ser His His Leu
260 265

<210> 4
<211> 200
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4
Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
20 25 30

Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
35 40 45

Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys

50					55					60					
Arg	Lys	Ala	Gly	Thr	Ser	Ser	Leu	Thr	Glu	Cys	Val	Leu	Asn	Lys	Ala
65					70					75					80
Thr	Asn	Val	Ala	His	Trp	Thr	Thr	Pro	Ser	Leu	Lys	Cys	Ile	Arg	Asp
				85					90					95	
Pro	Ala	Leu	Val	His	Gln	Arg	Pro	Ala	Pro	Pro	Ser	Thr	Val	Thr	Thr
			100					105					110		
Ala	Gly	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Ser	Leu	Ser	Pro	Ser	Gly	Lys	Glu
		115					120					125			
Pro	Ala	Ala	Ser	Ser	Pro	Ser	Ser	Asn	Asn	Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala
	130					135					140				
Ala	Ile	Val	Pro	Gly	Ser	Gln	Leu	Met	Pro	Ser	Lys	Ser	Pro	Ser	Thr
145					150					155					160
Gly	Thr	Thr	Glu	Ile	Ser	Ser	His	Glu	Ser	Ser	His	Gly	Thr	Pro	Ser
			165						170					175	
Gln	Thr	Thr	Ala	Lys	Asn	Trp	Glu	Leu	Thr	Ala	Ser	Ala	Ser	His	Gln
			180					185					190		
Pro	Pro	Gly	Val	Tyr	Pro	Gln	Gly								
		195					200								

<210> 5
<211> 170
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5															
Ile	Thr	Cys	Pro	Pro	Pro	Met	Ser	Val	Glu	His	Ala	Asp	Ile	Trp	Val
1			5						10				15		

Lys	Ser	Tyr	Ser	Leu	Tyr	Ser	Arg	Glu	Arg	Tyr	Ile	Cys	Asn	Ser	Gly
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
65 70 75 80

Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
85 90 95

Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
100 105 110

Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
115 120 125

Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
145 150 155 160

His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly
165 170

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6
Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr
1 5

<210> 7

<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7
Pro Gln Gly His Ser Asp Thr
1 5

<210> 8
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8
Pro Gln Gly His Ser Asp
1 5

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9
Pro Gln Gly His Ser
1 5

<210> 10
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10
Pro Gln Gly His
1

<210> 11
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11
Pro Gln Gly
1

<210> 12

<211> 175
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
 20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
 35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
 50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
65 70 75 80

Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
 85 90 95

Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
 100 105 110

Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
 115 120 125

Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
 130 135 140

Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
145 150 155 160

His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr
 165 170 175

<210> 13

<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13
Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln Pro Pro Gly Val Tyr
1 5 10 15

Pro Gln Gly

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys

<210> 15
<211> 31
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser
 20 25 30

<210> 16
<211> 436
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成
多肽

<400> 16															
Met	Ala	Pro	Arg	Arg	Ala	Arg	Gly	Cys	Arg	Thr	Leu	Gly	Leu	Pro	Ala
1				5					10					15	
Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Arg	Pro	Pro	Ala	Thr	Arg	Gly	Ile	Thr
			20					25					30		
Cys	Pro	Pro	Pro	Met	Ser	Val	Glu	His	Ala	Asp	Ile	Trp	Val	Lys	Ser
		35					40					45			
Tyr	Ser	Leu	Tyr	Ser	Arg	Glu	Arg	Tyr	Ile	Cys	Asn	Ser	Gly	Phe	Lys
	50					55					60				
Arg	Lys	Ala	Gly	Thr	Ser	Ser	Leu	Thr	Glu	Cys	Val	Leu	Asn	Lys	Ala
65					70					75				80	
Thr	Asn	Val	Ala	His	Trp	Thr	Thr	Pro	Ser	Leu	Lys	Cys	Ile	Arg	Asp
				85					90					95	
Pro	Ala	Leu	Val	His	Gln	Arg	Pro	Ala	Pro	Pro	Ser	Thr	Val	Thr	Thr
			100					105					110		
Ala	Gly	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Ser	Leu	Ser	Pro	Ser	Gly	Lys	Glu
		115					120					125			
Pro	Ala	Ala	Ser	Ser	Pro	Ser	Ser	Asn	Asn	Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala
	130					135					140				
Ala	Ile	Val	Pro	Gly	Ser	Gln	Leu	Met	Pro	Ser	Lys	Ser	Pro	Ser	Thr
145					150					155				160	
Gly	Thr	Thr	Glu	Ile	Ser	Ser	His	Glu	Ser	Ser	His	Gly	Thr	Pro	Ser
			165						170					175	
Gln	Thr	Thr	Ala	Lys	Asn	Trp	Glu	Leu	Thr	Ala	Ser	Ala	Ser	His	Gln
			180					185					190		
Pro	Pro	Gly	Val	Tyr	Pro	Gln	Gly	His	Ser	Asp	Thr	Thr	Pro	Lys	Ser

195200205

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
210215220

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
225230235240

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
245250255

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
260265270

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
275280285

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
290295300

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
305310315320

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
325330335

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
340345350

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
355360365

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
370375380

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
385390395400

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
405 410 415

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
420 425 430

Ser Pro Gly Lys
435

<210> 17
<211> 431
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成
多肽

<400> 17
Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
20 25 30

Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
35 40 45

Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys
50 55 60

Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala
65 70 75 80

Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp
85 90 95

Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val Thr Thr
100 105 110

Ala	Gly	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Ser	Leu	Ser	Pro	Ser	Gly	Lys	Glu
115				120				125							
Pro	Ala	Ala	Ser	Ser	Pro	Ser	Ser	Asn	Asn	Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala
130				135				140							
Ala	Ile	Val	Pro	Gly	Ser	Gln	Leu	Met	Pro	Ser	Lys	Ser	Pro	Ser	Thr
145				150				155				160			
Gly	Thr	Thr	Glu	Ile	Ser	Ser	His	Glu	Ser	Ser	His	Gly	Thr	Pro	Ser
165				170				175							
Gln	Thr	Thr	Ala	Lys	Asn	Trp	Glu	Leu	Thr	Ala	Ser	Ala	Ser	His	Gln
180				185				190							
Pro	Pro	Gly	Val	Tyr	Pro	Gln	Gly	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
195				200				205							
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
210				215				220							
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
225				230				235				240			
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
245				250				255							
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
260				265				270							
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
275				280				285							
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
290				295				300							
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile

305 310 315 320

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
325 330 335

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
340 345 350

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
355 360 365

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
370 375 380

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
385 390 395 400

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
405 410 415

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
420 425 430

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種液體藥物組成物，其包含IL-15/IL-15R α 複合物和約0.0001%至約1%（w/v）的界面活性劑。

【請求項2】如請求項1所述之組成物，該組成物進一步包含約1 mM至約100 mM的緩衝劑，該緩衝劑提供範圍為約4.5至約8.5的pH。

【請求項3】如請求項2所述之組成物，該組成物進一步包含約1 mM至約500 mM的至少一種穩定劑。

【請求項4】如前述請求項中任一項所述之組成物，其中該界面活性劑係泊洛沙姆。

【請求項5】如請求項4所述之組成物，其中泊洛沙姆係泊洛沙姆188。

【請求項6】如請求項4或5所述之組成物，其中泊洛沙姆以約0.05%至約0.5%（w/v）的濃度存在。

【請求項7】如請求項1至3中任一項所述之組成物，其中該界面活性劑係聚山梨酯。

【請求項8】如請求項7所述之組成物，其中該聚山梨酯係聚山梨酯20或聚山梨酯80。

【請求項9】如請求項7或8所述之組成物，其中該聚山梨酯係聚山梨酯20。

【請求項10】如請求項7或8所述之組成物，其中該聚山梨酯係聚山梨酯80。

【請求項11】如請求項7至10中任一項所述之組成物，其中該界面活性劑以約0.01%至約0.1%（w/v）的濃度存在。

【請求項12】如請求項2至11中任一項所述之組成物，其中該緩衝劑係乙酸鹽緩衝劑、琥珀酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑或組胺酸緩衝劑。

【請求項13】 如請求項2至12中任一項所述之組成物，其中該緩衝劑係乙酸鹽緩衝劑。

【請求項14】 如請求項13所述之組成物，其中該乙酸鹽緩衝劑係乙酸钠緩衝劑。

【請求項15】 如請求項2至14中任一項所述之組成物，其中該緩衝劑的濃度為約10 mM至約50 mM。

【請求項16】 如請求項2至15中任一項所述之組成物，其中該緩衝劑的濃度為約15 mM至約30 mM。

【請求項17】 如請求項2至16中任一項所述之組成物，其中該緩衝劑的濃度為約20 mM。

【請求項18】 如請求項2至17中任一項所述之組成物，其中該緩衝劑提供約4.7至約5.5的pH。

【請求項19】 如請求項3至18中任一項所述之組成物，其中該至少一種穩定劑係多元醇或糖。

【請求項20】 如請求項3至19中任一項所述之組成物，其中該至少一種穩定劑係糖，該糖係蔗糖。

【請求項21】 如請求項3至20中任一項所述之組成物，其中至少一種穩定劑以約100 mM至約350 mM的濃度存在。

【請求項22】 如請求項3至21中任一項所述之組成物，其中至少一種穩定劑以約220 mM至約300 mM的濃度存在。

【請求項23】 如請求項3至22中任一項所述之組成物，其中至少一種穩定劑以約260 mM的濃度存在。

【請求項24】 如前述請求項中任一項所述之組成物，其中該IL-15/IL-15R α 複合物的濃度為約0.1 mg/mL至約50 mg/mL。

【請求項25】如前述請求項中任一項所述之組成物，其中該IL-15/IL-15R α 複合物的濃度為約0.1 mg/mL至約10 mg/mL。

【請求項26】如前述請求項中任一項所述之組成物，該組成物包含約1 mg/mL的IL-15/IL-15R α 複合物、約0.2%的泊洛沙姆188、約260 mM的蔗糖、約20 mM的乙酸鈉，且pH為約5.0。

【請求項27】一種固體藥物組成物，其包含IL-15/IL-15R α 複合物、和約10 mM至約50 mM的緩衝劑、約1 mM至約500 mM的至少一種穩定劑和約0.1 mM至約50 mM的至少一種張力劑，該緩衝劑提供範圍為約6.5至約8.5的pH。

【請求項28】如請求項27所述之組成物，其中該緩衝劑係磷酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、琥珀酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑或組胺酸緩衝劑。

【請求項29】如請求項27至28中任一項所述之組成物，其中該緩衝劑係磷酸鈉/鉀緩衝劑。

【請求項30】如請求項27至29中任一項所述之組成物，該組成物包含約1 mM至約50 mM的緩衝劑。

【請求項31】如請求項27至30中任一項所述之組成物，該組成物包含約1 mM至約5 mM的緩衝劑。

【請求項32】如請求項27至31中任一項所述之組成物，其中該組成物的pH為約6.5至約7.5。

【請求項33】如請求項27至32中任一項所述之組成物，其中該組成物的pH為約7.3。

【請求項34】如請求項27至33中任一項所述之組成物，該組成物進一步包含約1 mM至約500 mM的至少兩種穩定劑。

【請求項35】如請求項27至34中任一項所述之組成物，該組成物包含約1 mM至約500 mM的蔗糖和約1 mM至約500 mM的甘露醇。

【請求項36】如請求項27至35中任一項所述之組成物，該組成物包含約5 mM至約50 mM的蔗糖和約100 mM至約300 mM的甘露醇。

【請求項37】如請求項27至36中任一項所述之組成物，該組成物包含約30 mM的蔗糖和約220 mM的甘露醇。

【請求項38】如請求項27至37中任一項所述之組成物，該組成物進一步包含約0.1 mM至約50 mM的至少兩種張力劑。

【請求項39】如請求項27至38中任一項所述之組成物，該組成物包含約0.1 mM至約50 mM KCl和約0.1 mM至約50 mM NaCl。

【請求項40】如請求項27至39中任一項所述之組成物，該組成物包含約0.1 mM至約1 mM KCl和約10 mM至約50 mM NaCl。

【請求項41】如請求項27至40中任一項所述之組成物，該組成物包含約0.375 mM KCl和約20 mM NaCl。

【請求項42】如請求項27至41中任一項所述之組成物，該組成物包含約0.1 mg/ml至約50 mg/ml的IL-15/IL-15R α 複合物。

【請求項43】如請求項27至42中任一項所述之組成物，該組成物包含約0.1 mg/ml至約10 mg/ml的IL-15/IL-15R α 複合物。

【請求項44】如請求項27至43中任一項所述之組成物，該組成物包含約0.1 mg/ml至約0.5 mg/ml的IL-15/IL-15R α 複合物。

【請求項45】如請求項27至44中任一項所述之組成物，其中該組成物係凍乾的。

【請求項46】如請求項27至45中任一項所述之組成物，該組成物包含約0.24 mg/mL的IL-15/IL-15R α 複合物、約30 mM的蔗糖、約220 mM的甘露醇、約0.375 mM的氯化鉀、約20 mM的NaCl、約1.35 mM的磷酸鈉/鉀，pH為約7.3。

【請求項47】如前述請求項中任一項所述之組成物，其中該IL-15/IL-15R α 複合物包含含有SEQ ID NO: 2的IL-15。

【請求項48】如前述請求項中任一項所述之組成物，其中該IL-15/IL-15R α 複合物包含含有SEQ ID NO: 5的IL-15R α 。

【請求項49】如前述請求項中任一項所述之組成物，其中該IL-15/IL-15R α 複合物包含含有SEQ ID NO: 2的IL-15和含有SEQ ID NO: 5的IL-15R α 。

【請求項50】如請求項1-49中任一項所述之組成物，用於在癌症、淋巴球減少症、免疫缺乏、感染性疾病和/或傷口的治療中使用。

【請求項51】如請求項50所述之組成物，用於在癌症的治療中使用。

【請求項52】如請求項50或51所述之組成物，其中該癌症係骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門癌、胃食道癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、默克（Merkel）細胞癌、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病（包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病）、兒童實性瘤、淋巴球淋巴瘤、膀胱癌、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群、腎或輸尿管癌、腎盂癌、中樞神經系統腫瘤（CNS）、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏（Kaposi）肉瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘導的癌症（包括石棉誘導的癌症（例如，間皮瘤））以及所述癌症的組合。

【請求項53】如請求項50至52中任一項所述之組成物，其中該癌症係黑色素瘤、腎癌、大腸癌或前列腺癌。

【請求項54】如請求項50至53中任一項所述之組成物，其中該癌症係黑色素瘤。

【請求項55】如請求項50至54中任一項所述之組成物，其中該癌症係轉移性的。

【請求項56】一種劑型，該劑型包含如請求項1至49中任一項所述之藥物組成物。

【請求項57】一種小瓶，該小瓶包含如請求項1至49中任一項所述之藥物組成物。

【請求項58】一種注射器，該注射器包含如請求項1至49中任一項所述之藥物組成物。

【請求項59】一種自動注射器，該自動注射器包含如請求項58所述之注射器。

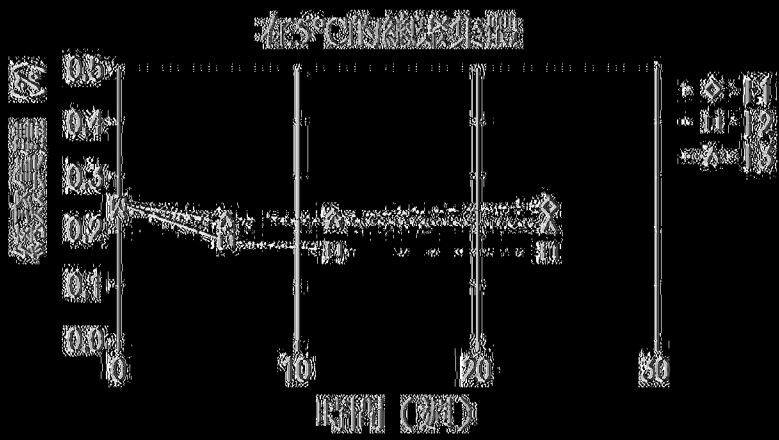
【請求項60】一種自動注射器，該自動注射器包含如請求項1-49中任一項所述之組成物。

【請求項61】如請求項1-26中任一項所述之組成物，其中該液體組成物維持：

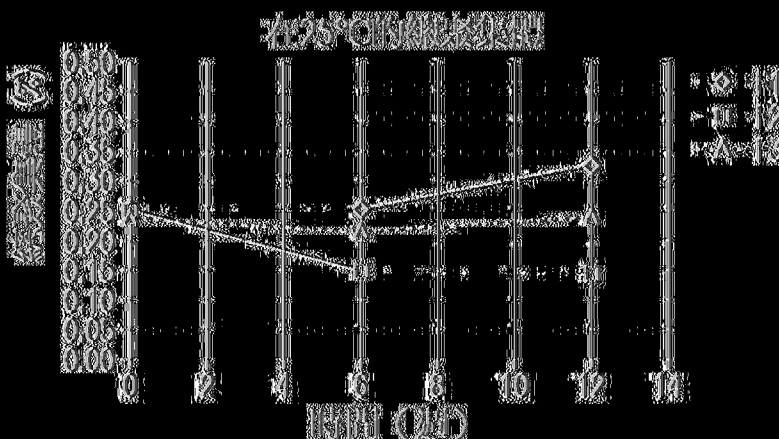
- a. 在2°C-8°C儲存24週後，約0.1%至約0.25%的總聚集體；
- b. 在25°C儲存12週後，約0.15%至約0.35%的總聚集體；
- c. 在40°C儲存6週後，約0.3%至約0.6%的總聚集體；
- d. 在2°C-8°C儲存24週後，約0.25%至約0.75%的總片段；
- e. 在25°C儲存12週後，約1.5%至約2.0%的總片段；
- f. 在40°C儲存6週後，約2.5%至約3.5%的總片段；
- g. 在2°C-8°C儲存24週後，約42.5%至約45%的總鹼性變體；
- h. 在2°C-8°C儲存24週後，約55%至約57.5%的總酸性變體；
- i. 在25°C儲存12週後，約38%至約42%的總鹼性變體；
- j. 在25°C儲存12週後，約55%至約60%的酸性變體；

- k. 在2°C-8°C儲存24週後，藉由CE-SDS評估的約65%至約67%的IL-15R α ；
- l. 在2°C-8°C儲存24週後，藉由CE-SDS評估的約17%至約19%的IL-15；
- m. 在2°C-8°C儲存24週後，藉由CE-SDS評估的約7%至約8%的IL-15 HMW；
- n. 在2°C-8°C儲存24週後，藉由CE-SDS評估的約5%至約6%非糖基化IL-15；
- o. 在2°C-8°C儲存24週後，藉由RP-HPLC評估的約2%至約4%的總雜質；
- p. 在25°C儲存12週後，藉由RP-HPLC評估的約3%至約5%的總雜質；
- q. 在40°C儲存6週後，藉由RP-HPLC評估的低於5%的總雜質；
- r. 在2°C-8°C儲存24週後，藉由PAMAS評估的基本上沒有SVP > 2 μ m；
- s. 在2°C-8°C儲存24週後，藉由PAMAS評估的基本上沒有SVP > 10 μ m；
- t. 在2°C-8°C儲存24週後，低於1.0 NTU的混濁度；
- u. 經過五次冷凍/解凍循環或搖動過夜後，藉由SEC評估的低於0.25%的總聚集體；或
- v. 經過五次冷凍/解凍循環或搖動過夜後，藉由SEC評估的低於0.35%的總片段。

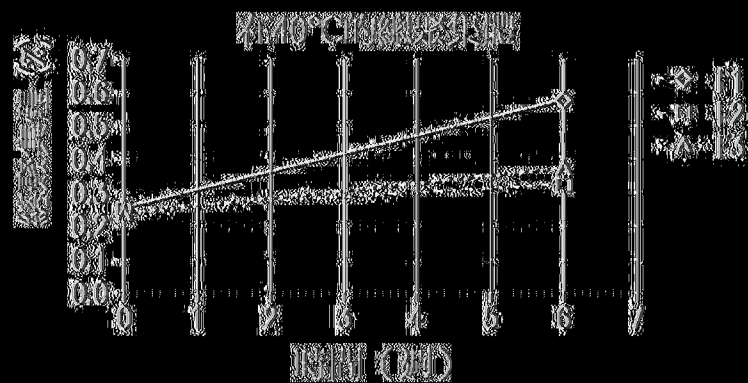
〔發明圖式〕



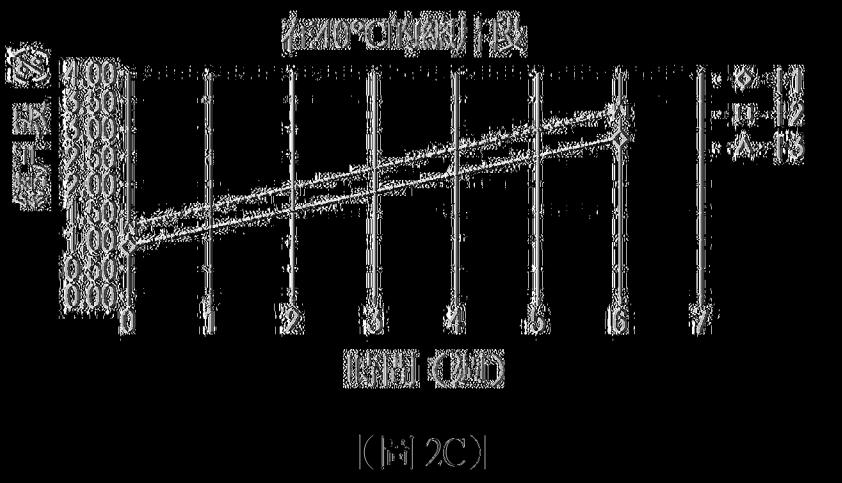
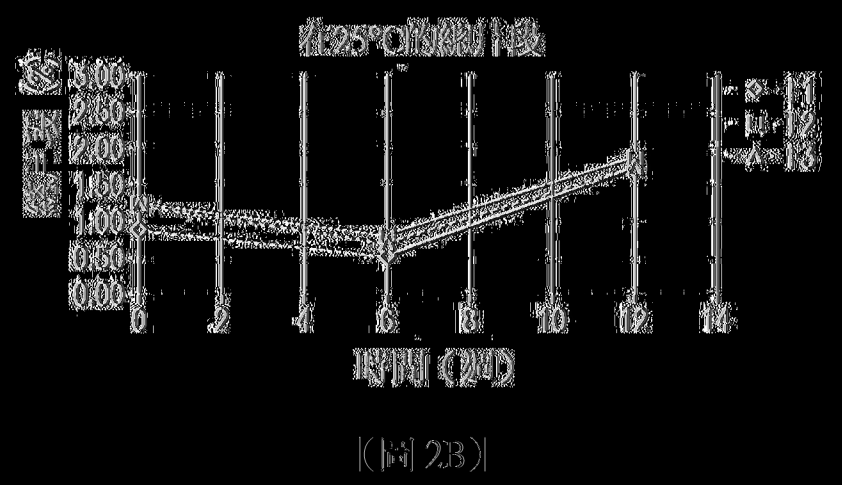
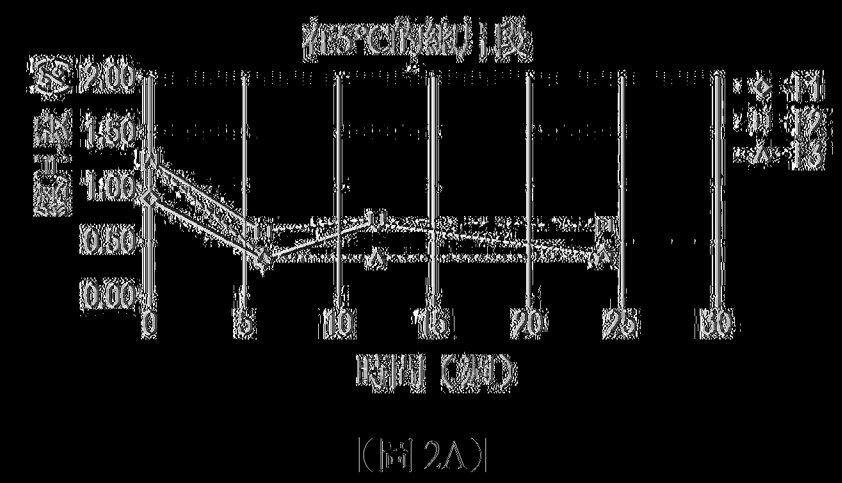
〔圖 1A〕

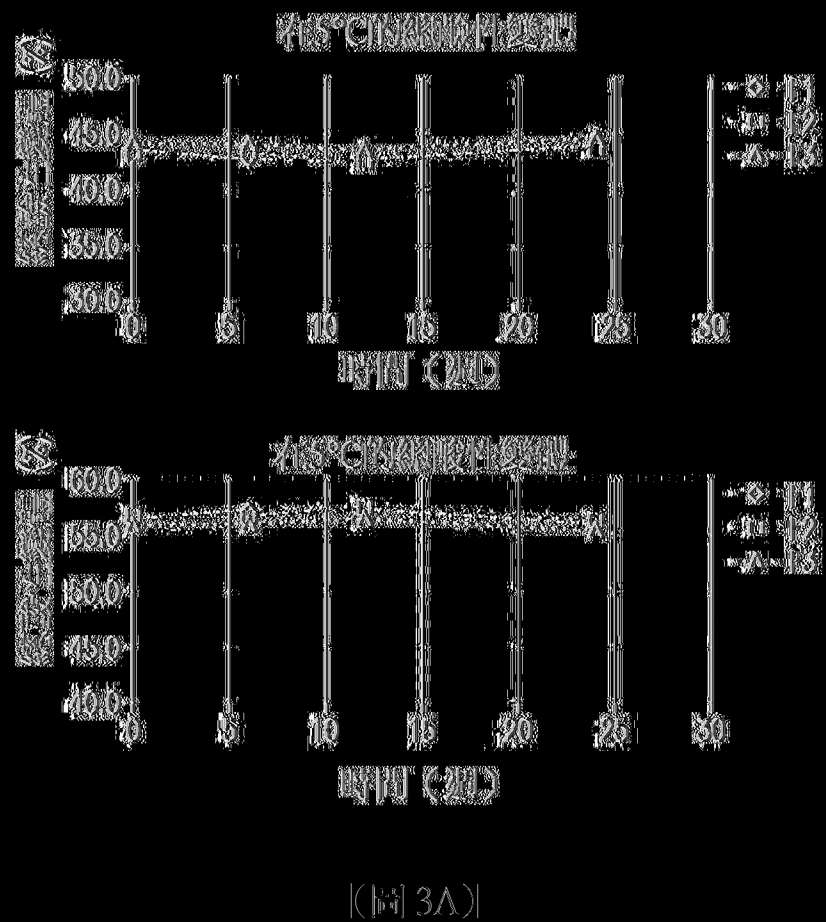


〔圖 1B〕

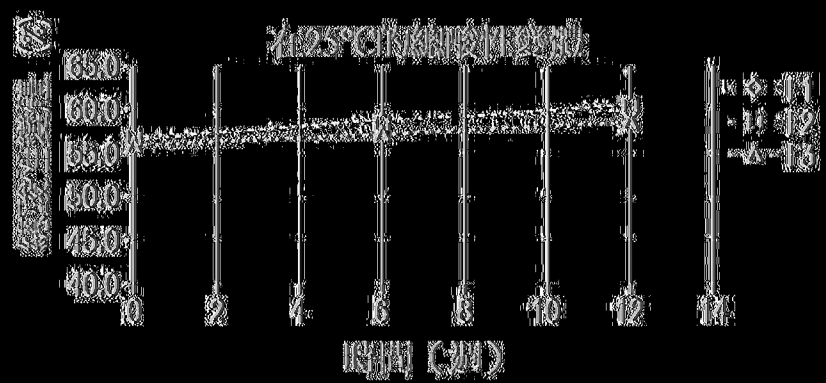
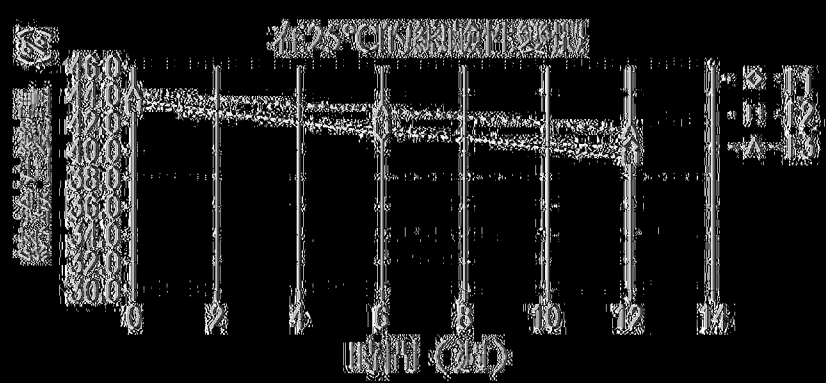


〔圖 1C〕

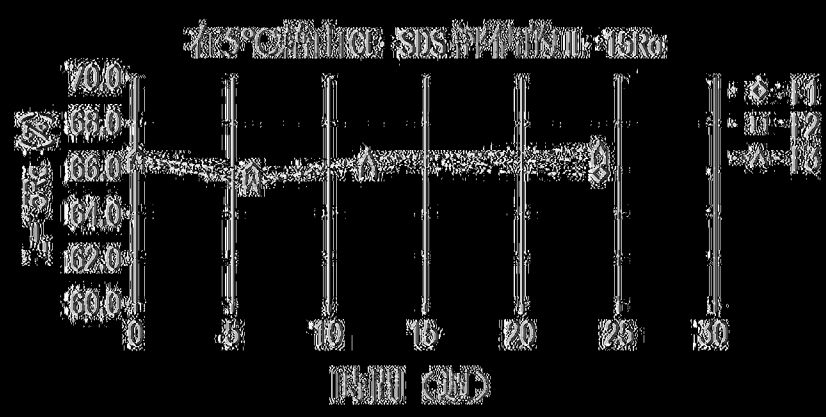




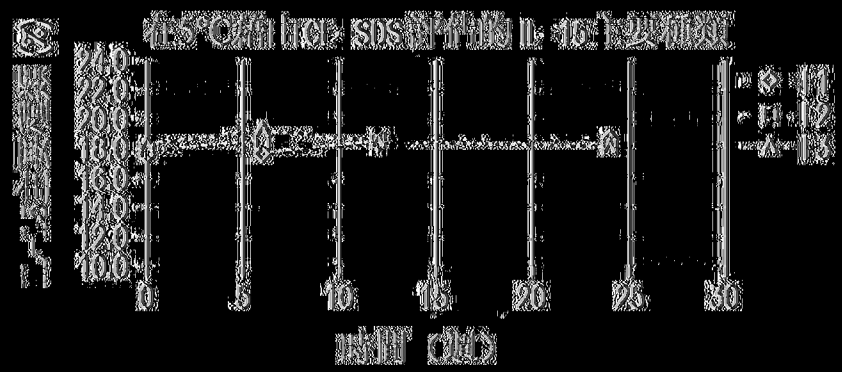
[(同) 3A]



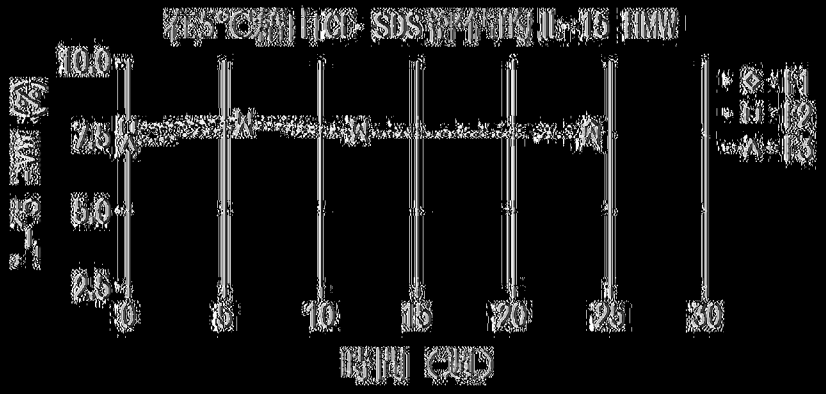
[(33)]



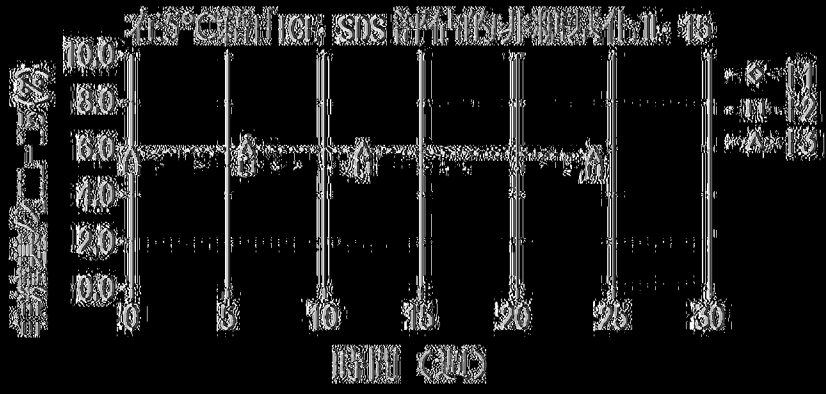
[(図) 4A]



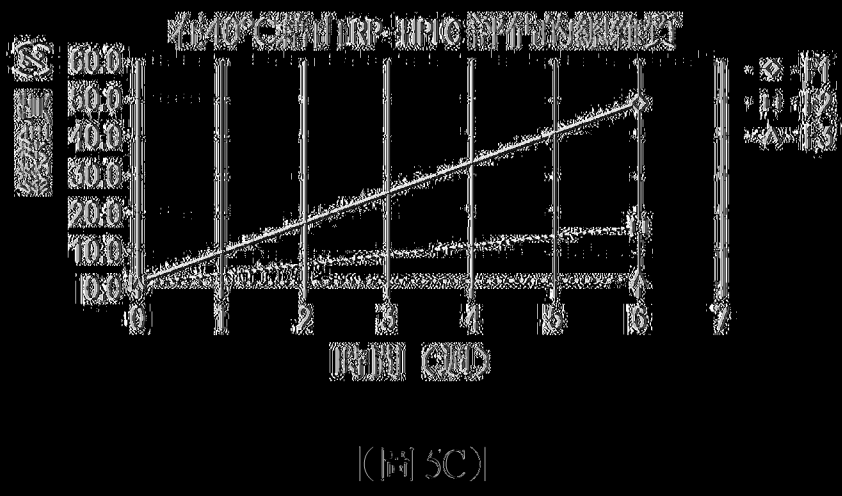
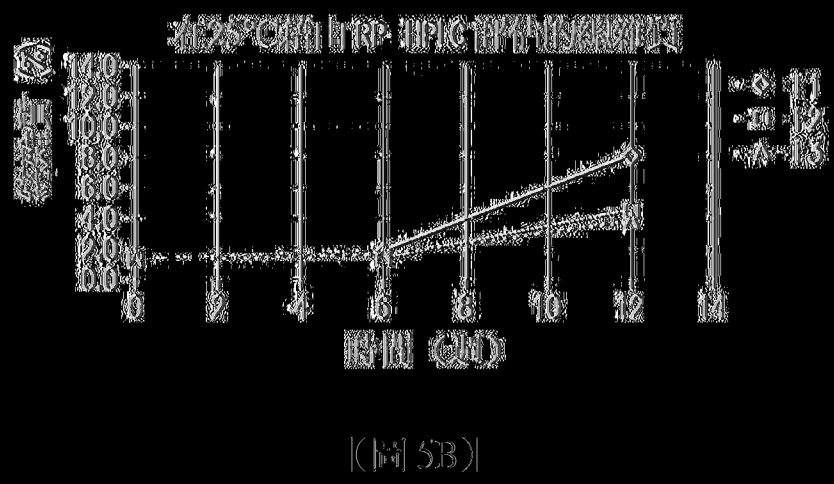
[(図) 4B]

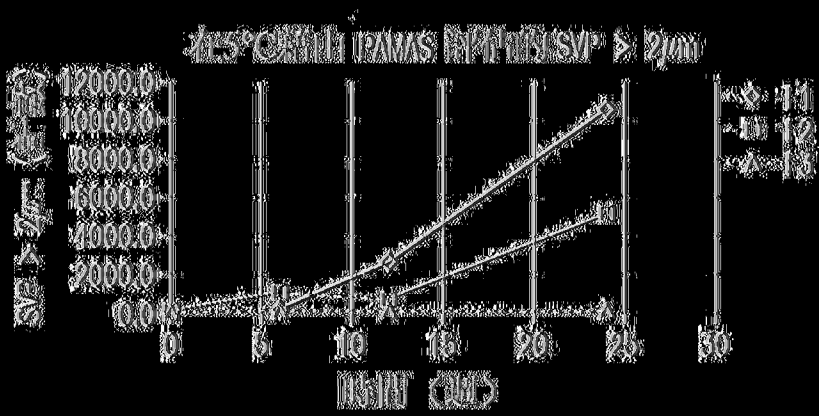


[(同 4C)]

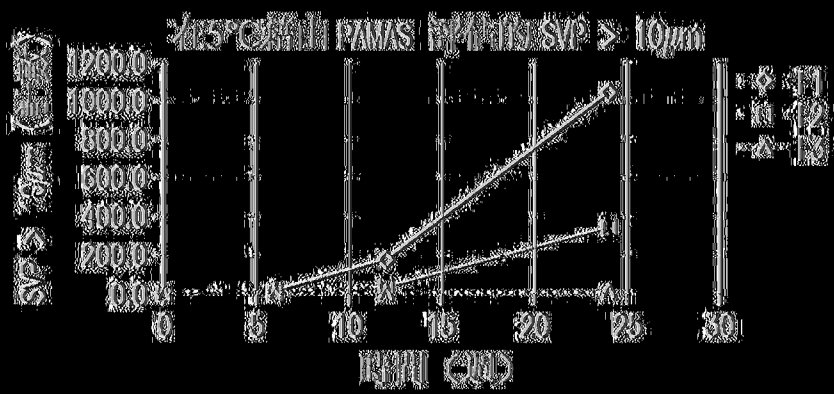


[(同 4D)]

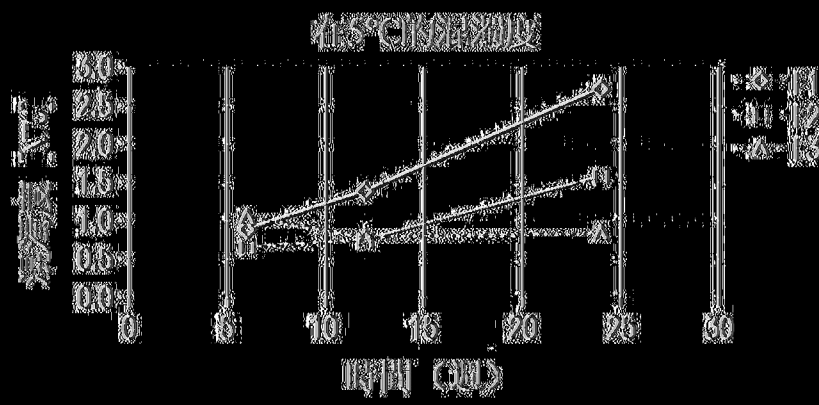




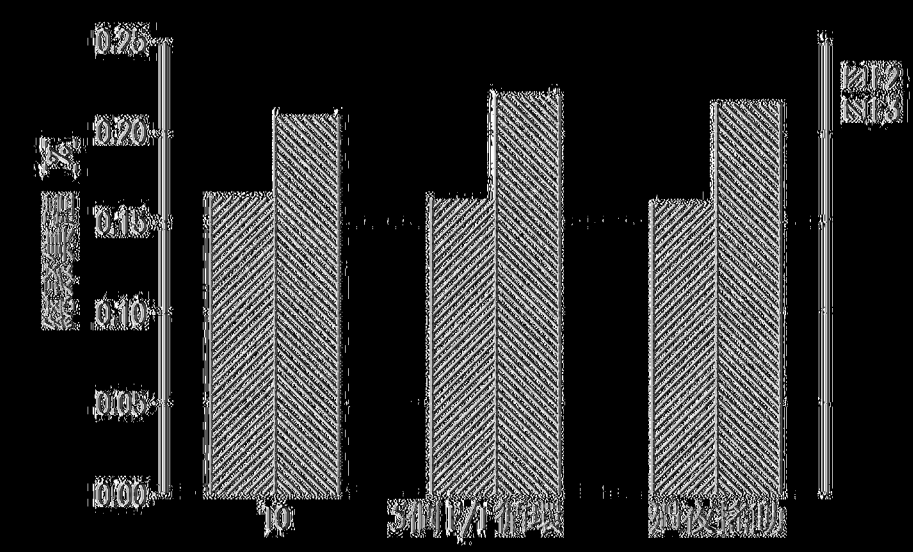
[(同) 6A]



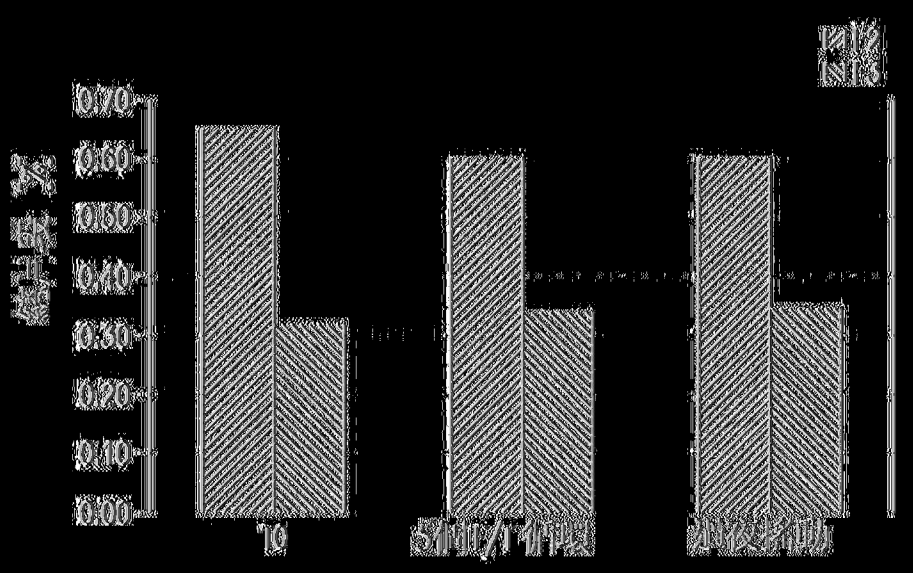
[(同) 6B]



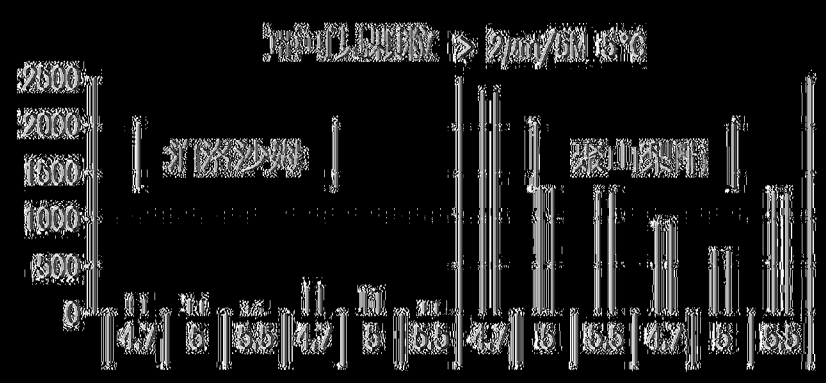
[(同) 7]



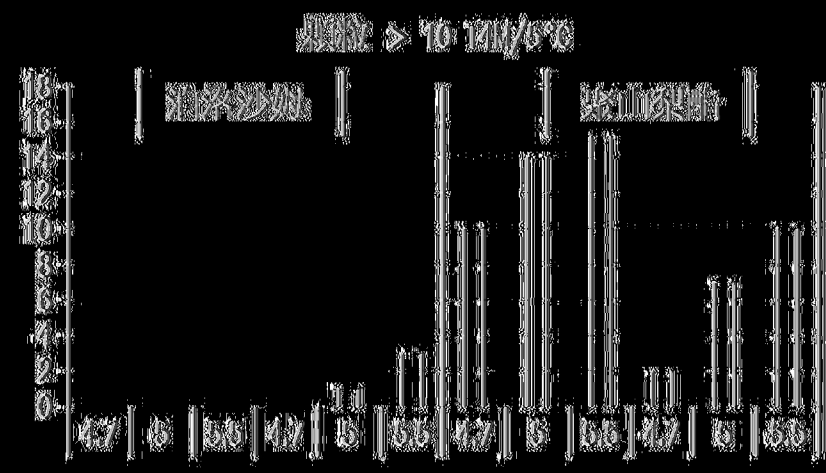
[(圖) 8A]



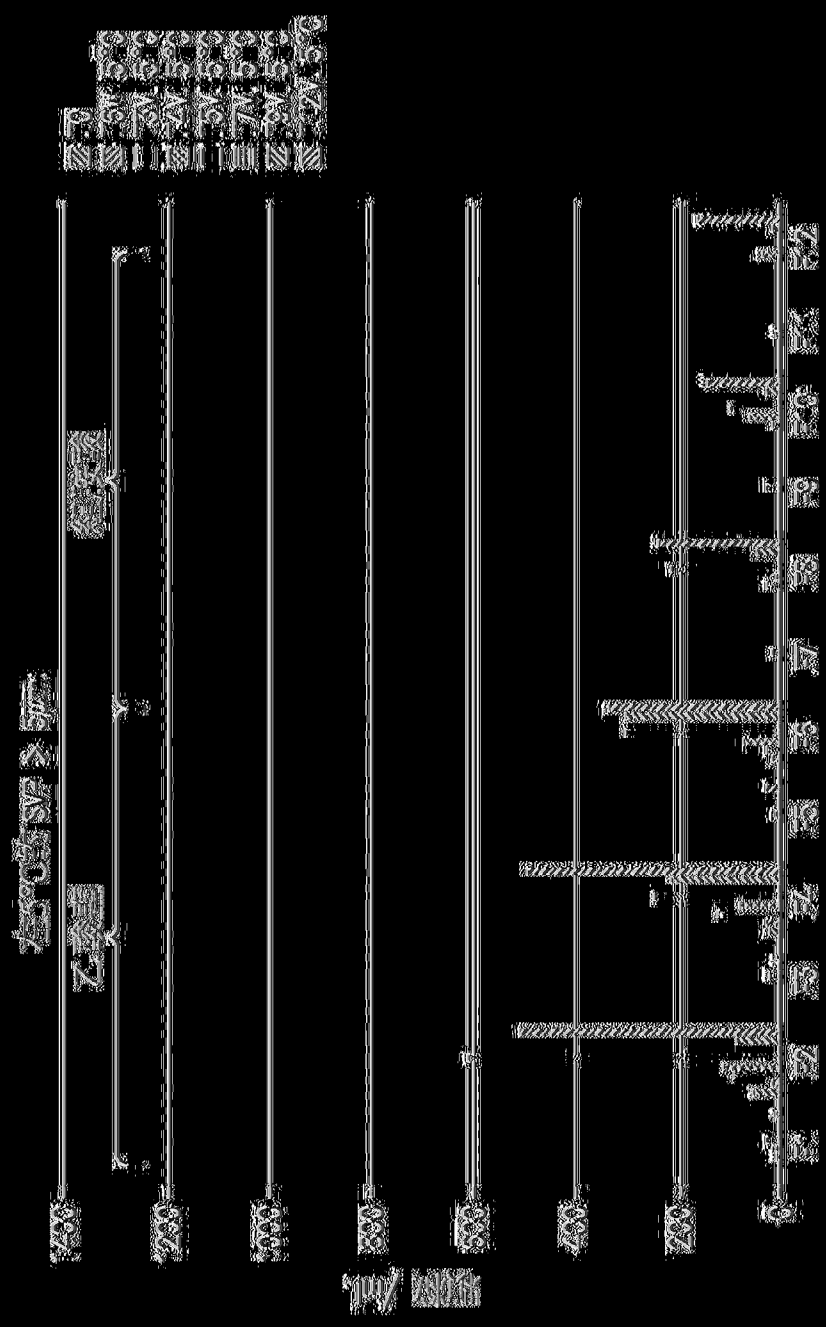
[(圖) 8B]



(图 9A)



(图 9B)



【C6圖】

