



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0044066  
(43) 공개일자 2020년04월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)  
A61K 47/20 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)  
A61K 9/00 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)  
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 39/39591 (2013.01)  
A61K 31/4418 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7008234  
(22) 출원일자(국제) 2018년08월22일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2020년03월20일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/047502  
(87) 국제공개번호 WO 2019/040608  
국제공개일자 2019년02월28일  
(30) 우선권주장  
62/548,772 2017년08월22일 미국(US)
- (71) 출원인  
바이오젠 엠에이 인코포레이티드  
미국 02142 매사추세츠주 캠프리지 비니 스트리트 225
- (72) 발명자  
에스티 티아 브리  
미국 02142 매사추세츠주 캠프리지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드  
고빈단 지타  
미국 02142 매사추세츠주 캠프리지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
김진희, 김태홍

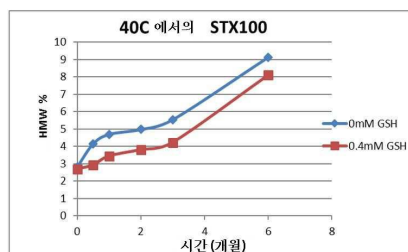
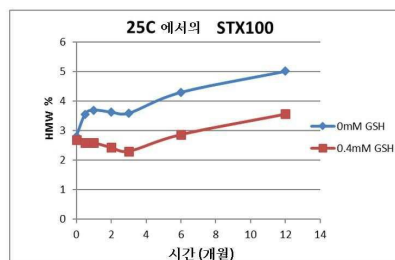
전체 청구항 수 : 총 71 항

(54) 발명의 명칭 항-알파(V)베타(6) 항체를 함유하는 약제학적 조성물 및 투약 요법

(57) 요약

항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 제형 및 투약 요법이 제공된다. 이들 제형은, 예를 들어, 섬유증(예를 들어, 특발성 폐 섬유증), 급성 폐 손상 및 급성 신장 손상의 치료에서의 용도를 발견한다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

*A61K 31/496* (2013.01)

*A61K 47/12* (2013.01)

*A61K 47/183* (2013.01)

*A61K 47/20* (2013.01)

*A61K 47/26* (2013.01)

*A61K 9/0021* (2013.01)

*A61P 11/00* (2018.01)

*C07K 16/2839* (2013.01)

*A61K 2039/54* (2013.01)

(72) 발명자

**살루자 소날**

미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트  
225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드

**굽타 카필**

미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트  
225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드

**맥그래스 마가렛**

미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트  
225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편 및 알기닌 염산염(Arg.HCl)을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하되, 상기 VH 및 VL은, 각각,

(a) VH 상보성 결정 영역(complementarity determining region: CDR)으로서,

VH-CDR1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

VH-CDR2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지며;

VH-CDR3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는, 상기 VH 상보성 결정 영역(CDR); 및

(b) VL CDR로서,

VL-CDR1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

VL-CDR2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지며;

VL-CDR3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는, 상기 VL CDR

을 포함하되, 상기 조성물은 pH가 5.2 내지 5.7인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 50mg/ml 내지 200mg/ml의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물은 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 100mg/ml 내지 175mg/ml의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 조성물은 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 150mg/ml의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 Arg.HCl을 50mM 내지 250mM의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 Arg.HCl을 100mM 내지 200mM의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 Arg.HCl을 150mM의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 메티오닌을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 조성물은 메티오닌을 0.5mM 내지 30mM의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제8항에 있어서, 상기 조성물은 메티오닌을 1mM 내지 10mM의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

제8항에 있어서, 상기 조성물은 메티오닌을 5mM의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 폴리솔베이트-80(PS80)을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 조성물은 PS80을 0.01% 내지 0.1%의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

제12항에 있어서, 상기 조성물은 PS80을 0.03% 내지 0.08%의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 15

제12항에 있어서, 상기 조성물은 PS80을 0.05%의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 시트르산나트륨 및 시트르산을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 상기 조성물은 시트르산나트륨 및 시트르산을 5mM 내지 30mM의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 18

제16항에 있어서, 상기 조성물은 시트르산나트륨 및 시트르산을 15mM 내지 25mM의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 19

제16항에 있어서, 상기 조성물은 시트르산나트륨 및 시트르산을 20mM의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 pH가 5.3 내지 5.6인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 pH가 5.5인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 티올-함유 항산화제를 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 23

제22항에 있어서, 상기 티올-함유 항산화제는 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과

시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 24

제22항에 있어서, 상기 티올-함유 항산화제는 GSH인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 25

제22항에 있어서, 상기 티올-함유 항산화제는 GSSG인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 26

제22항에 있어서, 상기 티올-함유 항산화제는 GSH와 GSSG의 조합인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 27

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티올-함유 항산화제는 0.02mM 내지 2mM의 농도인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 28

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티올-함유 항산화제는 0.2mM의 농도인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 29

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티올-함유 항산화제는 0.4mM의 농도인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 30

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티올-함유 항산화제는 1mM의 농도인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 31

제26항에 있어서, 상기 GSH는 0.4mM의 농도이고, 상기 GSSG는 0.2mM의 농도인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 32

제1항에 있어서,

125mg/ml 내지 175mg/ml의 농도의 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 상기 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편;

125mM 내지 175mM의 농도의 Arg.HCl;

1mM 내지 10mM의 농도의 메티오닌;

15mM 내지 25mM의 농도의 시트르산나트륨 및 시트르산; 및

0.03% 내지 0.08%의 농도의 PS80을 포함하되,

상기 조성물은 pH가 5.3 내지 5.7인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 33

제1항에 있어서,

125mg/ml 내지 175mg/ml의 농도의 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 상기 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편;

125mM 내지 175mM의 농도의 Arg.HCl;

1mM 내지 10mM의 농도의 메티오닌;

15mM 내지 25mM의 농도의 시트르산나트륨 및 시트르산;

0.02mM 내지 2mM의 농도의 티올-함유 항산화제; 및

0.03% 내지 0.08%의 농도의 PS80을 포함하되,

상기 조성물은 pH가 5.3 내지 5.7인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 34

제1항에 있어서,

150mg/ml의 농도의 상기 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 상기 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편;

150mM의 농도의 Arg.HCl;

5mM의 농도의 메티오닌;

20mM의 농도의 시트르산나트륨 및 시트르산; 및

0.05%의 농도의 PS80을 포함하되,

상기 조성물은 pH가 5.5인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 35

제1항에 있어서,

150mg/ml의 농도의 상기 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 상기 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편;

150mM의 농도의 Arg.HCl;

5mM의 농도의 메티오닌;

20mM의 농도의 시트르산나트륨 및 시트르산;

0.4mM의 농도의 GSH, 0.4mM의 농도의 시스테인, 0.2mM의 농도의 GSSG, 0.2mM의 농도의 시스틴, 0.2mM의 농도의 GSSH 및 0.4mM의 농도의 GSSG, 및 0.4mM의 농도의 시스테인 및 0.2mM의 농도의 시스틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 티올-함유 항산화제; 및

0.05%의 농도의 PS80을 포함하되,

상기 조성물은 pH가 5.5인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 상기 VH는 서열번호 7에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열번호 8에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 VH는 서열번호 7에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열번호 8에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 VH는 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 약제학적 조성물.

#### 청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항- $\alpha\beta6$  항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하되,

(i) 상기 중쇄는 서열번호 9에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열번호 10에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 중쇄는 서열번호 9에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열번호 10에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 중쇄는 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 약제학적 조성물.

#### 청구항 38

섬유증, 급성 폐 손상 및 급성 신장 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 치료가 필요한 인간 대상체에서의 이러한 병태의 치료 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 억제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 39

제38항에 있어서, 상기 병태는 섬유증인, 치료 방법.

#### 청구항 40

제39항에 있어서, 상기 섬유증은 폐 섬유증인, 치료 방법.

#### 청구항 41

제40항에 있어서, 상기 폐 섬유증은 특발성 폐 섬유증인, 치료 방법.

#### 청구항 42

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제학적 조성물은 상기 인간 대상체에게 피하로 투여되는, 치료 방법.

#### 청구항 43

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제학적 조성물의 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 상기 인간 대상체에게 1주 1회 40mg의 용량으로 투여되는, 치료 방법.

#### 청구항 44

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제학적 조성물의 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 상기 인간 대상체에게 1주 1회 48mg의 용량으로 투여되는, 치료 방법.

#### 청구항 45

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제학적 조성물의 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 상기 인간 대상체에게 1주 1회 56mg의 용량으로 투여되는, 치료 방법.

#### 청구항 46

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제학적 조성물의 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 상기 인간 대상체에게 1주 1회 64mg의 용량으로 투여되는, 치료 방법.

#### 청구항 47

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제학적 조성물의 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 상기 인간 대상체에게 1주 1회 0.5mg/kg 내지 0.8mg/kg의 용량으로 투여되는, 치료 방법.

#### 청구항 48

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제학적 조성물의 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 상기 인간 대상체에게 1주 1회 0.5mg/kg의 용량으로 투여되는, 치료 방법.

#### 청구항 49

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제학적 조성물의 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 상기 인간 대상체에게 1주 1회 0.6mg/kg의 용량으로 투여되는, 치료 방법.

#### 청구항 50

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제학적 조성물의 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -

결합 단편은 상기 인간 대상체에게 1주 1회 0.7mg/kg의 용량으로 투여되는, 치료 방법.

#### 청구항 51

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물의 상기 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$ -결합 단편은 상기 인간 대상체에게 1주 1회 0.8mg/kg의 용량으로 투여되는, 치료 방법.

#### 청구항 52

섬유증, 급성 폐 손상 및 급성 신장 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 치료가 필요한 인간 대상체에서의 이러한 병태의 치료 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$ -결합 단편을 매주 1회 40mg의 용량으로 피하로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$ -결합 단편은 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은, 각각

(a) VH 상보성 결정 영역(CDR)으로서,

VH-CDR1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

VH-CDR2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지며;

VH-CDR3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 상기 VH 상보성 결정 영역; 및

(b) VL CDR로서,

VL-CDR1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

VL-CDR2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지며;

VL-CDR3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 상기 VL CDR

을 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 53

섬유증, 급성 폐 손상 및 급성 신장 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 치료가 필요한 인간 대상체에서의 이러한 병태의 치료 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$ -결합 단편을 매주 1회 48mg의 용량으로 피하로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$ -결합 단편은 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은, 각각

(a) VH 상보성 결정 영역(CDR)으로서,

VH-CDR1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

VH-CDR2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지며;

VH-CDR3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 상기 VH 상보성 결정 영역;

(b) VL CDR로서,

VL-CDR1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

VL-CDR2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지며;

VL-CDR3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 상기 VL CDR

을 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 54

섬유증, 급성 폐 손상 및 급성 신장 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 치료가 필요한 인간 대상체에서의 이러한 병태의 치료 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$ -결합 단편을 매주 1회 56mg의 용량으로 피하로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$ -결합 단편은 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은,

각각

(a) VH 상보성 결정 영역(CDR)으로서,

VH-CDR1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

VH-CDR2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지며;

VH-CDR3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 상기 VH 상보성 결정 영역;

(b) VL CDR로서,

VL-CDR1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

VL-CDR2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지며;

VL-CDR3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 상기 VL CDR

을 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 55

섬유증, 급성 폐 손상 및 급성 신장 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 치료가 필요한 인간 대상체에서의 이러한 병태의 치료 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편을 매주 1회 64mg의 용량으로 피하로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은, 각각

(a) VH 상보성 결정 영역(CDR)으로서,

VH-CDR1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

VH-CDR2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지며;

VH-CDR3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 상기 VH 상보성 결정 영역;

(b) VL CDR,

VL-CDR1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

VL-CDR2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지며;

VL-CDR3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 상기 VL CDR

을 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 56

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체에게 상기 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의 항원-결합 단편의 적어도 4회 용량이 투여되는, 치료 방법.

#### 청구항 57

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체에게 상기 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의 항원-결합 단편의 적어도 7회 용량이 투여되는, 치료 방법.

#### 청구항 58

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체에게 상기 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의 항원-결합 단편의 적어도 10회 용량이 투여되는, 치료 방법.

#### 청구항 59

제52항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 상기 VH는 서열번호 7에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열번호 8에 대해 적어도

80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 VH는 서열번호 7에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열번호 8에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 VH는 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 치료 방법.

#### 청구항 60

제52항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하되,

(i) 상기 중쇄는 서열번호 9에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열번호 10에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 중쇄는 서열번호 9에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열번호 10에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 중쇄는 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 치료 방법.

#### 청구항 61

제52항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 병태는 섬유증인, 치료 방법.

#### 청구항 62

제61항에 있어서, 상기 섬유증은 폐 섬유증인, 치료 방법.

#### 청구항 63

제62항에 있어서, 상기 폐 섬유증은 특발성 폐 섬유증인, 치료 방법.

#### 청구항 64

주사기 또는 펌프로써, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 40mg, 48mg, 56mg 또는 64mg의 고정된 용량으로 피하 투여하는 데 적합한 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 멸균 제제를 포함하는, 주사기 또는 펌프.

#### 청구항 65

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 0.5 내지 5.0ml의 멸균 제제를 포함하는, 주사기 또는 펌프.

#### 청구항 66

항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 멸균 제제를 포함하는 주사기 또는 펌프로써, 상기 주사기 또는 펌프는 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 40mg, 48mg, 56mg 또는 64mg의 고정된 용량으로 피하 투여에 적합하고, 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL)을 각각 포함하되, 상기 VH 및 VL은, 각각

(a) VH 상보성 결정 영역(CDR)으로서,

VH-CDR1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

VH-CDR2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지며;

VH-CDR3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 상기 VH 상보성 결정 영역; 및

(b) VL CDR로서,

VL-CDR1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

VL-CDR2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지며;  
VL-CDR3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 상기 VL CDR  
을 포함하는, 주사기 또는 펌프.

#### 청구항 67

제66항에 있어서,

- (i) 상기 VH는 서열번호 7에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열번호 8에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;
- (ii) 상기 VH는 서열번호 7에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열번호 8에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는
- (iii) 상기 VH는 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 주사기 또는 펌프.

#### 청구항 68

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하되,

- (i) 상기 중쇄는 서열번호 9에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열번호 10에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;
- (ii) 상기 중쇄는 서열번호 9에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열번호 10에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는
- (iii) 상기 중쇄는 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열로 이루어진, 주사기 또는 펌프.

#### 청구항 69

제38항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 프리페니돈(prifenidone) 또는 닌테다닙(nintedanib)을 투여하는 단계를 더 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 70

제69항에 있어서, 상기 인간 대상체에게 다음과 같이 프리페니돈이 투여되는, 치료 방법:

치 료 일 수	투 약 량
제 1일 내지 제 7일	1일 3회 267 mg (801 mg/일 )
제 8일 내지 제 14일	1일 3회 534 mg (1602 mg/일 )
제 15일 이후	1일 3회 801 mg (2403 mg/일 )

#### 청구항 71

제69항에 있어서, 상기 인간 대상체에게 닌테다닙이 1일 2회 150mg의 고정된 용량으로 투여되는, 치료 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 8월 22일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/548,772호의 우선권의 이익을 주장하며, 이 기초 출원은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 출원은 일반적으로 임상적 사용을 위해 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체를 포함하는 약제학적 조성물 및 투약 요법 및 이의 용도에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0005] 인테그린은 세포의 기질 단백질에 결합하고 세포-세포 및 세포-세포의 기질 상호작용(일반적으로 세포 부착 사건으로서 지칭됨)을 매개하는 세포 표면 당단백질 수용체의 슈퍼패밀리이다. 이들 수용체는 비공유적으로 결합된 알파( $\alpha$ ) 및 베타( $\beta$ )쇄로 구성되는데, 이들은 합쳐져서 별개의 세포 및 부착 특이성을 갖는 다양한 이형이량체 단백질을 제공한다. 인테그린은 세포 부착, 이동, 침윤, 분화, 증식, 세포자멸사 및 유전자 발현을 비롯한 다양한 세포 과정을 조절한다.

[0006]  $\alpha\text{v}\beta 6$  수용체는 세포 표면 이형이량체 단백질로서 발현되는 인테그린 패밀리의 하나의 구성원이다.  $\alpha\text{v}$  서브유닛이 다양한  $\beta$  서브유닛( $\beta 1$ ,  $\beta 3$ ,  $\beta 5$ ,  $\beta 6$  및  $\beta 8$ )과의 이형이량체를 형성할 수 있지만,  $\beta 6$  서브유닛은  $\alpha\text{v}$  서브유닛과의 이형이량체로서만 발현될 수 있다.  $\alpha\text{v}\beta 6$  인테그린은 RGD 트라이펩타이드 결합 부위를 통해 세포의 기질과 상호작용하는, 피브로넥틴-, 비트로넥틴-, 잠재성 연관 펩타이드(latency associated peptide: LAP)- 및 테나신 C-결합 세포 표면 수용체인 것으로 알려져 있다.  $\alpha\text{v}\beta 6$ 의 발현은 건강한 조직에서 상대적으로 저수준으로 발현되고 발생, 손상 및 상처 치유 동안 유의하게 상향조절되는 상피세포로 제한된다.

[0007] TGF- $\beta$ 의 활성 상태로의 전환에서 LAP에 대한  $\alpha\text{v}\beta 6$ 의 결합이 중요하기 때문에, 결합의 차단은 TGF- $\beta$ 의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -매개 활성화의 저해 및 연관된 섬유증 병리를 초래할 수 있다.

[0008]  $\alpha\text{v}\beta 6$ 에 결합하는 고친화도 길항체 항체는 TGF- $\beta$ -연관 장애의 치료에 유용한 것으로 나타났다.

## 발명의 내용

[0009] 본 개시내용은, 부분적으로, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 함유하는 조성물 및, 특히, 섬유증, 급성 폐 손상 및 급성 신장 손상의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

[0010] 일 양상에서, 본 개시내용은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편, 및 알기닌 염산염(Arg.HCl)을 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 특정 예에서, VH는 VH 상보성 결정 영역(VH-CDR)을 포함하되, VH-CDR1은 서열번호 1 또는 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어지고; VH-CDR2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어지며; VH-CDR3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이것으로 이루어지고; VL은 VL-CDR을 포함하되, VL-CDR1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이것으로 이루어지고; VL-CDR2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이것으로 이루어지고; VL-CDR3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이것으로 이루어진다. 조성물은 pH가 5.2 내지 5.7이다.

[0011] 특정 실시형태에서, 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 50mg/ml 내지 200mg/ml의 농도로 포함한다. 다른 실시형태에서, 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 100mg/ml 내지 175mg/ml의 농도로 포함한다. 다른 실시형태에서, 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 125mg/ml 내지 175mg/ml의 농도로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 150mg/ml의 농도로 포함한다.

[0012] 특정 실시형태에서, 조성물은 Arg.HCl을 50mM 내지 250mM의 농도로 포함한다. 다른 실시형태에서, 조성물은 Arg.HCl을 100mM 내지 200mM의 농도로 포함한다. 다른 실시형태에서, 조성물은 Arg.HCl을 125mM 내지 175mM의 농도로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 조성물은 Arg.HCl을 150mM의 농도로 포함한다.

[0013] 특정 실시형태에서, 조성물은 메티오닌을 포함한다. 일부 예에서, 조성물은 메티오닌을 0.5mM 내지 30mM의 농도로 포함한다. 다른 예에서, 조성물은 메티오닌을 1mM 내지 10mM의 농도로 포함한다. 또 다른 예에서, 조성물은 메티오닌을 5mM의 농도로 포함한다.

[0014] 특정 실시형태에서, 조성물은 폴리솔베이트-80(PS80)을 포함한다. 일부 예에서, 조성물은 PS80을 0.01% 내지 0.1%의 농도로 포함한다. 다른 예에서, 조성물은 PS80을 0.03% 내지 0.08%의 농도로 포함한다. 또 다른 예에서, 조성물은 PS80을 0.05%의 농도로 포함한다.

[0015] 특정 실시형태에서, 조성물은 시트르산나트륨 및 시트르산을 포함한다. 특정 예에서, 조성물은 시트르산나트륨

및 시트르산을 5mM 내지 30mM의 농도로 포함한다. 다른 예에서, 조성물은 시트르산나트륨 및 시트르산을 15mM 내지 25mM의 농도로 포함한다. 다른 예에서, 조성물은 시트르산나트륨 및 시트르산을 20mM의 농도로 포함한다.

[0016] 특정 실시형태에서, 조성물은 pH가 5.3 내지 5.6이다. 일 실시형태에서, 조성물은 pH가 5.5이다.

[0017] 특정 실시형태에서, 조성물은 티올-함유 항산화제를 포함한다. 일부 경우에, 티올-함유 항산화제는 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일례에서, 티올-함유 항산화제는 GSH이다. 일례에서, 티올-함유 항산화제는 GSSG이다. 일례에서, 티올-함유 항산화제는 GSH 및 GSSG이다. 일례에서, 티올-함유 항산화제는 시스테인이다. 일례에서, 티올-함유 항산화제는 시스틴이다. 일례에서, 티올-함유 항산화제는 시스테인 및 시스틴이다. 특정 실시형태에서, 티올-함유 항산화제는 조성물에서 0.02mM 내지 2mM의 농도로 존재한다. 일부 경우에, 티올-함유 항산화제는 조성물에서 0.2mM의 농도로 존재한다. 다른 경우에, 티올-함유 항산화제는 조성물에서 0.4mM의 농도로 존재한다. 또 다른 경우에, 티올-함유 항산화제는 조성물에서 1.0mM의 농도로 존재한다. 티올-함유 항산화제가 GSH 및 GSSG인 경우에, 전자는 0.4mM의 농도로 존재하고, 후자는 0.2mM의 농도로 존재한다. 티올-함유 항산화제가 시스테인 및 시스틴인 경우에, 전자는 0.4mM의 농도로 존재하고, 후자는 0.2mM의 농도로 존재한다.

[0018] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 125mg/ml 내지 175mg/ml의 농도로; Arg.HCl을 125mM 내지 175mM의 농도로; 메티오닌을 1mM 내지 10mM의 농도로; 시트르산나트륨 및 시트르산을 15mM 내지 25mM의 농도로; PS80을 0.03% 내지 0.08%의 농도로 포함한다. 조성물은 pH가 5.3 내지 5.7이다.

[0019] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 125mg/ml 내지 175mg/ml의 농도로; Arg.HCl을 125mM 내지 175mM의 농도로; 메티오닌을 1mM 내지 10mM의 농도로; 시트르산나트륨 및 시트르산을 15mM 내지 25mM의 농도로; 티올-함유 항산화제를 0.02mM 내지 2mM의 농도로; PS80을 0.03% 내지 0.08%의 농도로 포함한다. 조성물은 pH가 5.3 내지 5.7이다.

[0020] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 125mg/ml 내지 175mg/ml의 농도로; Arg.HCl을 125mM 내지 175mM의 농도로; 시트르산나트륨 완충제(시트르산나트륨 및 시트르산); 시트르산나트륨 및 시트르산을 15mM 내지 25mM의 농도로; 티올-함유 항산화제를 0.02mM 내지 2mM의 농도로; PS80을 0.03% 내지 0.08%의 농도로 포함한다. 조성물은 pH가 5.3 내지 5.7이다.

[0021] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 150mg/ml의 농도로; Arg.HCl을 150mM의 농도로; 메티오닌을 5mM의 농도로; 시트르산나트륨 및 시트르산을 20mM의 농도로; PS80을 0.03% 내지 0.08%의 농도로 포함한다. 조성물은 pH가 5.5이다.

[0022] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 150mg/ml의 농도로; Arg.HCl을 150mM의 농도로; 메티오닌을 5mM의 농도로; 시트르산나트륨 및 시트르산을 20mM의 농도로; GSH 또는 시스테인을 0.4mM의 농도로; PS80을 0.03% 내지 0.08%의 농도로 포함한다. 조성물은 pH가 5.5이다.

[0023] 특정 실시형태에서, VH는 서열번호 7에 대해 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 동일한 서열로 이루어지고, VL은 서열번호 8에 대해 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 동일한 서열로 이루어진다.

[0024] 특정 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 9에 대해 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 동일한 서열로 이루어지고, 경쇄는 서열번호 10에 대해 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 동일한 서열로 이루어진다.

[0025] 본 개시내용은 또한  $\alpha\text{v}\beta 6$ -매개 병태의 치료가 필요한 인간 대상체에서 이를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 인간 대상체에게 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 예에서,  $\alpha\text{v}\beta 6$ -매개 병태는 섬유증이다. 구체적 실시형태에서, 섬유증은 폐 섬유증, 신장 섬유증, 간 섬유증, 또는 심장 섬유증이다. 특정 실시형태에서, 섬유증은 특발성 폐 섬유증이다. 다른 예에서,  $\alpha\text{v}\beta 6$ -매개 병태는 급성 폐 손상이다. 다른 예에서,  $\alpha\text{v}\beta 6$ -매개 병태는 급성 신장 손상이다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 인간 대상체에게 피하로 투여된다. 일부 예에서, 약제학적 조성물의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 인간 대상체에게 40mg 내지 64mg의 용량으로 1주 1회 투여된다. 일부 예에서, 약제학적 조성물의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 인간 대상체에게 40mg의 용량으로 1주 1회 투여된다. 일부 예에서, 약제학적 조성물의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 인간 대상체에게 48mg의 용량으로 1주 1회 투여된다. 일부 예에서, 약제학적 조성물의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 인간 대상체에게 56mg의 용량으로 1주 1회 투여된다. 일부 예에서, 약제학적 조성물의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 인간 대상체에게 64mg의 용량으로 1주 1회 투여된다. 일부 예에서, 약제학적 조성물의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta$

6-결합 단편은 인간 대상체에게 0.5mg/kg 내지 0.8mg/kg의 용량으로 1주 1회 투여된다. 특정 예에서, 약제학적 조성물의 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은 인간 대상체에게 0.5mg/kg의 용량으로 1주 1회 투여된다. 특정 예에서, 약제학적 조성물의 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은 인간 대상체에게 0.6mg/kg의 용량으로 1주 1회 투여된다. 특정 예에서, 약제학적 조성물의 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은 인간 대상체에게 0.7mg/kg의 용량으로 1주 1회 투여된다. 다른 예에서, 약제학적 조성물의 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은 인간 대상체에게 0.8mg/kg의 용량으로 1주 1회 투여된다.

[0026] 다른 양상에서, 본 개시내용은 섬유증, 급성 폐 손상 및 급성 신장 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는  $\alpha\beta6$ -매개 병태의 치료가 필요한 인간 대상체에서 이들을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인간 대상체에게 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편을 40mg 내지 64mg의 용량으로 매주 1회 피하로 투여하는 단계를 포함한다. 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은 VH 및 VL을 포함한다. VH는 VH-CDR 및 VL-CDR을 포함하되, VH-CDR1은 서열번호 1 또는 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어지고; VH-CDR2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이것으로 이루어지며; VH-CDR3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이것으로 이루어지고; VL-CDR1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이것으로 이루어지고; VL-CDR2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이것으로 이루어지고; VL-CDR3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이것으로 이루어진다. 특정 예에서, 용량은 매주 1회 40mg이다. 특정 예에서, 용량은 매주 1회 48mg이다. 특정 예에서, 용량은 매주 1회 56mg이다. 특정 예에서, 용량은 매주 1회 64mg이다. 특정 예에서, 인간 대상체에게 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의 항원-결합 단편의 적어도 4회 용량이 투여된다. 다른 예에서, 인간 대상체에게 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의 항원-결합 단편의 적어도 7회 용량이 투여된다. 또 다른 예에서, 인간 대상체에게 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의 항원-결합 단편의 적어도 10회 용량이 투여된다. 일부 경우에, VH는 서열번호 7에 대해 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 동일한 서열로 이루어지고, VL은 서열번호 8에 대해 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 동일한 서열로 이루어진다. 일부 예에서, 항- $\alpha\beta6$  항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하되, 중쇄는 서열번호 9에 대해 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 동일한 서열로 이루어지고, 경쇄는 서열번호 10에 대해 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 동일한 서열로 이루어진다. 특정 예에서, 병태는 섬유증이다. 구체적인 실시형태에서, 섬유증은 폐 섬유증, 신장 섬유증, 간 섬유증, 또는 심장 섬유증이다. 특정 실시형태에서, 섬유증은 특발성 폐 섬유증이다. 다른 예에서, 병태는 급성 폐 손상이다. 다른 예에서, 병태는 급성 신장 손상이다.

[0027] 다른 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 멸균 제제를 포함하는 주사기 또는 펌프를 특징으로 하되, 주사기 또는 펌프는 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편의 40mg, 48mg, 56mg 또는 64mg의 고정된 용량으로 피하 투여에 적합하다. 특정 예에서, 주사기 또는 펌프는 0.5 내지 5.0ml의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 멸균 제제를 포함한다. 특정 예에서, 주사기 또는 펌프는 0.5 내지 1.0ml의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 멸균 제제를 포함한다. 구체적인 실시형태에서, 본 개시내용은 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편을 포함하는 70mg/ml 제형의 0.8ml를 포함하는 주사기 또는 펌프를 특징으로 한다. 구체적인 실시형태에서, 본 개시내용은 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편을 56mg의 고정된 용량으로 포함하는 제형의 0.8ml를 포함하는 주사기 또는 펌프를 특징으로 한다. 특정 예에서, 펌프는 LVSC 펌프이다.

[0028] 다른 양상에서, 본 개시내용은 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편의 멸균 제제를 포함하는 주사기 또는 펌프를 특징으로 한다. 주사기 또는 펌프는 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편의 40mg, 48mg, 56mg 또는 64mg의 고정된 용량으로 피하 투여에 적합하다. 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은 VH 및 VL을 포함한다. VH-CDR은 서열번호 1 또는 11에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 VH-CDR1; 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 VH-CDR2; 및 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 VH-CDR3을 포함한다. VL-CDR은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 VL-CDR1; 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 VL-CDR2; 및 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 VL-CDR3을 포함한다. 특정 예에서, VH는 서열번호 7에 대해 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 동일한 서열로 이루어지고, VL은 서열번호 8에 대해 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 동일한 서열로 이루어진다. 일부 예에서, 항- $\alpha\beta6$  항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하되, 중쇄는 서열번호 9에 대해 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 동일한 서열로 이루어지고, 경쇄는 서열번호 10에 대해 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 동일한 서열로 이루어진다.

[0029] 다른 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 및 프리페니돈(prifenidone)을 포함하는 조합물 치료 요법을 특징으로 한다.

[0030] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 및 닌테다닙(nintedanib)을 포함하는 조

합물 치료 요법을 특징으로 한다.

[0031] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 또는 동일한 방법 및 물질이 본 발명의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 물질을 이하에 기재한다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 이들의 전문이 참조에 의해 포함된다. 상충되는 경우에, 정의를 포함하는 본 출원으로 조절할 것이다. 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시적이며 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0032] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명으로부터 그리고 청구범위로부터 분명하게 될 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0033] 도 1a는 150g/ℓ STX-100 제형의 상이한 부형제와의 크기 배제 크로마토그래피(size exclusion chromatography: SEC)에 의해 결정된 바와 같은 총 응집%를 도시하는 그래프를 도시한 도면.

도 1b는 150g/ℓ STX-100 제형의 상이한 부형제와의 ml당 현미경으로 보이는 총 입자를 나타내는 막대 그래프를 도시한 도면. 시험한 각각의 제형에 대해, T=0은 좌측 막대로서 도시하고, T=4주는 우측 막대로서 도시한다.

도 1c는 150g/ℓ STX-100 제형의 상이한 부형제와의 주위 온도에서의 점성도를 나타내는 막대 그래프를 도시한 도면.

도 2는 pH-알기닌 선별 연구 결과를 나타내는 막대 그래프를 도시한 도면. 시험한 각각의 제형에 대해, T=0은 좌측 막대로서 도시하고, T=1M 40℃는 우측 막대로서 도시한다.

도 3은 25℃(상부) 및 40℃(하부)에서 STX-100 제형의 응집에 대한 GSH의 효과를 나타내는 그래프를 도시한 도면. STX-100 제형은 150mg/ml의 STX-100, 20mM 시트르산염/시트르산, 150mM 알기닌 염산염, 5mM 메티오닌, 0.05%PS80 및 pH 5.5를 함유하고, GSH를 함유하지 않거나 0.4mM GSH를 함유한다.

도 4는 25℃ 및 40℃에서 GSH(0.4mM)가 있는 또는 이것이 없는 SB4(베네파리(BENEPALI)(등록상표), 엔브렐(Enbrel)(등록상표)에 관한 바이오시밀러인 에타너셉트(etanercept)) 제형(50mg/ml SB4; 10mM 인산나트륨; 140mM NaCl; 1% 수크로스, pH 6.2)의 HMW 중의 백분율을 도시하는 그래프를 도시한 도면.

도 5는 25℃ 및 40℃에서 GSH(0.4mM)가 있는 또는 이것이 없는 항- $\alpha\text{v}\beta 5$  인테그린 항체(STX200) 제형(50mg/ml 항체; 20mM 히스티딘; 5% 술비톨; 0.05% PS80, pH 6.5)의 HMW 중의 백분율을 도시하는 그래프를 제공한 도면.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 출원은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 및 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 약제학적 조성물 및 투약 요법, 및 섬유증, 급성 폐 손상, 급성 신장 손상 및 암과 같지만, 이들로 제한되지 않는 질환의 치료에서의 이들의 용도를 제공한다.

[0035]  $\alpha\text{v}\beta 6$

[0036]  $\alpha\text{v}\beta 6$ 는 상피세포 상에서 발현되는 인테그린이다. 이는 알기닌-글리신-아스파르테이트("RGD") 모티프와의 직접적인 상호작용을 통해 피브로넥틴, 비트로넥틴, 사이토탁틴, 테나신, 및 잠재성 연관 펩타이드-1 및 -3(LAP1 및 LAP3)(TGF- $\beta 1$ 의 잠재성 전구체 형태의 N-말단의 278개의 아미노산)을 포함하는 몇몇 리간드에 결합할 수 있다. TGF- $\beta$  사이토카인은 성숙 활성 C-말단의 TGF- $\beta$  사이토카인과 비공유적으로 연관된 N-말단의 LAP를 갖는 잠재성 복합체로서 합성된다. 잠재성 TGF- $\beta$  복합체는 이의 동족 수용체에 결합할 수 없으며, 따라서, 활성 형태로 전환될 때까지 생물학적으로 활성이 아니다. LAP1 또는 LAP3에 대한  $\alpha\text{v}\beta 6$  결합은 TGF- $\beta$ 가 수용체에 결합하는 것을 가능하게 하는 잠재성 복합체에서의 입체배와 변화의 결과로서 TGF- $\beta 1$  및 TGF- $\beta 3$ 의 잠재성 전구체 형태의 활성화를 야기한다. 따라서,  $\alpha\text{v}\beta 6$ 의 상향조절된 발현은 TGF- $\beta$ 의 국소 활성화를 야기할 수 있고, 이는 결국 하류 사건의 캐스케이드를 활성화시킬 수 있다. TGF- $\beta 1$  사이토카인은 세포 증식, 분화 및 면역 반응을 조절하는 다면 발현성 성장 인자이다.

[0037] 인간 인테그린  $\alpha\text{v}$ 의 아미노산 서열(UniProtKB - P06756 (ITAV\_인간)을 이하에 나타낸다(30 aa 신호 펩타이드 서열을 밑줄 표시한다):

```

10      20      30      40      50
MAFPRRRLR LGPRGLPLLL SGLLLPLCRA FNLDVDSPA EYSGPEGSYFG
60      70      80      90     100
FAVDFFVPSA SSRMFLLVGA PKANTTQPGI VEGGQVLKCD WSSTRRCQPI
110     120     130     140     150
EFDATGNRDY AKDDPLEFKS HQWFGASVRS KQDKILACAP LYHWRTEMKQ
160     170     180     190     200
EREPVGTGFL QDGTKTVEYA PCRSQDIDAD GQGFCQGGFS IDFTKADRVL
210     220     230     240     250
LGGPGSFYWQ GOLISDQVAE IVSKYDPNVY SIKYNNQLAT RTAQAIFFDS
260     270     280     290     300
YLGYSVAVGD FNGDGIDDFV SGVPRAARTL GMVYIYDGKN MSSLYNFTGE
310     320     330     340     350
QMAAYFGFSV AATDINGDDY ADVFIGAPLF MDRGSDGKLQ EVGQVSVSLQ
360     370     380     390     400
RASGDFQTTK LNGFEVFARF GSAIAPLGDL DQDGFNDIAI AAPYGGEDKK
410     420     430     440     450
GIVYIFNGRS TGLNAVPSQI LEGQWAARSM PPSFGYSMKG ATDIDKNGYP
460     470     480     490     500
DLIVGAFGVD RAILYRARPV ITVNAGLEVY PSILNQDNKT CSLPGTALKV
510     520     530     540     550
SCFNVRFLCK ADGKGVLPK LNFQVELLLD KLKQKGAIIR ALFLYSRSPS
560     570     580     590     600
HSKNMTISRG GLMQCEELIA YLRDESEFRD KLTPITIFME YRLDYRTAAD
610     620     630     640     650
TTGLQPILNQ FTPANISRQA HILLDCGEDN VCKPKLEVSV DSDQKKIYIG
660     670     680     690     700
DDNPLTLIVK AQNQGEGAYE AELIVSIPLQ ADFIGVVRNN EALARLSCAF
710     720     730     740     750
KTENQTRQVV CDLGNPMKAG TQLLAGLRFS VHQQSEMDTS VKFDLQIQSS
760     770     780     790     800
NLFDKVSFVV SHKVDLAVLA AVEIRGVSSP DHVFLPIPNW EHKENPETEE
810     820     830     840     850
DVGPPVQHIY ELRNNGPSSF SKAMLHLQWP YKYNNTLLY ILHYDIDGPM
860     870     880     890     900
NCTSDMEINP LRIKISSLQT TEKNDTVAGQ GERDHLITKR DLALSEGDIH
910     920     930     940     950
TLGCGVAQCL KIVCQVGRLD RGKSAILYVK SLLWTETFMN KENQNHSSYL

```

[0038]

```

960      970      980      990     1000
KSSASFNVIE FPKNLPIED ITNSTLVTTN VTWGIQAPM PVPVWVILA
1010     1020     1030     1040
VLAGLLLLAV LVFVMYRMGF FKRVRPPQEE QEREQLQPHE NGEKNSET (서열번호 12)

```

[0039]

[0040] 성숙 αv 단백질은 서열번호 12의 아미노산 31 내지 1048에 대응한다.

[0041]

인간 인테그린 β6의 아미노산 서열(UniProtKB - P18564(ITB6\_인간))을 이하에 제공한다(21 aa 신호 펩타이드 서열을 밑줄 표시한다):

```

10      20      30      40      50
MGIELLCLFF LFLGRNDHVQ GGCA LGGAET CEDCLLIGPQ CAWCAQENFT
60      70      80      90     100
HPSGVGERCD TPANLLAKGC QLNFIENPVS QVEILKNKPL SVGRQKNSSD
110     120     130     140     150
IVQIAPQSLI LKLRPGGAQT LQVHVRQTED YPVDLYYLMD LSASMDDDLN
160     170     180     190     200
TIKELGSRLS KEMSKLTSNF RLGFGSFVEK PVSPFVKTPP EEIANPCSSI
210     220     230     240     250
PYFCLPTFGF KHILPLTND ERFNEIVKNQ KISANIDTPE GGFDALMQAA
260     270     280     290     300
VCKEKIGWRN DSLHLLVFVS DADSHFGMDS KLAGIVIPND GLCHLDSKNE
310     320     330     340     350
YSMSTVLEYP TIGQLIDKLV QNNVLLIFAV TQEQVHLYEN YAKLIPGATV
360     370     380     390     400
GLLQKDSGNI LQLIISAYEE LRSEVELEVL GDTEGLNLSF TAICNNGTLF
410     420     430     440     450
QHQQKCSHMK VGDTASFVS VNIPHCERRS RHIIKPVGL GDALELLVSP
460     470     480     490     500
ECNCDQCQKEV EVNSSKCHHG NGSFQCGVCA CHPGHMGPRC ECGEDMLSTD
510     520     530     540     550
SCKEAPDHPS CSGRGDCYCG QCICHLSPYG NIYGPHYCQCD NFSCVRHKGL
560     570     580     590     600
LCGGNGDCDC GECVCRSGWT GEYCNCCTST DSCVSEDEGLV CSGRGDCVCG
610     620     630     640     650
KCVCTNPGAS GPTCERCPTC GPCNSKRSC IECHLSAAGQ AREECVDKCK
660     670     680     690     700
LAGATISEEE DFSKDGVSVC SLQGENECLI TFLITTDNEG KTIHSINEK
710     720     730     740     750
DCPKPPNIPM IMLGVSLAIL LIGVLLCIW KLLVSFHDRK EVAKFEAERS
760     770     780
KAKWQTGTNP LYRGSTSTFK NVTYKHREKQ KVDLSTDC (서열번호 13)

```

[0042]

[0043]

성숙  $\beta 6$  단백질은 서열번호 13의 아미노산 22 내지 78에 대응한다.

[0044]

본 명세서에 기재된 항체는 서열번호 12의 31 내지 1048번 위치에 제시된 아미노산 서열 및 서열번호 13의 22 내지 78번 위치에 제시된 아미노산 서열을 갖는  $\alpha \nu \beta 6$  단백질에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항체는 서열번호 13의 22 내지 78번 위치에 제시된 아미노산 서열을 갖는  $\beta 6$  단백질에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0045]

#### 항- $\alpha \nu \beta 6$ 항체

[0046]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법에서 사용되는 항- $\alpha \nu \beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha \nu \beta 6$ -결합 단편은 "STX-100"으로서 지칭되는 항체의 3개의 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha \nu \beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha \nu \beta 6$ -결합 단편은 STX-100의 3개의 경쇄 가변 도메인 CDR을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항- $\alpha \nu \beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha \nu \beta 6$ -결합 단편은 STX-100의 3개의 중쇄 가변 도메인 CDR 및 3개의 경쇄 가변 도메인 CDR을 포함한다. CDR은 당업계에 공지된 임의의 CDR, 예를 들어, 카바트(Kabat), 코티아(Chothia), 앱시스(Abysis)로부터의 코티아, 향상된 코티아/AbM의 정의에 기반하거나, 또는 접촉 정의에 기반할 수 있다. STX-100의 예시적인 CDR 서열(카바트에 따름)은 이하의 표 1에 제공한다.

표 1

STX-100의 카바트 CDR의 서열

도메인	CDR
VH CDR1	RYVMS (서열번호 1)
VH CDR2	SISSGGRMYYPDTVKG (서열번호 2)
VH CDR3	GSIDGYYVFPY (서열번호 3)
VL CDR1	SASSSVSSSYLY (서열번호 4)
VL CDR2	STSNLAS (서열번호 5)
VL CDR3	HQWSTYPPT (서열번호 6)

[0047]

[0048]

일부 양상에서, 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$  결합 단편은 서열번호 1 또는 GFTFSRYVMS(서열번호 11)에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 VH CDR1, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이것으로 이루어진 VH CDR2; 및 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이것으로 이루어진 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$  결합 단편은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이것으로 이루어진 VL CDR1, 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이것으로 이루어진 VL CDR2; 및 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이것으로 이루어진 VL CDR3을 포함한다.

[0049]

특정 양상에서, 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$  결합 단편은 서열번호 1 내지 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함한다. 특정 양상에서, 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$  결합 단편은 서열번호 11, 2, 3, 4, 5 및 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함한다. 특정 양상에서, 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$  결합 단편은 서열번호 1 내지 6에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함한다. 특정 양상에서, 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$  결합 단편은 서열번호 11, 2, 3, 4, 5 및 6에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함한다.

[0050]

STX-100은 인테그린  $\alpha\beta 6$ 에 특이적으로 결합하는 인간화된 인간IgG1/인간 카파 단클론성 항체이다.

[0051]

STX-100의 중쇄 가변 도메인(VH)은 다음의 아미노산 서열(VH CDR(카바트 정의) 볼드체)을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다:

```

1      EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYVMSWVRQA PGKGLEWVAS
51     ISSGGRMYYP DTVKGRFTIS RDNAKNSLYL QMNSLRAEDT AVYYCARGSI
101    YDGYVFPYW GQGLTVTVSS (서열번호 7)

```

[0052]

[0053]

STX-100의 경쇄 가변 도메인(VL)은 다음의 아미노산 서열(VL CDR(카바트 정의) 볼드체)을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다:

```

1      EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCSASSSVS SSYLYWYQK PGQAPRLLIY
51     STSNLASGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSE PEDFAVYYCH QWSTYPPTFG
101    GGTKVEIK (서열번호 8)

```

[0054]

[0055]

특정 실시형태에서, 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$ -결합 단편은 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이것으로 이루어진 VH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$ -결합 단편은  $\alpha\beta 6$ 에 선택적으로 결합하고, STX-100의 VH 도메인의 아미노산 서열(서열번호 7)에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나, 서열번호 7과 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기가 상이하지만, 40, 30, 20, 15 또는 10개 미만의 잔기가 상이한, VH 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이들 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$ -결합 단편은 정제된 hs  $\alpha\beta 6$ 에 대한 또는  $\beta 6$ -발현 세포에 대한 리간드 결합의 차단에 의해 결정되는 바와 같이,  $\alpha\beta 6$ 가 리간드, 즉, 잠재성 연관 펩타이드(LAP)에 결합하는 것을 차단한다. 일부 실시형태에서, 이들 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$ -결합 단편은 이들 특성 중 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4)을 가진다: (i)  $\alpha\beta 6$ 에 대해 고친화도로 특이적으로 결합함; (ii) 10D5 항체보다 더 낮은 IC50 값으로 LAP, 피브로넥틴, 비트로넥틴 또는 테나신에 대한  $\alpha\beta 6$ 의 결합을 저해함(WO 99/07405); (iii) TGF- $\beta$ 의 활성화를 차단 또는 저해함; (iv)  $\beta 6$  서브유닛에 특이적으로 결합함; 및 (v) 파라핀-포매 조직의 면역염색과 같은 면역염색 절차에서  $\alpha\beta 6$ 을 인식함.

[0056]

특정 실시형태에서, 항- $\alpha\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta 6$ -결합 단편은 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함

하거나 이것으로 이루어진 VL를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은  $\alpha\beta6$ 에 선택적으로 결합하고, STX-100의 VL 도메인의 아미노산 서열(서열번호 8)에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나, 서열번호 8과 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기가 상이하지만, 40, 30, 20, 15 또는 10개 미만의 잔기가 상이한, VL 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이들 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은 정제된 hs  $\alpha\beta6$ 에 대한 또는  $\beta6$ -발현 세포에 대한 리간드 결합의 차단에 의해 결정되는 바와 같이,  $\alpha\beta6$ 가 리간드, 즉, 잠재성 연관 펩타이드(LAP)에 결합하는 것을 차단한다. 일부 실시형태에서, 이들 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은 이들 특성 중 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4)을 가진다: (i)  $\alpha\beta6$ 에 대해 고친화도로 특이적으로 결합함; (ii) 10D5 항체보다 더 낮은 IC50 값으로 LAP, 피브로넥틴, 비트로넥틴 또는 테나신에 대한  $\alpha\beta6$ 의 결합을 저해함(WO 99/07405); (iii) TGF- $\beta$ 의 활성화를 차단 또는 저해함; (iv)  $\beta6$  서브유닛에 특이적으로 결합함; 및 (v) 파라핀-포매 조직의 면역염색과 같은 면역염색 절차에서  $\alpha\beta6$ 를 인식함.

[0057] 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은  $\alpha\beta6$ 에 선택적으로 결합하고, (i) STX-100의 VH 도메인의 아미노산 서열(서열번호 7)에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 VH 도메인, 및 (ii) STX-100의 VL 도메인의 아미노산 서열(서열번호 8)에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나, 서열번호 7 및/또는 서열번호 8과 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기가 상이하지만, 40, 30, 20, 15 또는 10개 미만의 잔기가 상이한, VL 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이들 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은 정제된 hs  $\alpha\beta6$ 에 대한 또는  $\beta6$ -발현 세포에 대한 리간드 결합의 차단에 의해 결정되는 바와 같이,  $\alpha\beta6$ 가 리간드, 즉, 잠재성 연관 펩타이드(LAP)에 결합하는 것을 차단한다. 일부 실시형태에서, 이들 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은 이들 특성 중 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4)을 가진다: (i)  $\alpha\beta6$ 에 대해 고친화도로 특이적으로 결합함; (ii) 10D5 항체보다 더 낮은 IC50 값으로 LAP, 피브로넥틴, 비트로넥틴 또는 테나신에 대한  $\alpha\beta6$ 의 결합을 저해함(WO 99/07405); (iii) TGF- $\beta$ 의 활성화를 차단 또는 저해함; (iv)  $\beta6$  서브유닛에 특이적으로 결합함; 및 (v) 파라핀-포매 조직의 면역염색과 같은 면역염색 절차에서  $\alpha\beta6$ 를 인식함.

[0058] 이하에 열거되는 성숙 중쇄(서열번호 9) 및 성숙 경쇄(서열번호 10)로 이루어진 항체는 "STX-100" 또는 "BG00011" 또는 "BG11"로 칭해진다. STX-100은 IgG1/카파 항체이다.

[0059] 성숙 STX-100 중쇄(HC) [H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3은 볼드체이며; 불변 영역은 밑줄 표시되어 있고; N-연결된 글리코실화 부위는 볼드체이며 밑줄 표시되어 있다:

```

1    EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYVMSWVRQA PGKGLEWVAS
51   ISSGGRMYYP DTVKGRFTIS RDNAKNSLYL QMNSLRAEDT AVYYCARGSI
101  YDGYVFPYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
151  DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
201  YICNVNHNKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
251  KDTLMISRTP EVTCVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEOYN
301  STYRVSVLT VLHODWLNKG EYCKVSNKA LPAPIKTIS KAKGPREPO
351  VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV
401  LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG
    (서열번호 9)

```

[0060]

[0061] 성숙 STX-100 경쇄(LC) [L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3은 볼드체이며; 불변 영역은 밑줄 표시되어 있다:

```

1    EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCSASSSVS SSYLYWYQQK PGQAPRLLIY
51   STSNLASGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSE PEDFAVYYCH QWSTYPPTFG
101  GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCILNNE YPREAKVQWK
151  VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVIACEVTHQ
201  GLSSPVTKSF NRGEC (서열번호 10)

```

[0062]

[0063] 특정 실시형태에서, 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합 단편은  $\alpha\beta6$ 에 선택적으로 결합하고, 서열번호 9의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나, 서열번호 9와 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기가 상이하지만, 40, 30, 20, 15 또는 10개 미만의 잔기가 상이한 HC를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항- $\alpha\beta6$  항체 또는 이의  $\alpha\beta6$ -결합

단편은 중쇄 불변 영역에서의 1 내지 5개의 아미노산 치환을 제외하고, 서열번호 9에 제시된 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이들 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 정제된 hs  $\alpha\text{v}\beta 6$ 에 대한 또는  $\beta 6$ -발현 세포에 대한 리간드 결합의 차단에 의해 결정되는 바와 같이,  $\alpha\text{v}\beta 6$ 가 리간드, 즉, 잠재성 연관 펩타이드(LAP)에 결합하는 것을 차단한다. 일부 실시형태에서, 이들 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 이들 특성 중 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4)을 가진다: (i)  $\alpha\text{v}\beta 6$ 에 대해 고친화도로 특이적으로 결합함; (ii) 10D5 항체보다 더 낮은 IC50 값으로 LAP, 피브로넥틴, 비트로넥틴 또는 테나신에 대한  $\alpha\text{v}\beta 6$ 의 결합을 저해함(WO 99/07405); (iii) TGF- $\beta$ 의 활성화를 차단 또는 저해함; (iv)  $\beta 6$  서브유닛에 특이적으로 결합함; 및 (v) 파라핀-포매 조직의 면역염색과 같은 면역염색 절차에서  $\alpha\text{v}\beta 6$ 을 인식함.

[0064]

특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은  $\alpha\text{v}\beta 6$ 에 선택적으로 결합하고, 서열번호 10의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나, 서열번호 10와 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기가 상이하지만, 40, 30, 20, 15 또는 10개 미만의 잔기가 상이한 LC를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 경쇄 불변 영역에서의 1 내지 5개의 아미노산 치환을 제외하고, 서열번호 10에 제시된 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이들 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 정제된 hs  $\alpha\text{v}\beta 6$ 에 대한 또는  $\beta 6$ -발현 세포에 대한 리간드 결합의 차단에 의해 결정되는 바와 같이,  $\alpha\text{v}\beta 6$ 가 리간드, 즉, 잠재성 연관 펩타이드(LAP)에 결합하는 것을 차단한다. 일부 실시형태에서, 이들 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 이들 특성 중 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4)을 가진다: (i)  $\alpha\text{v}\beta 6$ 에 대해 고친화도로 특이적으로 결합함; (ii) 10D5 항체보다 더 낮은 IC50 값으로 LAP, 피브로넥틴, 비트로넥틴 또는 테나신에 대한  $\alpha\text{v}\beta 6$ 의 결합을 저해함(WO 99/07405); (iii) TGF- $\beta$ 의 활성화를 차단 또는 저해함; (iv)  $\beta 6$  서브유닛에 특이적으로 결합함; 및 (v) 파라핀-포매 조직의 면역염색과 같은 면역염색 절차에서  $\alpha\text{v}\beta 6$ 을 인식함.

[0065]

특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC 및 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 인간  $\alpha\text{v}\beta 6$ 에 선택적으로 결합하고, (i) 서열번호 9의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나, 서열번호 9와 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기가 상이하지만, 40, 30, 20, 15 또는 10개 미만의 잔기가 상이한 HC; 및 (ii) 서열번호 10의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나, 또는 서열번호 10과 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기가 상이하지만, 40, 30, 20, 15 또는 10개 미만의 잔기가 상이한 LC를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이들 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 정제된 hs  $\alpha\text{v}\beta 6$ 에 대한 또는  $\beta 6$ -발현 세포에 대한 리간드 결합의 차단에 의해 결정되는 바와 같이,  $\alpha\text{v}\beta 6$ 가 리간드, 즉, 잠재성 연관 펩타이드(LAP)에 결합하는 것을 차단한다. 일부 실시형태에서, 이들 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 이들 특성 중 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4)을 가진다: (i)  $\alpha\text{v}\beta 6$ 에 대해 고친화도로 특이적으로 결합함; (ii) 10D5 항체보다 더 낮은 IC50 값으로 LAP, 피브로넥틴, 비트로넥틴 또는 테나신에 대한  $\alpha\text{v}\beta 6$ 의 결합을 저해함(WO 99/07405); (iii) TGF- $\beta$ 의 활성화를 차단 또는 저해함; (iv)  $\beta 6$  서브유닛에 특이적으로 결합함; 및 (v) 파라핀-포매 조직의 면역염색과 같은 면역염색 절차에서  $\alpha\text{v}\beta 6$ 을 인식함.

[0066]

특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 IgG 항체이다. 구체적 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는, 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE로부터 선택되는 중쇄 불변 영역을 가진다. 일 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 인간 IgG1 아이소타입을 가진다. 다른 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 인간 IgG2 아이소타입을 가진다. 또 다른 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 인간 IgG3 아이소타입을 가진다. 또 다른 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 인간 IgG4 아이소타입을 가진다. 추가 실시형태에서, 항체는, 예를 들어, 인간 카파 또는 인간 람다 경쇄로부터 선택되는 경쇄 불변 영역을 가진다. 특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 인간 IgG1/인간 카파 항체이다. 일부 경우에, 중쇄 불변 영역은 인간 또는 인간 불변 영역의 변형 형태이다. 특정 예에서, 인간 불변 영역은 적어도 1개 및 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개까지의 치환을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 변형된 인간 Fc 영역은 변형된 인간 IgG1 Fc 영역이다. 일부 경우에, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체의 불변 영역은 목적하는 기능적 특성(예를 들어, 변형된 효과기 기능 또는 반감기, 감소된 글리코실화)을 부여하는 하나 이상의 아미노산 잔기의 돌연변이에 의해 변형된다. 예를 들어, N-연결 글리코실화 부위는 Fc 영역(예를 들어, 인간 IgG1 Fc 영역)의 N-연결된 글리코실화를 방지하거나 또는 감소시키도록 치환될 수 있다.

- [0067] 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 전장(전체) 항체 또는 실질적으로 전장이다. 단백질은 적어도 1, 바람직하게는 2개의, 완전한 중쇄, 및 적어도 1, 바람직하게는 2개의, 완전한 경쇄를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편이다. 일부 예에서,  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Facb, Fv, 단일쇄 Fv (scFv), sc(Fv)<sub>2</sub>, 또는 다이아바디(diabody)이다.
- [0068] 항체, 예컨대 STX-100, 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은, 예를 들어, 열거된 아미노산 서열을 암호화하는 합성 유전자를 제조하고 발현시킴으로써 또는 열거된 아미노산 서열을 암호화하는 유전자를 제공하도록 인간 생식계열 유전자를 돌연변이시킴으로써 생성될 수 있다. 게다가, 이 항체 및 다른 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는, 예를 들어, 다음의 방법 중 하나 이상을 이용하여 생성될 수 있다.
- [0069] **항체를 생성하는 방법**
- [0070] 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는  $\alpha\text{v}\beta 6$  결합 단편은 박테리아 또는 진핵 세포에서 생성될 수 있다. 일부 항체, 예를 들어, Fab는 박테리아 세포, 예를 들어, 이콜라이(*E. coli*) 세포이다. 항체는 또한 진핵 세포, 예컨대 형질전환 세포주(예를 들어, CHO, 293E, COS)에서 생성될 수 있다. 추가로, 항체(예를 들어, scFv)는 효모 세포, 예컨대 피키아(*Pichia*)(예를 들어, 문헌[Powers et al., *J Immunol Methods*, 251:123-35 (2001)] 참조), 한세울라(*Hansenula*) 또는 사카로마이세스(*Saccharomyces*)에서 발현될 수 있다. 관심 대상의 항체를 생성하기 위해, 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 작제되고, 발현 벡터에 도입되며, 이어서, 적합한 숙주 세포에서 발현된다. 본 명세서에 기재된  $\alpha\text{v}\beta 6$  항체의 VH 및/또는 VL, HC 및/또는 LC를 포함하는 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 당업자에 의해 용이하게 상정될 것이다. 재조합 발현 벡터를 제조하기 위해, 숙주 세포를 형질감염시키기 위해, 형질전환체를 선택하기 위해, 숙주 세포를 배양시키기 위해, 항체를 회수하기 위해 표준 분자 생물학 기법이 사용된다.
- [0071] 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는  $\alpha\text{v}\beta 6$  결합 단편이 박테리아 세포(예를 들어, 이콜라이)에서 발현된다면, 발현 벡터는 박테리아 세포에서 벡터의 증식을 가능하게 하는 특징을 가져야 한다. 추가적으로, 이콜라이, 예컨대 JM109, DH5  $\alpha$ , HB101 또는 XL1-Blue가 숙주로서 사용될 때, 벡터는 이콜라이에서의 효율적인 발현을 가능하게 할 수 있는 프로모터, 예를 들어, lacZ 프로모터(Ward et al., 341:544-546 (1989), araB 프로모터(Better et al., *Science*, 240:1041-1043 (1988)) 또는 T7 프로모터를 가져야 한다. 이러한 벡터의 예는, 예를 들어, M13-시리즈 벡터, pUC-시리즈 벡터, pBR322, pBluescript, pCR-Script, pGEX-5X-1(Pharmacia), "QIAexpress 시스템"(QIAGEN), pEGFP 및 pET를 포함한다(이 발현 벡터가 사용될 때, 숙주는 바람직하게는 T7 RNA 중합효소를 발현시키는 BL21이다). 발현 벡터는 항체 분비를 위한 신호 서열을 함유할 수 있다. 이콜라이의 주변세포질 내로의 생산을 위해, *pelB* 신호 서열(Lei et al., *J. Bacteriol.*, 169:4379 (1987))은 항체 분비를 위한 신호 서열로서 사용될 수 있다. 박테리아 발현을 위해, 염화칼슘 방법 또는 전기천공법 방법을 사용하여 발현 벡터가 박테리아 세포에 도입될 수 있다.
- [0072] 항체가 동물 세포, 예컨대 CHO, COS 및 NIH3T3 세포에서 발현된다면, 발현 벡터는 이들 세포에서의 발현에 필수적인 프로모터, 예를 들어, SV40 프로모터(Mulligan et al., *Nature*, 277:108 (1979)), MMLV-LTR 프로모터, EF1 $\alpha$  프로모터(Mizushima et al., *Nucleic Acids Res.*, 18:5322 (1990)) 또는 CMV 프로모터를 포함한다. 면역글로불린을 암호화하는 핵산 서열 또는 이의 도메인에 추가로, 재조합 발현 벡터는 추가적인 서열, 예컨대 숙주 세포에서 벡터의 복제를 조절하는 서열(예를 들어, 복제기점) 및 선택 가능한 마커 유전자를 운반할 수 있다. 선택 가능한 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포의 선택을 용이하게 한다(예를 들어, 미국 특허 제 4,399,216호, 제4,634,665호 및 제5,179,017호 참조). 예를 들어, 전형적으로 선택 가능한 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포 상에서 약물, 예컨대 G418, 하이그로마이신 또는 메토타렉세이트에 대한 내성을 부여한다. 선택 가능한 마커를 갖는 벡터의 예는 pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV 및 pOP13을 포함한다.
- [0073] 일 실시형태에서, 항체는 포유류 세포에서 생성된다. 항체를 발현시키기 위한 예시적인 포유류 숙주 세포는 중국 햄스터 난소(CHO 세포)(예를 들어, 문헌[Kaufman and Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-621]에 기재되어 있는 바와 같은 DHFR 선택 가능한 마커와 함께 사용되는 문헌[Urlaub and Chasin (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220]에 기재되어 있는 *dhfr*<sup>-</sup> CHO 세포를 포함), 인간 배아 신장 293 세포(예를 들어, 293, 293E, 293T), COS 세포, NIH3T3 세포, 림프구성 세포주, 예를 들어, NS0 골수종 세포 및 SP2 세포, 및 이식유전자 동물, 예를 들어, 유전자이식 포유류로부터의 세포를 포함한다. 예를 들어, 세포는 포유류 상피세포이다.
- [0074] 항체 발현을 위한 예시적인 시스템에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체(예를 들어, STX-100)의 항체 중쇄와 항체 경쇄를 둘 다 암호화하는 재조합 발현 벡터는 인산칼슘-매개 형질감염에 의해 *dhfr*<sup>-</sup> CHO 세포 내로 도입된다. 재조합 발현 벡

터 내에서, 항체 중쇄 및 경쇄 유전자는 각각 인헨서/프로모터 조절 요소(예를 들어, SV40, CMV, 아데노바이러스 등으로부터 유래됨, 예컨대 CMV 인헨서/AdMLP 프로모터 조절 요소 또는 SV40 인헨서/AdMLP 프로모터 조절 요소)에 작동 가능하게 연결되어 유전자의 높은 전사 수준을 유도한다. 재조합 발현 벡터는 또한 *DHFR* 유전자를 운반하는데, 이는 메토타렉세이트 선택/증식을 이용하여 형질감염된 CHO 세포의 선택을 가능하게 한다. 선택된 형질전환체 숙주 세포는 항체 중쇄 및 경쇄의 발현을 가능하게 하도록 배양되고, 항체는 배양 배지로부터 회수된다.

[0075] 항체는 또한 유전자이식 동물에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,849,992호는 유전자이식 포유류의 유전에서 항체를 발현시키는 방법을 기재한다. 우유-특이적 프로모터 및 관심 대상의 항체를 암호화하는 핵산 및 분비를 위한 신호 서열을 포함하는 이식유전자가 작제된다. 이러한 유전자이식 포유류의 암컷에 의해 생산되는 우유는 포유류에서 분비된 관심 대상의 항체를 포함한다. 항체는 우유로부터 정제될 수 있거나, 또는 일부 적용을 위해 직접적으로 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 핵산 중 하나 이상을 포함하는 동물이 또한 제공된다.

[0076] 본 개시내용의 항체는 숙주 세포 내에서 또는 외부(예컨대 배지)로부터 단리될 수 있고, 실질적으로 순수하거나 동종인 항체로서 정제된다. 항체 정제를 위해 통상적으로 사용되는 단리 및 정제를 위한 방법은 항체의 단리 및 정제를 위해 사용될 수 있고, 임의의 특정 방법으로 제한되지 않는다. 항체는, 예를 들어, 칼럼 크로마토그래피, 여과, 한외여과, 염석, 용매 침전, 용매 추출, 증류, 면역침전, SDS-폴리아크릴아마이드 겔 전기영동법, 등전점 전기영동, 투석 및 재결정화를 적절하게 선택하고 조합함으로써, 단리되고 정제될 수 있다. 크로마토그래피는, 예를 들어, 친화도 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 크로마토그래피, 겔 여과, 역상 크로마토그래피, 및 흡착 크로마토그래피를 포함한다(Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). 크로마토그래피는 액상 크로마토그래피, 예컨대 HPLC 및 FPLC를 이용하여 수행될 수 있다. 친화도 크로마토그래피를 위해 사용되는 칼럼은 단백질 A 칼럼 및 단백질 G 칼럼을 포함한다. 단백질 A 칼럼을 이용하는 칼럼의 예는 하이퍼 D, POROS 및 세파로스 FF(GE 헬스케어 바이오사이언시즈(GE Healthcare Biosciences))를 포함한다. 본 개시내용은 또한 이들 정제 방법을 이용하여 고도로 정제된 항체를 포함한다.

[0077] **항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물**

[0078] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)을 제공한다. 예를 들어, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 포함하되, VH는 H-CDR을 포함하고, VL은 STX-100의 L-CDR을 포함한다. 특정 예에서, 중쇄 CDR(H-CDR)은 서열번호 1, 서열번호 2 및 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지고; 경쇄 CDR(L-CDR)은 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 특정 예에서, 중쇄 CDR(H-CDR)은 서열번호 11, 서열번호 2 및 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지고; 경쇄 CDR(L-CDR)은 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 (i) 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 VH; 및 (ii) 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 VL을 포함하는 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 포함한다. 특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 (i) 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 중쇄; 및 (ii) 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 경쇄를 포함하는 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는  $\alpha\text{v}\beta 6$ 에 선택적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 이들 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 정제된 h $\alpha\text{v}\beta 6$ 에 대한 또는  $\beta 6$ -발현 세포에 대한 리간드 결합의 차단에 의해 결정되는 바와 같이,  $\alpha\text{v}\beta 6$ 가 리간드, 즉, 잠재성 연관 펩타이드(LAP)에 결합하는 것을 차단한다. 일부 실시형태에서, 이들 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 이들 특성 중 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4)을 가진다: (i)  $\alpha\text{v}\beta 6$ 에 대해 고친화도로 특이적으로 결합함; (ii) 10D5 항체보다 더 낮은 IC50 값으로 LAP, 피브로넥틴, 비트로넥틴 또는 테나신에 대한  $\alpha\text{v}\beta 6$ 의 결합을 저해함(WO 99/07405); (iii) TGF- $\beta$ 의 활성화를 차단 또는 저해함; (iv)  $\beta 6$  서브유닛에 특이적으로 결합함; 및 (v) 파라핀-포매 조직의 면역염색과 같은 면역염색 절차에서  $\alpha\text{v}\beta 6$ 을 인식함.

- [0079] 특정 실시형태에서, 이들 조성물은 고농도의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물이다. "고농도의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물"은 100mg/ml 초과이고 300mg/ml 미만인 농도로 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 포함하는 조성물을 의미한다. 특정 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 50mg/ml 내지 250mg/ml의 농도로 포함한다. 특정 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 50mg/ml 내지 225mg/ml의 농도로 포함한다. 다른 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 75mg/ml 내지 225mg/ml의 농도로 포함한다. 특정 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 50mg/ml 내지 200mg/ml의 농도로 포함한다. 다른 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 75mg/ml 내지 165mg/ml의 농도로 포함한다. 다른 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 100mg/ml 내지 225mg/ml의 농도로 포함한다. 또 다른 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 125mg/ml 내지 225mg/ml의 농도로 포함한다. 다른 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 125mg/ml 내지 175mg/ml의 농도로 포함한다. 특정 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 240mg/ml의 농도로 포함한다. 특정 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 225mg/ml의 농도로 포함한다. 특정 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 200mg/ml의 농도로 포함한다. 특정 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 175mg/ml의 농도로 포함한다. 특정 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 150mg/ml의 농도로 포함한다. 다른 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 125mg/ml의 농도로 포함한다. 일부 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 100mg/ml의 농도로 포함한다.
- [0080] 본 명세서에 기재된 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)은 다양한 형태 중 임의의 하나일 수 있다. 이들은, 예를 들어, 액체 용액(예를 들어, 주사 가능 및 주입 가능한 용액), 분산물 또는 현탁액을 포함한다. 바람직한 형태는 의도된 투여 방식 및 치료적 적용에 따를 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 멸균 주사 가능 또는 주입 가능 용액의 형태이다.
- [0081] 멸균 주사 가능 용액은 성분 중 하나 또는 성분들의 조합과 함께 필요한 양으로 본 명세서에 기재된 항체를 혼입시킨 다음에 멸균여과시킴으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산물은 기본 분산물 배치 및 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 본 명세서에 기재된 항체를 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사 가능 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 예시적인 제조 방법은 진공 건조 및 냉동 건조로 본 명세서에 기재된 항체 + 이의 이전에 멸균 여과된 용액으로부터의 임의의 추가적인 목적하는 성분의 분말을 수득한다. 용액의 적절한 유효성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산물의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0082] 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)은 1종 이상의 부형제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0083] 일 실시형태에서, 부형제는 부형제가 없는 약제학적 조성물에서 항체의 응집 및/또는 점성도에 비해 조성물에서의 항체의 응집 및/또는 점성도를 낮추거나/감소시킨다. 특정 실시형태에서, 이러한 부형제는 알기닌이다. 일례에서, 부형제는 L-알기닌 염산염이다. 알기닌(예를 들어, L-알기닌 염산염)은 40mM 내지 260mM, 50mM 내지 250mM, 50mM 내지 200mM, 50mM 내지 150mM, 50mM 내지 125mM, 50mM 내지 100mM, 75mM 내지 250mM, 75mM 내지 200mM, 75mM 내지 150mM, 또는 75mM 내지 100mM의 농도로 조성물에 포함될 수 있다. 특정 실시형태에서 알기닌(예를 들어, Arg.HCl)은 50mM 내지 250mM의 농도로 조성물에 존재한다. 다른 실시형태에서 알기닌(예를 들어, Arg.HCl)은 50mM 내지 200mM의 농도로 조성물에 존재한다. 특정 예에서, 알기닌(예를 들어, 알기닌 염산염)은 80mM, 100mM, 120mM, 125mM, 130mM, 135mM, 140mM, 145mM, 150mM, 220mM, 또는 260mM의 농도로 조성물에 포함될 수 있다. 구체적 예에서, 알기닌(예를 들어, 알기닌 염산염)은 100mM의 농도로 조성물에 포함될 수 있다. 다른 구체적 예에서, 알기닌(예를 들어, 알기닌 염산염)은 150mM의 농도로 조성물에 포함될 수 있다.
- [0084] 때때로, 알기닌을 함유하는 용액은 실온 이상의 온도(예를 들어, 40℃)에서 인큐베이션 후에 가시적 입자가 발생된다. 수크로스의 첨가는 가시적 입자의 형성을 감소시키거나 또는 방지할 수 있다. 더 나아가, 수크로스는 현미경으로 보이는 미립자의 계수를 낮출 수 있다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 0.05% 내지 5%, 0.05% 내지 4%, 0.05% 내지 3%, 1% 내지 5%, 1% 내지 4%, 1% 내지 3%, 2% 내지 5%, 2% 내지 4% 또는 2% 내지 3%의 농도로 수크로스를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5% 또는 5%의 농도로 수크로스를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 3%의 농도로 수크로스를 포함한다. 다른 특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 1%의 농도로 수크로스를 포함

한다.

- [0085] 일 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 메티오닌을 포함한다. 일례에서, 메티오닌은 0.5mM 내지 25mM의 농도로 조성물에 포함된다. 다른 예에서, 메티오닌은 1mM 내지 10mM의 농도로 조성물에 포함된다. 다른 예에서, 메티오닌은 3mM 내지 8mM의 농도로 조성물에 포함된다. 일례에서, 메티오닌은 1mM, 2mM, 5mM, 10mM, 15mM, 20mM 또는 25mM의 농도로 조성물에 포함된다. 특정 예에서, 메티오닌은 10mM의 농도로 조성물에 포함된다. 다른 특정 예에서, 메티오닌은 5mM의 농도로 조성물에 포함된다.
- [0086] 항체 생성물 제조는 몇몇 단계, 예컨대, 약물 기질 및 벌크 제형, 여과, 운송, 폴링, 충전, 동결건조, 검사, 패키징 및 저장을 수반할 수 있는 복잡한 과정이다. 이들 단계 동안에, 항체는 다수 상이한 형태의 스트레스, 예를 들어, 교반, 온도, 광 노출 및 산화 처리될 수 있다. 이들 유형의 스트레스는 제품 품질을 손상시키고 심지어 생성 배치의 손실을 야기할 수 있는 항체의 변성 및 응집을 야기할 수 있다. 교반은 항체 치료제는 제조 공정의 과정 동안에 처리된 통상적인 물리적 스트레스 중 하나이다. 교반은, 예를 들어, 혼합, 한외여과/정용여과, 펌핑, 운송 및 충전 동안에 일어난다. 항체 조성물을 교반-유도 스트레스에 대해 보호하기 위해, 조성물은 폴리솔베이트를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 조성물은 폴리솔베이트-80을 0.01% 내지 0.5%, 0.01% 내지 0.1%, 0.01% 내지 0.09%, 0.01% 내지 0.08%, 0.01% 내지 0.07%, 0.01% 내지 0.06%, 0.01% 내지 0.05%, 0.01% 내지 0.04% 또는 0.01% 내지 0.03%의 농도로 포함한다. 특정 실시형태에서, 조성물은 폴리솔베이트-80을 0.02% 내지 0.08%의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 폴리솔베이트-80을 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09% 또는 0.1%의 농도로 포함한다. 특정 실시형태에서, 조성물은 폴리솔베이트-80을 0.05%의 농도로 포함한다.
- [0087] 임의의 항체 조성물은 양호한 완충능을 제공하는 완충제로부터 유익을 얻는다. 특정 실시형태에서, 항체 조성물은 완충제로서 시트르산나트륨 및 시트르산을 포함한다. 특정 실시형태에서, 조성물은 시트르산나트륨 및 시트르산을 5mM 내지 50mM, 5mM 내지 40mM, 5mM 내지 35mM, 5mM 내지 30mM, 5mM 내지 25mM, 10mM 내지 50mM, 10mM 내지 40mM, 10mM 내지 30mM, 10mM 내지 25mM, 15mM 내지 50mM, 15mM 내지 40mM, 15mM 내지 30mM 또는 15mM 내지 25mM의 농도로 포함한다. 특정 실시형태에서, 조성물은 시트르산나트륨 및 시트르산을 5mM 내지 35mM의 농도로 포함한다. 특정 실시형태에서, 조성물은 시트르산나트륨 및 시트르산을 10mM 내지 30mM의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 시트르산나트륨 및 시트르산을 5mM, 10mM, 15mM, 20mM, 25mM, 30mM 또는 35mM의 농도로 포함한다. 특정 실시형태에서, 조성물은 시트르산나트륨 및 시트르산은 20mM의 농도로 포함한다.
- [0088] 항체 조성물의 pH는 5.0 내지 6.5일 수 있다. 특정 경우에, 항체 조성물의 pH는 5.2 내지 6.2일 수 있다. 특정 예에서, 항체 조성물의 pH는 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 또는 6.5이다. 특정 실시형태에서, 항체 조성물의 pH는 5.5이다.
- [0089] 일부 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 L-알기닌 염산염(예를 들어, 150mM) 및 메티오닌(예를 들어, 5mM)을 포함한다. 특정 경우에, 이들 조성물은 pH가 5.5이다.
- [0090] 일부 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 L-알기닌 염산염(예를 들어, 150mM), 메티오닌(예를 들어, 5mM) 및 완충제(예를 들어, 20mM로 시트르산나트륨 및 시트르산)를 포함한다. 특정 경우에, 이들 조성물은 pH가 5.5이다.
- [0091] 일부 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 L-알기닌 염산염(예를 들어, 150mM), 메티오닌(예를 들어, 5mM) 및 PS80(예를 들어, 0.05%)을 포함한다. 특정 경우에, 이들 조성물은 pH가 5.5이다.
- [0092] 특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 L-알기닌 염산염(예를 들어, 150mM), 메티오닌(예를 들어, 5mM), 시트르산나트륨 및 시트르산(예를 들어, 20mM), 및 PS80(예를 들어, 0.05%)을 포함하고, pH가 5.2 내지 6.2이다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  조성물은 L-알기닌 염산염(예를 들어, 150mM), 메티오닌(예를 들어, 5mM), 시트르산나트륨 및 시트르산(예를 들어, 20mM), 및 PS80(예를 들어, 0.05%)을 포함하고, pH가 5.5이다. 특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  조성물은 L-알기닌 염산염(예를 들어, 150mM), 메티오닌(예를 들어, 5mM), 시트르산나트륨 및 시트르산(예를 들어, 20mM), PS80(예를 들어, 0.05%) 및 수크로스(3%까지)를 포함하고, pH가 5.2 내지 6.2이다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  조성물은 L-알기닌 염산염, 메티오닌, 시트르산나트륨 및 시트르산, PS80을 포함하고, pH가 5.5이다. 이들 실시형태 모두에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 100mg/ml 내지 165mg/ml의 농도로 존재한다. 일례에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 150mg/ml의 농도로 존재한다. 일례에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 100mg/ml의 농도로 존재한다.
- [0093] 일부 경우에, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  조성물은 티올-함유 항산화제(예를 들어, 환원된 글루타티온(GSH), 산화된 글루타티온(GSSG), GSH + GSSG, 시스테인, 시스틴, 시스테인 + 시스틴)를 0.02mM 내지 2mM(예를 들어, 0.02, 0.03, 0.05,

0.06, 0.08, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 또는 2.0mM)의 농도로 포함한다. 이러한 티올-함유 항산화제는 바람직하지 않거나 또는 미스브리지의 이황화 결합을 절단할 수 있고, 바람직한 또는 적절하게 브리징된 이황화 결합의 형성을 촉진시킨다. 이는 항체 또는 이의 단편의 고유한 확인의 안정화를 초래하고 응집 속도를 늦춘다. 이들 분자의 항산화 특성은 응집을 야기하는 산화적 과정을 늦출 수 있다. 일부 경우에, 조성물은 GSH를 0.4mM의 농도로 포함한다. 일부 경우에, 조성물은 GSSG를 0.2mM의 농도로 포함한다. 일부 경우에, 조성물은 GSH를 0.4mM의 농도로 포함하고 GSSG를 0.2mM의 농도로 포함한다. 일부 경우에, 조성물은 시스테인을 0.4mM의 농도로 포함한다. 일부 경우에, 조성물은 시스틴을 0.2mM의 농도로 포함한다. 일부 경우에, 조성물은 시스테인을 0.4mM의 농도로 포함하고 시스틴을 0.2mM의 농도로 포함한다.

[0094] 특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 L-알기닌 염산염(예를 들어, 150mM), 메티오닌(예를 들어, 5mM), 시트르산나트륨 및 시트르산(예를 들어, 20mM), 티올-함유 항산화제, 예컨대 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG, 시스테인, 시스틴 또는 시스테인 및 시스틴(예를 들어, 0.02mM 내지 2mM) 및 PS80(예를 들어, 0.05%)을 포함하고, pH가 5.2 내지 6.2이다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 L-알기닌 염산염(예를 들어, 150mM), 메티오닌(예를 들어, 5mM), 시트르산나트륨 및 시트르산(예를 들어, 20mM), 티올-함유 항산화제, 예컨대 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG, 시스테인, 시스틴 또는 시스테인 및 시스틴(예를 들어, 0.02mM 내지 2mM) 및 PS80(예를 들어, 0.05%)을 포함하고, pH가 5.5이다. 특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 L-알기닌 염산염(예를 들어, 150mM), 메티오닌(예를 들어, 5mM), 시트르산나트륨 및 시트르산(예를 들어, 20mM), PS80(예를 들어, 0.05%), 티올-함유 항산화제, 예컨대 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG, 시스테인, 시스틴 또는 시스테인 및 시스틴(예를 들어, 0.02mM 내지 2mM) 및 수크로스(3%까지)를 포함하고, pH가 5.2 내지 6.2이다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 L-알기닌 염산염, 메티오닌, 히스티딘, PS80 및 티올-함유 항산화제, 예컨대 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG, 시스테인, 시스틴 또는 시스테인 및 시스틴을 포함하고, pH가 5.5이다. 이들 실시형태 모두에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 100mg/ml 내지 165mg/ml의 농도로 존재한다. 일례에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 150mg/ml의 농도로 존재한다. 일례에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 100mg/ml의 농도로 존재한다.

[0095] 특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 L-알기닌 염산염(예를 들어, 150mM), 시트르산나트륨 완충제(시트르산나트륨 및 시트르산)(예를 들어, 20mM), 티올-함유 항산화제, 예컨대 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG, 시스테인, 시스틴 또는 시스테인 및 시스틴(예를 들어, 0.02mM 내지 2mM) 및 PS80(예를 들어, 0.05%)을 포함하고, pH가 5.2 내지 6.2이다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 L-알기닌 염산염(예를 들어, 150mM), 시트르산나트륨 및 시트르산(예를 들어, 20mM), 티올-함유 항산화제, 예컨대 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG, 시스테인, 시스틴 또는 시스테인 및 시스틴(예를 들어, 0.02mM 내지 2mM) 및 PS80(예를 들어, 0.05%)을 포함하고, pH가 5.5이다. 특정 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 L-알기닌 염산염(예를 들어, 150mM), 시트르산나트륨 및 시트르산(예를 들어, 20mM), PS80(예를 들어, 0.05%), 티올-함유 항산화제, 예컨대 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG, 시스테인, 시스틴 또는 시스테인 및 시스틴(예를 들어, 0.02mM 내지 2mM) 및 수크로스(3%까지)를 포함하고, pH가 5.2 내지 6.2이다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 조성물은 L-알기닌 염산염, 히스티딘, PS80 및 티올-함유 항산화제, 예컨대 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG, 시스테인, 시스틴 또는 시스테인 및 시스틴을 포함하고, pH가 5.5이다. 이들 실시형태 모두에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 100mg/ml 내지 165mg/ml의 농도로 존재한다. 일례에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 150mg/ml의 농도로 존재한다. 일례에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체는 100mg/ml의 농도로 존재한다.

[0096] 특정 실시형태에서, 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 75mg/ml 내지 250mg/ml의 농도로, 알기닌(예를 들어, L-알기닌 염산염)을 50mM 내지 200mM의 농도로, 메티오닌을 1mM 내지 10mM의 농도로; 폴리솔베이트-80을 0.01% 내지 0.1%, 시트르산나트륨의 농도로, 시트르산을 10mM 내지 30mM의 농도로, 수크로스를 0% 내지 3%의 농도로 포함한다. 조성물은 pH가 5.2 내지 6.0이다. 특정 실시형태에서, 조성물의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 STX-100의 CDR을 포함하는 VH 및 VL(예를 들어, 서열번호 1 또는 11, 2, 3, 4, 5 및 6)을 포함한다. 특정 실시형태에서, 조성물의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 각각 서열번호 7 및 8을 포함하는 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 서열번호 9 및 10을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 일 실시형태에서, 조성물은 pH가 5.5이고, STX-100 또는 이의 STX-100-결합 단편을 150mg/ml의 농도로, L-알기닌 염산염을 150mM의 농도로, 메티오닌을 5mM의 농도로, 폴리솔베이트-80을 0.05%의 농도로, 시트르산나트륨 및 시트르산을 20mM의 농도로 포함한다. 특정 실시형태에서, 조성물은 티올-함유 항산화제(예를 들어, GSH, GSSG, GSH + GSSG, 시스테인, 시스틴, 시스테인 + 시스틴)를 0.02mM 내지 2mM의 농도로 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 추가로 수크로스를 0.01% 내지 3%의 농도로 포함한다. 특정 실시형태에서, 조성물의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 STX-100의 CDR을 포함하는 VH 및 VL(예를 들어, 서열번호 1 또는 11, 2, 3, 4, 5 및

6)을 포함한다. 특정 실시형태에서, 조성물의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 각각 서열번호 7 및 8을 포함하는 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 서열번호 9 및 10을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0097] 일 실시형태에서, 조성물은 pH가 5.5이고, STX-100 또는 이의 STX-100-결합 단편을 150mg/mL의 농도로, L-알기닌 염산염을 150mM의 농도로, 티올-함유 항산화제(예를 들어, GSH, GSSG, GSH + GSSG, 시스테인, 시스틴, 시스테인 + 시스틴)를 0.02mM 내지 2mM의 농도로, 폴리솔베이트-80을 0.05%의 농도로, 시트르산나트륨 및 시트르산을 20mM의 농도로 포함한다. 일 실시형태에서, 티올-함유 항산화제는 GSH가 0.4mM의 농도이다. 일 실시형태에서, 티올-함유 항산화제는 GSH가 0.4mM의 농도이고, GSSG가 0.2mM의 농도이다. 다른 실시형태에서, 티올-함유 항산화제는 시스테인이 0.4mM의 농도이다. 다른 실시형태에서, 티올-함유 항산화제는 시스테인이 0.4mM의 농도이고, 시스틴이 0.2mM의 농도이다.

## [0098] 투약량

[0099] 상기 기재한 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체(예를 들어, STX-100) 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 상이한 용량으로 대상체, 예를 들어, 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체(예를 들어, STX-100) 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 고정된 용량으로서(즉, 환자의 체중과 독립적으로) 또는 mg/kg 용량(즉, 대상체 체중을 기준으로 변하는 용량)으로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 투약 단위 형태 또는 "고정된 용량"은 치료될 대상체에 대한 단일 투약량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 함께 선택적으로 다른 제제와 함께 목적하는 치료적 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 사전 결정된 양을 함유한다. 단일 또는 다회 투약량이 제공될 수 있다. 치료는 며칠, 몇 주 또는 심지어 몇 년 동안 계속될 수 있다.

[0100] 특정 실시형태에서, 성인 인간 대상체에서 본 명세서에 기재된 적응증을 치료하기 위해, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체(예를 들어, STX-100) 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 투약량은 1주 1회 40mg 내지 64mg의 고정된 용량이다. 일 실시형태에서, 성인 인간 대상체에서 본 명세서에 기재된 적응증을 치료하기 위해, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체(예를 들어, STX-100) 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 투약량은 1주 1회 40mg의 고정된 용량이다. 다른 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 투약량은 1주 1회 48mg의 고정된 용량이다. 다른 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 투약량은 1주 1회 56mg의 고정된 용량이다. 다른 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 투약량은 1주 1회 64mg의 고정된 용량이다.

[0101] 특정 실시형태에서, 성인 인간 대상체에서 본 명세서에 기재된 적응증을 치료하기 위해, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체(예를 들어, STX-100) 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 투약량은 0.3mg/kg 내지 1.0mg/kg의 mg/kg 용량이다. 일 실시형태에서, 성인 인간 대상체에서 본 명세서에 기재된 적응증을 치료하기 위해, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체(예를 들어, STX-100) 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 투약량은 0.5mg/kg 내지 0.8mg/kg의 mg/kg 용량이다. 일 실시형태에서, 성인 인간 대상체에서 본 명세서에 기재된 적응증을 치료하기 위해, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체(예를 들어, STX-100) 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 투약량은 0.5mg/kg의 mg/kg 용량이다. 다른 실시형태에서, 성인 인간 대상체에서 본 명세서에 기재된 적응증을 치료하기 위해, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체(예를 들어, STX-100) 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 투약량은 0.6mg/kg의 mg/kg 용량이다. 다른 실시형태에서, 성인 인간 대상체에서 본 명세서에 기재된 적응증을 치료하기 위해, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체(예를 들어, STX-100) 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 투약량은 0.7mg/kg의 mg/kg 용량이다. 또 다른 실시형태에서, 성인 인간 대상체에서 본 명세서에 기재된 적응증을 치료하기 위해, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체(예를 들어, STX-100) 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 투약량은 0.8mg/kg의 mg/kg 용량이다.

[0102] 특정 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 IPF에 대해 당업계에 인식된 치료의 치료적 유효량과 병용하여 투여된다.

[0103] 본 발명의 항체와 병용하여 사용될 수 있는 예시적인 당업계에 인식된 치료 선택사항은 하기를 포함한다: 코티코스테로이드(프레드니손(prednisone)); 사이클로포스파마이드(사이토신(Cytosan)(등록상표)); 아자티오프린(Azathioprine)(이무란(Imuran)(등록상표)); 마이코페놀레이트 모페틸(Mycophenolate mofetil)(셀셉트(Cellcept)(등록상표), 마이포르틱(Myfortic)(등록상표)); N-아세틸시스테인(NAC); 닌테다닙(Nintedanib)(오페브(Ofev)(등록상표)); 피르페니돈(Pirfenidone)(에스브리엠티(Esbriet)(등록상표), 피르페넥스(Pirfenex)(등록상표), 피레스파(Pirespa)(등록상표)); 프로톤 펌프 저해제(프릴로섹(Prilosec) OTC(등록상표), 넥시움(Nexium)(등록상표), 기타); 또는 보충적 산소 요법(Supplemental Oxygen Therapy).

[0104] 일 실시형태에서, 본 발명의 항체는 본 발명의 항체와 조합하여 프리페니돈 또는 닌테다닙과 조합된다. 특정 경우에, 대상체에게 다음과 같이 프리페니돈이 투여된다.

치료 일수	투약량
제1일 내지 제7일	1일 3회 267 mg (801 mg/일 )
제8일 내지 제14일	1일 3회 534 mg (1602 mg/일 )
제15일 이후	1일 3회 801 mg (2403 mg/일 )

[0105]

[0106] 특정 경우에, 대상체에게 치료적 유효량의 닌테다닙을 1일 2회 150mg의 고정된 용량으로 본 발명의 항체와 병용하여 투여된다.

[0107] 특정 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 결합 조직 성장 인자(connective tissue growth factor: CTGF) 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 완전-인간 단클론성 항체, 팜레블루맵(Pamrevlumab)의 활성을 저해하는 항체와 병용하여 투여된다.

[0108] 특정 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 치료적 유효량의 선택적 오토타킨 저해제(예를 들어, GLPG1690)와 병용하여 투여된다.

[0109] 특정 예에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 치료적 유효량의 GBT-440과 병용하여 투여된다.

[0110] 약제학적 조성물은 "치료적 유효량"의 본 명세서에 기재된 제제를 포함할 수 있다. 이러한 유효량은 투여되는 제제의 효과, 또는 1종 초과 제제가 사용된다면 조합 효과에 기반하여 결정될 수 있다. 치료적 유효량의 제제는 또한 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 목적하는 반응을 유발하는 화합물의 능력에 따라 다를 수 있다. 치료적 유효량은 또한 치료적으로 유효한 효과가 조성물의 임의의 독성 또는 유해한 효과를 초과하는 것이다. 특정 실시형태에서, 치료적 유효량의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 40mg 내지 64mg이다. 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 40mg이다. 다른 실시형태에서, 치료적 유효량의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 48mg이다. 또 다른 실시형태에서, 치료적 유효량의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 56mg이다. 또 다른 실시형태에서, 치료적 유효량의 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 64mg이다.

[0111] 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 투여 경로 및/또는 방식은 개개 대상체에 맞춤될 수 있다. 다양한 적용을 위해, 투여 경로는 피하 주사(SC), 정맥내 주사 또는 주입(IV), 복강내 투여(IP) 또는 근육내 주사 중 하나이다. 일 실시형태에서, 투여 경로는 피하이다. 다른 실시형태에서, 투여 경로는 정맥내이다.

[0112] 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 단독으로 또는 비  $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 제제(들)와 병용하여 포함하는 약제학적 조성물은 의학적 장치로 투여될 수 있다. 휴대성, 실온 저장 및 사용의 용이함과 같은 특징을 갖는 장치가 설계될 수 있고, 따라서 의학 시설 및 다른 의학적 장비가 없는 응급 상황에서, 예를 들어, 훈련되지 않은 대상에 의해 또는 응급의료종사자에 의해 사용될 수 있다. 장치는, 예를 들어, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 포함하는 약제학적 제제를 저장하기 위한 하나 이상의 하우징을 포함할 수 있고, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 다른 제제의 하나 이상의 단위 용량을 전달하도록 구성될 수 있다.

[0113] 예를 들어, 약제학적 조성물은 무바늘 피하 주사 장치, 예컨대 미국 특허 제5,399,163호; 제5,383,851호; 제5,312,335호; 제5,064,413호; 제4,941,880호; 제4,790,824호; 또는 제4,596,556호에 개시된 장치로 투여될 수 있다. 잘 공지된 이식물 및 모듈의 예는 하기를 포함한다: 의약을 제어된 비율로 분배하기 위한 이식 가능한 미세-주입 펌프를 개시하는 미국 특허 제4,487,603호; 피부를 통해 의약을 투여하는 치료 장치를 개시하는 미국 특허 제4,486,194호; 정확한 주입 속도로 의약을 전달하기 위한 의약 주입 펌프를 개시하는 미국 특허 제4,447,233호; 연속적 약물 전달을 위한 가변적 유동 이식 가능 주입 장치를 개시하는 미국 특허 제4,447,224호; 다중 챔버 구획을 갖는 삼투 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 제4,439,196호; 및 삼투 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 제4,475,196호. 다수의 다른 장치, 이식물, 전달 시스템 및 모듈이 또한 공지되어 있다.

[0114] 일 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 주사기로 인간 대상체에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 피하 전달을 위한 펌프를 이용하여 인간 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 자동주사기를 이용하여 인간 대상체에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편은 피하 거대 용적 주사기를 이용하여 인간 대상체에게 투여된다.

[0115] 본 개시내용은 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체(예를 들어, STX-100) 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 멸균 제제를 포함하는 펌프 또는 주사기를 제공한다. 주사기 또는 펌프는 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 피하 투여에 적합

할 수 있다. 일부 경우에, 주사기 또는 펌프는 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 고정된 용량(들)(예를 들어, 40mg, 48mg, 56mg, 64mg)을 전달한다.

[0116] 본 개시내용은 또한 상기 기재된 약제학적 조성물의 멸균 제제를 포함하는 펌프, 주사기 또는 주사기(예를 들어, 자동주사기, 피하 거대 용적 주사기)를 제공한다. 주사기 또는 펌프는 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 피하 투여에 적합할 수 있다. 일부 예에서, 주사기 또는 펌프는 항- $\alpha\text{v}\beta 6$  항체 또는 이의  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 단편의 고정된 용량(들)(예를 들어, 40mg, 48mg, 56mg, 64mg)을 전달한다.

#### [0117] 치료 방법

[0118] 본 개시내용의 항체는  $\alpha\text{v}\beta 6$ -매개 질환의 예방을 비롯하여, 치료에 유용하다. 예를 들어, 이들 항체는 TGF- $\beta$ 의 활성화를 차단시키므로써 또는 임의의 다른 리간드, 예컨대 피브로넥틴, 비트로넥틴 및 테나신에 대한  $\beta 6$ 의 결합을 차단시키므로써 섬유증(예를 들어, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 간 섬유증, 심장 섬유증), 급성 폐 손상, 급성 신장 손상, 알포트 증후군, 건선, 피부경화증 및 폐, 간 또는 신장의 경화증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이 접근의 참신함은 하기를 포함한다: (1) TGF- $\beta$ 의 수용체에 대한 결합보다는 TGF- $\beta$ 의 활성화를 차단시키며, (2) TGF- $\beta$ 를 전신보다는 국소로(즉,  $\alpha\text{v}\beta 6$  상향조절 부위에서) 저해할 수 있고, (3)  $\alpha\text{v}\beta 6$ 의 리간드에 대한 결합을 저해한다.

[0119] 섬유성 질환 또는 병태 이외에, 본 개시내용의 항체는 암 또는 암 전이(종양 성장 및 침윤을 포함), 특히 상피암을 치료하는 데 유용하다. 상피암의 소집단은 편평 세포 암종, 예를 들어, 두경부암, 경구, 유방, 폐, 전립선, 자궁경부, 인두, 결장, 췌장 및 난소암이다.

[0120] 본 발명의 추가적인 실시형태에서,  $\alpha\text{v}\beta 6$ -결합 항체 또는 이의 단편은 암종을 갖거나 또는 암종이 발생할 위험에 있는 인간을 치료하기 위한 치료 요법에서 사용될 수 있다. 본 발명의 이러한 방법은 종양 성장, 전이 및 혈관신생을 포함하는 암 및 관련된 사건을 치료하는 데 유용하다. 이러한 접근은 질환을 앓고 있는 포유류의 조직 또는 세포에서의 증가된 수준의  $\alpha\text{v}\beta 6$  발현을 특징으로 하는, 증가된 수준의  $\alpha\text{v}\beta 6$ 를 발현시키는 조직 또는 세포를 표적화하며 해당 조직 또는 세포를 제거하는 치료에 반응성인, 해당 질환 또는 암에 대해 특히 잘 받아들여진다. 이들 방법에 의해 특히 치료 가능한 질환은 유방, 난소, 전립선, 간, 폐, 췌장, 결장, 두경부 조직(예를 들어, 경구, 인두, 설측 및 후두 조직), 자궁내막, 자궁경부, 위 및 비장을 비롯한 상피 조직의 암(즉, 전이성 암종 및/또는 선암종)을 포함한다. 자궁내막, 췌장, 결장(예를 들어, 결장직장 암종), 자궁경부, 폐 및 유방(유관 상피내암종(DCIS) 및 유방의 소엽성 상피내암(LCIS)을 포함)의 암종이 본 발명의 이들 방법에 의한 치료에 특히 적합하다.

[0121] 다음은 본 발명의 실행의 예이다. 그들은 임의의 방법으로 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

#### [0122] 실시예

[0123] 이들 실시예는 부분적으로 STX-100에 대한 안정한 고농도(예를 들어, 100mg/ml 이상)의 액체 제형의 개발에 관한 것이다.

#### [0124] 실시예 1: 사전-제형 평가

[0125] 초기 사전 제형 동안에, 가속화된 안정성 연구를 수행하여 STX-100에 대한 고농도 액체 제형에 적합한 pH, 완충제 및 부형제 성분을 연구하였다. 10mM 시트르산Na/시트르산 pH 5.0, 150mM 알기닌 염산염(알기닌-HCl)을 함유하는 제형 기질을 비교를 위한 대조군으로서 사용하였다. 부형제 선별을 위해, 글리신, 라이신, 알기닌-HCl 및 메티오닌과 같은 아미노산, 당 유사 술비톨, 트레할로스, 만니톨, 수크로스 및 완충제 시스템, 예컨대 시트르산염 및 아세트산염을 시험하였다. 4.4 내지 5.7 범위의 pH를 또한 평가하였다.

[0126] 제형에 대해 4주에 걸쳐 40℃에서 인큐베이션 후에 가속화된 안정화 평가를 수행하였다. 다음의 품질 속성을 모니터링하였다: 가시적 미립자 및 명확성, 고분자량 중%(SEC를 통한), 현미경으로 보이는 총 미립자(MFI를 통한), 혼탁도(OD340을 통한), pH, 단편화(GXII를 통한), 총 산성 아이소폼%(iCIEF를 통한) 및 T0에서의 점성도. 응집 수준 및 입자 형성과 같은 핵심 품질 속성(Critical quality attribute: CQA)에 최대 가중치를 부여하였고, 제형 선택에서 이용하였다. 추가 평가를 위해 최소량의 응집 수준 및 입자 형성을 갖는 제형을 선택하였다.

[0127] 데이터는 알기닌- 및 트레할로스-함유 제형이 다른 것에 비해 가장 안정하다는 것을 나타내었다(표 2; 도 1a 내지 도 1c; 및 도 2).

표 2

사전 제형 완충제-부형제 선별 연구 결과

부형제 / 완충제	가시적 외관				혼탁도 (OD340)			
	T=0	40°C에서의 시간			T=0	40°C에서의 시간		
		1 주	2 주	4 주		1 주	2 주	4 주
300mM 글리신	5-10 입자	10-50 입자	<10 입자	<10 입자	1.591549	1.0812	1.193952	NT
	NT	cla: 18-30NTU	cla:18-30NTU	cla:30-50NTU				
300mM 라이신	5-10 입자	10-50 입자	소수의 백색 입자	<10 입자	0.916307	1.1386	1.30471	NT
	NT	cla: 18-30NTU	cla: 18-30NTU	cla:30-50NTU				
300mM 솔비톨	50-100 입자	< 10 입자	<10 입자	<10 입자	0.85723	1.1036	1.161319	NT
	NT	cla: 18-30NTU	cla:18-30NTU	cla:30-50NTU				
200mM 트레할로스	소수의 입자가 관찰됨	< 10 입자	NT	<10 입자	1.004	1.005	1.048	NT
	NT	cla: 18-30NTU	NT	cla:30-50NTU				
100mM 만니톨	5-10 입자	10-50 입자	<10 입자	<10 입자	0.877126	1.1184	1.181954	NT
	NT	cla: 18-30NTU	cla:18-30NTU	cla:30-50NTU				
5% 수크로스	소수의 입자가 관찰됨	< 10 입자	<10 입자	<10 입자	1.902725	1.1286	1.192552	NT
	NT	cla: 18-30NTU	cla:18-30NTU	cla:30-50NTU				
10mM 아세트산염	< 50 입자	< 10 입자	<10 입자	<10 입자	0.71461	0.963	1.0212	NT
	NT	cla: 18-30NTU	cla:18-30NTU	cla:30-50NTU				
10mM 석신산염	< 50 입자	< 10 입자	<10 입자	<10 입자	0.925	0.923	0.929	NT
	NT	cla: 18-30NTU	cla: 18-30NTU	cla:30-50NTU				
10mM 시트르산염	< 50 입자	< 10 입자	<10 입자	<10 입자	0.903355	1.1226	1.178035	NT
	NT	cla: 18-30NTU	cla:18-30NTU	cla:30-50NTU				

NT: 시험하지 않음

[0128]

[0129] 추가적인 25mM 메티오닌의 존재는 알기닌-함유 제형에 대한 더 큰 응집 저항성을 부여하였다(도 1a).

[0130] pH 4.4에서, 75mM 내지 300mM Arg-HCl을 함유하는 제형은 겔 형성을 나타낸 반면, pH 5.2 내지 5.7 범위에서, 가속화된 조건 하에 겔 형성이 관찰되지 않았다(도 2). 도 1a 및 도 2에서 알 수 있는 바와 같이, 이들 제형에서 관찰되는 총 응집물% 증가는 또한 전체 완충제-부형제 선별 및 pH-알기닌 선별에서 더 낮았다. 150mM ArgHCl에서, pH 5.2 내지 pH 5.7에서 응집의 유의한 차이가 없었는데(도 2) 이는, 이런 pH 범위가 응집을 최소화시키기 위한 목적하는 설정점을 가장 잘 포함할 가능성이 있다는 것을 시사한다.

[0131] 실시예 2: 장기간 안정성 연구 및 제형화 선택에 대한 배지

[0132] 실시예 1에서의 사전 제형화 결과에 기반하여, 장기간(24시간) 안정성 연구를 위해 다음의 5가지 액체 제형 및 대응하는 용기 밀폐(container-closure: CC)를 선택하였다:

[0133] 1)로트# 18169-62: 20mM 시트르산Na/시트르산, pH 5.3, 150mM 알기닌 염산염(Arg.HCl), 0.05% PS-80(3mL의 스코트(Schott) 바이알에서 1mL를 채움) 중의 150mg/mL STX-100

[0134] 2)로트# 18169-64: 20mM 시트르산Na/시트르산, pH 5.3, 150mM 알기닌 염산염(Arg.HCl), 0.05% PS-80 (BD 하이팩(Hypak) 사전 충전 주사기(27G 바늘)에서 1mL를 채움) 중의 150mg/mL STX-100

[0135] 3)로트# 18169-66: 20mM 시트르산Na/시트르산, pH 5.3, 150mM 알기닌 염산염(Arg.HCl), 25mM 메티오닌, 0.05%

PS-80 (BD 하이팩(Hypak) 사전 충전 주사기(27G 바늘)에서 1mL를 채움) 중의 150mg/mL STX-100

**4)로트# 18169-67:** 20mM 시트르산Na/시트르산, pH 5.3, 200mM 트레할로스, 0.05% PS-80 (BD 하이팩(Hypak) 사전 충전 주사기(27G 바늘)에서 1mL를 채움) 중의 150mg/mL STX-100

**5)로트# 18169-72:** 20mM 시트르산Na/시트르산, pH 5.3, 150mM 알기닌 염산염(Arg.HCl), 25mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩(Hypak) 사전 충전 주사기(27G 바늘)에서 1mL를 채움) 중의 250mg/mL STX-100.

**응집 데이터:** 안정성 데이터는 상기 열거한 5가지 제형 모두 모든 제형에 걸쳐 총 응집%의 0.2 내지 0.3%만의 증가와 함께 5°C에서 12개월의 저장 내내 낮은 응집 경향을 나타내었다(표 3)

**표 3**

SEC-UPLC를 이용하여 측정된 장기간 총 응집% 데이터

로트 번호	온도 (°C)	총 응집% (SEC-UPLC를 포함)						
시간(개월)		0	1	2	3	6	9	12
#18169-62 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (3 mL 스로트 바이알에서 1 mL)	5	2.5	2.5	2.4	2.5	2.5	2.6	2.6
	25	2.5	2.6	2.7	2.8	3.2	3.4	3.6
	40	2.5	3.7	4.2	5.1	11.6	NT	NT
#18169-64 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	2.5	2.5	2.4	2.5	2.6	2.7	2.7
	25	2.5	2.7	2.7	2.9	3.2	3.5	3.7
	40	2.5	3.6	4.1	5	11.9	NT	NT
#18169-66 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	2.5	2.5	2.4	2.5	2.5	2.6	2.6
	25	2.5	2.6	2.6	2.7	3	3.2	3.2
	40	2.5	3.4	3.8	4.7	11	NT	NT
#18169-67 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 200 mM 트레할로스, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	3	3	2.9	3	3.1	3.3	3.3
	25	3	3.3	3.5	3.8	4.2	4.6	4.9
	40	3	4.5	5.3	6.2	10	NT	NT
#18169-72 250 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArgHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	1.4	1.4	1.3	1.5	1.5	1.7	1.7
	25	1.4	1.8	1.9	2.2	2.6	3	3.2
	40	1.4	3.1	3.9	5.2	14.9	NT	NT

데이터는 또한 사전 충전 주사기(18169-64) 및 바이알(18169-62)에 보유된 제형에 대해 응집 수준의 유의한 차이가 없다는 것을 나타낸다.

**현미경으로 보이는 미립자(SVP) 데이터:** 응집 데이터는 안정한 액체 제형에 대해 유망하였지만, 마이크로-유동 영상화(MFI)를 통한 현미경으로 보이는 미립자(SVP)의 높은 계수의 일부 표시가 있었다(표 4, 표 5 및 표 6).

표 4

현미경으로 보이는 총 미립자 / mL (MFI)

로트 번호	온도 (°C)	총 미립자 / mL (MFI)					
시간(개월)		0	1	3	6	9	12
# 18169-62 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS- 80 (3 mL 스코트 바이알에서 1 mL)	5	13616	5005	8126	40458	41396	16988
	25	13616	26252	34202	311593	518112	665292
	40	13616	852037	776326	2397797	NT	NT
# 18169-64 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS- 80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	43413	35963	15064	5777	8076	8058
	25	43413	26300	68631	156553	278577	208307
	40	43413	708893	1467637	2111368	NT	NT
# 18169-66 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	19412	6536	11753	13795	16704	13263
	25	19412	15750	136088	236386	427144	566722
	40	19412	1230328	2023654	2003136	NT	NT
# 18169-67 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 200 mM 트레할로스, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	25444	23998	17266	27329	135928	199303
	25	25444	113162	701629	527438	1602970	927081
	40	25444	178718	1183228	542746	NT	NT
# 18169-72 250 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArgHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	13482	17008	7760	10865	10633	21093
	25	13482	12741	12641	18973	63098	15062
	40	13482	25198	10126	21717	NT	NT
기준 완충제 바이알	5	22263	NT	86201	51685	NT	26252
	25	22263	NT	57860	40409	NT	27959
	40	22263	NT	56260	33898	NT	NT
기준 완충제 PFS	5	38840	NT	76251	64420	NT	15914
	25	38840	NT	105080	40830	NT	71146
	40	38840	NT	123503	236238	NT	NT

[0142]

표 5

현미경으로 보이는 미립자 (>10 um) / mL (MFI)

로트 번호	온도	미립자 / mL (크기>10 um)					
시간(개월)		0	1	3	6	9	12
# 18169-62 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (3 mL 스코트 바이알에서 1 mL)	5	161	94	59	98	374	78
	25	161	128	450	6376	3781	10313
	40	161	4019	50460	57928	NT	NT
# 18169-64 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기 (27G 바늘)에서 1 mL)	5	195	274	300	128	1934	52
	25	195	872	1438	6298	5127	7942
	40	195	20497	36305	106721	NT	NT
# 18169-66 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기 (27G 바늘)에서 1 mL)	5	331	70	204	74	1014	104
	25	331	70	71	7838	7696	19841
	40	331	32528	60842	91013	NT	NT
# 18169-67 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 200 mM 트레할로스, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기 (27G 바늘)에서 1 mL)	5	243	698	170	292	4273	2997
	25	243	3593	15312	41916	52119	67621
	40	243	5843	35691	27479	NT	NT
# 18169-72 250 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArgHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기 (27G 바늘)에서 1 mL)	5	995	3121	688	1272	796	870
	25	995	1112	860	1036	3039	308
	40	995	2511	786	1816	NT	NT
기준 완충제 바이알	5	305	NT	852	20	NT	20
	25	305	NT	366	64	NT	54
	40	305	NT	108	194	NT	NT
기준 완충제 PFS	5	258	NT	494	370	NT	114
	25	258	NT	348	238	NT	420
	40	258	NT	822	968	NT	NT

[0143]

표 6

현미경으로 보이는 미립자 (>25 um) / mL (MFI)

로트 번호	온도	미립자 (>25 um); <=600					
시간(개월)		0	1	3	6	9	12
# 18169-62 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (3 mL 스코트 바이알에서 1 mL)	5	20	22	6	4	16	0
	25	20	8	20	94	66	160
	40	20	3123	4727	679	NT	NT
# 18169-64 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기 (27G 바늘)에서 1 mL)	5	27	24	16	2	1644	0
	25	27	498	132	420	326	640
	40	27	2395	2735	12288	NT	NT
# 18169-66 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기 (27G 바늘)에서 1 mL)	5	117	2	66	6	560	2
	25	179	2	162	560	712	1570
	40	117	3471	6200	9676	NT	NT
# 18169-67 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 200 mM 트레할로스, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기 (27G 바늘)에서 1 mL)	5	43	410	42	80	908	428
	25	43	804	2091	5815	5711	8822
	40	43	624	5067	2915	NT	NT
# 18169-72 250 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArgHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기 (27G 바늘)에서 1 mL)	5	563	2307	460	850	450	308
	25	563	710	402	630	816	124
	40	563	1512	488	1308	NT	NT
기준 완충제 바이알	5	47	NT	88	4	NT	0
	25	47	NT	48	11	NT	2
	40	47	NT	10	32	NT	NT
기준 완충제 PFS	5	10	NT	10	6	NT	0
	25	10	NT	10	2	NT	6
	40	10	NT	34	4	NT	NT

[0144]

[0145]

그러나, 이들 SVP는 실험실 규모 UF/DF 공정, 사전 충전 저장, 실험실로의 수송 및 시험 방법에 의해 일어날 수 있는 문제 동안의 STX-100 약물 물질(DS)의 처리 및 가공으로부터 주로 생기는 것으로 생각된다. SVP> 10 $\mu$ m(MFI에 의해 더 민감하게 선별됨)의 성장물은 200mM 트레할로스를 함유하는 18169-67을 제외하고 임의의 알기닌-HCl에서의 유의한 불안정성을 시사하지 않는다. 또한 바이알 제공에 비해 사전 충전 주사기 제공 시에 제형에서의 SVP 계수가 더 높은 것으로 관찰된다. 이는 시험 방법이 또한 이러한 주사기에서 통상적으로 생기는 유의한 양의 실리콘 오일 미세점적을 확인하였다는 것을 나타낸다. 광-암화에 기반한 HIAC 방법(USP-788에 따름)을 통한 SVP 분석은 5℃의 목적하는 저장 조건에서 불안정성을 나타내지 않는다(표 7 및 표 8).

표 7

현미경으로 보이는 미립자 (>10 um) / mL (HIAC)

로트 번호	온도	미립자 (>10 um); ≤6000					
시간(개월)		0	1	3	6	9	12
# 18169-62 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (3 mL 스코트 바이알에서 1 mL)	5	23	32	22	46	61	63
	25	23	111	175	55	645	936
	40	23	1594	3574	83	NT	NT
# 18169-64 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	74	7	92	69	107	63
	25	74	185	246	464	732	548
	40	74	3910	5749	213	NT	NT
# 18169-66 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	57	56	104	77	138	40
	25	57	80	526	260	709	743
	40	57	4126	10947	267	NT	NT
# 18169-67 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 200 mM 트레할로스, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	71	83	92	53	215	137
	25	71	179	4292	289	387	1904
	40	71	1161	4993	184	NT	NT
# 18169-72 250 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArgHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	51	72	141	96	280	37
	25	51	132	117	105	442	77
	40	51	72	105	232	NT	NT
기준 완충제 바이알	5	41	NT	92	77	NT	48
	25	41	NT	101	53	NT	61
	40	41	NT	44	98	NT	NT
기준 완충제 PFS	5	233	NT	251	325	NT	111
	25	233	NT	224	416	NT	231
	40	233	NT	415	714	NT	NT

[0146]

표 8

현미경으로 보이는 미립자 (>25 um) / mL (HIAC)

로트 번호	온도	미립자 (>25 um); ≤600					
시간(개월)		0	1	3	6	9	12
# 18169-62 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (3 mL 스코트 바이알에서 1 mL)	5	2	0	1	0	2	0
	25	2	1	1	0	7	5
	40	2	47	44	0	NT	NT
# 18169-64 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	1	0	1	0	2	0
	25	1	3	5	3	30	5
	40	1	101	118	8	NT	NT
# 18169-66 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	1	2	3	3	2	2
	25	1	6	10	6	30	3
	40	1	77	482	18	NT	NT
# 18169-67 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 200 mM 트레할로스, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	1	4	2	0	10	1
	25	1	5	102	10	10	16
	40	1	21	75	12	NT	NT
# 18169-72 250 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArgHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	5	2	4	5	13	35	2
	25	2	11	8	2	32	7
	40	2	7	4	20	NT	NT
기준 완충제 바이알	5	0	NT	1	0	NT	0
	25	0	NT	0	0	NT	0
	40	0	NT	0	1	NT	NT
기준 완충제 PFS	5	2	NT	0	0	NT	0
	25	2	NT	3	7	NT	4
	40	2	NT	8	15	NT	NT

[0147]

[0148]

산화 데이터: STX-100 샘플에 대한 과거의 강제 산화 분석은 Fc 영역에서 2개의 다른 메티오닌(Met-255 및 Met-431)을 따라서 제2 중쇄 CDR에 함유된 Met-55에서의 산화 경향을 나타내었다. 구조-활성 관계 연구는 이들 잔기에서의 산화가 항원에 대한 결합 활성의 임의의 변화를 야기하지 않는다는 것을 나타내었다. 본 연구에서, 또한 이들 잔기에서의 산화가 산화제로서의 가능성이 있는 폴리술베이트-80의 존재 때문에 시간에 따라 불안정성을 야기하는지의 여부를 연구하였다. LysC 절단에 의해 생성된 대응하는 펩타이드에 함유된 Met 잔기(펩타이드 H2에서 Met-55, 펩타이드 H15에서 Met-255 및 펩타이드 H30에서 Met-431)를 생성하나 후에 LCMS 방법을 이용하여 산화%를 결정하였다. 전반적으로, 제형 내 부형제로서 메티오닌의 존재가 이런 산화 반응을 억제하지만, 각각의 부위에서 주된 증가가 없었다(표 9A 및 표 9B).

[0149] [표 9A]

5°C 에서 저장한 제형에 대한 산화 분석

로트#	t=0			5 °C 에서의 t=6 개월			5 °C 에서의 t=12 개월		
	H2-산화%	H15-산화%	H30 -산화%	H2 -산화%	H15-산화%	H30 -산화%	H2-산화%	H15-산화%	H30 -산화%
# 18169-62 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (3 mL 스코트 바이알에서 1 mL)	7.9	7.9	5.9	11.2	9.7	6.7	8.40	7.20	4.90
# 18169-64 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	7.9	8.1	6.2	10.3	9.4	5.9	8.70	7.40	5.00
# 18169-66 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 25 mM 페티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	7.8	8.2	6.3	8.5	8.7	5.3	7.00	7.00	4.90
# 18169-67 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 200 mM 트레할로스, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	8.1	8.3	6.5	9.6	9.5	5.8	7.50	7.10	4.90
# 18169-72 250 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArgHCl, 25 mM 페티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	7	5.7	3.4	9	7.8	4.2	6.60	5.10	2.60

[0150]

[0151] [표 9B]

25°C 에서 저장한 제형에 대한 산화 분석

로트#	t=0			25°C에서 t=6 개월			25°C에서 t=12 개월		
	H2-산화%	%H15-산화	%H30-산화	H2-산화%	%H15-산화	%H30-산화	H2-산화%	%H15-산화	%H30-산화
# 18169-62 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (3 mL 스코트 바이알에서 1 mL)	7.9	7.9	5.9	17.7	10.4	6.8	18.40	8.50	5.80
# 18169-64 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	7.9	8.1	6.2	17	10.2	6.2	18.40%	8.40	5.60
# 18169-66 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	7.8	8.2	6.3	10.2	8.8	5.8	9.00%	7.20	5.20
# 18169-67 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 200 mM 트레탈로스, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	8.1	8.3	6.5	13.6	9.8	6.2	12.90%	8.10	5.50
# 18169-72 250 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArgHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	7	5.7	3.4	10.8	7.8	4	9.10%	5.70	2.90

[0152]

[0153] *가시적 미립자 데이터*: 외관(미립자) 관찰은 5°C에서 12개월의 저장 기간 내내 임의의 제형에 대해 가시적인 미립자의 임의의 유의한 증가를 나타내지 않았다(표 10A). 가시적 미립자는 장기간 저장에 걸쳐 25°C에서 나타나고(표 10B) 이 온도에서 거대 SVP(>25  $\mu$ m)의 증가와 연결될 가능성이 있다.

[0154] [표 10A]

5°C에서의 가시적 미립자의 장기간 평가

로트#	5°C에서의 개월 수						
	0	1	2	3	6	9	12
# 18169-62 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (3 mL 스톡 바이알에서 1 mL)	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	*가시적 미립자가 관찰되지 않음
# 18169-64 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음
# 18169-66 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 25 mM 페티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	*가시적 미립자가 관찰되지 않음
# 18169-67 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 200 mM 트레할로스, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음
# 18169-72 250 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArgHCl, 25 mM 페티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	*가시적 미립자가 관찰되지 않음
기준 완충제 바이알	가시적 입자가 관찰되지 않음	NT	NT	가시적 입자가 관찰되지 않음	백색 플레이크 입자	NT	가시적 입자가 관찰되지 않음
기준 완충제 PFS	가시적 입자가 관찰되지 않음	NT	NT	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 입자가 관찰되지 않음	NT	가시적 입자가 관찰되지 않음

\* 초기 보고가 일부 미립자를 나타낸 후에 샘플을 재시험하였다. 3회 중복으로 바이알/주사기에 대한 내부 시험은 임의의 가시적 미립자를 나타내지 않았다. 따라서 초기 관찰은 조작 또는 인간 오류로부터 생기는 것으로 생각된다.

[0155]

[0156] [표 10B]

25°C 에서의 가시적 미립자의 장기간 평가

로트#	25 °C 에서의 개월 수						
	0	1	2	3	6	9	12
# 18169-62 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS- 80 (3 mL 스코트 바이알에서 1 mL)	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음
# 18169-64 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 0.05% PS- 80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음
# 18169-66 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	2 개의 다른 백색 입자	미립자같은 백색 섬유가 관찰됨	작고 둥근 미립자
# 18169-67 150 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 200 mM 트레할로스, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	미립자같은 작은 섬유
# 18169-72 250 mg/mL, 20 mM 시트르산염, pH 5.3, 150 mM ArgHCl, 25 mM 메티오닌, 0.05% PS-80 (BD 하이팩 주사기(27G 바늘)에서 1 mL)	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음	가시적 미립자가 관찰되지 않음
기준 완충제 바이알	가시적 입자가 관찰되지 않음	NT	NT	백색 섬유 및 10 개의 다른 입자	가시적 미립자가 관찰되지 않음	NT	가시적 미립자가 관찰되지 않음
기준 완충제 PFS	가시적 입자가 관찰되지 않음	NT	NT	가시적 입자가 관찰되지 않음	가시적 입자가 관찰되지 않음	NT	가시적 입자가 관찰되지 않음

[0157]

[0158] 마일스톤(Milestone) 분석: t=0, 6, 12개월에 시험한 다른 안정성 분석, 예컨대 CE-SDS(비환원), icIEF, 삼투압농도, 점성도 및 효능은 본 명세서에서 마일스톤 분석(milestone assays)으로서 그룹화된다. 이 데이터는 5 °C에서 12개월에 걸쳐 샘플에서의 임의의 유의한 분해를 나타내지 않는다(표 11A 내지 표 11E).

[0159] [표 11A]

T=0 에서 수행한 마일스톤 분석

분석 (t=0)		제형				
		18169-62	18169-64	18169-66	18169-67	18169-72
CE-SDS (비환원)	순도%	95.68	95.315	95.58	95.435	93.735
	단일의 가장 큰 불순물%	1.75	1.825	1.78	1.8	3.245
iCIEF	주요 피크%	53	53	53.55	52.85	55.2
	산성 아이소폼%	41.75	42.3	41.55	42.35	40.15
	염기성 아이소폼%	5.2	4.75	4.9	4.75	4.65
	염기성 아이소폼%	5.2	4.75	4.9	4.75	4.65
삼투질 농도 (빙점)	mOsm/kg	368	430	417	350	417
25°C 에서의 점성도(cP)		6.14	6.49	6.73	9.64	46.7
효능	상대적 효능% (95%UCL, 95%LCL)	103 (109, 97)	106 (120, 95)	95 (102, 88)	96 (102, 91)	96 (107, 86)

[0160]

[0161] [표 11B]

5°C 에서 저장한 제형에 대한 t=6 개월에 수행한 마일스톤 분석

분석 (t=6M) 5 °C		제형				
		18169-62	18169-64	18169-66	18169-67	18169-72
CE-SDS (비환원)	순도%	94.49	94.76	94.82	94.62	92.9
	단일의 가장 큰 불순물%	1.86	1.83	1.8	1.77	3.08
iCIEF	주요 피크%	51.6	52.1	52.5	49.6	54.3
	산성 아이소폼%	42.5	41.7	41.6	44.2	40.5
	염기성 아이소폼%	5.9	6.2	5.9	6.1	5.3
	염기성 아이소폼%	5.9	6.2	5.9	6.1	5.3
삼투질 농도 (빙점)	mOsm/kg	NT	NT	NT	NT	NT
5°C 에서의 점성도(cP)		14	13.9	14.8	24	146.5
효능	%	98 (88, 108)	105 (89, 125)	96 (77, 120)	114 (108, 119)	107 (92, 123)

[0162]

[0163] [표 11C]

25°C 에서 저장한 제형에 대한 t=6 개월에 수행한 마일스톤 분석

분석 (t=6M) 25 °C		제형				
		18169-62	18169-64	18169-66	18169-67	18169-72
CE-SDS (비환원)	순도%	90.5	90.4	90.43	91.55	90.04
	단일의 가장 큰 불순물%	2.13	2.11	2.09	2.02	3.48
iCIEF	주요 피크%	41.6	41.8	42.2	39.6	43.9
	산성 아이소폼%	48.6	48.3	48	51.8	46.2
	염기성 아이소폼%	9.8	9.9	9.8	8.6	9.9
	염기성 아이소폼%	9.8	9.9	9.8	8.6	9.9
삼투질 농도 (빙점)	mOsm/kg	NT	NT	NT	NT	NT
25°C 에서의 점성도(cP)		6.3	6.4	6.4	9.3	46.2
효능	%	87 (85, 89)	89 (85, 92)	92 (91, 94)	93 (86, 102)	95 (93, 97)

[0164]

[0165] [표 11D]

5°C 에서 저장한 제형에 대한 t=12 개월에 수행한 마일스톤 분석						
분석 (t=12M) 5 °C		제형				
		18169-62	18169-64	18169-66	18169-67	18169-72
CE-SDS (비환원)	순도%	95.21	95.03	94.95	94.69	92.88
	단일의 가장 큰 불순물%	1.61	1.7	1.75	1.88	3.44
iCIEF	주요 피크%	51.6	51.5	51	51.1	53.4
	산성 아이소폼%	42.5	42.5	42.9	43.2	41.2
	염기성 아이소폼%	5.9	6	6.1	5.7	5.4
삼투질 농도 (빙점)	mOsm/kg	360	170	181	146	182
5°C 에서의 점성도(cP)		15.2	14.4	15	24.5	152.6

[0166]

[0167] [표 11E]

25°C 에서 저장한 제형에 대한 t=12 개월에 수행한 마일스톤 분석						
분석 (t=12M) 25 °C		제형				
		18169-62	18169-64	18169-66	18169-67	18169-72
CE-SDS (비환원)	순도%	87.32	87.25	87.24	88.72	87.35
	단일의 가장 큰 불순물%	2.85	2.94	2.92	2.46	4.24
iCIEF	주요 피크%	33.5	34	34.1	30.3	34.9
	산성 아이소폼%	55.3	54.9	54.8	60.6	53.3
	염기성 아이소폼%	11.3	11	11.1	9.1	11.8
삼투질 농도 (빙점)	mOsm/kg	370	169	182	130	174
25°C 에서의 점성도(cP)		15.2	6.5	6.71	6.69	9.79

[0168]

[0169] 색, 선명도 및 pH 데이터: 18169-72를 제외한 모든 제형에서 시각적으로 관찰된 색은 5°C에서 1년의 기간 내내 BY3 이하로(BY4-BY5 또는 BY3-BY4) 남아있었다. 18169-72의 색은 9개월까지 BY3 내지 BY4였고, 12개월에 BY3-BY2인 것을 관찰하였다. 모든 제형의 선명도는 5°C에서의 저장 내내 30 NTU (6-18 NTU 또는 18-30 NTU) 미만으로 남아있었다.

[0170] 결론: 제형 18169-62, 18169-64, 18169-66 및 18169-72는 1년에 걸쳐 허용 가능한 한계 내에서 안정한 것으로 발견되었다. 가장 중요한 속성에서의 경향: 이 기간에 걸쳐 총 응집% 및 현미경으로 보이는 미립자(HIAC)는 제형 18169-64와 18169-66이 둘 다 사전 충전된 주사기(PFS) 약물 제품(DP)을 추구하는 데 적합하다는 것을 시사한다.

### [0171] 실시예 3: 제형의 점성도 특성규명

[0172] 고농도에서 STX-100 제형의 점성도에 대한 pH 및 메티오닌의 영향을 완전요인(full-factorial) 실험 설계 (design of experiment: DOE) 연구를 이용하여 평가하였다. 다음의 제형 파라미터를 변화시켰다:

[0173] 1) pH: 5.0, 5.5, 6.0

[0174] 2) 메티오닌: 0, 10, 25mM

[0175] 3) 단백질 농도: 150, 220, 240 및 260mg/ml

[0176] 코어 제형 완충제는 다음과 같다: 20mM 시트르산/시트르산Na, 150mM 알기닌 HCl, 0.05% PS80.

[0177] 데이터는 STX-100 제형의 점성도가 20mM 시트르산Na/시트르산, 150mM 알기닌-HCl, 0.05% PS-80을 함유하는 코어 제형 주변의 pH 또는 메티오닌 농도에 의해 유의하게 영향받지 않는다는 것을 나타내었다. 5°C와 25°C 데이터는 둘 다 두 제형 파라미터 각각에 대해 0.05보다 더 낮은 p-값을 나타내지 않았다. 점성도에 대해 유의한 영

향을 갖는 용액 파라미터만이 시험한 범위에서 예상된 단백질 농도였다. 이들 결과는 pH 및 부형제 수준이 제형의 점성도에 부정적으로 영향을 주는 일 없이 이 설계 내에서 변할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0178] **실시예 4: 약물 제품 브래키팅(Bracketing) 연구**

[0179] 장기간 안정성 속성에 대한 5mM 내지 10mM의 메티오닌 함량 증가뿐만 아니라 0.05% 내지 0.03%의 폴리솔베이트-80 수준 저하에 대한 효과를 시험하기 위해 본 연구를 행하였다.

[0180] 다음의 두 제형을 준비하고, 대표적인 사전 충전 주사기(BD 하이팩 STW 27G PFS에서 0.8mL를 채움)에 채웠다.

[0181] 제형 A: 150mg/mL STX-100, 20mM 시트르산Na/시트르산, pH 5.5, 150mM 알기닌-HCl, 10mM 메티오닌, 0.05% 폴리솔베이트-80.

[0182] 제형 B: 150mg/mL STX-100, 20mM 시트르산Na/시트르산, pH 5.5, 150mM 알기닌-HCl, 5mM 메티오닌, 0.03% 폴리솔베이트-80.

[0183] 2 내지 8°C에서 장기간 안정성으로부터의 결과는 HMW% 및 현미경으로 보이는 미립자에서의 경향에 기반하여 동등한 안정성을 나타내었다. 안정성 데이터는 또한 정보 목적을 위해 25°C 및 40°C에서 수집하였다. 제형은 그들의 산화된 중 함량에서 유의하게 다르게 나타나지 않았다.

[0184] 따라서, 데이터는 제형에 대한 폴리솔베이트-80 및 메티오닌 농도에서의 유연성을 나타낸다.

[0185] **실시예 5: 공정 안정성 연구**

[0186] 본 연구는 소규모 DS 용기(PC 보틀 또는 백)에서 STX-100의 안정성에 대한 상이한 폴리솔베이트-80 계면활성제 수준, 및 사전 충전된 주사기(PFS)에서 대표적인 DP의 영향을 평가하였다. 제형에 2가지의 상이한 스트레스를 실시하였다:

[0187] a) 다회의 냉동-해동 주기(1, 3 및 5 냉동-해동 주기),

[0188] b) 진탕-유도 교반 스트레스(650rpm에서 72시간 동안 주위 온도에서 오비탈 진탕) 및

[0189] c) 대표적인 주위 홀드-타임(선택된 PS-80 수준만).

[0190] 평가를 위해 선택한 상이한 PS-80 수준은 20mM 시트르산Na/시트르산, pH 5.5, 150mM 알기닌-HCl, 5mM 메티오닌을 함유하는 150mg/mL STX-100 제형에서 0, 0.01, 0.02, 0.05, 0.08, 0.1 % w/v이었다. 평가를 위해 사용한 용기 밀폐 시스템은 폴리카보네이트 보틀(5mL 보틀에서 1mL를 채움), 작은 DS 백(30mL 용량, 5 또는 15mL를 채움), PFS 주사기(150mg/mL에서 0.8mL 또는 0.3mL 또는 40mg/mL에서 0.3mL 중 하나로 채운 플런저(47165919)를 갖는 BD 하이팩 47368319)이었다.

[0191] 시험한 제품 품질 속성은 하기와 같았다: 가시적 외관(미립자), 혼탁도(A340), 총 응집%(SEC), 단백질 농도(SoloVPE 방법) 및 현미경으로 보이는 미립자(MFI)

[0192] 150mg/mL STX-100에서 0.8mL 용적을 채운 표적 약물 제품으로부터의 결과는 제형에 0.01% PS-80이 존재한다면, 광으로부터 보호된 주위 온도에서 72시간 동안 650rpm에서 STX-100 주사기의 교반이 시각적 미립자에 대해 최소의 영향을 가진다는 것을 나타내었다. 하나의 먼지와 같은 입자가 0.02% PS80 샘플에서 관찰되었지만, 이는 환경적인 것으로 나타난다. 0 내지 0.01% PS80을 함유하는 제형에서의 교반 후에 가용성 응집물의 0.05 내지 0.1% 증가만이 있었지만, 임의의 다른 제형에서 가용성 응집물의 관찰 가능한 증가는 없었다. 혼탁도 데이터는 상대적으로 높은 수준의 PS80으로부터의 일부 기여를 나타내는 0.1% PS80을 갖는 하나를 제외하고 모든 제형에 대해 OD340의 실질적인 증가를 나타내지 않았다. 그러나, SVP 데이터는 PS80이 존재한다면 실질적인 입자 형성 경향이 없다는 것을 나타낸다. 공정 연구 결과는 냉동-해동 스트레스, 교반 스트레스 및 공정 유지 시간에 대해 제형을 보호하는 데 0.05%이 폴리솔베이트-80의 최적 수준이라는 것을 시사한다. 제품 개발 목적을 위한 PS80 수준에 대해 시사된 세부사항은 0.05 +/- 0.025% w/v이다.

[0193] **실시예 6: 제형의 선택**

[0194] 상기 연구 모두에 기반하여, 다음의 STX-100 제형은 장기간의 저장(2 내지 8°C에서 1년), 최악의 경우의 교반 스트레스(72시간 동안 650rpm) 및 최악의 경우의 냉동-해동 스트레스(5회의 냉동-해동 주기)에 대해 허용 가능한 안정성을 나타내었다: 150mg/mL STX-100, 20mM 시트르산Na/시트르산, 150mM 알기닌-HCl, 5mM 메티오닌, 0.05% w/v 폴리솔베이트-80, pH 5.5.

[0195] 안정성 속성에서의 경향에 기반하여, 이 제형은 대표적인 사전 충전 주사기 제품에서 2 내지 8℃에서 24개월 초과의 안정성을 보증한다.

[0196] **실시예 7: 티올기 함유 부형제를 포함하는 STX-100 제형의 안정성**

[0197] 티올기 함유 부형제의 STX-100 제형에 대한 첨가는 저장 동안 고분자량 중의 발생에 의해 결정되는 바와 같이 응집을 감소시킨다.

[0198] 대조군 STX-100 제형은 150mg/ml STX-100, 20mM 시트르산염/시트르산, 150mM L-알기닌 HCl, 5mM 메티오닌, 0.05% 폴리솔베이트-80, pH 5.5를 가졌다. 대조군 제형은 티올기 함유 부형제를 첨가하였다: GSH. 제형을 25℃ 및 40℃에서 저장하였다. 도 3에 나타난 바와 같이, GSH의 첨가는 저장 동안 응집을 감소시켰다.

[0199] 글루타티온의 첨가는 다른 항체인 STX200에 부정적으로 영향을 미쳤으며, 응집의 증가가 관찰되었다(도 5). STX 200은 비글리코실화 분자인데, 이는 보다 고온에서 불량한 입체배와 안정성을 입증한다. 따라서, 분자의 비폴딩은 티올기를 노출시켜 글루타티온에서의 티올과 더 쉽게 가교되게 하며 추가로 응집되는 것을 촉진시킨다. 글루타티온은 25℃에서 SB4(베네팔리(등록상표), 엔브렐(등록상표)에 관한 바이오시밀러인 에타너셉트)의 응집 역학에 대해 임의의 효과를 갖지 않았지만, 40℃에서 더 빠른 응집을 용이하게 하였다(도 4).

[0200] **실시예 8: STX-100 제형에 대한 안정성 데이터**

[0201] 주사기(0.8ml/주사기)에 채운 pH 5.5에서의, 150mM Arg.HCL, 5mM 메티오닌, 0.05% PS80을 함유하는 20mM 시트르산나트륨 완충제 중의 50 및 100mg/ml STX-100 제형에 대한 안정성 데이터는 2 내지 8℃에서 저장하였을 때 36개월 동안의 안정성을 뒷받침한다. 이는 2 내지 8℃의 장기간 저장 조건에서의 안정성 데이터에 기반한다. 이하의 표 12 및 표 13 참조. 이 약물 제품 데이터에 기반하여, 56mg의 용량을 전달하도록 선택된 70mg/ml(0.8ml/주사기) 제형에 대해 36개월 동안의 안정성이 부여될 수 있다.

표 12

2 내지 8℃에서 저장한 1 mL 주사기에서 100 mg/mL에서 STX-100 약물 제품에 대한 안정성 데이터

시험/속성	허용 가능한 기준	0 mo	01 mo	03 mo <sup>a</sup>	06 mo <sup>a</sup>	09 mo <sup>a</sup>	12 mo <sup>a</sup>	18 mo
외관 - 선명도(NTU)	보고 결과	6 NTU < 샘플 < 18 NTU	18 NTU < 샘플 < 30 NTU	N/A	N/A	N/A	N/A	6 NTU < 샘플 < 18 NTU
외관 - 선명도 LT 50 NTU	일치됨	일치됨	일치됨	N/A	N/A	N/A	N/A	일치됨
외관 - 색(척도에 따름)	보고 결과	4 ≤ 샘플 < 3	5 ≤ 샘플 < 4	N/A	N/A	N/A	N/A	5 ≤ 샘플 < 4
외관 - 색(척도에 따름) LT BY2	일치됨	일치됨	일치됨	N/A	N/A	N/A	N/A	일치됨
외관 - 본질적으로 가시적 입자가 없음	일치됨	일치됨	일치됨	N/A	N/A	N/A	N/A	일치됨
pH	5.0 - 6.0	5.6	5.5	N/A	N/A	N/A	N/A	5.4
단백질 농도(RI)	90 - 110 mg/ml	100	100	N/A	N/A	N/A	N/A	99
델피아(DELPIA) 차단 - 기준 표준에 대한 결함	75 내지 133 %	101	100	N/A	N/A	N/A	N/A	96
icIEF - 보다 낮은 pI 아이소폼(%)	보고 결과	43.3	39.8	N/A	N/A	N/A	N/A	43.9
icIEF - 주요 pI 아이소폼(%)	보고 결과	53.3	55.1	N/A	N/A	N/A	N/A	48.3
크기 배제 크로마토그래피(SBC) - 응집물	NMT 5.0 %	1.3	1.4	N/A	N/A	N/A	N/A	2.0
비환원 CE-SDS - 가장 높은 단일 불순물(%)	보고 결과	1.4	1.7	N/A	N/A	N/A	N/A	1.8
비환원성 CE-SDS - 총 순도	NLT 90.0%	96.5	95.2	N/A	N/A	N/A	N/A	95.6
내독소(USP, EP) - 내독소	NMT 130.00 EU/ml	<8.00	N/S	N/S	N/A	N/A	N/A	<8.00
미립자 - NLT 10µm	NMT 6000 계수/용기	165	N/S	N/S	N/A	N/A	N/A	76.59
미립자 - NLT 25µm	NMT 600 계수/용기	4	N/S	N/S	N/A	N/A	N/A	1.07
용기 밀폐 완전성 - 밀봉 완전성	일치됨	일치됨 <sup>1</sup>	N/S	N/S	N/A	N/A	N/A	일치됨

[0202]

표 13

2 내지 8°C 에서 저장한, 1mL 주사기에서의 50mg/mL에서 STX-100  
약물 제품에 대한 안정성 데이터

		PSTAB-14-10-033 (주기 2 약물 제품) 안정성 데이터							
시험:									
프로 번호:	TR-PPD-009928	안정성 프로토콜:		PSTAB-14-10-033		연구 개시일:		14년 10월 22일	
제조사	14년 1월 16일	myCIMS 프로토콜:		TR-PPD-010008		농도:		50 mg/mL	
제조사	PPD, 캠프리지	저장 조건:		2-8°C		샘플 용기:		PFS 1 mL (0.8 mL 내용)	
		시험(개월) 및 TD 애플레이어(TD Labware) LIMS 제출 #							
		38228	38229	38230	38231	38232	38233	PPD-15-0043	PPD-15-0044
시험 방법	허용 기준 <sup>1</sup>	0	1	3	6	9	12	18	24
외관	색: 보고 결과	BY6 - BY5	BY6 - BY5	BY6 - BY5	BY6 - BY5	BY5 - BY4	BY5 - BY4	N/A	BY7 - BY6
	선명도: 보고 결과	18 - 30	18 - 30	18 - 30	18 - 30	18 - 30	18 - 30	N/A	6 - 18
	본질적으로 가시적 입자가 없음	N/O	N/O	N/O	N/O	N/O	N/O	N/A	N/O
pH	5.0-6.0	5.5	5.5	5.5	5.6	5.5	5.5	N/A	5.5
삼투압 농도	보고 결과	332	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
단백질 농도	45-55 mg/mL	52	52	51	52	52	51	N/A	52
SEC	≤5.0% 용출	1.0	1.1	1.2	1.3	1.4	1.4	N/A	1.7
icIEF	보다 낮은 pI 아이소종 X(XX.XX) 보고	43.5	42.8	42.3	42.4	43.8	41.0	N/A	43.0
	주요 피크 X(XX.XX) 보고	49.8	50.5	51.2	49.6	48.8	53.1	N/A	50.4
	보다 높은 pI 아이소종 X(XX.XX) 보고	6.8	6.7	6.5	8.0	7.4	5.9	N/A	6.7
비원형성 CE-SDS	≥90.0% 순도 결과	97.1	97.1	96.6	96.6	96.5	96.4	N/A	96.3
	가장 높은 단일 불순물 보고 (X.XX)	1.7	1.7	1.7	1.7	1.6	1.8	N/A	1.7
	순도 결과 보고 %	97.1	97.3	96.5	96.7	96.8	96.0	N/A	96.6
원형성 CE-SDS	가장 높은 단일 불순물 보고 (X.XX)	1.4	1.3	1.3	1.4	1.4	1.4	N/A	1.5
	효능	98	N/A <sup>2</sup>	102	98	95	100	N/A	106
	보고 %	0.05	NT	NT	NT	NT	0.057	NT	0.05
산화	H2-산화 X	5.3	NT	5.8	6.8	NT	N/A <sup>2</sup>	N/A	7
	H15-산화 X	4.9	NT	5.6	7.0	NT	N/A <sup>2</sup>	N/A	6.6
	H30-산화 X	2.9	NT	3.6	4.1	NT	N/A <sup>2</sup>	N/A	2.5
현미경으로 보이는 입자 (HIAC)	≥10µm 입자: 보고 결과, 입자/mL	77	98	122	41	30	47	N/A	42
	≥25µm 입자: 보고 결과, 입자/mL	37	0	5	0	0	0	N/A	0
	현미경으로 보이는 입자 (MFI)	≥10µm 입자: 보고 결과, 입자/mL <sup>3</sup>	197	NT	21	400	150	235	N/A
현미경으로 보이는 입자 (HIAC) <sup>4</sup>	≥25µm 입자: 보고 결과, 입자/mL <sup>3</sup>	13	NT	7	59	11	14	N/A	1
	≥10µm 입자: ≤6000 입자/용기	62	78	98	33	24	38	N/A	34
	≥25µm 입자: ≤600 입자/용기	30	0	4	0	0	0	N/A	0
현미경으로 보이는 입자 (MFI) <sup>4</sup>	≥10µm 입자: ≤6000 입자/용기	158	NT	17	320	120	188	N/A	34
	≥25µm 입자: ≤600 입자/용기	10	NT	6	47	9	11	N/A	1

<sup>1</sup> 플랫폼 세부사항 및 실험 데이터에 기반함. 이 허용 기준은 승인되지 않았으며 오직 정보용을 위해 제공함 수 있다.

<sup>2</sup> 데이터는 샘플 오차리때문에 이항 가능하지 않음 :T/O (0개월) 데이터는 ELEto-2015년 1월 00일-0065: 4입자/mL X재용 용액 (0.8mL)를 이용하여T/O 계산함

<sup>3</sup> NO: 미립자가 관찰되지 않음: 프로토콜에 따라 시험하지 않음. NA: 프로토콜 변화 때문에 연구를 수행하지 않음

<sup>1</sup> 플랫폼 세부사항 및 실험 데이터에 기반함. 이 허용 기준은 승인되지 않았으며 오직 정보를 위해 사용할 수 있다.  
<sup>2</sup> 데이터는 샘플 오차때문에 이용 가능하지 않음 ; TD (0개월) 데이터는 ELE로부터 얻음; EXP-2015년 1월 8일-0065; <sup>3</sup> 입자/mL x 체온 용액(0.8mL)를 이용함으로써 계산함  
N/O: 미검사가 관찰되지 않음; 프로토콜에 따라 시험하지 않음; N/A: 프로그램 변화 때문에 연구를 수행하지 않음

[0203]

[0204]

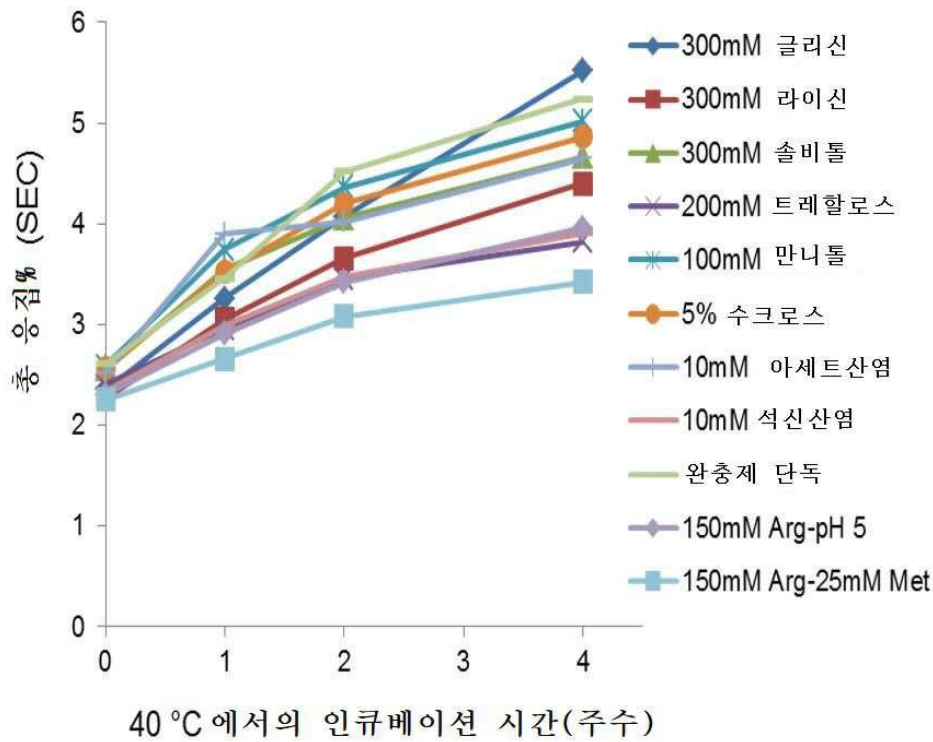
기타 실시형태

[0205]

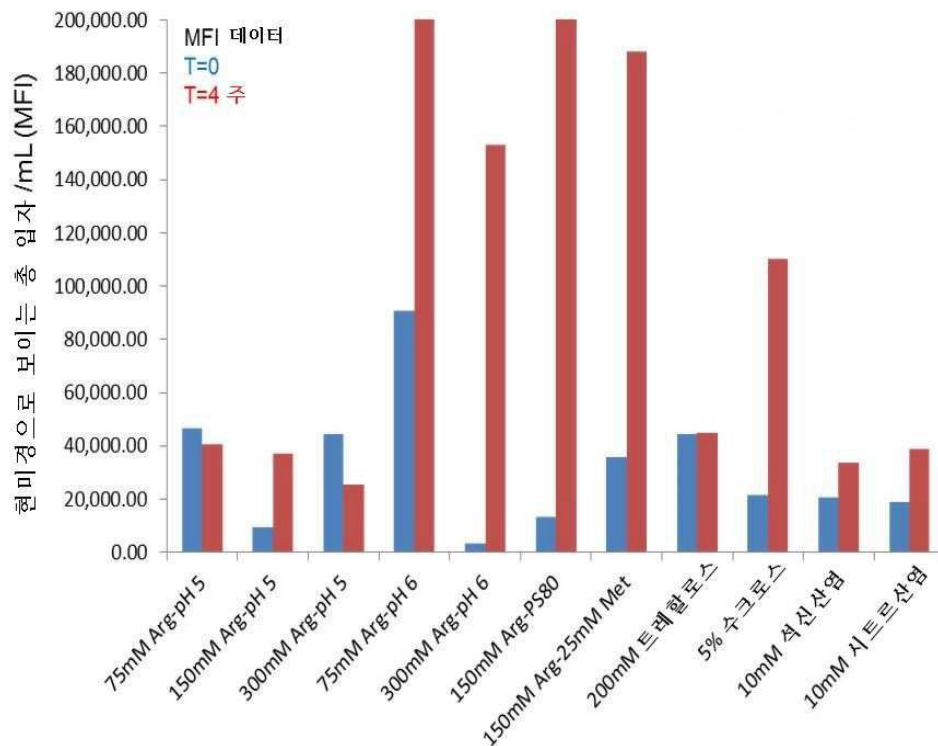
본 발명은 이의 상세한 설명과 함께 기재되었지만, 앞서 언급한 설명은 첨부하는 청구범위의 범주에 의해 정해지는 본 발명을 예시하며 본 발명의 범주를 제한하지 않는 것으로 의도된다. 다른 양상, 이점 및 변형은 다음의 청구범위의 범주 내이다.

도면

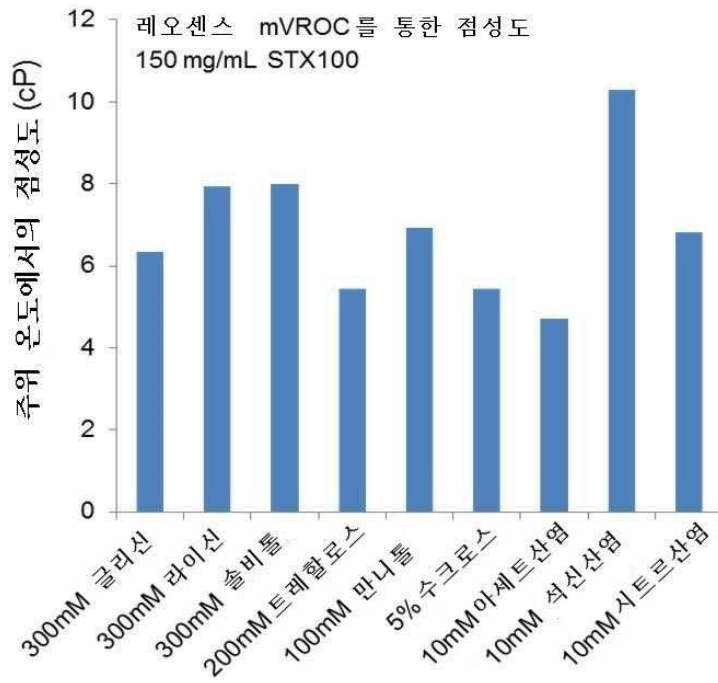
도면1a



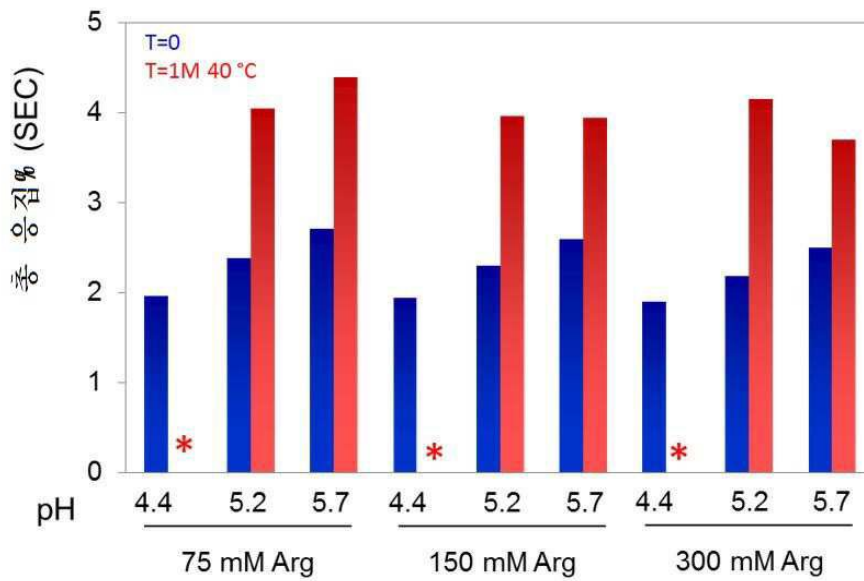
도면1b



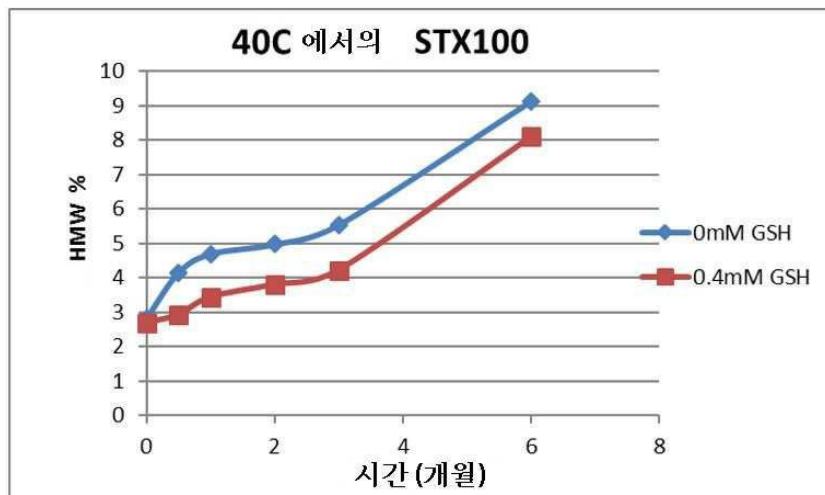
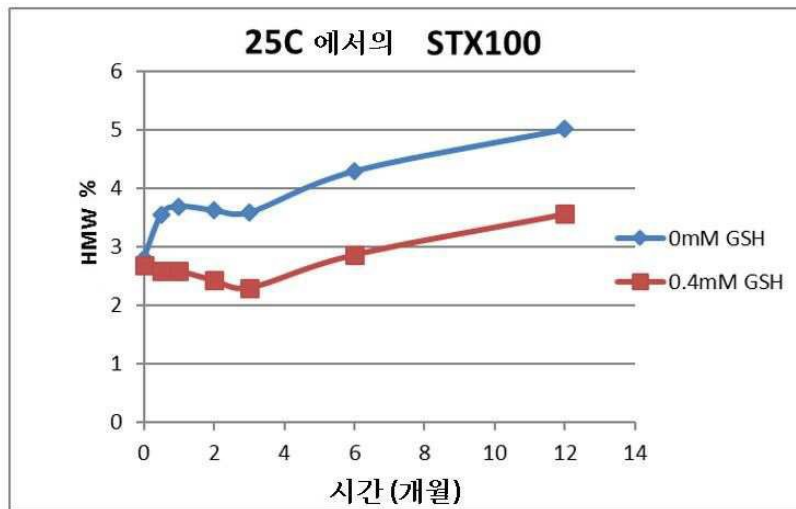
도면1c



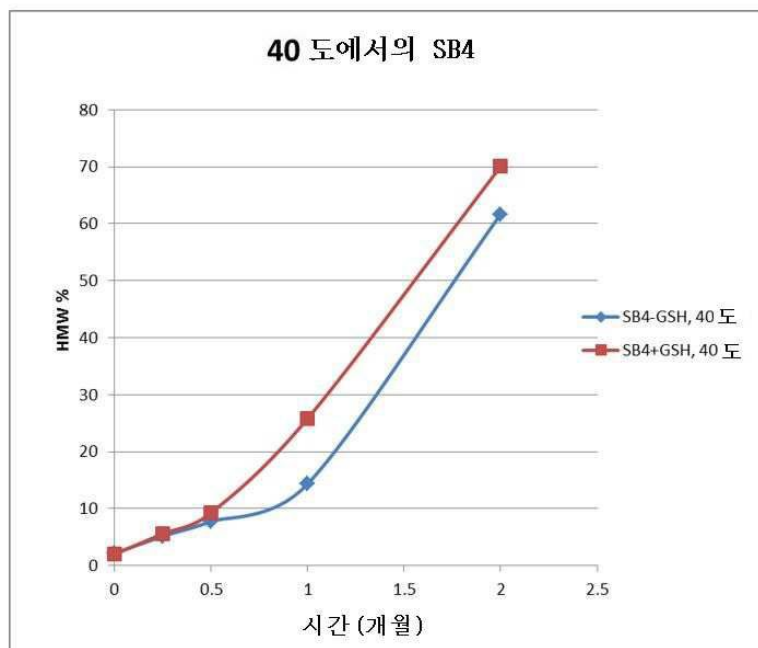
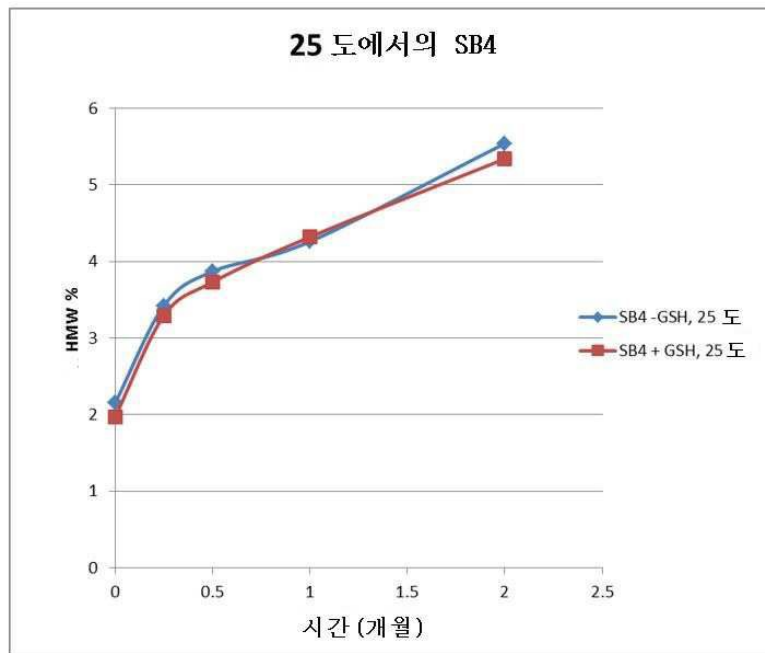
도면2



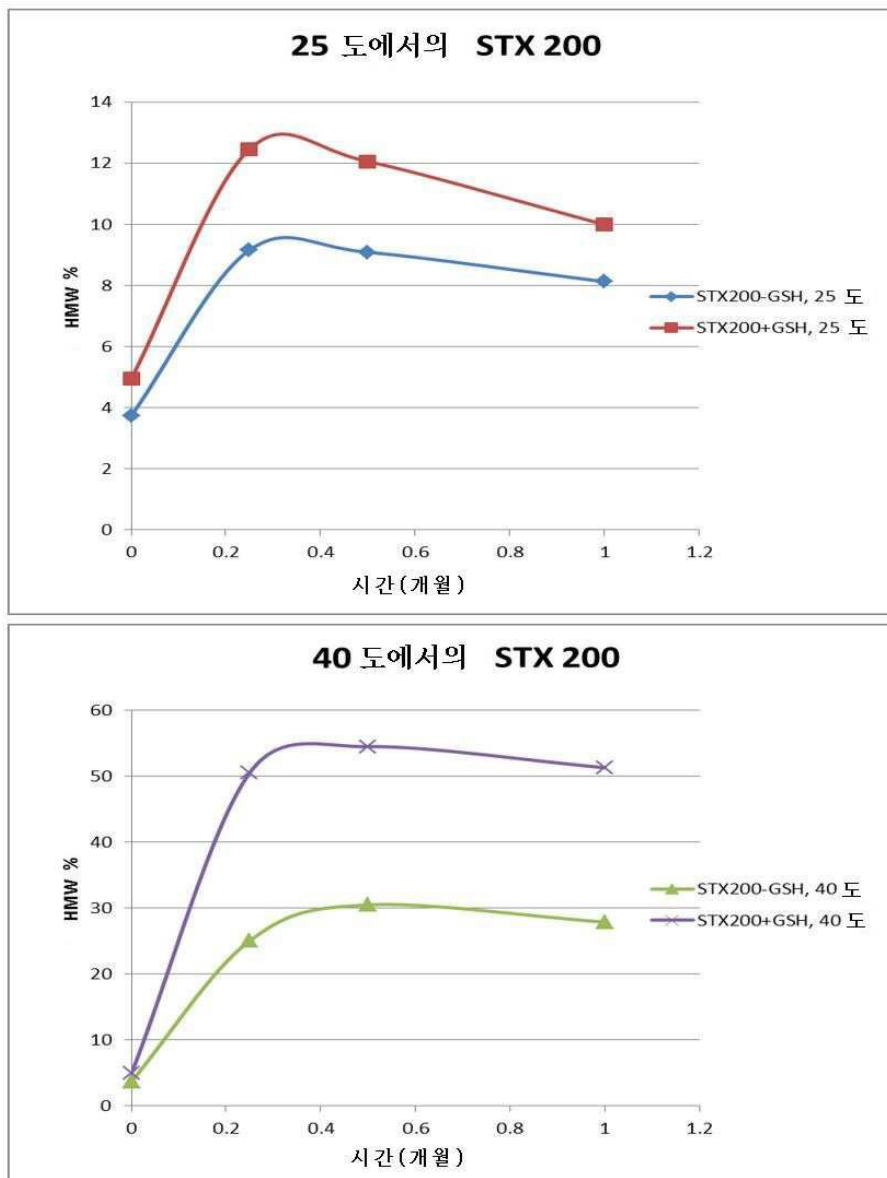
도면3



도면4



도면5



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BIOGEN MA INC.

<120> PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND DOSAGE REGIMENS CONTAINING  
ANTI-ALPHA(V)BETA(6) ANTIBODIES

<130> 13751-0289W01

<140> PCT/US2018/047502

<141> 2018-08-22

<150> 62/548,772

<151> 2017-08-22

<160> 13  
 <170> PatentIn version 3.5  
 <210> 1  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <400> 1  
 Arg Tyr Val Met Ser

1 5  
 <210> 2  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <400> 2  
 Ser Ile Ser Ser Gly Gly Arg Met Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 3  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <400> 3  
 Gly Ser Ile Tyr Asp Gly Tyr Tyr Val Phe Pro Tyr

1 5 10  
 <210> 4

<211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 4  
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Tyr  
 1 5 10

<210> 5  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 5  
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5  
 <210> 6  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 6  
 His Gln Trp Ser Thr Tyr Pro Pro Thr

1 5  
 <210> 7  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 7

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30  
Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45  
Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Arg Met Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys

50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95  
Arg Gly Ser Ile Tyr Asp Gly Tyr Tyr Val Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110  
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 8

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45  
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu  
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Thr Tyr Pro  
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 9

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Arg Met Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Ser Ile Tyr Asp Gly Tyr Tyr Val Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115	120	125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala		
130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
145	150	155
160		
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
210	215	220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
225	230	235
240		
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
260	265	270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
290	295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
305	310	315
320		
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
340	345	350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
355	360	365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
435 440 445

Gly

<210> 10

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 10

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu  
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Thr Tyr Pro  
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 11

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Val Met Ser

1 5 10

<210> 12

<211> 1048

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Ala Phe Pro Pro Arg Arg Arg Leu Arg Leu Gly Pro Arg Gly Leu

1                    5                    10                    15  
 Pro Leu Leu Leu Ser Gly Leu Leu Leu Pro Leu Cys Arg Ala Phe Asn  
                   20                    25                    30  
 Leu Asp Val Asp Ser Pro Ala Glu Tyr Ser Gly Pro Glu Gly Ser Tyr  
  
                   35                    40                    45  
 Phe Gly Phe Ala Val Asp Phe Phe Val Pro Ser Ala Ser Ser Arg Met  
                   50                    55                    60  
 Phe Leu Leu Val Gly Ala Pro Lys Ala Asn Thr Thr Gln Pro Gly Ile  
 65                    70                    75                    80  
 Val Glu Gly Gly Gln Val Leu Lys Cys Asp Trp Ser Ser Thr Arg Arg  
                   85                    90                    95  
 Cys Gln Pro Ile Glu Phe Asp Ala Thr Gly Asn Arg Asp Tyr Ala Lys  
  
                   100                    105                    110  
 Asp Asp Pro Leu Glu Phe Lys Ser His Gln Trp Phe Gly Ala Ser Val  
                   115                    120                    125  
 Arg Ser Lys Gln Asp Lys Ile Leu Ala Cys Ala Pro Leu Tyr His Trp  
                   130                    135                    140  
 Arg Thr Glu Met Lys Gln Glu Arg Glu Pro Val Gly Thr Cys Phe Leu  
 145                    150                    155                    160  
 Gln Asp Gly Thr Lys Thr Val Glu Tyr Ala Pro Cys Arg Ser Gln Asp  
  
                   165                    170                    175  
 Ile Asp Ala Asp Gly Gln Gly Phe Cys Gln Gly Gly Phe Ser Ile Asp  
                   180                    185                    190  
 Phe Thr Lys Ala Asp Arg Val Leu Leu Gly Gly Pro Gly Ser Phe Tyr  
                   195                    200                    205  
 Trp Gln Gly Gln Leu Ile Ser Asp Gln Val Ala Glu Ile Val Ser Lys  
                   210                    215                    220  
 Tyr Asp Pro Asn Val Tyr Ser Ile Lys Tyr Asn Asn Gln Leu Ala Thr  
  
 225                    230                    235                    240  
 Arg Thr Ala Gln Ala Ile Phe Asp Asp Ser Tyr Leu Gly Tyr Ser Val  
                   245                    250                    255

Ala Val Gly Asp Phe Asn Gly Asp Gly Ile Asp Asp Phe Val Ser Gly  
260 265 270

Val Pro Arg Ala Ala Arg Thr Leu Gly Met Val Tyr Ile Tyr Asp Gly  
275 280 285

Lys Asn Met Ser Ser Leu Tyr Asn Phe Thr Gly Glu Gln Met Ala Ala  
290 295 300

Tyr Phe Gly Phe Ser Val Ala Ala Thr Asp Ile Asn Gly Asp Asp Tyr  
305 310 315 320

Ala Asp Val Phe Ile Gly Ala Pro Leu Phe Met Asp Arg Gly Ser Asp  
325 330 335

Gly Lys Leu Gln Glu Val Gly Gln Val Ser Val Ser Leu Gln Arg Ala  
340 345 350

Ser Gly Asp Phe Gln Thr Thr Lys Leu Asn Gly Phe Glu Val Phe Ala  
355 360 365

Arg Phe Gly Ser Ala Ile Ala Pro Leu Gly Asp Leu Asp Gln Asp Gly  
370 375 380

Phe Asn Asp Ile Ala Ile Ala Ala Pro Tyr Gly Gly Glu Asp Lys Lys  
385 390 395 400

Gly Ile Val Tyr Ile Phe Asn Gly Arg Ser Thr Gly Leu Asn Ala Val  
405 410 415

Pro Ser Gln Ile Leu Glu Gly Gln Trp Ala Ala Arg Ser Met Pro Pro  
420 425 430

Ser Phe Gly Tyr Ser Met Lys Gly Ala Thr Asp Ile Asp Lys Asn Gly  
435 440 445

Tyr Pro Asp Leu Ile Val Gly Ala Phe Gly Val Asp Arg Ala Ile Leu  
450 455 460

Tyr Arg Ala Arg Pro Val Ile Thr Val Asn Ala Gly Leu Glu Val Tyr  
465 470 475 480

Pro Ser Ile Leu Asn Gln Asp Asn Lys Thr Cys Ser Leu Pro Gly Thr  
485 490 495

Ala Leu Lys Val Ser Cys Phe Asn Val Arg Phe Cys Leu Lys Ala Asp

500                      505                      510  
 Gly Lys Gly Val Leu Pro Arg Lys Leu Asn Phe Gln Val Glu Leu Leu  
 515                      520                      525  
 Leu Asp Lys Leu Lys Gln Lys Gly Ala Ile Arg Arg Ala Leu Phe Leu  
 530                      535                      540  
 Tyr Ser Arg Ser Pro Ser His Ser Lys Asn Met Thr Ile Ser Arg Gly  
  
 545                      550                      555                      560  
 Gly Leu Met Gln Cys Glu Glu Leu Ile Ala Tyr Leu Arg Asp Glu Ser  
 565                      570                      575  
 Glu Phe Arg Asp Lys Leu Thr Pro Ile Thr Ile Phe Met Glu Tyr Arg  
 580                      585                      590  
 Leu Asp Tyr Arg Thr Ala Ala Asp Thr Thr Gly Leu Gln Pro Ile Leu  
 595                      600                      605  
 Asn Gln Phe Thr Pro Ala Asn Ile Ser Arg Gln Ala His Ile Leu Leu  
  
 610                      615                      620  
 Asp Cys Gly Glu Asp Asn Val Cys Lys Pro Lys Leu Glu Val Ser Val  
 625                      630                      635                      640  
 Asp Ser Asp Gln Lys Lys Ile Tyr Ile Gly Asp Asp Asn Pro Leu Thr  
 645                      650                      655  
 Leu Ile Val Lys Ala Gln Asn Gln Gly Glu Gly Ala Tyr Glu Ala Glu  
 660                      665                      670  
 Leu Ile Val Ser Ile Pro Leu Gln Ala Asp Phe Ile Gly Val Val Arg  
  
 675                      680                      685  
 Asn Asn Glu Ala Leu Ala Arg Leu Ser Cys Ala Phe Lys Thr Glu Asn  
 690                      695                      700  
 Gln Thr Arg Gln Val Val Cys Asp Leu Gly Asn Pro Met Lys Ala Gly  
 705                      710                      715                      720  
 Thr Gln Leu Leu Ala Gly Leu Arg Phe Ser Val His Gln Gln Ser Glu  
 725                      730                      735  
 Met Asp Thr Ser Val Lys Phe Asp Leu Gln Ile Gln Ser Ser Asn Leu  
  
 740                      745                      750

Phe Asp Lys Val Ser Pro Val Val Ser His Lys Val Asp Leu Ala Val  
 755 760 765  
 Leu Ala Ala Val Glu Ile Arg Gly Val Ser Ser Pro Asp His Val Phe  
 770 775 780  
 Leu Pro Ile Pro Asn Trp Glu His Lys Glu Asn Pro Glu Thr Glu Glu  
 785 790 795 800  
 Asp Val Gly Pro Val Val Gln His Ile Tyr Glu Leu Arg Asn Asn Gly  
 805 810 815  
 Pro Ser Ser Phe Ser Lys Ala Met Leu His Leu Gln Trp Pro Tyr Lys  
 820 825 830  
 Tyr Asn Asn Asn Thr Leu Leu Tyr Ile Leu His Tyr Asp Ile Asp Gly  
 835 840 845  
 Pro Met Asn Cys Thr Ser Asp Met Glu Ile Asn Pro Leu Arg Ile Lys  
 850 855 860  
 Ile Ser Ser Leu Gln Thr Thr Glu Lys Asn Asp Thr Val Ala Gly Gln  
 865 870 875 880  
 Gly Glu Arg Asp His Leu Ile Thr Lys Arg Asp Leu Ala Leu Ser Glu  
 885 890 895  
 Gly Asp Ile His Thr Leu Gly Cys Gly Val Ala Gln Cys Leu Lys Ile  
 900 905 910  
 Val Cys Gln Val Gly Arg Leu Asp Arg Gly Lys Ser Ala Ile Leu Tyr  
 915 920 925  
 Val Lys Ser Leu Leu Trp Thr Glu Thr Phe Met Asn Lys Glu Asn Gln  
 930 935 940  
 Asn His Ser Tyr Ser Leu Lys Ser Ser Ala Ser Phe Asn Val Ile Glu  
 945 950 955 960  
 Phe Pro Tyr Lys Asn Leu Pro Ile Glu Asp Ile Thr Asn Ser Thr Leu  
 965 970 975  
 Val Thr Thr Asn Val Thr Trp Gly Ile Gln Pro Ala Pro Met Pro Val  
 980 985 990  
 Pro Val Trp Val Ile Ile Leu Ala Val Leu Ala Gly Leu Leu Leu Leu

995                      1000                      1005  
 Ala Val Leu Val Phe Val Met Tyr Arg Met Gly Phe Phe Lys Arg  
 1010                      1015                      1020  
 Val Arg Pro Pro Gln Glu Glu Gln Glu Arg Glu Gln Leu Gln Pro  
 1025                      1030                      1035  
 His Glu Asn Gly Glu Gly Asn Ser Glu Thr  
 1040                      1045  
 <210> 13  
 <211> 788  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 13  
 Met Gly Ile Glu Leu Leu Cys Leu Phe Phe Leu Phe Leu Gly Arg Asn  
  
 1                      5                      10                      15  
 Asp His Val Gln Gly Gly Cys Ala Leu Gly Gly Ala Glu Thr Cys Glu  
 20                      25                      30  
 Asp Cys Leu Leu Ile Gly Pro Gln Cys Ala Trp Cys Ala Gln Glu Asn  
 35                      40                      45  
 Phe Thr His Pro Ser Gly Val Gly Glu Arg Cys Asp Thr Pro Ala Asn  
 50                      55                      60  
 Leu Leu Ala Lys Gly Cys Gln Leu Asn Phe Ile Glu Asn Pro Val Ser  
  
 65                      70                      75                      80  
 Gln Val Glu Ile Leu Lys Asn Lys Pro Leu Ser Val Gly Arg Gln Lys  
 85                      90                      95  
 Asn Ser Ser Asp Ile Val Gln Ile Ala Pro Gln Ser Leu Ile Leu Lys  
 100                      105                      110  
 Leu Arg Pro Gly Gly Ala Gln Thr Leu Gln Val His Val Arg Gln Thr  
 115                      120                      125  
 Glu Asp Tyr Pro Val Asp Leu Tyr Tyr Leu Met Asp Leu Ser Ala Ser  
  
 130                      135                      140  
 Met Asp Asp Asp Leu Asn Thr Ile Lys Glu Leu Gly Ser Arg Leu Ser  
 145                      150                      155                      160

Lys Glu Met Ser Lys Leu Thr Ser Asn Phe Arg Leu Gly Phe Gly Ser  
 165 170 175  
 Phe Val Glu Lys Pro Val Ser Pro Phe Val Lys Thr Thr Pro Glu Glu  
 180 185 190  
 Ile Ala Asn Pro Cys Ser Ser Ile Pro Tyr Phe Cys Leu Pro Thr Phe  
 195 200 205  
 Gly Phe Lys His Ile Leu Pro Leu Thr Asn Asp Ala Glu Arg Phe Asn  
 210 215 220  
 Glu Ile Val Lys Asn Gln Lys Ile Ser Ala Asn Ile Asp Thr Pro Glu  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Phe Asp Ala Ile Met Gln Ala Ala Val Cys Lys Glu Lys Ile  
 245 250 255  
 Gly Trp Arg Asn Asp Ser Leu His Leu Leu Val Phe Val Ser Asp Ala  
 260 265 270  
 Asp Ser His Phe Gly Met Asp Ser Lys Leu Ala Gly Ile Val Ile Pro  
 275 280 285  
 Asn Asp Gly Leu Cys His Leu Asp Ser Lys Asn Glu Tyr Ser Met Ser  
 290 295 300  
 Thr Val Leu Glu Tyr Pro Thr Ile Gly Gln Leu Ile Asp Lys Leu Val  
 305 310 315 320  
 Gln Asn Asn Val Leu Leu Ile Phe Ala Val Thr Gln Glu Gln Val His  
 325 330 335  
 Leu Tyr Glu Asn Tyr Ala Lys Leu Ile Pro Gly Ala Thr Val Gly Leu  
 340 345 350  
 Leu Gln Lys Asp Ser Gly Asn Ile Leu Gln Leu Ile Ile Ser Ala Tyr  
 355 360 365  
 Glu Glu Leu Arg Ser Glu Val Glu Leu Glu Val Leu Gly Asp Thr Glu  
 370 375 380  
 Gly Leu Asn Leu Ser Phe Thr Ala Ile Cys Asn Asn Gly Thr Leu Phe  
 385 390 395 400  
 Gln His Gln Lys Lys Cys Ser His Met Lys Val Gly Asp Thr Ala Ser

405 410 415  
 Phe Ser Val Thr Val Asn Ile Pro His Cys Glu Arg Arg Ser Arg His  
 420 425 430  
 Ile Ile Ile Lys Pro Val Gly Leu Gly Asp Ala Leu Glu Leu Leu Val  
 435 440 445  
 Ser Pro Glu Cys Asn Cys Asp Cys Gln Lys Glu Val Glu Val Asn Ser  
  
 450 455 460  
 Ser Lys Cys His His Gly Asn Gly Ser Phe Gln Cys Gly Val Cys Ala  
 465 470 475 480  
 Cys His Pro Gly His Met Gly Pro Arg Cys Glu Cys Gly Glu Asp Met  
 485 490 495  
 Leu Ser Thr Asp Ser Cys Lys Glu Ala Pro Asp His Pro Ser Cys Ser  
 500 505 510  
 Gly Arg Gly Asp Cys Tyr Cys Gly Gln Cys Ile Cys His Leu Ser Pro  
  
 515 520 525  
 Tyr Gly Asn Ile Tyr Gly Pro Tyr Cys Gln Cys Asp Asn Phe Ser Cys  
 530 535 540  
 Val Arg His Lys Gly Leu Leu Cys Gly Gly Asn Gly Asp Cys Asp Cys  
 545 550 555 560  
 Gly Glu Cys Val Cys Arg Ser Gly Trp Thr Gly Glu Tyr Cys Asn Cys  
 565 570 575  
 Thr Thr Ser Thr Asp Ser Cys Val Ser Glu Asp Gly Val Leu Cys Ser  
  
 580 585 590  
 Gly Arg Gly Asp Cys Val Cys Gly Lys Cys Val Cys Thr Asn Pro Gly  
 595 600 605  
 Ala Ser Gly Pro Thr Cys Glu Arg Cys Pro Thr Cys Gly Asp Pro Cys  
 610 615 620  
 Asn Ser Lys Arg Ser Cys Ile Glu Cys His Leu Ser Ala Ala Gly Gln  
 625 630 635 640  
 Ala Arg Glu Glu Cys Val Asp Lys Cys Lys Leu Ala Gly Ala Thr Ile  
  
 645 650 655

Ser Glu Glu Glu Asp Phe Ser Lys Asp Gly Ser Val Ser Cys Ser Leu  
 660 665 670  
 Gln Gly Glu Asn Glu Cys Leu Ile Thr Phe Leu Ile Thr Thr Asp Asn  
 675 680 685  
 Glu Gly Lys Thr Ile Ile His Ser Ile Asn Glu Lys Asp Cys Pro Lys  
 690 695 700  
 Pro Pro Asn Ile Pro Met Ile Met Leu Gly Val Ser Leu Ala Ile Leu  
  
 705 710 715 720  
 Leu Ile Gly Val Val Leu Leu Cys Ile Trp Lys Leu Leu Val Ser Phe  
 725 730 735  
 His Asp Arg Lys Glu Val Ala Lys Phe Glu Ala Glu Arg Ser Lys Ala  
 740 745 750  
 Lys Trp Gln Thr Gly Thr Asn Pro Leu Tyr Arg Gly Ser Thr Ser Thr  
 755 760 765  
 Phe Lys Asn Val Thr Tyr Lys His Arg Glu Lys Gln Lys Val Asp Leu  
  
 770 775 780  
 Ser Thr Asp Cys  
 785