(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0004655
(43) 공개일자 2023년01월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 38/17* (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 47/26* (2017.01)
A61K 9/19 (2006.01) *A61P 17/02* (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 38/1793 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7040050
(22) 출원일자(국제) 2021년04월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년11월16일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/053254
(87) 국제공개번호 WO 2021/214658
국제공개일자 2021년10월28일
(30) 우선권주장
63/013,801 2020년04월22일 미국(US)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
피셔, 잉고
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게 내
가브리엘, 리차드
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게 내
(74) 대리인
양영준, 이상영

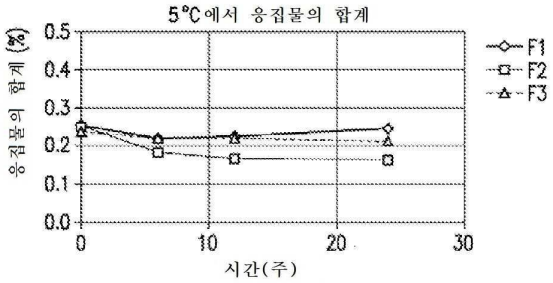
전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 발명의 명칭 **이종이량체 인간 인터류킨-15(hetIL-15)의 약제학적 조성물 및 약제학적 제품**

(57) 요 약

본 개시내용은 IL-15 및 IL-15Rα의 이종이량체 복합체를 포함하는 안정적인 약제학적 조성물 및 상기 조성물을 포함하는 약제학적 제품에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 림프구감소증, 암 또는 감염 질환의 치료를 위한 이들 조성물(예를 들어, 사용 설명서를 갖는 키트 부분품으로서) 및 약제학적 제품의 용도에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 38/2086 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/19 (2013.01)
A61P 17/02 (2018.01)
A61P 31/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

IL-15/IL-15Rα 복합체 및 약 0.0001% 내지 약 1%(w/v)의 계면활성제를 포함하는, 액체 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 약 4.5 내지 약 8.5 범위의 pH를 제공하는 약 1 mM 내지 약 100 mM의 완충제를 더 포함하는, 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 약 1 mM 내지 약 500 mM의 적어도 1종의 안정화제를 더 포함하는, 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제는 폴록사머인, 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 폴록사머는 폴록사머 188인, 조성물.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 폴록사머는 약 0.05% 내지 약 0.5%(w/v)의 농도로 존재하는, 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제는 폴리솔베이트인, 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 폴리솔베이트는 폴리솔베이트 20 또는 폴리솔베이트 80인, 조성물.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 폴리솔베이트는 폴리솔베이트 20인, 조성물.

청구항 10

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 폴리솔베이트는 폴리솔베이트 80인, 조성물.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제는 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 농도로 존재하는, 조성물.

청구항 12

제2항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제는 아세테이트 완충액, 석신에이트 완충액, 시트레이트 완충액 또는 히스티딘 완충액인, 조성물.

청구항 13

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제는 아세테이트 완충액인, 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 아세테이트 완충액은 Na-아세테이트 완충액인, 조성물.

청구항 15

제2항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제는 약 10 mM 내지 약 50 mM의 농도로 존재하는, 조성물.

청구항 16

제2항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제는 약 15 mM 내지 약 30 mM의 농도로 존재하는, 조성물.

청구항 17

제2항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제는 약 20 mM의 농도로 존재하는, 조성물.

청구항 18

제2항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제는 약 4.7 내지 약 5.5의 pH를 제공하는, 조성물.

청구항 19

제3항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 1종의 안정화제는 폴리올 또는 당인, 조성물.

청구항 20

제3항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 1종의 안정화제는 수크로스인 당인, 조성물.

청구항 21

제3항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 안정화제는 약 100 mM 내지 약 350 mM의 농도로 존재하는, 조성물.

청구항 22

제3항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 안정화제는 약 220 mM 내지 약 300 mM의 농도로 존재하는, 조성물.

청구항 23

제3항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 안정화제는 약 260 mM의 농도로 존재하는, 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-15/IL-15Rα 복합체의 농도는 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 50 mg/mℓ인, 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-15/IL-15Rα 복합체의 농도는 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 10 mg/mℓ인, 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1 mg/mℓ의 IL-15/IL-15Rα 복합체, 약 0.2%의 폴록사머 188, 약 260 mM의 수크로스, 약 20 mM의 Na-아세테이트 및 약 5.0의 pH를 포함하는, 조성물.

청구항 27

IL-15/IL-15Rα 복합체 및 약 6.5 내지 약 8.5 범위의 pH를 제공하는 약 10 mM 내지 약 50 mM의 완충제, 약 1 mM 내지 약 500 mM의 적어도 1종의 안정화제 및 약 0.1 mM 내지 약 50 mM의 적어도 1종의 긴장제(tonicity agent)를 포함하는, 고체 약제학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 완충제는 인산염 완충액, 아세테이트 완충액, 석신에이트 완충액, 시트레이트 완충액 또는 히스티딘 완충액인, 조성물.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 완충제는 Na/K 인산염 완충액인, 조성물.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1 mM 내지 약 50 mM의 완충제를 포함하는, 조성물.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1 mM 내지 약 5 mM의 완충제를 포함하는, 조성물.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 pH는 약 6.5 내지 약 7.5인, 조성물.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 pH는 약 7.3인, 조성물.

청구항 34

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1 mM 내지 약 500 mM의 적어도 2종의 안정화제를 더 포함하는, 조성물.

청구항 35

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1 mM 내지 약 500 mM의 수크로스 및 약 1 mM 내지 약 500 mM의 만니톨을 포함하는, 조성물.

청구항 36

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 약 5 mM 내지 약 50 mM의 수크로스 및 약 100 mM 내지 약 300 mM의 만니톨을 포함하는, 조성물.

청구항 37

제27항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 약 30 mM의 수크로스 및 약 220 mM의 만니톨을 포함하는, 조성물.

청구항 38

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.1 mM 내지 약 50 mM의 적어도 2종의 긴장제를 더 포함하는, 조성물.

청구항 39

제27항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.1 mM 내지 약 50 mM의 KCl 및 약 0.1 mM 내지 약 50 mM의 NaCl을 포함하는, 조성물.

청구항 40

제27항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.1 mM 내지 약 1 mM의 KCl 및 약 10 mM 내지 약 50 mM의 NaCl을 포함하는, 조성물.

청구항 41

제27항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.375 mM의 KCl 및 약 20 mM의 NaCl을 포함하는, 조성물.

청구항 42

제27항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.1 ㎎/㎖ 내지 약 50 ㎎/㎖의 IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하는, 조성물.

청구항 43

제27항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.1 ㎎/㎖ 내지 약 10 ㎎/㎖의 IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하는, 조성물.

청구항 44

제27항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.1 ㎎/㎖ 내지 약 0.5 ㎎/㎖의 IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하는, 조성물.

청구항 45

제27항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 동결건조되는, 조성물.

청구항 46

제27항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.24 ㎎/㎖의 IL-15/IL-15Rα 복합체, 약 30 mM의 수크로스, 약 220 mM의 만니톨, 약 0.375 mM의 염화칼륨, 약 20 mM NaCl, pH 약 7.3의 약 1.35 mM의 Na/K 인산염 완충액을 포함하는, 조성물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-15/IL-15Rα 복합체는 서열번호 2를 포함하는 IL-15를 포함하는, 조성물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-15/IL-15Rα 복합체는 서열번호 5를 포함하는 IL-15Rα를 포함하는, 조성물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-15/IL-15Rα 복합체는 서열번호 2를 포함하는 IL-15 및 서열번호 5를 포함하는 IL-15Rα를 포함하는, 조성물.

청구항 50

암, 림프구감소증, 면역결핍, 감염 질환 및/또는 상처의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 조성물.

청구항 51

제50항에 있어서, 암의 치료에 사용하기 위한, 조성물.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, 상기 암은 뼈암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문암, 위-식도암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 메르켈 세포암, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계 암, 갑상샘암, 부갑상샘암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 만성 림프구 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 소아의 고형 종양, 림프구 림프종, 방광암, 다발성 골수종, 골수형성이상 증후군, 신장 또는 요관 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추 종양, 뇌간 교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피암, 편평상피세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 암을 포함하는 환경적으로 유도된 암(예를 들어, 중피종) 및 상기 암의 조합인, 조성

물.

청구항 53

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 흑색종, 신장암, 결장암 또는 전립선암인, 조성물.

청구항 54

제50항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 흑색종인, 조성물.

청구항 55

제50항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 전이성인, 조성물.

청구항 56

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 포함하는, 투여 형태.

청구항 57

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 포함하는, 바이알.

청구항 58

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 포함하는, 주사기.

청구항 59

제58항의 주사기를 포함하는, 오토인젝터(autoinjector).

청구항 60

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는, 오토인젝터.

청구항 61

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 조성물은,

a. 2 내지 8℃에서 24주 동안 저장 시 응집물 합계 약 0.1% 내지 약 0.25%;

b. 25℃에서 12주 동안 저장 시 응집물 합계 약 0.15% 내지 약 0.35%;

c. 40℃에서 6주 동안 저장 시 응집물 합계 약 0.3% 내지 약 0.6%;

d. 2 내지 8℃에서 24주 동안 저장 시 단편 합계 약 0.25% 내지 약 0.75%;

e. 25℃에서 12주 동안 저장 시 단편 합계 약 1.5% 내지 약 2.0%;

f. 40℃에서 6주 동안 저장 시 단편 합계 약 2.5% 내지 약 3.5%;

g. 2 내지 8℃에서 24주 동안 저장 시 염기성 변이체 합계 약 42.5% 내지 약 45%;

h. 2 내지 8℃에서 24주 동안 저장 시 산 변이체 합계 약 55% 내지 약 57.5%;

i. 25℃에서 12주 동안 저장 시 염기성 변이체 합계 약 38% 내지 약 42%;

j. 25℃에서 12주 동안 저장 시 산성 변이체 약 55% 내지 약 60%;

k. 2 내지 8℃에서 24주 동안 저장 시 CE-SDS에 의해서 IL-15Rα 약 65% 내지 약 67%;

l. 2 내지 8℃에서 24주 동안 저장 시 CE-SDS에 의해서 IL-15 약 17% 내지 약 19%;

m. 2 내지 8℃에서 24주 동안 저장 시 CE-SDS에 의해서 IL-15 HMW 약 7% 내지 약 8%;

n. 2 내지 8℃에서 24주 동안 저장 시 CE-SDS에 의해서 비글리코실화된 IL-15 약 5% 내지 약 6%;

o. 2 내지 8℃에서 24주 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 불순물 합계 약 2% 내지 약 4%;

p. 25℃에서 12주 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 불순물 합계 약 3% 내지 약 5%;

q. 40℃에서 6주 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 불순물 합계 5% 미만;

r. 2 내지 8℃에서 24주 동안 저장 시 PAMAS에 의해서 2 ㎛ 초과의 SVP를 실질적으로 갖지 않음;

s. 2 내지 8℃에서 24주 동안 저장 시 PAMAS에 의해서 10 ㎛ 초과의 SVP를 실질적으로 갖지 않음;

t. 2 내지 8℃에서 24주 동안 저장 시 1.0 NTU 미만의 탁도;

u. 5회의 냉동/해동 주기 또는 밤새 진탕을 수행한 후 SEC에 의해서 평가되는 경우 응집물 합계 0.25% 미만; 또는

v. 5회의 냉동/해동 주기 또는 밤새 진탕을 수행한 후 SEC에 의해서 평가되는 경우 단편 합계 0.35% 미만

을 유지하는, 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 이종이량체 인간 인터류킨-15(IL-15/IL-15Rα) 복합체를 포함하는 약제학적 조성물, 상기 약제학적 조성물을 포함하는 약제학적 제품 및 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하는 안정적인 액체 및 고체 약제학적 제형에 관한 것이다.

[0002] **서열 목록**

[0003] 본 출원에는 ASCII 형식으로 전자 제출되었고 그 전체가 본 명세서에 참조에 의해 포함되는 서열 목록이 포함된다. 2021년 3월 31일에 작성된 상기 ASCII 사본은 파일명이 PAT058681-SL.txt이고, 19,095 바이트의 크기이다.

배 경 기 술

[0004] 사이토카인인 인터류킨-15(IL-15)는 인체의 많은 세포가 생산하는 림포카인의 4가지 알파-나선 번들 패밀리의 구성원이다. IL-15는 선천성 면역계와 적응성 면역계의 활동, 예를 들어, 침입하는 병원체에 대한 기억 T 세포 반응의 유지, 아폽토시스의 저해, 수지상 세포의 활성화 및 자연 살해(NK) 세포 증식 및 세포독성 활성의 유도를 조절하는 데 중추적인 역할을 한다.

[0005] IL-15 수용체는 다중 사이토카인 수용체에 의해 공유되는 3가지 폴리펩티드, 유형-특이적 IL-15 수용체 알파("IL-15Rα"), IL-2/IL-15 수용체 베타(또는 CD122)("β") 및 공통 감마 사슬(또는 CD132)("γ")로 구성된다. IL-15Rα는 다양한 세포 유형에 의해 발현되는 것으로 생각되지만, 반드시 β 및 γ와 함께 발현되는 것은 아니다. IL-15 신호전달은 IL-15Rα, β 및 γ의 이종이량체 복합체를 통해; β 및 γ의 이종이량체 복합체를 통해, 또는 비만세포에서 발견되는 소단위, IL-15RX를 통해 일어나는 것으로 나타났다.

[0006] IL-15는 수용체의 세포외 도메인의 엑손 2에서 "스시 도메인"을 통해 높은 친화도로 IL-15Rα에 특이적으로 결합한다. 트랜스-엔도좀 재순환 및 세포 표면으로의 이동 후에, 이들 IL-15 복합체는 Jak/Stat 경로를 통해 IL-15-매개된 신호전달을 유도하는, IL-15R βγ 저-친화도 수용체 복합체를 발현하는 방관자 세포를 활성화시키는 특성을 획득한다. 수용체의 막관통 도메인의 바로 원위에 있는 세포외 도메인의 절단 부위에서 절단된, IL-15Rα("sIL-15Rα")의 야생형 가용성 형태가 발견되었다.

[0007] 면역계에서의 다각적인 역할에 기초하여, IL-15 매개된 기능을 조절하기 위해 고안된 다양한 요법이 연구되었다. 최근 보고는 IL-15가 sIL-15Rα 또는 스시 도메인과 복합체를 형성할 때 면역 개선 기능을 유지한다는 것을 시사한다. 재조합 IL-15 및 IL-15/IL-15Rα 복합체는 다양한 전임상 모델에서 기억 CD8 T 세포 및 NK 세포의 팽창을 상이한 정도로 증진시키고 종양 거부를 향상시키는 것으로 나타났다. 또한, 마우스 모델에서 IL-15 또는 IL-15/IL-15Rα 복합체 함유 작제물의 종양 표적화는 동종 종양이 이식된 면역적격성 동물에서 또는 인간 종양 세포주가 주입된 T 세포 및 B 세포-결핍 SCID 마우스(NK 세포를 보유)에서 항종양 반응을 개선하였다.

[0008] 치료용 단백질은 일반적으로, 비경구 투여 준비된 수성 형태로 또는 투여 전에 적합한 희석제로 재구성하기 위한 동결건조물로서 제형화된다.

[0009] 동결건조물의 치료용 단백질은 장기간에 걸쳐 안정적이고, 활성 성분의 용액을 제공하도록 재구성될 수 있다.

재구성된 용액은 환자에게 전달하기 위해서 낮은 수준의 단백질 응집을 갖는 것이 바람직하다.

[0010] 약제학적 조성물은 저장 수명이 짧고, 제형화된 단백질은 저장 동안 화학적 및 물리적 불안정성으로 인해 생물학적 활성을 잃을 수 있다. 단백질을 포함하는 약제학적 제품은 물리적 및 화학적 분해에 매우 민감하고, 액체 조성물에서 단백질의 한계 안정성은 종종 실온 또는 냉장 조건에서의 장기 저장을 방지하는 반면, 동결건조물은 일반적으로 더 안정적이다. 물리적 및 화학적 반응이 용액에서 일어날 수 있는데(응집[공유 및 비공유], 탈아미드화, 산화, 클리핑, 이성질체화, 변성), 이는 분해 산물 수준의 증가 및/또는 생체활성 손실로 이어질 수 있다.

[0011] 단백질 또는 단백질 복합체, 예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하는 조성물은 분자가 환자에게 투여될 때 투여량 및 제품 안전성 주장이 충족되도록 배송 및 취급 동안 단백질 또는 단백질 복합체, 예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체의 충분한 물리적 및 화학적 안정성을 제공해야 한다. 구체적으로, 단백질 또는 단백질 복합체, 예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하는 허용 가능한 조성물은 심각한 면역원성 반응을 피하고 생물학적 활성 분자를 유지하기 위해 안정성을 향상시키고 단백질 분해, 특히 단백질 응집을 최소화해야 한다. 더욱이, 조성물은 또한 피하 적용을 위한 허용 가능한 삼투압몰농도(osmolality) 및 pH 값이어야 하고, 제조(컴파운딩, 여과, 충전) 및 주사 가능성을 위한 전제조건으로서 낮은 점도를 가져야 한다. 그러나, 단백질 치료제의 약제학적 제형에서 오랫동안 인식된 문제는 안정성 및 응집의 문제인데, 여기서 단백질 분자가 함께 달라붙어 불투명한 불용성 물질 또는 침전의 형성을 초래할 수 있고, 이는 주사기 또는 펌프를 차단할 수 있거나 투여 후 바람직하지 않은 반응을 나타내어 그것을 환자에게 안전하지 않게 만들 수 있다.

발명의 내용

[0012] 본 명세서에는 장기간 동안 안정적인 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 이러한 약제학적 조성물은 고체 조성물 또는 액체 조성물일 수 있다.

[0013] 일 양태에서, 본 명세서에는 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 약 0.0001% 내지 약 1%(w/v)의 계면활성제를 포함하고, 선택적으로 약 4.5 내지 약 8.5 범위의 pH를 제공하는 약 1 mM 내지 약 100 mM의 완충제를 추가로 포함하고, 선택적으로 약 1 mM 내지 약 500 mM의 적어도 1종의 안정화제뿐만 아니라 이들의 하위조합물을 추가로 포함하는 액체 약제학적 조성물이 제공된다. 액체 조성물은 동결건조물로부터 재구성되지 않고, 오히려 사용 준비가 된(ready-to-use) 액체 조성물이다.

[0014] 일 양태에서, 본 명세서에는 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하고, 계면활성제를 포함하지 않고, 선택적으로 약 4.5 내지 약 8.5 범위의 pH를 제공하는 약 1 mM 내지 약 100 mM의 완충제를 추가로 포함하고, 선택적으로 약 1 mM 내지 약 500 mM의 적어도 1종의 안정화제뿐만 아니라 이들의 하위조합물을 추가로 포함하는 액체 약제학적 조성물이 제공된다. 액체 조성물은 동결건조물로부터 재구성되지 않고, 오히려 사용 준비가 된 액체 조성물이다.

[0015] 또한 본 명세서에는 용기 및 상기 용기 내에 배치된 액체 약제학적 조성물을 포함하는 약제학적 제품이 개시되며, 상기 조성물은 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 50 mg/mℓ 또는 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 10 mg/mℓ의 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체, 및 선택적으로 약 0.0001% 내지 약 1%(w/v)의 계면활성제를 포함하고, 선택적으로 약 4.5 내지 약 8.5 범위의 pH를 제공하는 약 1 mM 내지 약 100 mM의 완충제를 추가로 포함하고, 선택적으로 약 1 mM 내지 약 500 mM의 적어도 1종의 안정화제뿐만 아니라 이들의 하위조합물을 추가로 포함하며, 여기서 액체 약제학적 조성물은 동결건조물로부터 재구성되지 않는다.

[0016] 또 다른 양태에서, 본 명세서에는 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체; 및 약 6.5 내지 약 8.5 범위의 pH를 제공하는 약 1 mM 내지 약 100 mM의 완충제 및 약 1 mM 내지 약 500 mM의 적어도 1종의 안정화제뿐만 아니라 이들의 하위조합물을 포함하는 고체 약제학적 조성물이 제공된다.

[0017] 또한 본 명세서에는 용기 및 상기 용기 내에 배치된 약제학적 조성물을 포함하는 약제학적 고체 생성물이 개시되며, 상기 조성물은 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 50 mg/mℓ 또는 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 10 mg/mℓ의 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하고; 약 6.5 내지 약 8.5 범위의 pH를 제공하는 약 1 mM 내지 100 mM의 완충제 및 약 1 mM 내지 약 500 mM의 적어도 1종의 안정화제뿐만 아니라 이들의 하위조합물을 포함한다.

[0018] 본 개시내용은 또한 림프구감소증, 암 또는 감염 질환의 치료를 위한 이들 약제학적 조성물 및 이들 약제학적

제품 또는 조성물을 함유하는 키트의 용도에 관한 것이다.

[0019] 추가 조성물, 생성물 및 방법, 요법, 용도 및 키트는 하기 설명 및 첨부된 청구범위에 제공되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0020] **도 1a 내지 도 1c:** a) 2 내지 8℃에서 6개월(24주) 동안, b) 25℃에서 3개월(12주) 동안 및 c) 40℃에서 1.5개월(6주) 동안 저장 후 제형 F1 내지 F3의 응집물 합계.

도 2a 내지 도 2c: a) 2 내지 8℃에서 6개월(24주) 동안, b) 25℃에서 3개월(12주) 동안 및 c) 40℃에서 1.5개월(6주) 동안 저장 후 제형 F1 내지 F3에 대한 SEC에 의한 분해 생성물 합계.

도 3a 및 도 3b: a) 2 내지 8℃에서 6개월(24주) 동안 및 b) 25℃에서 3개월(12주) 동안 저장 후 제형 F1 내지 F3에 대한 전하 변이체 합계.

도 4a 내지 도 4d: 2 내지 8℃에서 6개월(24주) 동안 저장 후 제형 F1 내지 F3에서 제형에서 a) IL-15 수용체 알파(IL-15Ra), b) IL-15 주 종, c) IL-15 고분자량 종(HMW) 및 d) 비글리코실화된 IL-15에 대한 CE-SDS에 의한 순도.

도 5a 내지 도 5c: a) 2 내지 8℃에서 6개월(24주) 동안, b) 25℃에서 3개월(12주) 동안 및 c) 40℃에서 1.5개월(6주) 동안 저장 후 제형 F1 내지 F3에 대한 RP-HPLC에 의한 순도.

도 6a 및 도 6b: 2 내지 8℃에서 6개월(24주) 동안 저장 후 제형 F1 내지 F3에서 a) 2 ㎛ 초과의 크기 및 b) 10 ㎛ 초과의 크기인 PAMAS에 의해서 평가된 눈에 보이지 않는 입자(subvisible particle: SVP)의 수

도7: 2 내지 8℃에서 6개월(24주) 동안 제형 F1 내지 F3의 탁도(NTU=Nephelometric Turbidity Units).

도 8a 및 도 8b: 5회 동결/해동 주기 또는 밤새 진탕을 겪은 F2 및 F3에 대한 기계적 스트레스 결과. SEC에 의해서 평가된 바와 같은 a) 응집물 합계 및 B) 단편 합계를 제시한다.

도 9a 내지 도 9e: 각각 2 내지 8℃에서 5개월(SVP>2 ㎛) 및 4개월(SVP>10 ㎛) 동안 저장 후 폴리솔베이트 20 또는 폴록사머 188의 존재 하에서 pH 4.7 내지 5.5에서 아세테이트를 포함하는 제형에서 a) 2 ㎛ 초과의 크기 및 b) 10 ㎛ 초과의 크기인 PAMAS에 의해서 평가된 눈에 보이지 않는 입자(SVP)의 수. 2 내지 8℃에서 최대 12개월 후 모든 제형에 대한 c) 2 ㎛ 초과의 크기, d) 5 ㎛ 초과의 크기 및 e) 10 ㎛ 초과의 크기인 PAMAS에 의해서 평가된 눈에 보이지 않는 입자(SVP)의 수.

도 10: 40℃에서 3개월까지 모든 제형에 대한 RP-HPLC에 의한 순도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명은 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하는 약제학적 제형에 과한 것이다. 약제학적 제형은 (예를 들어, 동결건조된) 고체 또는 액체 형태로 존재할 수 있다.

[0022] 본 발명이 보다 쉽게 이해될 수 있도록 하기 위해, 하기 및 상세한 설명 전체에 걸쳐 특정 용어가 정의된다. 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 본 발명과 관련된 모든 과학 용어 및 기술 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 과학 간행물 및 기타 참고문헌은 그 전체가 참조로 포함된다. 인용된 참고 문헌이 본 명세서의 개시내용과 상충하는 정도까지, 본 명세서가 우선해야 한다. 본 출원의 본문 전체에 걸쳐, 명세서의 본문(예를 들어 표 1)과 서열 목록 사이에 불일치가 존재할 경우, 본 명세서의 본문이 우선한다. 또한, 재료, 방법, 및 실시예는 단지 예시적인 것이며, 제한하고자 하는 것이 아니다. 본 명세서에 기술된 모든 방법은 본 명세서에서 달리 지시되지 않는 한 또는 달리 맥락에 의해 명백하게 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본 명세서에 제시된 임의의 및 모든 예 또는 예시적인 언어(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단순히 본 발명을 보다 잘 나타내기 위한 것이며, 달리 청구되지 않는 한, 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.

[0023] 본 발명의 하나 이상의 양태 및 실시형태의 세부 사항은 하기의 첨부된 도면 및 설명에 기재되어 있다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 장점은 상세한 설명과 도면 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

[0024] **정의**

[0025] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 문맥이 달리 명확하게 제시되지 않는 한 단수 형태는 관사의

문법적 대상의 하나 또는 하나 초과(예를 들어, 적어도 한)를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "세포"에는 이의 혼합물을 포함하는 복수의 세포가 포함된다.

[0026] 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 본 명세서 및 다음의 청구범위 전체에 걸쳐, 용어 "포함하다" 및 "포함하고 있다" 및 "포함하는"과 같은 변형은 달리 언급되지 않는 한 개방형의 비제한적 의미로 본 명세서에서 사용된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는(comprising)"은 "포함하는(including)" 뿐만 아니라 "이루어진(consisting of)"을 포함하며, 예를 들어, X를 "포함하는" 조성물은 X만으로 이루어질 수 있거나, 예를 들어, X + Y와 같이 추가적인 것을 포함할 수 있다.

[0027] 본 명세서에서 사용되는 경우 "로 이루어진"은 양태, 실시형태 및/또는 청구범위 요소에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 배제한다. 본 명세서에서 사용되는 경우 "로 본질적으로 이루어진"은, 양태, 실시 형태 및/또는 청구항의 기본적인 그리고 신규한 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 재료 또는 단계는 배제하지 않는다.

[0028] 본 명세서에서 각각의 예에서, "포함하는", "로 본질적으로 이루어진" 및 "로 이루어진"이라는 용어 중 임의의 하나는 다른 두 용어 중 하나로 대체될 수 있다.

[0029] 용어 "또는"은, 문맥이 달리 명확히 나타내지 않는 한, 용어 "및/또는"을 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용되고, "및/또는"과 상호 호환적으로 사용된다.

[0030] 범위를 포함하는 모든 수치 표기, 예를 들어, pH, 온도, 시간, 농도, 및 분자량은 0.1의 증분씩 (+) 또는 (-)로 변화되는 근사치이다. 항상 명시적으로 언급되는 것은 아니지만, 모든 수치 표기 앞에 용어 "약"이 선행됨이 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 참고 수치값에 관한 용어 "약" 및 "대략" 및 이의 문법적 등가물은 수치값 자체 및 그 수치값으로부터 + 또는 -10% 값의 범위를 포함할 수 있다. 예를 들어, "약 10"의 양에는 10 및 9 내지 11의 임의의 양이 포함된다. 예를 들어, 참고 수치값에 관한 용어 "약"에는 또한 그 값으로부터 + 또는 - 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 값의 범위가 포함될 수 있다. 일부 경우에서, 전반적으로 개시된 수치 값은 용어 "약" 또는 "대략"을 구체적으로 언급하지 않고도 "약" 그 수치값일 수 있다. 또한 항상 명시적으로 언급되는 것은 아니지만, 본 명세서에 기술된 시약은 단순히 예이며 이의 균등물이 당업계에 알려져 있음이 이해되어야 한다.

[0031] 본 명세서에 기재된 조성물, 방법 및 용도는 특정된 서열, 또는 그것과 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어, 특정된 서열과 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 이상 동일한 서열을 갖는 폴리펩티드 및 핵산을 포함한다. 아미노산 서열과 관련하여, 용어 "실질적으로 동일한"은 제2 아미노산 서열내 정렬된 아미노산 잔기와 i) 동일하거나 또는 ii) 이의 보존적 치환인 아미노산 잔기의 충분한 수 또는 최소 수를 함유하여, 제1 및 제2 아미노산 서열이 공통 구조적 도메인 및/또는 공통 기능 활성을 가질 수 있도록 하는 제1 아미노산을 지칭하는 데 사용된다. 예를 들어, 참조 서열, 예를 들어, 본 명세서에 제공된 서열과 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 공통 구조 도메인을 함유하는 아미노산 서열.

[0032] 뉴클레오티드 서열과 관련하여, 용어 "실질적으로 동일한"은 제2 핵산 서열에서 정렬된 뉴클레오티드와 동일한 뉴클레오티드의 충분한 수 또는 최소 수를 함유하여, 제1 및 제2 뉴클레오티드 서열이 공통 기능 활성을 갖는 폴리펩티드를 암호화하거나, 공통 구조적 폴리펩티드 도메인 또는 공통 기능적 폴리펩티드 활성을 암호화하도록 하는 제1 핵산 서열을 지칭하는 데 사용된다. 예를 들어, 참조 서열, 예를 들어, 본 명세서에 제공된 서열과 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열.

[0033] 용어 "기능적 변이체"는 자연 발생 또는 야생형 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 가지거나, 또는 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되며, 자연 발생 또는 야생형 서열의 하나 이상의 활성을 가질 수 있는 폴리펩티드를 지칭한다.

[0034] 2개의 아미노산 서열 또는 2개의 핵산 서열의 동일성 백분율을 결정하기 위해, 서열은 최적의 비교 목적을 위해 정렬된다(예를 들어, 최적 정렬을 위해 갭이 제1 및 제2 아미노산 또는 핵산 서열 중 하나 또는 둘 모두에 도입될 수 있으며, 비-상동 서열은 비교 목적으로 무시될 수 있다). 적합하게는, 비교 목적을 위해 정렬된 기준 서열의 길이는 기준 서열의 길이의 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 100%이다. 그리고 나서, 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오티드 위치의 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드가 비교된다. 제1 서열의 위치가 제2 서열의 상응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드에 의해 점유될 때, 분자는

그 위치에서 동일하다(본 명세서에서 사용된 바와 같이, 아미노산 또는 핵산 "동일성"은 아미노산 또는 핵산 "상동성"과 동등함).

[0035] 상기 두 서열 사이의 동일성 퍼센트는 상기 서열들에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수로서, 상기 두 서열의 최적의 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려한다.

[0036] 두 서열 간 서열 비교 및 동일성%의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, 두 아미노산 서열들 사이의 동일성 퍼센트는 Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 가중치를 사용하여, 문헌[Needleman and Wunsch((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453)]의 알고리즘을 이용하여 결정되며, 이는 GCG 소프트웨어 패키지(NCBI에서 이용 가능함)의 GAP 프로그램 내에 포함된 것이다. 적합하게는, 2개의 뉴클레오티드 서열 사이의 동일성 백분율은 NWSgapdna.CMP 매트릭스 및 40, 50, 60, 70 또는 80의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 가중치를 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램을 사용하여 결정된다. 특히 바람직한 파라미터 세트(및 달리 명시되지 않는 한 사용되어야 하는 것)는 12의 갭 페널티, 4의 갭 확장 페널티 및 5의 프레임시프트 갭 페널티를 갖는 Blossum 62 스코어링 매트릭스이다.

[0037] 두 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열 사이의 동일성 퍼센트는 PAM120 가중 잔기 표, 12의 갭 길이 페널티 및 4의 갭 페널티를 사용하여, ALIGN 프로그램(버전 2.0) 내에 포함된 문헌[E. Meyers and W. Miller((1989) CABIOS, 4:11-17)]의 알고리즘을 이용하여 결정될 수 있다.

[0038] 본 명세서에 기재된 단백질 서열은 예를 들어, 다른 계열 구성원 또는 관련 서열을 식별하기 위해 공개 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "쿼리 서열"로서 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌[Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램(버전 2.0)을 사용하여 수행될 수 있다. BLAST 단백질 검색은 XBLAST 프로그램, 스코어 = 50, 워드 길이 = 3으로 수행되어 본 발명의 단백질 분자와 상동인 아미노산 서열을 수득할 수 있다. 비교 목적을 위한 갭 정렬을 얻기 위해, 문헌[Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402]에 기재된 바와 같이, Gapped BLAST가 이용될 수 있다. BLAST 및 Gapped BLAST 프로그램을 이용할 때, 각 프로그램(예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 기본 파라미터가 사용될 수 있다(NBCI에서 입수 가능).

[0039] 본 명세서에 기재된 분자는 이의 기능에 실질적인 영향을 미치지 않는 추가의 보존적 또는 비-필수 아미노산 치환을 가질 수 있는 것으로 이해된다.

[0040] 용어 "아미노산"은 아미노 작용기 및 산 작용기 모두를 포함하고 자연 발생 아미노산의 중합체에 포함될 수 있는, 자연 또는 합성의 모든 분자를 포함하는 것으로 의도된다. 예시적인 아미노산에는 자연 발생 아미노산; 이의 유사체, 유도체 및 동족체; 변이체 측쇄를 갖는 아미노산 유사체; 및 전술한 임의의 것의 모든 입체이성질체가 포함된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노산"은 D- 및 L-광학 이성질체 및 펩티드모방체를 모두 포함한다.

[0041] "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기 패밀리는 당업계에 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타 분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다.

[0042] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"(단일 사슬의 경우)은 본 명세서에서 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하기 위해 상호호환적으로 사용된다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 개질된 아미노산을 포함할 수 있으며, 비-아미노산이 개재될 수 있다. 이 용어는 또한 개질된 아미노산 중합체; 예를 들어, 디설파이드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 표지화 성분과의 접합과 같은 임의의 다른 조작을 포괄한다. 폴리펩티드는 자연 공급원으로부터 단리될 수 있거나, 진핵 또는 원핵 숙주로부터 재조합 기법에 의해 생산될 수 있거나, 합성 절차의 산물일 수 있다.

[0043] 용어 "핵산", "핵산 서열", "뉴클레오티드 서열", "폴리뉴클레오티드 서열" 및 "폴리뉴클레오티드"는 상호호환적으로 사용된다. 이들은 데옥시리보뉴클레오티드건 리보뉴클레오티드건, 임의의 길이의 중합체 형태의 뉴클레오티드, 또는 이의 유사체를 나타낸다. 폴리뉴클레오티드는 단일-가닥이거나 이중-가닥일 수 있으며, 단일-가닥인 경우 암호 가닥 또는 비-암호(안티센스) 가닥일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 메틸화 뉴클레오티드 및 뉴클

레오티드 유사체와 같은 개질된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 뉴클레오티드의 서열은 비-뉴클레오티드 성분이 개재될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 중합 후, 예컨대, 표지 성분과의 접합에 의해 추가로 개질될 수 있다. 핵산은 자연 발생하지 않거나 또는 비자연적 배열에서 또 다른 폴리뉴클레오티드에 결합되는 게놈, cDNA, 반합성, 또는 합성 기원의 재조합 폴리뉴클레오티드, 또는 폴리뉴클레오티드일 수 있다.

[0044] 용어 "글리코실화"는 폴리펩티드에 대한 다당류의 부착을 지칭한다. 바람직하게는, 다당류는 글리코시드 결합에 의해 함께 연결된 2 내지 12개의 단당류로 이루어진다. 당단백질은 O-연결된 당 모이어티 및/또는 N-연결된 당 모이어티를 함유할 수 있다. 특정 글리코실화 부위에 부착된 당 모이어티의 구조 및 수는 다양할 수 있다. 이러한 당 모이어티는 예를 들어, N-아세틸 글루코사민, N-아세틸 갈락토사민, 만노스, 갈락토스, 글루코스, 푸코스, 자일로스, 글루쿠론산, 이두론산 및/또는 시알산일 수 있다.

[0045] 용어 "N-연결된 글리코실화"는 아미노산 사슬의 아스파라긴 잔기에 대한 다당류의 부착을 지칭한다.

[0046] 용어 "O-연결된 글리코실화"는 아미노산 사슬의 세린 또는 트레오닌 잔기에 대한 탄수화물 모이어티의 부착을 지칭한다.

[0047] 용어 "당 프로파일" 또는 "글리코실화 프로파일"이 사용되고, 글리코실화된 폴리펩티드의 글리칸 성질을 기재한다. 이러한 특성은 적합하게는 글리코실화 부위 또는 글리코실화 부위의 점유 또는 폴리펩티드의 글리칸 및/또는 비-당 부분의 실체, 구조, 조성 또는 양 또는 특정 당형태의 실체 및 양이다.

[0048] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "글리칸"은 당인데, 이것은 당 잔기의 단량체 또는 중합체, 예컨대, 적어도 3개의 당일 수 있고, 선형 또는 분지형일 수 있다(예를 들어, α 1,3 아암 및 α 1,6 아암을 갖는다). "글리칸"은 자연 당 잔기(예를 들어, 글루코스, N-아세틸글루코사민, N-아세틸 뉴라민산, 갈락토스, 만노스, 푸코스, 헥소스, 아라비노스, 리보스, 자일로스 등) 및/또는 변형된 당(예를 들어, 2'-플루오로리보스, 2'-데옥시리보스, 포스포만노스, 6'설포 N-아세틸글루코사민 등)를 포함할 수 있다. 용어 "글리칸"은 당 잔기의 단독중합체 및 이종중합체를 포함한다. 용어 "글리칸"은 또한 당접합체의(예를 들어, 당단백질, 당지질, 프로테오글리칸 등의) 글리칸 성분을 포함한다. 이 용어는 또한 당접합체로부터 절단되었거나 달리 방출되었을 글리칸을 포함하는 유리 글리칸을 포함한다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "당단백질"은 하나 이상의 당 모이어티(즉, 글리칸)에 공유 연결된 펩티드 골격을 함유하는 단백질을 지칭한다. 당 모이어티(들)은 단당류, 이당류, 올리고당류 및/또는 다당류의 형태로 존재할 수 있다. 당 모이어티(들)는 당 잔기의 단일의 비분지형 사슬을 포함할 수 있거나 하나 이상의 분지형 사슬을 포함할 수 있다. 당단백질은 O-연결된 당 모이어티 및/또는 N-연결된 당 모이어티를 함유할 수 있다. 다당류는 세린 또는 트레오닌(O-글리코실화된 폴리펩티드)의 OH기를 통해서 또는 아스파라긴(N-글리코실화된 폴리펩티드)의 아미드기(NH_2)를 통해서 부착된다. 당단백질은 숙주 세포에 상동성이거나, 바람직하게는 그것을 발현하는 숙주 세포에 비상동성이고, 즉, 외인성이고, 예를 들어, CHO 세포에 의해서 생산되는 인간 단백질이다.

[0050] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "당접합체"는 적어도 하나의 당 모이어티가 적어도 하나의 다른 모이어티에 공유 연결된 모든 분자를 포함한다. 이 용어는 예를 들어, N-연결된 당단백질, O-연결된 당단백질, 당지질, 프로테오글리칸 등을 포함하는, 공유 부착된 당 모이어티를 갖는 모든 생물분자 모두를 구체적으로 포함한다.

[0051] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "글리코실화 패턴"은 특정 샘플 상에 존재하는 글리칸 구조물의 세트를 지칭한다. 예를 들어, 특정 당접합체(예를 들어, 당단백질) 또는 당접합체의 세트(예를 들어, 당단백질의 세트)는 글리코실화 패턴을 가질 것이다. 일부 실시형태에서, 세포 표면 글리칸의 글리코실화 패턴을 참조한다. 글리코실화 패턴은 예를 들어, 글리칸의 실체, 개별 글리칸 또는 특정 유형의 글리칸의 (절대적 또는 상대적)양, 글리코실화 부위의 점유 정도 등 또는 이러한 매개변수의 조합을 특징으로 할 수 있다.

[0052] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 수용체(예를 들어, 천연 IL-15Rα 또는 IL-15 수용체 βγ) 및 리간드(예를 들어, 천연 IL-15) 상호작용과 관련하여, 용어 "특이적으로 결합한다", "특이적으로 인식한다" 및 유사한 용어는 리간드와 수용체 사이의 특이적 결합 또는 연합을 지칭한다. 바람직하게는, 리간드는 다른 분자보다 수용체에 대해 더 높은 친화성을 갖는다. 구체적인 실시형태에서, 리간드는 천연 IL-15이고, 천연 수용체는 IL-15Rα이다. 또 다른 특정 실시형태에서, 리간드는 천연 IL-15/IL-15Rα 복합체이고, 천연 수용체는 βγ 수용체 복합체이다. 추가의 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 βγ 수용체 복합체에 결합하고, IL-15 매개된 신호전달을 활성화시킨다. 수용체에 특이적으로 결합하는 리간드는 예를 들어, 면역검정, 표면 플라스몬 공

명, 예를 들어, BIAcore 또는 당업자에게 공지된 다른 기술에 의해 동정될 수 있다.

[0053] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "정제된" 및 "단리된"은 자연 공급원, 예를 들어, 세포로부터 얻어질 수 있는 화합물 또는 작용제(단백질 작용제, 예컨대, 폴리펩티드 포함)의 맥락에서 사용되는 경우 자연 공급원으로부터의 오염 물질, 예를 들어, 환경으로부터의 토양 입자, 미네랄, 화학물질 및/또는 자연 공급원으로부터의 세포 물질, 예컨대, 비제한적으로 세포에 존재하는 세포 부스러기, 세포벽 물질, 막, 세포기관, 대부분의 핵산, 탄수화물, 단백질 및/또는 지질이 실질적으로 존재하지 않는 화합물 또는 작용제를 지칭한다. 구 "자연 공급원 물질이 실질적으로 존재하지 않는"은 화합물 또는 작용제가 단리된 물질(예를 들어, 세포의 세포 성분)로부터 분리된 화합물 또는 작용제의 제제를 지칭한다. 따라서, 단리된 화합물 또는 작용제는 약 30%>, 20%>, 10%>, 5%, 2% 또는 1%(건조 질량 기준) 미만의 세포 물질 및/또는 오염 물질을 갖는 화합물 또는 작용제의 제제를 포함한다.

[0054] *IL-15*

[0055] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "IL-15" 및 "인터류킨-15"는 천연 IL-15 또는 IL-15 유도체를 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 단백질 또는 폴리펩티드와 관련하여 용어 "천연 IL-15" 및 "천연 인터류킨-15"는 미성숙 또는 전구체 및 성숙 형태를 포함하는, 임의의 자연 발생 및 야생형 포유동물 인터류킨-15 아미노산 서열을 지칭한다. 천연 포유동물 인터류킨-15의 다양한 종의 아미노산 서열에 대한 진뱅크 수탁 번호의 비제한적 예로는 NP_000576(인간, 미성숙 형태), CAA62616(인간, 미성숙 형태), NP_001009207(펠리스 카투스(Felis catus), 미성숙 형태), AAB94536(라투스 노르베기쿠스(Rattus norvegicus), 미성숙 형태), AAB41697(라투스 노르베기쿠스, 미성숙 형태), NP_032383 (무스 무스쿨루스(Mus musculus), 미성숙 형태), AAR19080(개), AAB60398(마카카 물라타(Macaca mulatta), 미성숙 형태), AAI00964(인간, 미성숙 형태), AAH23698(무스 무스쿨루스, 미성숙 형태) 및 AAH18149(인간)이 포함된다. 표 1의 서열 번호 1에 제공된 바와 같이, 긴 신호 펩티드(밑줄표시) 및 성숙 인간 IL-15(이탤릭체)를 포함하는 인간 IL-15의 미성숙/전구체 형태의 아미노산 서열. 일부 실시형태에서, 천연 IL-15는 자연 발생 또는 야생형 포유동물 IL-15의 미성숙 또는 전구체 형태이다. 다른 실시형태에서, 천연 IL-15는 자연 발생 또는 야생형 포유동물 IL-15의 성숙 형태이다. 구체적인 실시형태에서, 천연 IL-15는 자연 발생 또는 야생형 인간 IL-15의 전구체 형태이다. 구체적인 실시형태에서, 천연 IL-15는 자연 발생 또는 야생형 인간 IL-15의 성숙 형태이다. 일 실시형태에서, 천연 IL-15 단백질/폴리펩티드는 단리되거나 정제된다.

[0056] 특별한 실시형태에서, 성숙 인간 IL-15는 하기의 아미노산 서열을 포함한다:

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG
DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN
TS (서열번호 2)

[0057] .

[0058] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단백질 또는 폴리펩티드의 맥락에서 용어 "IL-15 유도체" 및 "인터류킨-15 유도체"는 (a) 천연 포유동물 IL-15 폴리펩티드와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 폴리펩티드; (b) 천연 포유동물 IL-15 폴리펩티드 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 초과의 아미노산 돌연변이(즉, 첨가, 결실 및/또는 치환)를 함유하는 폴리펩티드; 및/또는 (c) 천연 포유동물 IL-15 폴리펩티드의 단편을 지칭한다. IL-15 유도체는 또한 포유동물 IL-15 폴리펩티드의 자연 발생 또는 야생형 성숙 형태의 아미노산 서열 및 이종 신호 펩티드 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일 실시형태에서, IL-15 유도체는 천연 인간 IL-15 폴리펩티드의 유도체이다. 또 다른 실시형태에서, IL-15 유도체는 자연 발생 또는 야생형 인간 IL-15 폴리펩티드의 미성숙 또는 전구체 형태의 유도체이다. 또 다른 실시형태에서, IL-15 유도체는 자연 발생 또는 야생형 인간 IL-15 폴리펩티드의 성숙 형태의 유도체이다. 또 다른 실시형태에서, IL-15 유도체는 예를 들어, 문헌[Zhu et al., (2009), J. Immunol. 183: 3598] 또는 미국 특허 제8,163,879호에 기재된 IL-15N72D이다. 또 다른 실시형태에서, IL-15 유도체는 미국 특허 제8,163,879호에 기재된 IL-15 변이체 중 하나이다. 일 실시형태에서, IL-15 유도체는 단리되거나 정제된다.

[0059] 적합하게는, IL-15 유도체는 당업계에 공지된 검정, 예를 들어, ELISA, SPR(예를 들어, BIAcore™), 동시-면역침전법에 의해 측정된 바와 같이, IL-15Rα 폴리펩티드에 결합하기 위한 천연 포유동물 IL-15 폴리펩티드의 기능의 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%를 보유한다. 적합하게는, IL-15 유도체는 당업계에 공지된 검정, 예를 들어, 전자이동성 이동 검정(electromobility shift

assay), ELISA 또는 다른 면역검정에 의해서 측정된 바와 같이, IL-15-매개 신호 전달을 유도하기 위한 천연 포유동물 IL-15 폴리펩티드의 기능의 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%를 보유한다. 적합하게는, IL-15 유도체는 예를 들어, 당업계에 공지된 리간드/수용체 결합 검정에 의해 평가되는 바와 같이 IL-15Rα 및/또는 IL-15Rβγ에 결합한다. 동일성 백분율은 당업자에게 알려진 임의의 방법을 사용하여 상기 기재된 바와 같이 결정될 수 있다.

[0060] *IL-15Ra*

[0061] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "IL-15Rα" 및 "인터류킨-15 수용체 알파"는 천연 IL-15Rα, IL-15Rα 유도체, 또는 천연 IL-15Rα 및 IL-15Rα 유도체를 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 단백질 또는 폴리펩티드와 관련하여 용어 "천연 IL-15Rα" 및 "천연 인터류킨-15 수용체 알파"는 미성숙 또는 전구체 및 성숙 형태 및 자연 발생 아이소폼을 포함하는, 임의의 자연 발생 및 야생형 포유동물 인터류킨-15 수용체 알파("IL-15Rα") 아미노산 서열을 지칭한다. 다양한 천연 포유동물 IL-15Rα의 아미노산 서열에 대한 진뱅크 수탁 번호의 비-제한적인 예로는 NP_002180(인간), ABK41438(마카카 물라타(Macaca mulatta)), NP_032384(무스 무스쿨루스(Mus musculus)), Q60819(무스 무스쿨루스), CAI41082(인간)을 포함한다. 표 1의 서열번호 3에 제공된 바와 같이, 신호 펩티드(밑줄표시) 및 성숙 인간 천연 IL-15Rα(이탤릭체)를 포함하는 천연 전장 인간 IL-15Rα의 미성숙 형태의 아미노산 서열. 표 1의 서열번호 4에 제공된 바와 같이, 신호 펩티드(밑줄표시) 및 성숙 인간 천연 가용성 IL-15Rα(이탤릭체)를 포함하는 천연 가용성 인간 IL-15Rα의 미성숙 형태의 아미노산 서열. 일부 실시형태에서, 천연 IL-15Rα는 자연 발생 또는 야생형 포유동물 IL-15Rα 폴리펩티드의 미성숙 형태이다. 다른 실시형태에서, 천연 IL-15Rα는 자연 발생 또는 야생형 포유동물 IL-15Rα 폴리펩티드의 성숙 형태이다. 특정 실시형태에서, 천연 IL-15Rα는 포유동물 IL-15Rα 폴리펩티드의 자연 발생 또는 야생형 가용성 형태이다. 다른 실시형태에서, 천연 IL-15Rα는 자연 발생 또는 야생형 포유동물 IL-15Rα 폴리펩티드의 전장 형태이다. 구체적인 실시형태에서, 천연 IL-15Rα는 자연 발생 또는 야생형 인간 IL-15Rα 폴리펩티드의 미성숙 형태이다. 또 다른 실시형태에서, 천연 IL-15Rα는 자연 발생 또는 야생형 인간 IL-15Rα 폴리펩티드의 성숙 형태이다. 특정 실시형태에서, 천연 IL-15Rα는 인간 IL-15Rα 폴리펩티드의 자연 발생 또는 야생형 가용성 형태이다. 다른 실시형태에서, 천연 IL-15Rα는 자연 발생 또는 야생형 인간 IL-15Rα 폴리펩티드의 전장 형태이다. 일 실시형태에서, 천연 IL-15Rα 단백질 또는 폴리펩티드는 단리되거나 정제된다.

[0062] 특정 실시형태에서, 인간 IL-15Rα의 가용성 형태는 하기의 아미노산 서열을 포함한다:

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAH
WTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAA
TTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVY
PQG (서열번호 5).

[0063]

[0064] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단백질 또는 폴리펩티드의 맥락에서 용어 "IL-15α 유도체" 및 "인터류킨-15 수용체 알파 유도체"는 (a) 천연 포유동물 IL-15 폴리펩티드와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 폴리펩티드; (b) 천연 포유동물 IL-15α 폴리펩티드 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 초과의 아미노산 돌연변이(즉, 첨가, 결실 및/또는 치환)를 함유하는 폴리펩티드; (c) 천연 포유동물 IL-15α 폴리펩티드의 단편; 및/또는 (d) 본 명세서에 기재된 구체적인 IL-15Rα 유도체를 지칭한다. IL-15Rα 유도체는 또한 자연 발생 또는 야생형 포유동물 IL-15Rα 폴리펩티드의 성숙 형태의 아미노산 서열 및 이종 신호 펩티드 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일 실시형태에서, IL-15Rα 유도체는 천연 인간 IL-15Rα 폴리펩티드의 유도체이다. 일 실시형태에서, IL-15Rα 유도체는 자연 발생 또는 야생형 인간 IL-15 폴리펩티드의 미성숙 형태의 유도체이다. 일 실시형태에서, IL-15Rα 유도체는 자연 발생 또는 야생형 인간 IL-15 폴리펩티드의 성숙 형태의 유도체이다. 일 실시형태에서, IL-15Rα 유도체는 천연 포유동물 IL-15Rα 폴리펩티드의 가용성 형태이다. 즉, 특정 실시형태에서, IL-15Rα 유도체는 천연 포유동물 IL-15Rα의 가용성 형태를 포함하며, 상기 가용성 형태는 자연 발생이 아니다. IL-15Rα 유도체의 다른 예는 천연 인간 IL-15Rα의 절단된 가용성 형태를 포함한다. 일 실시형태에서, IL-15Rα 유도체는 정제되거나 단리된다.

[0065] 적합하게는, IL-15α 유도체는 당업계에 공지된 검정, 예를 들어, ELISA, SPR(BIAcore™), 동시-면역침전법에 의해 측정된 바와 같이, IL-15R 폴리펩티드에 결합하기 위한 천연 포유동물 IL-15α 폴리펩티드의 기능의 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%를 보유한다. 일 실시형

태에서, IL-15α 유도체는 당업계에 공지된 검정, 예를 들어, 전자이동성 이동 검정, ELISA 및 다른 면역검정에 의해서 측정된 바와 같이, IL-15-매개 신호 전달을 유도하기 위한 천연 포유동물 IL-15α 폴리펩티드의 기능의 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%를 보유한다. 일 실시형태에서, IL-15Rα 유도체는 당업계에 공지된 방법, 예를 들어, ELISA에 의해 검정된 바와 같이 IL-15에 결합한다.

[0066] 인간 IL-15Rα의 자연 발생 또는 야생형 가용성 형태가 본 명세서에 제공된다. 인간 IL-15Rα의 절두된, 가용성 형태인 특정 IL-15Rα 유도체가 본 명세서에 또한 제공된다. 이들 특정 IL-15Rα 유도체 및 인간 IL-15Rα의 자연 발생 또는 야생형 가용성 형태는 부분적으로 인간 IL-15Rα의 단백질분해 절단 부위의 동정에 기초한다. IL-15Rα의 글리코실화에 기초하여 규명된 IL-15Rα의 가용성 형태가 본 명세서에 추가로 제공된다.

[0067] 인간 IL-15Rα의 단백분해 절단은 천연 전장 인간 IL-15Rα의 미성숙 형태의 제공된 아미노산 서열에서 볼드체이고 밑줄 표시된 Gly170과 His171 사이에 발생한다:

MAPRRARGCR TLGLPALLLL LLLRPPATRG
ITCPPPMSVE HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA
TNVAHWTTPS LKCIRDPALV HQRPAPPSTV TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA
ASSPSSNNTA ATTAAIVPGS QLMPSKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS
HQPPGVYPQ**G** **H**SDTTVAIST STVLLCGLSA VSLLACYLKS RQTPPLASVE
MEAMEALPVT WGTSSRDEDL ENCSHHL (표 1의 서열번호 3).

[0068]

[0069] 따라서, 인간 IL-15Rα의 가용성 형태(예를 들어, 인간 IL-15Rα의 정제된 가용성 형태)가 본 명세서에 제공되며, 여기서 인간 IL-15Rα의 가용성 형태의 아미노산 서열은 천연 막-결합 인간 IL-15Rα의 단백질분해성 절단 부위에서 종결된다. 일 실시형태에서, 인간 IL-15Rα의 가용성 형태(예를 들어, 인간 IL-15Rα의 정제된 가용성 형태)가 본 명세서에 제공되는데, 여기서 인간 IL-15Rα의 가용성 형태의 아미노산 서열은 PQG(여기서, G는 Gly170임)로 종결된다(표 1의 서열번호 11). 일 실시형태에서, 인간 IL-15Rα의 가용성 형태(예를 들어, 인간 IL-15Rα의 정제된 가용성 형태)가 본 명세서에 제공되며, 이는 표 1의 서열번호 4에 나타낸 아미노산 서열을 갖는다. 일 실시형태에서, IL-15Rα 유도체(예를 들어, IL-15Rα 유도체의 정제된 및/또는 가용성 형태)가 본 명세서에 제공되며, 이는 표 1의 서열번호 4와 (i) is 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일하고; (ii) 아미노산 서열 PQG(표 1의 서열번호 11)로 종결하는 폴리펩티드이다. 일 실시형태에서, 인간 IL-15Rα의 가용성 형태(예를 들어, 인간 IL-15Rα의 정제된 가용성 형태)가 본 명세서에 제공되며, 이는 표 1의 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-15Rα 유도체(예를 들어, IL-15Rα 유도체의 정제된 및/또는 가용성 형태)가 본 명세서에 제공되며, 이는 표 1의 서열번호 5와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일하고; 선택적으로 여기서 IL-15Rα 유도체의 가용성 형태의 아미노산 서열은 PQG(표 1의 서열번호 11)로 종결한다.

[0070] 일 실시형태에서, 자연 발생 또는 야생형 인간 IL-15Rα의 IL-15Rα 유도체가 본 명세서에 제공되며, 여기서 IL-15Rα 유도체는 가용성이고: (a) IL-15Rα 유도체의 C-말단에서의 마지막 아미노산은 아미노산 잔기 PQGHSDTT(표 1의 서열번호 6)로 이루어지고; (b) IL-15Rα 유도체의 C-말단에서의 마지막 아미노산은 아미노산 잔기 PQGHSDT(표 1의 서열번호 7)로 이루어지고; (c) IL-15Rα 유도체의 C-말단에서의 마지막 아미노산은 아미노산 잔기 PQGHSD(표 1의 서열번호 8)로 이루어지고; (d) IL-15Rα 유도체의 C-말단에서의 마지막 아미노산은 아미노산 잔기 PQGHS(표 1의 서열번호 9)로 이루어지고; 또는 (e) IL-15Rα 유도체의 C-말단에서의 마지막 아미노산은 아미노산 잔기 PQGH(표 1의 서열번호 10)로 이루어진다. 일 실시형태에서, 이들 IL-15Rα 유도체의 아미노산 서열은 표 1의 서열번호 12의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일하다. 일 실시형태에서, 이들 IL-15Rα 유도체는 정제된다.

[0071] 또한 IL-15Rα의 글리코실화 형태(예를 들어, IL-15Rα의 정제된 글리코실화 형태)가 본 명세서에 제공되며, IL-15Rα의 글리코실화는 당업자에게 공지된 기술에 의해 평가된 바와 같은 IL-15Rα의 질량(분자량)의 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 또는 20% 내지 25%, 20% 내지 30%, 25% 내지 30%, 25% 내지 35%, 30% 내지 35%, 30% 내지 40%, 35% 내지 40%, 35% 내지 45%, 40% 내지 50%, 45% 내지 50%, 20% 내지 40%, 또는 25% 내지 50%를 차지한다. IL-15Rα의 글리코실화가 차지하는 IL-15Rα(예를 들어, 정제된 IL-15Rα)의 질량(분자량)의 백분율은 예를 들어, 제한 없이 겔 전기영동 및 겔의 정량적 농도측정법 및 IL-15Rα의 글리코실화 형태(예를 들어, IL-15Rα의 정제된 글리코실화 형태)의 평균 질량

(분자량)과 IL-15Rα의 비글리코실화 형태(예를 들어, IL-15Rα의 정제된 비글리코실화 형태)의 비교를 사용하여 결정될 수 있다. 일 실시형태에서, IL-15Rα(예컨대, 정제된 IL-15Rα)의 평균 질량(분자량)은 시나핀산을 매트릭스로 사용하여 CovalX HM-1 고 질량 검출기가 장착된 Voyager De-Pro에서 MALDI-TOF MS 스펙트럼을 사용하여 결정되며, IL-15Rα의 글리코실화 형태(예를 들어, IL-15Rα의 정제된 글리코실화 형태)의 질량을 IL-15Rα의 비-글리코실화 형태(예를 들어, IL-15Rα의 정제된 비-글리코실화 형태)의 질량과 비교하여, 글리코실화가 차지하는 질량의 백분율을 결정한다.

[0072] 또한 IL-15Rα의 글리코실화 형태가 본 명세서에 제공되며, 여기서 IL-15Rα는 소정의 아미노산 잔기에서 글리코실화(N-글리코실화 또는 O-글리코실화)된다. 일 실시형태에서, 인간 IL-15Rα가 본 명세서에 제공되며, 여기서 이는 하기 글리코실화 부위 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 모두에서 글리코실화되어 있다: (i) IL-15Rα에서 아미노산 서열 NWEL**T**ASASHQPPGVYPQG(표 1의 서열번호 13)의 5번 위치에서 트레오닌 상의 O-글리코실화; (ii) IL-15Rα에서 아미노산 서열 NWELTA**S**ASHQPPGVYPQG(표 1의 서열번호 13)의 7번 위치에서 세린 상의 O-글리코실화; (iii) IL-15Rα에서 아미노산 서열 ITCPPPM**S**VEHADIWVK(표 1의 서열번호 14)의 8번 위치에서 세린 또는 IL-15Rα에서 아미노산 서열 ITCPPPM**S**VEHADIWVKSYSLYSRERYICNS(표 1의 서열번호 15)의 8번 위치에서 세린 상의 N-글리코실화; (iv) IL-15Rα에서 아미노산 서열 ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS(표 1의 서열번호 15)의 Ser 18 상의 N-글리코실화; (v) IL-15Rα에서 아미노산 서열 ITCPPPMSVEHADIWVKSY**S**LYSRERYICNS(표 1의 서열번호 15)의 20번 위치에서 세린 상의 N-글리코실화; (vi) IL-15Rα에서 아미노산 서열 ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY**S**RERYICNS(표 1의 서열번호 15)의 23번 위치에서 세린 상의 N-글리코실화; 및/또는 (vii) IL-15Rα에서 아미노산 서열 ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICN**S**(표 1의 서열번호 15)의 31번 위치에서 세린 상의 N-글리코실화. 일 실시형태에서, 글리코실화된 IL-15Rα는 천연 인간 IL-15Rα이다. 일 실시형태에서, 글리코실화된 IL-15Rα는 자연 발생 또는 야생형 인간 IL-15Rα의 IL-15Rα 유도체이다. 일 실시형태에서, 글리코실화된 IL-15Rα는 천연 가용성 인간 IL-15Rα, 예컨대, 표 1의 서열번호 4 또는 5이다. 일 실시형태에서, 글리코실화된 IL-15Rα는 인간 IL-15Rα의 가용성 형태인 IL-15Rα 유도체이다. 일 실시형태에서, 글리코실화된 IL-15Rα는 정제되거나 단리된다.

[0073] ***IL-15/IL-15Rα 복합체***

[0074] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "IL-15/IL-15Rα 복합체", "IL-15/IL-15Rα 이종복합체" 또는 "hetIL-15"는 서로 공유결합 또는 비공유결합된 IL-15 및 IL-15Rα를 포함하는 복합체를 지칭한다. 바람직한 실시형태에서, IL-15Rα는 당업계에 공지된 기술, 예를 들어, KinExA 검정, 표면 플라스몬 공명(예를 들어, BIAcore™ 검정)에 의해 측정한 바와 같이, IL-15에 대해 높은 친화도, 예를 들어, 10 내지 50 pM의 KD를 갖는다. 일 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 당업계에 잘 알려진 검정, 예를 들어, 전기이동성 이동 검정, ELISA 및 다른 면역검정에 의해 측정된 바와 같이, IL-15 매개된 신호 전달을 유도한다. 일 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 βγ 사슬에 특이적으로 결합하는 능력을 보유한다. 일 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 세포로부터 단리된다.

[0075] IL-15 수용체의 βγ 소단위에 결합하고, IL-15 신호전달(예를 들어, Jak/Stat 신호전달)을 유도하고, IL-15-매개된 면역 기능을 증강시키는 복합체가 본 명세서에 제공되며, 여기서 복합체는 본 명세서에서 "IL-15/IL-15Rα 복합체" 또는 "IL-15/IL-15Rα 이종복합체"라고도 지칭되는 인터류킨-15 수용체 알파("IL-15Rα")에 공유결합 또는 비공유결합된 IL-15를 포함한다. IL-15/IL-15Rα 복합체는 βγ 수용체 복합체에 결합할 수 있다.

[0076] IL-15/IL-15Rα 복합체는 천연 IL-15 또는 IL-15 유도체 및 야생형 IL-15Rα 또는 IL-15Rα 유도체로 구성될 수 있다. 일 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 상기 기술된 천연 IL-15 또는 IL-15 유도체 및 IL-15Rα를 포함한다.

[0077] 일 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 인간 IL-15Ra의 가용성 형태와 복합체화된 인간 IL-15 Rα를 포함한다. 복합체는 IL-15 Rα의 가용성 형태에 공유 결합 또는 비공유 결합된 IL-15를 포함할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 인간 IL-15는 IL-15 Rα의 가용성 형태에 비공유 결합된다. 특히 바람직한 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 서열번호 5를 포함하는 인간 IL-15 Rα의 가용성 형태에 비-공유 결합된 서열번호 2를 포함하는 인간 IL-15를 포함한다.

[0078] 일 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 천연 IL-15 또는 IL-15Rα 유도체 및 야생형 가용성 IL-15Rα(예를 들어, 천연 가용성 인간 IL-15Rα)를 포함한다. 일 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 IL-15 유도체 및 IL-15Rα 유도체로 구성된다. 일 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 천연 IL-15 및 IL-15Rα 유도체로 구성된다. 일 실시형태에서, IL-15Rα 유도체는 IL-15Rα의 가용성 형태이다. IL-15Rα의 가용성 형태의 특정 예

가 상기 기재되어 있다. 일 실시형태에서, IL-15Rα의 가용성 형태는 천연 IL-15Rα의 막관통 도메인 및 임의로 천연 IL-15Rα의 세포내 도메인을 갖지 않는다. 일 실시형태에서, IL-15Rα 유도체는 천연 IL-15Rα의 세포외 도메인 또는 이의 단편이다. 일 실시형태에서, IL-15Rα 유도체는 천연 IL-15Rα의 스시 도메인 또는 엑손 2를 포함하는 세포외 도메인의 단편이다. 일 실시형태에서, IL-15Rα 유도체는 천연 IL-15Rα의 스시 도메인 또는 엑손 2를 포함하는 세포외 도메인의 단편 및 엑손 3에 의해 암호화되는 적어도 하나의 아미노산을 포함한다. 일 실시형태에서, IL-15Rα 유도체는 천연 IL-15Rα의 스시 도메인 또는 엑손 2 및 IL-15Rα 힌지 영역 또는 이의 단편을 포함하는 세포외 도메인의 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, IL-15Rα는 표 1의 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함한다.

[0079] 일 실시형태에서, IL-15Rα 유도체는 천연 IL-15Rα를 절단하는 내인성 프로테아제에 의한 절단을 억제하는 세포외 도메인 절단 부위에서의 돌연변이를 포함한다. 일 실시형태에서, IL-15Rα의 세포외 도메인 절단 부위는 알려진 이종성 프로테아제에 의해 인식되고 절단되는 절단 부위로 대체된다.

[0080] 일 실시형태에서, IL-15는 예를 들어, WO 2007/084342 및 WO 2010/020047; 및 미국 특허 제5,965,726호; 제6,174,666호; 제6,291,664호; 제6,414,132호; 및 제6,794,498호에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여, IL-15의 발현을 증진시키도록 최적화된 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0081] 일 실시형태에서, 표 2의 서열번호 13, 14 및 15를 참고하여, 상기 기재된 글리코실화 부위 중 1, 1, 3, 4, 5, 6, 7개 또는 전부에서 글리코실화되는 인간 IL-15Rα를 포함하는 IL-15/IL-15Rα 복합체가 본 명세서에 제공된다. 일 실시형태에서, 글리코실화된 IL-15Rα는 천연 인간 IL-15Rα이다. 일 실시형태에서, 글리코실화된 IL-15Rα는 자연 발생 또는 야생형 인간 IL-15Rα의 IL-15Rα 유도체이다. 일 실시형태에서, 글리코실화된 IL-15Rα는 천연 가용성 인간 IL-15Rα, 예컨대, 표 1의 서열번호 4 또는 5이다. 일 실시형태에서, 글리코실화된 IL-15Rα는 인간 IL-15Rα의 가용성 형태인 IL-15Rα 유도체이다. 일 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 정제되거나 단리된다.

[0082] IL-15 및 IL-15Rα 이외에, IL-15/IL-15Rα 복합체는 이종 분자를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이종성 분자는 단백질 안정성을 증가시킨다. 이러한 분자의 비제한적인 예는 생체내 IL-15 또는 IL-15Rα의 반감기를 증가시키는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), IgG 면역글로불린 또는 이의 단편의 Fc 도메인, 또는 알부민을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-15Rα는 면역글로불린(예를 들어, IgG1) 또는 이의 단편의 Fc 도메인에 접합/융합된다. 구체적인 실시형태에서, IL-15RαFc 융합 단백질은 표 1의 서열번호 16 또는 17의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, IL-15RαFc 융합 단백질은 문헌[Han et al., (2011), Cytokine 56: 804-810], 미국 특허 제8,507,222호 또는 미국 특허 제8,124,084호에 기재된 IL-15Rα/Fc 융합 단백질이다. 이종성 분자를 포함하는 IL-15/IL-15Rα 복합체에서, 이종성 분자는 IL-15 및/또는 IL-15Rα에 접합될 수 있다. 일 실시형태에서, 이종성 분자는 IL-15Rα에 접합된다. 또 다른 실시형태에서, 이종성 분자는 IL-15에 접합된다. 또 다른 실시형태에서, 이종성 분자는 IL-15Rα에 접합되고, IL-15에 접합된다.

표 1

서열 표

서열 번호	설명	서열
1	인간 IL-15 (밑줄 표시된 신호 펩타이드 포함)	MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
2	성숙한 인간 천연 IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
3	인간 IL-15Rα (밑줄 표시된 신호 펩타이드 포함)	MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLLACYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLENCSHHL
4	인간 가용성 IL-15Rα (밑줄 표시된 신호 펩타이드 포함)	MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQG
5	성숙한 인간 가용성 IL-15Rα	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQG
6	가용성 인간 IL-15Rα 의 C-말단	PQGHSDTT
7	가용성 인간 IL-15Rα 의 C-말단	PQGHSDT
8	가용성 인간 IL-15Rα 의 C-말단	PQGHSD
9	가용성 인간 IL-15Rα 의 C-말단	PQGHS
10	가용성 인간 IL-15Rα 의 C-말단	PQGH
11	가용성 인간 IL-15Rα 의 C-말단	PQG

[0083]

12	인간 가용성 IL-15Rα	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQP ESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEI SSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
13	IL-15Rα O-글리코실화	NWELTASASHQPPGVYPQG
14	IL-15Rα N-글리코실화	ITCPPPMSVEHADIWVK
15	IL-15Rα N-글리코실화	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS
16	합성 IL-15R 알파-Fc 융합 단백질 huIL15sRa205-Fc	MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADI WVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT TPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASS PSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTT AKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
17	합성 sIL-15R 알파-Fc 융합 단백질 huIL15sRa200-Fc	MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADI WVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT TPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASS PSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTT AKNWELTASASHQPPGVYPQGPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0084]

[0085] IL-15/IL-15Rα 복합체의 성분은 비공유 결합 또는 공유 결합을 사용하여 (예를 들어, 펩티드 결합을 통해 아미노산 서열을 조합함으로써) 직접 융합될 수 있고/있거나, 하나 이상의 링커를 사용하여 조합될 수 있다. IL-15/IL-15Rα 복합체를 제조하기에 적합한 링커는 펩티드, 알킬기, 화학적으로 치환된 알킬기, 중합체, 또는 둘 이상의 성분을 함께 결합할 수 있는 임의의 다른 공유 결합 또는 비공유 결합된 화학 물질을 포함한다. 중합체 링커는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함하는 당업계에 공지된 임의의 중합체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개 이상의 아미노산 길이인 펩티드이다. 일 실시형태에서, 링커는 IL-15가 IL-15Rα에 결합하는 능력을 보존하기에 충분히 길다. 다른 실시형태에서, 링커는 IL-15/IL-15Rα 복합체가 βγ 수용체 복합체에 결합하고 IL-15 신호 전달을 매개하는 작용제로서 작용하는 능력을 보존하기에 충분히 길다.

[0086] 일부 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 방법에서 사용하기 전에(예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체와 세포를 접촉시키기 전에, 또는 IL-15/IL-15Rα 복합체를 대상체에게 투여하기 전에) 예비-커플링된다. 다른 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 방법에서 사용하기 전에 예비커플링되지 않는다.

[0087] 구체적인 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 당업계에 공지된 검정, 예를 들어, ELISPOT, ELISA 및 세포 증식 검정을 사용하여 IL-15/IL-15Rα 복합체를 투여하지 않은 대상체의 면역 기능에 비해 대상체의 면역 기능을 적어도 99%, 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 70%, 적어도 60%, 적어도 50%, 적어도 45%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 35%, 적어도 30%, 적어도 25%, 적어도 20%, 또는 적어도 10%만큼 향상시키거나 유도한다. 구체적인 실시형태에서, 면역 기능은 사이토카인 방출(예를 들어, 인터페론 감마, IL-2, IL-5, IL-10, IL-12 또는 형질전환 성장 인자(TGF)-베타)이다. 일부실시형태에서, IL-15 매개된 면역 기능은 NK 세포 증식이며, 이는 NK 세포(예를 들어, CD56)의 마커를 발현하는 세포의 수를 검출하기 위해 예를 들어, 유세포 검정에 의해 분석될 수 있다. 일부 실시형태에서, IL-15 매개된 면역 기능은 항체 생산이고, 이는 예를 들어, ELISA에 의해 분석될 수 있다. 일부 실시형태에서, IL-15 매개된 면역 기능은 예를 들어, 세포

독성 검정 또는 당업계에 공지된 다른 검정에 의해 분석될 수 있는 효과기 기능이다.

[0088] 구체적인 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체에 의해 강화된 면역 기능의 예는 림프구의 증식/증대(예를 들어, 림프구의 수 증가), 림프구의 세포자멸의 억제, 수지상 세포(또는 항원 제시 세포)의 활성화 및/또는 항원 제시를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체에 의해 강화된 면역 기능은 CD4+ T 세포(예를 들어, Th1 및 Th2 헬퍼 T 세포), CD8+ T 세포(예를 들어, 세포독성 T 림프구, 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포), B 세포(예를 들어, 플라스마 세포), 기억 T 세포, 기억 B 세포, 수지상 세포(미성숙 또는 성숙), 항원 제시 세포, 대식세포, 비만 세포, 자연 살해 T 세포(NKT 세포), 종양-상주 T 세포, CD122+ T 세포 또는 자연 살해 세포(NK 세포)의 개수 또는 활성화의 증식/증대이다. 일 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 림프구 전구세포의 개수를 증식/증대시킨다. 일부 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 CD4+ T 세포(예를 들어, Th1 및 Th2 헬퍼 T 세포), CD8+ T 세포(예를 들어, 세포독성 T 림프구, 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포), B 세포(예를 들어, 플라스마 세포), 기억 T 세포, 기억 B 세포, 수지상 세포(미성숙 또는 성숙), 항원 제시 세포, 대식세포, 비만 세포, 자연 살해 T 세포(NKT 세포), 종양-상주 세포, CD122+ T 세포 또는 자연 살해 세포(NK 세포)의 수를 음성 대조군(예를 들어, 본 명세서에 기재된 IL-15/IL-15Rα 복합체와 함께 처리, 배양 또는 접촉하지 않은 각각의 세포의 수)에 비해, 대략 1배, 대략 2배, 대략 3배, 대략 4배, 대략 5배, 대략 6배, 대략 7배, 대략 8배, 대략 9배, 대략 10배, 대략 20배 또는 그 초과만큼 증가시킨다.

[0089] 구체적인 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 스타필로코커스 장독소 B(Staphylococcal enterotoxin B: SEB)에 의해 활성화된 전혈 상에서의 IL-2의 발현을 증가시킨다. 예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체는 SEB 단독으로 사용될 때 IL-2의 발현과 비교하여 IL-2의 발현을 적어도 약 2배, 약 3배, 약 4배 또는 약 5배 증가시킨다.

[0090] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. 용어 "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류, 파충류 등과 같은 포유동물 및 비포유동물을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 대상체는 인간 환자이다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.

[0091] 용어 "약제학적 제형" 또는 "약제학적 조성물"은 복합체의 생물학적 활성이 효과적인 것을 허용하도록 하는 형태로 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체를 함유하고, 제형이 투여될 대상체에게 허용 가능하지 않게 독성인 추가 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다.

[0092] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 유해/유익비에 비례하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 기타 문제 또는 합병증 없이 대상체, 예컨대, 포유류 또는 인간의 조직과 접촉하기에 적합하고, 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 효과를 방해하지 않는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0093] 화합물, 예를 들어 예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체 또는 또 다른 작용제와 관련하여 "투여하는"이라는 용어는 임의의 경로에 의해 환자에게 그 화합물을 전달하는 것을 지칭하기 위해 사용된다.

[0094] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치료 유효량"은 환자(예컨대, 인간)에게 단회 또는 다회 용량 투여 시 장애 또는 재발성 장애의 적어도 하나의 증상의 치료, 예방, 발병 예방, 치유, 지연, 중증도 경감, 완화에 효과적이거나, 이러한 치료의 부재 시 예상되는 것 이상으로 환자의 생존을 연장시키는 데 효과적인 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체의 양을 지칭한다. 이 용어는 단독으로 투여되는 개별 활성 성분(예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체)에 적용될 때 그 성분 단독을 지칭한다. 이 용어는 조합에 적용될 때, 조합으로, 연속적으로 또는 동시에 투여되는지에 관계없이, 치료 효과를 가져오는 활성 성분들의 합한 양을 나타낸다.

[0095] "조합물" 또는 "와 병용하여"는 요법 또는 치료제가 동일한 시간에 투여되고/되거나 함께 전달을 위하여 제형화되어야 함을 암시하고자 하는 것은 아니지만, 이들 전달 방법은 본 명세서에 기재된 범주 이내에 있다. 조합물 형태의 치료제는 1종 이상의 다른 추가 요법 또는 치료제와 동시에, 그 전에, 또는 그에 후속하여 투여될 수 있다. 치료제 또는 치료 프로토콜은 임의의 순서대로 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 작용제는 해당 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 것이다. 이러한 조합에 사용되는 추가 치료제는 단일 조성물로 함께 투여되거나 상이한 조성물로 별도로 투여될 수 있음이 또한 이해될 것이다. 일반적으로, 조합으로 사용되는 추가 치료제는 개별적으로 사용되는 수준을 초과하지 않는 수준으로 사용될 것으로 예상된다. 일부 실시형태에서, 병용하여 이용되는 수준은 개별적으로 이용되는 수준보다 더 낮을 것이다.

[0096] 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 장애, 예를 들어, 증식성 장애의 진행, 중증도 및/또는 지속 기간의 감소 또는 개선, 또는 하나 이상의 요법의 투여로부터 얻은, 장애의 하나 이상의 증상(바람직하게는, 하나 이상의 식별가능한 증상)의 개선을 지칭한다. 예를 들어, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 예를 들어, 환자가 반드시 식별할 수 있는 것이 아닌, 증식성 장애의 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 파라미터, 예컨대, 종양의 성장의 개선을 지칭한다. 적합하게는, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 예를 들어, 식별 가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로의, 예를 들어 물리적 파라미터의 안정화에 의해 생리학적으로의, 또는 둘 다에 의한, 증식성 장애의 진행 억제를 나타낸다. 적합하게는, 용어 "치료"는 종양 크기 또는 암성 세포 수의 감소 또는 안정화를 지칭한다.

[0097] 용어 "질환" 및 "장애"는 병태, 특히 병리학적 병태를 지칭하기 위해 상호호환적으로 사용된다. 특정 실시형태에서, 용어 "질환" 및 "장애"는 상호호환적으로 사용되어 IL-15 신호전달에 의해 영향을 받는 질환 및/또는 면역 효과기 반응의 촉진에 의해 영향을 받는 질환을 지칭한다.

[0098] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "요법들" 및 "요법"은 질환, 예를 들어, 암, 감염 질환, 림프구 감소증 및 면역결핍증 또는 이와 관련된 증상의 예방, 치료, 관리 또는 개선에 사용될 수 있는 임의의 프로토콜(들), 방법(들), 조성물, 제형 및/또는 작용제(들)를 지칭할 수 있다. 특정 실시형태에서, 용어 "요법들" 및 "요법"은 당업자에게 공지된 질환 또는 이와 관련된 증상을 치료, 관리, 예방 또는 개선하는 데 유용한 생물학적 치료법, 지지적 치료법 및/또는 다른 치료법을 지칭한다.

[0099] 용어 "항암 효과" 또는 "항종양 효과"는, 예를 들어, 종양 부피의 감소, 암 또는 종양 세포 수의 감소, 전이 수의 감소, 기대 수명의 증가, 암 또는 종양 세포 증식의 감소, 암 또는 종양 세포 생존의 감소, 또는 암성 병태와 관련된 다양한 생리학적 증상의 개선을 포함하지만 이들로 제한되지 않는, 다양한 수단에 의해 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다.

[0100] 용어 "암"은 비정상 세포의 급속하고 제어되지 않은 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국소적으로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 다양한 암의 예는 본 명세서에 기재되어 있으며, 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 결장직장암, 신장암, 간암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 폐암 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 "종양" 및 "암"은 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용되며, 예를 들어, 이들 둘 다의 용어는 고형 및 액상, 예를 들어, 미만성 또는 순환성 종양을 포괄한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "암" 또는 "종양"은 악성 암 및 종양뿐만 아니라 전암성 암 및 종양을 포함한다.

[0101] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "면역 효과기" 또는 "효과기" "기능" 또는 "반응"은, 예를 들어, 표적 세포의 면역 공격을 증진하거나 촉진하는 면역 효과기 세포의 기능 또는 반응을 지칭한다. 예를 들어, 면역 효과기 기능 또는 반응은 표적 세포의 사멸, 또는 이의 성장 또는 증식의 저해를 촉진하는 T 세포 또는 NK 세포의 특성을 지칭한다. T 세포의 경우, 일차 자극 및 공동자극은 면역 효과기 기능 또는 반응의 예이다. 예를 들어, T 세포의 다른 효과기 기능은 예를 들어 사이토카인의 분비를 포함하는 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성이다.

[0102] 어구 "투여하기 위한 수단"은 환자에게 약물을 전신 투여하기 위해 이용 가능한 임의의 도구(사전 충전된 주사기, 바이알 및 주사기, 주사 펜, 자동주사기, 정맥 내(i.v.) 드립 및 백, 펌프, 패치 펌프 등을 포함하나 이에 한정되지 않음)를 나타내기 위해 사용된다. 이러한 물품을 이용해, 환자가 약물을 자가 투여(즉, 스스로 약물을 투여)할 수 있거나, 의사가 약물을 투여할 수 있다. 개시된 방법, 키트 및 용도의 일부 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체는 i.v. 경로를 통해서 환자에게 전달된다. 개시된 방법, 키트 및 용도의 일부 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체는 피하(s.c.) 경로를 통해서 환자에게 전달된다.

[0103] IL-15/IL-15Rα 복합체의 용량이 본 명세서에서 언급되는 경우, 용량은 단일 사슬 IL-15의 질량에 따른다. 단일-사슬 IL-15 당량은 (i) 아미노산 분석에 의한 IL-15/IL-15Rα 복합체의 질량, (ii) RP-HPLC에 의해서 또는 아미노산 분석에 의해서 실험적으로 결정된 바와 같은 특정 제제에서 IL-15 대 IL-15Rα(예를 들어, 가용성 IL-15Rα)의 비로부터 계산된다.

[0104] 용어 "약제학적 제품"은 용기에 배치된 약제학적 조성물을 갖는 용기(예를 들어, 펜, 주사기, 백, 펌프 등)를 의미한다. "용기"라는 것은 개시된 조성물을 저장, 수송 및 유지하기 위해서 액체 또는 고체 약제학적 조성물을 보유하기 위한 임의의 수단, 예를 들어, 펜, 주사기, 바이알, 오토인젝터, 패치 등을 의미한다. 개시된 약제학적 제품의 부분으로서 사용하기 위한 약제학적으로 허용 가능한 용기는 주사기(예를 들어, Beckton Dickinson, Nuova Ompi 등으로부터 입수 가능함), 마개가 있는 바이알(stoppered vial), 카트리지, 오토인젝터, 패치 펌프

및 인젝터 펜을 포함한다.

[0105] "안정적인" 조성물은 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 단백질 또는 단백질 복합체가 저장 시 이의 안정성(예를 들어, 물리적 안정성 및/또는 화학적 안정성 및/또는 생물학적 활성)을 본질적으로 보유하는 것이다. 단백질 안정성을 측정하기 위한 다양한 분석 기법은 당업계에서 이용 가능하며, 예를 들어, 문헌[Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991)] 및 문헌[Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10:29-90 (1993)]에 검토되어 있다. 안정성은 선택된 시간 기간 동안에 선택된 온도에서 측정될 수 있다. "안정적인 액체 약제학적 조성물" 또는 "안정적인 고체 약제학적 조성물"은 냉장 온도(약 2℃ 내지 약 8℃)에서 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 2년 또는 적어도 약 3년; 또는 실온(약 20℃ 내지 약 25℃)에서 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월 및 적어도 약 1년 동안; 스트레스 조건(약 40℃)에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 3개월 및 적어도 약 6개월 동안 저장되는 경우 관찰된, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은, 예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체의 단백질의 유의한 물리적, 화학적 및/또는 생물학적 변화가 없는 약제학적 조성물이다. 다양한 안정성 기준이 사용될 수 있고, 예를 들어, 단백질의 10% 이하, 5% 이하가 분해된다(예를 들어, SEC 순도, RP-HPLC 순도, 전하 이질성, AEX, CE-SDS 순도(비환원) 등에 의해서 측정). 대안적으로, 안정성은 용액이 육안 분석 또는 비천법을 사용하여 투명하거나 약간 유백색인 경우 나타날 수 있다. 대안적으로, 조성물의 농도, pH 및 삼투압몰농도가 주어진 시간 기간, 예를 들어, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월 및 적어도 약 1년 동안 +/- 10% 이하의 변화를 갖는 경우 안정성이 나타날 수 있다. 대안적으로, 안정성은 본 명세서에 기재된 생물학적 검정을 사용하여 나타낼 수 있다. 대안적으로, 1% 미만, 바람직하게는 0.5% 미만의 응집체가 주어진 시간 기간, 예를 들어, 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 12개월에 걸쳐 형성되는 경우 안정성이 나타날 수 있다. 대안적으로, 2 내지 8℃에서 6개월 저장 후 분해 산물 형성(RP-HPLC(불순물의 합)에 의해서 측정)이 약 10% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만 또는 약 5% 미만인 경우 안정성이 나타날 수 있다.

[0106] 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 단백질, 예를 들어, IL-15 및/또는 IL-15Rα, 또는 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 단백질 복합체, 예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체는, 예를 들어, 색상 및/또는 투명도(탁도)의 육안 검사 시, 또는 UV 광산란, 크기 배제 크로마토그래피(SEC), SDS-PAGE, 동적 광산란(DLS) 및/또는 당업계에 공지된 기타 방법으로 측정하는 경우 그것이 예를 들어, 응집, 침전 및/또는 변성의 유의한 증가를 나타내지 않는 경우, 약제학적 조성물에서 이의 물리적 안정성을 보유한다. 또한, 예를 들어, 형광 분광학(3차 구조 결정), 원형 이색성 분광법(2차 및 3차 구조 결정) 및/또는 FTIR 분광학(2차 구조 결정)에 의해서 평가하는 경우 단백질 입체배좌는 유의하게 변경되어서는 안 된다.

[0107] 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 단백질, 예를 들어, IL-15 및/또는 IL-15Rα, 또는 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 단백질 복합체, 예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체는, 그것이 유의한 화학적 변경을 나타내지 않는 경우 약제학적 조성물에서 이의 화학적 안정성을 보유한다. 화학적 안정성은 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 단백질, 예를 들어, IL-15 및/또는 IL-15Rα 또는 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 단백질 복합체, 예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체의 화학적으로 변경된 형태를 검출하고/하거나 정량함으로써 평가될 수 있다. 단백질 화학 구조를 종종 변경시키는 분해 공정은 예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피[SEC] 및 SDS-PAGE 및/또는 MALDI/TOF/MS, 산화와 같은 방법에 의해서 평가되는, 예를 들어, 질량 분광학 또는 MALDI-TOF MS, 탈아미드화 함께 펩티드 매핑에 의한 것과 같은 방법에 의해서 평가되는, 예를 들어, 양이온-교환 크로마토그래피(CEX), 모세관 등전 포커싱, 펩티드 매핑, 이소아스파르트산 측정 및 이성질체화와 같은 방법에 의해서 평가되는, 예를 들어, 이소아스파르트산 함량 측정, 펩티드 매핑 등 또는 당업계에 공지된 다른 방법에 의해서 평가된 가수분해 또는 클리핑을 포함한다.

[0108] 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 단백질, 예를 들어, IL-15 및/또는 IL-15Rα 또는 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 단백질 복합체, 예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체는, 주어진 시점에 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 단백질, 예를 들어, IL-15 및/또는 IL-15Rα, 또는 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 단백질 복합체, 예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체의 생물학적 활성이 약제학적 조성물이 제조된 시간에 나타낸 생물학적 활성의 미리 결정된 범위 내에 존재하는 경우 약제학적 조성물에서 이의 생물학적 활성을 보유한다. 단백질, 예를 들어, IL-15 및/또는 IL-15Rα, 또는 단백질 복합체, 예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체의 생물학적 활성은 예를 들어, 사이토카인 방출 검정(예를 들어, 인터페론-감마, IL-2, IL-5, IL-10, IL-12 또는 전환 성장 인자(TGF)-베타), 예를 들어, NK 세포의 세포 발현 마커(예를 들어, CD56)의 수를 검출하기 위한 유세포 분석법에 의해서 결정된 바와 같은 NK 세포 증식 검정, 예를 들어, ELISA, 또는 효과기 기능 검정에 의해서, 예를 들어, 세포독성 검정에 의해서 결정될 수 있는 항체 생산 검정에 의해서 결정될 수 있다. 본 명세

서에 기재된 바와 같은 단백질, 예를 들어, IL-15 및/또는 IL-15Rα 또는 단백질 복합체, 예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체의 생물학적 활성은 예를 들어, U2OS IL2Rβ/IL2Rγ 세포 상에서 IL-15 수용체의 활성화를 검정함으로써 결정될 수 있다. 활성은 저장 시 본 명세서에 기재된 바와 같은 단백질, 예를 들어, IL-15 및/또는 IL-15Rα 또는 단백질 복합체, 예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하는 샘플의 활성을 비교하고, 상기 샘플을 참조 샘플과 비교함으로써 "본래 활성"에 대해서 표현될 수 있다.

[0109] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "RP-HPLC에 의한 순도"는 RP-HPLC에서 IL-15 관련 피크 및 IL-15Rα 관련 피크의 백분율을 지칭하고, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 단백질, IL-15 및 IL-15Rα의 안정성을 평가하는 데 사용될 수 있다. RP-HPLC는 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 단백질 IL-15 및 IL-15Rα 및 이의 변이체를 이들의 소수성에 따라 분리시키는 데 사용된다. RP-HPLC에 의한 다른 피크는 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15, IL-15Rα 및/또는 IL-15/IL-15Rα 복합체의 단편화된 종, 이성질체화된 종 및 산화된 종을 함유할 수 있다.

[0110] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "AEX에 의한 전하 이질성"은 AEX에서 염기성 변이체 또는 산성 변이체의 백분율을 지칭하고, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15, IL-15Rα 및/또는 IL-15/IL-15Rα 복합체의 안정성을 평가하는 데 사용될 수 있다. AEX는 산성 변이체 및 염기성 변이체의 백분율을 측정함으로써, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체의 전하 이질성을 평가하는 데 사용된다.

[0111] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "SEC에 의한 순도"는 SEC에서 단량체의 백분율을 지칭하고, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15, IL-15Rα 및/또는 IL-15/IL-15Rα 복합체의 안정성을 평가하는 데 사용될 수 있다. SEC는 본 명세서에 개시된 바와 같은 단량체를 응집체 및 단편으로부터 비-변성 조건 하에서 이의 크기에 따라 분리시키는 데 사용된다. 주요 피크 전에 용리된 피크의 합은 응집 생성물의 백분율로서 (AP-SEC), 주요 피크 후에 용리된 피크의 합은 분해 생성물의 백분율로서(DP-SEC) 보고된다.

[0112] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "CE-SDS에 의한 순도"는 CE-SDS에서의 무손상 IL-15Rα, 무손상 IL-15, IL-15 고분자량(HMW) 종 및 비글리코실화된 IL-15의 백분율을 지칭하고, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체의 안정성을 평가하는 데 사용될 수 있다. CE-SDS는 부산물 및 분해 산물을 비-환원 조건 하에서 이의 분자 크기에 따라서 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체로부터 분리시키는 데 사용된다. 상기에 기재된 식별된 IL-15Rα 및 IL-15 관련 피크로부터 분리된 피크의 합은 불순물의 백분율로서 기록된다.

[0113] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 어구 "액체 약제학적 조성물"은 동결건조물로부터 재구성된 것이 아니고 적어도 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 적어도 1종의 추가 부형제(예를 들어, 계면활성제 또는 완충액)를 함유하는 수성 조성물을 지칭한다. 액체 약제학적 조성물은 추가 부형제(예를 들어, 안정화제(들)) 및 추가 활성 성분(들)을 포함할 수 있다. 이러한 유형의 제형은 또한 "사용 준비가 된" 제형이라고 지칭된다.

[0114] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "동결건조물"은 물이 대부분 결여된 건조된(예를 들어, 동결 건조된) 약제학적 조성물을 지칭한다. 단백질의 동결건조를 위한 기술은 관련 기술분야에 제공되어 있고, 예를 들어, 문헌[Rey & May (2004) Freeze-Drying/Lyophilization of Pharmaceutical & Biological Products ISBN 0824748689]을 참고한다. 재구성된 동결건조물은 제한된 저장 수명을 갖는 경향이 있기 때문에 동결건조물은 - 통상적으로 즉시 사용(예를 들어, 1 내지 10일 이내)을 위한 - 수성 조성물을 제공하기 위해 재구성된다.

[0115] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 어구 "고체 약제학적 조성물"은 투여 전에 동결건조물로부터 재구성되고, 적어도 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체, 및 적어도 1종의 완충액, 적어도 1종의 안정화제 및 적어도 1종의 긴장성 개질제를 함유하는 약제학적 조성물을 지칭한다. 고체 약제학적 조성물은 추가 부형제(들) 및 추가 활성 성분(들)을 포함할 수 있다.

[0116] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "완충제"는 약제학적 조성물의 pH를 안정화시키는 약제학적으로 허용가능한 부형제를 지칭한다. 완충제는 본 발명의 액체 또는 고체(예를 들어, 동결건조된) 제형에 존재할 수 있다. 개시된 약제학적 조성물에서 사용하기에 적합한 완충제는 글루코네이트 완충액, 히스티딘 완충액, 시트레이트 완충액, 인산염[예를 들어, 나트륨 및/또는 칼륨] 완충액, 석신에이트[예를 들어, 나트륨] 완충액, 아세테이트 완충액[예를 들어, 나트륨 또는 칼륨], Tris 완충액, 글리신, 아르기닌 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 완충액은 일반적으로 약 1 mM 내지 약 100 mM, 약 10 mM 내지 약 50 mM, 약 15 mM 내지 약 30 mM, 약 20 mM 내지 약 30 mM의 농도로 사용된다. 사용되는 완충액과 상관없이, pH는 당업계에 공지된 산

또는 염기, 예를 들어, 염화수소산, 아세트산, 인산, 황산 및 시트르산, 수산화나트륨 및 수산화칼륨을 사용하여 필요한 값, 예를 들어, 약 4.5 내지 약 8.5 범위로 조정될 수 있다.

[0117] 안정화제는 약제학적 조성물에서 단백질의 산화 및 응집을 방지하는 것을 돕는다. 주어진 조성물의 안정성을 평가하기 위해서 다양한 분석 방법이 사용될 수 있는데, 예를 들어, RP-HPLC는 본 명세서에 개시된 액체 및/또는 고체 약제학적 조성물에서 산화 생성물(주 피크 전)의 수준을 검정하기 위해서 사용될 수 있는 반면, SEC는 본 명세서에 개시된 액체 및/또는 고체 약제학적 조성물에서 응집 수준을 검정하기 위해서 사용될 수 있다. 개시된 액체 및/또는 고체 약제학적 조성물에서 사용하기에 적합한 안정화제는 이온성 안정화제 및 비이온성 안정화제를 포함하고, 안정화제는 당류(예를 들어, 단당류, 이당류, 삼당류 및 올리고당류), 아미노산(예를 들어, 글리신, 아르기닌), 당 알코올/폴리올(예를 들어, 만니톨, 솔비톨, 자일리톨, 덱스트란, 글리세롤, 아라비톨, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 시클로덱스트린(예를 들어, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린, 설포부틸에틸-β-시클로덱스트린, β-시클로덱스트린), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000), 알부민(예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA), 소 혈청 알부민(BSA)), 염(예를 들어, 염화나트륨, 염화마그네슘, 염화칼슘), 킬레이터(예를 들어, EDTA), 항산화제(예를 들어, 아스코르브산나트륨, 시스테인, 황산수소나트륨, 시트르산나트륨, 메티오닌, 벤질 알코올)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 동일하거나 상이한 군으로부터 선택된 1종 초과의 안정화제가 액체 및/또는 고체 약제학적 조성물에 존재할 수 있다.

[0118] 용어 "증량제"는 (예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 케이크를 제공하기 위해서) 동결 건조된 생성물에 추가 구조를 제공할 수 있는 작용제를 포함한다. 일반적으로 사용되는 증량제는 만니톨, 글리신, 락토스, 수크로스 등을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 케이크를 제공하는 것 외에도, 증량제는 전형적으로 붕괴 온도를 변형시키고, 동결-해동 보호를 제공하고, 장기 저장 동안 단백질 안정성을 추가로 향상시키는 것과 같은 유용한 특성을 고체 조성물에 부여한다. 이러한 작용제는 또한 긴장성 변형제 및/또는 안정화제로 작용할 수 있다.

[0119] 용어 "동결보호제"는 일반적으로 동결-유도 스트레스에 대해 단백질 또는 단백질 유도체를 안정화시키는 작용제를 포함한다. 이것은 또한 전형적으로 1차 및 2차 건조 및 장기간 제품 저장 동안 보호 기능을 제공한다. 이러한 동결보호제의 예는 중합체, 예컨대, 덱스트란 및 폴리에틸렌 글리콜; 당, 예컨대, 수크로스, 글루코스, 트레할로스 및 락토스; 계면활성제, 예컨대, 폴리솔베이트; 및 아미노산, 예컨대, 글리신, 아르기닌, 세린 등을 포함한다.

[0120] 용어 "동결건조보호제"는 아마도 무정형 유리질 매트릭스를 제공함으로써, 수소 결합을 통해서 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 단백질 또는 단백질 복합체와 결합함으로써, 예를 들어, 건조 공정 동안 제거되는 물 분자를 대체함으로써 건조 또는 '탈수' 공정(1차 및 2차 건조 주기) 동안 단백질에 안정성을 제공하는 작용제를 포함한다. 이는 단백질 입체배좌를 유지하고, 동결건조 주기 동안 단백질 분해를 최소화하며, 단백질 또는 단백질 유도체의 장기간 안정성을 개선하는 데 도움이 된다. 예는 폴리올 또는 당, 예컨대, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다.

[0121] "재구성 시간"은 예를 들어, 입자를 함유하지 않는 정화된 용액을 제공하기 위해서 고체 제형을 액체로 재수화시키는 데 필요한 시간이다.

[0122] 용어 "등장성(isotonic)"은 관심 제형이 인간 혈액과 본질적으로 동일한 삼투압몰농도를 갖는 것을 의미한다. 등장성 제형은 일반적으로 약 270 내지 328 mOsm의 삼투압몰농도를 갖는다. 압력에서 약간 저장성(hypotonic)인 삼투압몰농도는 약 250 내지 269 mOsm이고, 약간 고장성은 약 328 내지 350 mOsm이다. 삼투압몰농도는 예를 들어, 증기압 또는 얼음-동결 유형 삼투압계를 사용하여 측정된다.

[0123] 본 발명의 제형에 유용한 긴장성 조절제는 예를 들어 염, 예를 들어, NaCl, KCl, $MgCl_2$, $CaCl_2$ 등이며 삼투압몰농도를 제어하는 데 사용된다. 또한, 동결보호제/동결건조보호제 및/또는 증량제, 예컨대, 수크로스, 만니톨, 글리신 등이 긴장성 개질제로 작용할 수 있다.

[0124] **약제학적 조성물**

[0125] 본 개시내용은 상기에 기재된 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 적어도 1종의 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 적어도 1종의 추가 부형제, 예를 들어, 완충액, 계면활성제 및 안정화제(등)를 포함하는 안정적인 액체 약제학적 조성물 및 고체 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 적어도 2종의 추가 부형제, 예를 들어, 완충액 및 안정화제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 완충액, 적어도 1종의 안정화제 및 계면활성제를 포함한다.

[0126] 본 발명의 목적은 저장 및 전달 시에 안정적인 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 적어도 1종의 IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 안정적인 조성물은, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 적어도 1종의 IL-15/IL-15Rα 복합체가 저장 시 이의 물리적 안정성 및/또는 화학적 안정성을 보유하고/하거나 생물학적 활성을 보유하는 조성물에 관한 것이다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 액체 제형의 경우 동결건조 및 저장 후에 약 6개월 초과, 약 12개월 초과, 약 18개월 초과, 약 24개월 초과, 약 36개월 초과의 저장 수명을 나타내어야 한다. 약제학적 조성물의 안정성은 생물학적 활성 검정을 이용하여 측정될 수 있다.

[0127] 일반적으로, 약제학적 조성물은 이의 의도된 투여 경로와 양립할 수 있는 부형제를 사용하여 제형화될 것이다(예를 들어, 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함함). 투여 경로의 예는 비경구(예를 들어, 정맥내), 진피내, 피하, 경구(예를 들어, 입으로 또는 흡입으로), 경피(국소), 경점막, 및 직장을 포함한다. 본 개시내용의 조성물은 비경구 투여, 예컨대, 정맥내, 근육내, 복강내 또는 피하 주사에 적합하고; 피하 주사에 특히 적합하다.

[0128] 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 적어도 1종의 IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하는 약제학적 조성물의 점도는 피하 또는 정맥내 투여를 위해서 제어될 수 있다. 점도는 단백질 농도 및 pH에 의해서 영향을 받을 수 있다. 예를 들어, 단백질 농도가 증가할 수록, 점도는 증가할 수 있다. pH의 증가는 IL-15/IL-15Rα 복합체 조성물의 점도를 감소시킬 수 있다. 일부 조성물에서, 염화나트륨을 첨가하여 제형의 점도를 감소시킨다. IL-15/IL-15Rα 복합체 조성물의 점도에 영향을 미칠 수 있는 추가 성분은 아미노산, 예컨대, 히스티딘 및 아르기닌이다.

[0129] 약제학적 조성물은 액체 또는 고체일 수 있다. 액체 제형은 적합한 수성 용매, 예컨대, 물 또는 수성/유기 혼합물, 예컨대, 물 알코올 혼합물에서 제조된 수성 용액 또는 현탁액이다. 액체 제형은 저장 동안 실온, 냉장(예를 들어, 2 내지 8℃) 또는 냉동(예를 들어, -20℃ 또는 -70℃)에서 유지될 수 있다.

[0130] 고체 제형은 임의의 적합한 방식으로 제조될 수 있고, 예를 들어, 동결건조보호제를 첨가하여 케이크 또는 분말의 형태로 존재할 수 있다. 일 양태에서, 고체 제형은 예를 들어, 동결건조 또는 분무 건조에 의해서 본 명세서에 기재된 바와 같이 액체 제형을 건조시킴으로써 제조된다. 제형이 고체 제형인 경우, 제형은 약 5% 이하, 약 4.5% 이하, 약 4% 이하, 약 3.5% 이하, 약 3% 이하, 약 2.5% 이하, 약 2% 이하, 약 1.5% 이하, 약 1% 이하의 수분 함량을 가질 수 있거나, 실질적으로 무수이다. 고체 제형은 적합한 매질 또는 용매에 용해되어, 즉 재구성되어 투여에 적합한 액체가 될 수 있다. 고체 제형을 재구성하기에 적합한 용매는 물, 등장성 식염수, 완충액, 예를 들어, 인산염-완충 식염수, 링거(락테이트화 또는 덱스트로스) 용액, 최소 필수 배지, 알코올/수성 용액, 덱스트로스 용액 등을 포함한다. 용매의 양은 건조 전 농도보다 더 높거나, 이와 동일하거나, 더 낮은 치료용 단백질 농도를 생성할 수 있다.

[0131] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 적어도 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90% 또는 약 95% 순도; 약 25℃에서 적어도 약 6개월 또는 적어도 약 12개월 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 순도; 및/또는 약 40℃에서 적어도 약 6개월 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 순도를 유지한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약 2 내지 약 8℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 적어도 약 85% 순도를 유지한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약 2 내지 약 8℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 적어도 약 90% 순도를 유지한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약 2 내지 약 8℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 약 95% 순도를 유지한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약 25℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 약 85% 순도를 유지한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약 25℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 약 90% 순도를 유지한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약 25℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 약 95% 순도를 유지한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약 40℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적

어도 약 24개월 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 약 85% 순도를 유지한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약 40℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 약 90% 순도를 유지한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약 40℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 RP-HPLC에 의해서 약 95% 순도를 유지한다.

[0132] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 AEX에 의해서 평가되는 경우 약 25%의 염기성 변이체 및 약 75%의 산성 변이체 내지 약 75%의 염기성 변이체 및 약 25%의 산성 변이체; 약 20℃ 내지 약 25℃에서 적어도 약 6개월 또는 적어도 약 12개월 동안 저장 시 AEX에 의해서 평가되는 경우 약 25%의 염기성 변이체 및 약 75%의 산성 변이체 내지 약 75%의 염기성 변이체 및 약 25%의 산성 변이체; 및/또는 약 40℃에서 적어도 약 6개월 동안 저장 시 AEX에 의해서 평가되는 경우 약 25%의 염기성 변이체 및 약 75%의 산성 변이체 내지 약 75%의 염기성 변이체 및 약 25%의 산성 변이체를 유지한다.

[0133] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 PAMAS에 의해서 2 ㎛ 초과인 약 200개 미만의 입자 및/또는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 PAMAS에 의해서 10 ㎛ 초과인 약 20개 미만의 입자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약 25℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 PAMAS에 의해서 2 ㎛ 초과인 약 200개 미만의 입자 및/또는 약 25℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 PAMAS에 의해서 10 ㎛ 초과인 약 20개 미만의 입자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약 40℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 PAMAS에 의해서 2 ㎛ 초과인 약 200개 미만의 입자 및/또는 약 40℃에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 PAMAS에 의해서 10 ㎛ 초과인 약 20개 미만의 입자를 포함한다.

[0134] 약제학적 조성물의 안정성은 생물학적 활성 검정을 이용하여 측정될 수 있다. 바람직하게는, 저장 시 생물학적 활성은 본래 활성의 약 70% 내지 약 125%이다. 생물학적 활성은 U2OS IL2Rβ/IL2Rɣ 세포 상에서 IL-15 수용체의 활성화를 검정함으로써 평가될 수 있다.

[0135] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 액체 약제학적 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 U2OS IL2Rβ/IL2Rɣ 세포 상에서 IL-15 수용체의 활성화에 의해서 평가되는 경우 생물학적 활성을 유지하며, 여기서 활성은 본래 활성의 약 70% 내지 약 125%이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 액체 약제학적 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 U2OS IL2Rβ/IL2Rɣ 세포 상에서 IL-15 수용체의 활성화에 의해서 평가되는 경우 안정성을 유지하며, 여기서 활성은 본래 활성의 약 80% 내지 약 125%이다.

[0136] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 액체 약제학적 조성물은 약 25℃에서 적어도 약 1개월 동안, 적어도 약 2개월 동안, 적어도 약 3개월 동안, 적어도 약 4개월 동안, 적어도 약 5개월 동안, 적어도 약 6개월 동안 또는 적어도 약 12개월 동안 저장 시 U2OS IL2Rβ/IL2Rɣ 세포 상에서 IL-15 수용체의 활성화에 의해서 평가되는 경우 생물학적 활성을 유지하고, 여기서 활성은 본래 활성의 약 70% 내지 약 125%이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 액체 약제학적 조성물은 약 25℃에서 적어도 약 1개월 동안, 적어도 약 2개월 동안, 적어도 약 3개월 동안, 적어도 약 4개월 동안, 적어도 약 5개월 동안, 적어도 약 6개월 동안 또는 적어도 약 12개월 동안 저장 시 U2OS IL2Rβ/IL2Rɣ 세포 상에서 IL-15 수용체의 활성화에 의해서 평가되는 경우 안정성을 유지하고, 여기서 활성은 본래 활성의 약 80% 내지 약 125%이다.

[0137] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 액체 약제학적 조성물은 약 40℃에서 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주(약 1개월) 동안, 적어도 약 2개월 또는 적어도 약 3개월 동안 저장 시U2OS IL2Rβ/IL2Rɣ 세포 상에서 IL-15 수용체의 활성화에 의해서 평가되는 경우 생물학적 활성을 유지하고, 여기서 활성은 본래 활성의 약 70% 내지 약 125%이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 액체 약제학적 조성물은 약 40℃에서 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주(약 1개월) 동안, 적어도 약 2개월 또는 적어도 약 3개월 동안 저장 시 U2OS IL2Rβ/IL2Rɣ 세포 상에서 IL-15 수용체의 활성화에 의해서 평가되는 경우 안정성을 유지하고, 여기서 활

성은 본래 활성의 약 80% 내지 약 125%이다.

[0138] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 고체 약제학적 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 U2OS IL2Rβ/IL2Rɣ 세포 상에서 IL-15 수용체의 활성화에 의해서 평가되는 경우 생물학적 활성을 유지하며, 여기서 활성은 본래 활성의 약 70% 내지 약 125%이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 고체 약제학적 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 24개월 동안 저장 시 U2OS IL2Rβ/IL2Rɣ 세포 상에서 IL-15 수용체의 활성화에 의해서 평가되는 경우 안정성을 유지하며, 여기서 활성은 본래 활성의 약 80% 내지 약 125%이다.

[0139] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 고체 약제학적 조성물은 약 25℃에서 적어도 약 1개월 동안, 적어도 약 2개월 동안, 적어도 약 3개월 동안, 적어도 약 4개월 동안, 적어도 약 5개월 동안, 적어도 약 6개월 동안 또는 적어도 약 12개월 동안 저장 시 U2OS IL2Rβ/IL2Rɣ 세포 상에서 IL-15 수용체의 활성화에 의해서 평가되는 경우 생물학적 활성을 유지하고, 여기서 활성은 본래 활성의 약 70% 내지 약 125%이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 고체 약제학적 조성물은 약 25℃에서 적어도 약 1개월 동안, 적어도 약 2개월 동안, 적어도 약 3개월 동안, 적어도 약 4개월 동안, 적어도 약 5개월 동안, 적어도 약 6개월 동안 또는 적어도 약 12개월 동안 저장 시 U2OS IL2Rβ/IL2Rɣ 세포 상에서 IL-15 수용체의 활성화에 의해서 평가되는 경우 안정성을 유지하고, 여기서 활성은 본래 활성의 약 80% 내지 약 125%이다.

[0140] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 고체 약제학적 조성물은 약 40℃에서 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주(약 1개월) 동안, 적어도 약 2개월 또는 적어도 약 3개월 동안 저장 시U2OS IL2Rβ/IL2Rɣ 세포 상에서 IL-15 수용체의 활성화에 의해서 평가되는 경우 생물학적 활성을 유지하고, 여기서 활성은 본래 활성의 약 70% 내지 약 125%이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 고체 약제학적 조성물은 약 40℃에서 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주(약 1개월) 동안, 적어도 약 2개월 또는 적어도 약 3개월 동안 저장 시 U2OS IL2Rβ/IL2Rɣ 세포 상에서 IL-15 수용체의 활성화에 의해서 평가되는 경우 안정성을 유지하고, 여기서 활성은 본래 활성의 약 80% 내지 약 125%이다.

[0141] **IL-15/IL-15Rα 농도**

[0142] 개시된 약제학적 조성물에서 사용되는 (예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은) IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재되어 있다. 일 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 서열번호 2를 포함하는 IL-15 및 서열번호 5를 포함하는 IL-15Rα를 포함한다. 일 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 복합체는 서열번호 2로 이루어진 IL-15 및 서열번호 5로 이루어진 IL-15Rα를 포함한다.

[0143] 일부 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 단백질 복합체의 농도는 약제학적 조성물에서 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 50 mg/mℓ이다. 일 실시형태에서, IL-15/IL-15Rα 단백질 복합체의 농도는 약제학적 조성물에서 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 20 mg/mℓ이다. 그것은 바람직하게는 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 20 mg/mℓ, 가장 바람직하게는 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 10 mg/mℓ이다. 비제한적인 예는 약 0.1 mg/mℓ, 약 0.2 mg/mℓ, 약 0.3 mg/mℓ, 약 0.4 mg/mℓ, 약 0.5 mg/mℓ, 약 0.6 mg/mℓ, 약 0.7 mg/mℓ, 약 0.8 mg/mℓ, 약 0.9 mg/mℓ, 약 1 mg/mℓ, 약 2 mg/mℓ, 약 3 mg/mℓ, 약 4 mg/mℓ, 약 5 mg/mℓ, 약 6 mg/mℓ, 약 7 mg/mℓ, 약 8 mg/mℓ, 약 9 mg/mℓ, 약 10 mg/mℓ를 포함한다.

[0144] 본 개시내용의 액체 및/또는 고체 약제학적 조성물은 1종 이상의 안정화제를 포함할 수 있고, 여기서 비-이온성 안정화제가 바람직하다. 적합한 비-이온성 안정화제는 폴리올 또는 당, 예컨대, 단당류, 이당류 또는 삼당류, 예를 들어, 수크로스, 트레할로스, 라피노스, 말토스, 솔비톨 또는 만니톨을 포함한다. 당은 당 알코올 또는 아미노 당일 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 비-이온성 안정화제는 폴리올 또는 당이다. 바람직한 실시형태에서, 비-이온성 안정화제는 수크로스, 트레할로스, 글리세롤, 만니톨 또는 솔비톨이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 비-이온성 안정화제는 수크로스이다. 비-이온성 안정화제의 농도는 약 50 mM 내지 약 500 mM, 예를 들어, 약 120 mM 내지 약 350 mM, 예를 들어, 약 175 mM 내지 약 350 mM, 예를 들어, 약 180 mM 내지 약 300 mM, 예를 들어, 약 200 mM 내지 약 300 mM, 예를 들어, 약 220 mM 내지 약 300 mM, 예를 들어, 약 250 mM 내지 약 270 mM, 약 175 mM, 약 180 mM, 약 185 mM, 약 190 mM, 약 195 mM, 약 200 mM, 약 205 mM, 약 210 mM, 약 215 mM, 약 220 mM, 약 225 mM, 약 230 mM, 약 235 mM, 약 240 mM, 약 245 mM, 약 250 mM, 약 255 mM, 약 260 mM, 약 265 mM, 약 270 mM, 약 275 mM, 약 280 mM, 약 285 mM, 약 290 mM, 약 295 mM, 약 300 mM, 약 310 mM, 약 320 mM, 약 330 mM, 약 340 mM, 약 350 mM, 약 360 mM, 약 370 mM, 약 380 mM, 약 390 mM, 약 400 mM, 약 410 mM, 약 420 mM, 약 430 mM, 약 440 mM, 약 450 mM, 약 460 mM, 약 470 mM, 약 480 mM, 약 490 mM, 약 500 mM일 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물에서 비-이온성 안정화제의 농도는 약 120 mM 내지 약 350 mM이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물에서 비-이

온성 안정화제의 농도는 약 180 mM 내지 약 300 mM이다. 추가의 또 다른 바람직한 실시형태에서, 비-이온성 안정화제는 수크로스, 트레할로스, 글리세롤, 만니톨 또는 솔비톨이고, 여기서 비-이온성 안정화제의 농도는 약 120 mM 내지 약 350 mM이다. 추가의 또 다른 바람직한 실시형태에서, 비-이온성 안정화제는 수크로스, 트레할로스, 글리세롤, 만니톨 또는 솔비톨이고, 여기서 비-이온성 안정화제의 농도는 약 180 mM 내지 약 300 mM이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 비-이온성 안정화제는 만니톨이고, 여기서 만니톨의 농도는 약 120 mM 내지 약 350 mM이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 비-이온성 안정화제는 만니톨이고, 여기서 만니톨의 농도는 약 180 mM 내지 약 300 mM이다. 추가의 또 다른 바람직한 실시형태에서, 비-이온성 안정화제는 만니톨이고, 여기서 만니톨의 농도는 약 260 mM이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 비-이온성 안정화제는 수크로스이고, 여기서 수크로스의 농도는 약 120 mM 내지 약 350 mM이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 비-이온성 안정화제는 수크로스이고, 여기서 수크로스의 농도는 약 180 mM 내지 약 300 mM이다. 추가의 또 다른 바람직한 실시형태에서, 비-이온성 안정화제는 수크로스이고, 여기서 수크로스의 농도는 약 260 mM이다.

[0145] **다른 부형제**

[0146] 본 명세서에 제공된 액체 및/또는 고체 약제학적 조성물은 추가 부형제, 예를 들어, 추가 완충액, 염(예를 들어, 염화나트륨, 석신산나트륨, 황산나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 황산마그네슘 및 염화칼슘), 추가 안정화제, 긴장성 개질제(예를 들어, 염 및 아미노산[예를 들어, 프롤린, 알라닌, L-아르기닌, 아스파라긴, L-아스파르트산, 글리신, 세린, 라이신 및 히스티딘]), 글리세롤, 알부민, 알코올, 보존제, 추가 계면활성제, 항산화제 등을 포함할 수 있다. 액체 및/또는 고체 약제학적 조성물은 또한 1종 이상의 긴장제(tonicity agent)를 포함할 수 있다. 용어 "긴장제"는 액체 및/또는 고체 약제학적 조성물의 긴장성을 조절하기 위해서 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 나타낸다. 액체 및/또는 고체 약제학적 조성물은 저장성, 등장성 또는 고장성일 수 있다. 일반적으로 등장성은 용액의 삼투압과 관련이 있으며, 보통 인간 혈청의 삼투압에 상대적이다(대략 250 내지 350 mOsmol/kg). 본 명세서에 기재된 액체 및/또는 고체 약제학적 조성물은 저장성, 등장성 또는 고장성일 수 있지만, 바람직하게는 등장성일 것이다. 등장성 제형은 생리 식염 용액 및 혈청과 같이 비교되는 일부 다른 용액과 동일한 긴장성을 갖는 용액을 나타낸다. 적합한 긴장제는 염화나트륨, 염화칼륨, 글리세린 및 아미노산 또는 당, 특히 글루코스 군으로부터의 임의의 성분을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 긴장제는 일반적으로 약 0.1 mM 내지 약 500 mM의 양으로 사용된다.

[0147] 안정화제 및 긴장제는 두 가지 방식으로 기능할 수 있는 화합물의 군이 존재하며, 즉, 이들은 동시에 안정화제 및 긴장제일 수 있다. 이의 예는 당, 아미노산, 폴리올, 시클로덱스트린, 폴리에틸렌글리콜 및 염의 군에서 찾을 수 있다. 동시에 안정화제 및 긴장제가 될 수 있는 당의 예는 수크로스이다. 이러한 추가 약제학적 성분의 철저한 논의는 문헌[Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20th edition, ISBN: 0683306472]에서 입수 가능하다.

[0148] **액체 약제학적 조성물**

[0149] 본 명세서에는 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 약 0.0001% 내지 약 1%(w/v)의 계면활성제를 포함하고, 선택적으로 약 4.5 내지 약 8.5 범위의 pH를 제공하는 약 1 mM 내지 약 100 mM의 완충제를 추가로 포함하고, 선택적으로 약 1 mM 내지 약 500 mM의 상기에 기재된 적어도 1종의 안정화제를 추가로 포함하는 안정적인 액체 약제학적 조성물이 제공된다. 안정적인 액체 약제학적 조성물에 포함될 수 있는 바람직한 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 상세하게 기재되어 있다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 서열번호 2를 포함하는 IL-15 및 서열번호 5를 포함하는 IL-15Rα를 포함하는 IL-15/IL-15Rα 복합체가 특히 바람직하다.

[0150] 개시된 안정적인 액체 약제학적 조성물에서 사용하기에 적합한 계면활성제는 비-이온성 계면활성제, 이온성 계면활성제, 쯔비터이온성 계면활성제 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 사용하기에 전형적인 계면활성제는 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들어, 소르비탄 모노카프릴레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트), 소르비탄 트리올리에이트, 글리세린 지방산 에스테르(예를 들어, 글리세린 모노카프릴레이트, 글리세린 모노미리스테이트, 글리세린 모노스테아레이트), 폴리글리세린 지방산 에스테르(예를 들어, 데카글리세릴 모노스테아레이트, 데카글리세릴 디스테아레이트, 데카글리세릴 모노리놀리에이트), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리스테아레이트), 폴리옥시에틸렌 솔비톨 지방산 에스테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 테트라스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 솔비톨

테트라올리에이트), 폴리옥시에틸렌 글리세린 지방산 에스테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 글리세릴 모노스테아레이트), 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 디스테아레이트), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르), 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 알킬 에테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 프로필 에테르, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 세틸 에테르), 폴리옥시에틸렌 알킬페닐 에테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 노닐페닐 에테르), 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 피마자유, 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유), 폴리옥시에틸렌 밀랍 유도체(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 밀랍), 폴리옥시에틸렌 라놀린 유도체(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라놀린) 및 폴리옥시에틸렌 지방산 아마이드(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아르산 아마이드); C10-C18 알킬 설페이트(예를 들어, 세틸황산나트륨, 라우릴황산나트륨, 올레일황산나트륨), 평균 2 내지 4 mol의 산화 에틸렌 단위가 첨가된 폴리옥시에틸렌 C10-C18 알킬 에테르 설페이트(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 황산나트륨), 및 C1-C18 알킬 설포석신산 에스테르 염(예를 들어, 라우릴 설포석신산 에스테르 나트륨); 및 천연 계면활성제, 예컨대, 레시틴, 글리세로인지질, 스핑고인지질(예를 들어, 스핑고미엘린) 및 C12-18 지방산의 수크로스 에스테르를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 조성물은 이들 계면활성제 중 한 가지 이상을 포함할 수 있다. 바람직한 계면활성제는 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 188, 폴록사머 407, 폴록사머 403, 폴록사머 402, 폴록사머 181, 폴록사머 401, 폴록사머 185 및 폴록사머 338 또는 폴리옥시에틸렌 솔비탄 지방산 에스테르, 예를 들어, 폴리솔베이트 20, 40, 60 또는 80이다. 폴리솔베이트 20(Tween 20)(예를 들어, 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v), 예를 들어, 약 0.01% 내지 약 0.04%(w/v), 예를 들어, 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.04%, 약 0.06%, 약 0.08%, 약 0.1%의 농도)이 유용하다. 폴리솔베이트 80(Tween 80)(예를 들어, 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v), 예를 들어, 약 0.01% 내지 약 0.04%(w/v), 예를 들어, 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.04%, 약 0.06%, 약 0.08%, 약 0.1%의 농도)이 유용하다. 폴록사머 188(예를 들어, 약 0.01% 내지 약 1%(w/v), 예를 들어, 약 0.1% 내지 약 0.5%(w/v), 예를 들어, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%의 농도)이 특히 유용하다. 일 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 0.2%(w/v) 폴록사머 188을 포함한다. 대안적인 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물에 포함된 계면활성제는 폴리솔베이트, 적합하게는 폴리솔베이트 20 또는 폴리솔베이트 80, 적합하게는 폴리솔베이트 20이다. 적합하게는, 폴리솔베이트는 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v), 적합하게는 약 0.02% 내지 약 0.05%(w/v), 적합하게는 약 0.04%(w/v)의 농도로 존재한다.

[0151] 일 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물에 포함된 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체의 농도는 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 50 mg/mℓ의 범위이고, 보다 바람직하게는 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 10 mg/mℓ이고, 가장 바람직하게는 약 1 mg/mℓ이다.

[0152] 특정 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물에 포함된 완충제는 아세테이트 완충액, 석신에이트 완충액, 시트레이트 완충액 또는 히스티딘 완충액이다. L-히스티딘/HCl 완충액(즉, 완충제로서의 L-히스티딘)이 특히 바람직하다. 아세테이트 완충액, 특히 아세트산나트륨 완충액은 SEC, AEX에 의해서 분해 산물과 관련하여 그리고 RP-HPLC에 의해서 응집 산물과 관련하여 액체 약제학적 조성물에서 유익한 것으로 평가되었다. 일 실시형태에서, 안정적인 액체 조성물은 약 10 mM 내지 약 50 mM, 예를 들어, 약 10 mM, 예를 들어, 약 15 mM, 예를 들어, 약 20 mM, 예를 들어, 약 25 mM, 예를 들어, 약 30 mM, 예를 들어, 약 35 mM, 예를 들어, 약 40 mM, 예를 들어, 약 45 mM, 예를 들어, 약 50 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 조성물은 약 15 mM 내지 약 30 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 조성물은 약 20 mM 내지 약 30 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 조성물은 약 10 mM 내지 약 30 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 일 실시형태에서, 안정적인 액체 조성물은 약 10 mM 내지 약 50 mM, 예를 들어, 약 10 mM, 예를 들어, 약 15 mM, 예를 들어, 약 20 mM, 예를 들어, 약 25 mM, 예를 들어, 약 30 mM, 예를 들어, 약 35 mM, 예를 들어, 약 40 mM, 예를 들어, 약 45 mM, 예를 들어, 약 50 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 조성물은 약 15 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 조성물은 약 20 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 조성물은 약 10 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다.

[0153] 일 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물의 pH는 약 4.5 내지 약 8.5, 예를 들어, 약 4.5 내지 약 7.5, 예를 들어, 약 4.5 내지 약 6.5, 예를 들어, 약 4.5 내지 약 5.5, 예를 들어, 약 4.7 내지 약 5.5, 예를 들어, 약 4.5, 약 4.6, 약 4.7, 약 4.8, 약 4.9, 약 5.0, 약 5.1, 약 5.2, 약 5.3, 약 5.4, 약 5.5, 약 5.6, 약 5.7, 약 5.8, 약 5.9, 약 6, 약 6.2, 약 6.4, 약 6.5, 약 6.6, 약 6.7, 약 6.8, 약 6.9, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5 범위이다. 바람직한 실시형태에서 안정적인 액체 조성물의 pH는 약 4.5 내지 약 5.5 범

위이다. 전체 시험은 개시된 액체 약제학적 조성물의 이상적인 조성물 pH가 약 5.0이라는 것을 나타내었다. 따라서, 일 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물의 pH는 약 5.0이다. 일 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 8.5의 pH에서 약 10 mM 내지 약 50 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 8.5의 pH에서 약 15 mM 내지 약 30 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 8.5의 pH에서 약 20 mM 내지 약 30 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 8.5의 pH에서 약 10 mM 내지 약 30 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH에서 약 10 mM 내지 약 50 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH에서 약 15 mM 내지 약 30 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH에서 약 20 mM 내지 약 30 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH에서 약 10 mM 내지 약 30 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 5.0의 pH에서 약 10 mM 내지 약 50 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 5.0의 pH에서 약 15 mM 내지 약 30 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 5.0의 pH에서 약 20 mM 내지 약 30 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 5.0의 pH에서 약 10 mM 내지 약 30 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 5.0의 pH에서 약 20 mM의 Na-아세테이트 완충액을 포함한다. 일 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 8.5의 pH에서 약 10 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 8.5의 pH에서 약 15 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 8.5의 pH에서 약 20 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 8.5의 pH에서 약 10 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH에서 약 10 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH에서 약 15 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH에서 약 20 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH에서 약 10 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 5.0의 pH에서 약 10 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 5.0의 pH에서 약 15 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 5.0의 pH에서 약 20 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 5.0의 pH에서 약 10 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 약 5.0의 pH에서 약 20 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다.

[0154] 특별한 실시형태에서, 안정적인 액체 약제학적 조성물은 다음을 포함한다:

[0155] a. 약 1 mg/mℓ의 본 명세서에 기재된 바와 같은 IL-15/IL-15 Ra 복합체, 약 20 mM의 아세트산나트륨, 약 260 mM의 수크로스, 약 0.2%의 폴록사머 188(여기서 조성물의 pH는 약 4.7임).

[0156] b. 약 1 mg/mℓ의 본 명세서에 기재된 바와 같은 IL-15/IL-15 Ra 복합체, 약 20 mM의 아세트산나트륨, 약 260 mM의 수크로스, 약 0.04%의 폴리솔베이트 20(여기서 조성물의 pH는 약 4.7임).

[0157] c. 약 1 mg/mℓ의 본 명세서에 기재된 바와 같은 IL-15/IL-15 Ra 복합체, 약 20 mM의 아세트산나트륨, 약 260 mM의 수크로스, 약 0.2%의 폴록사머 188(여기서 조성물의 pH는 약 5임).

[0158] d. 약 1 mg/mℓ의 본 명세서에 기재된 바와 같은 IL-15/IL-15 Ra 복합체, 약 20 mM의 아세트산나트륨, 약 260 mM의 수크로스, 약 0.04%의 폴리솔베이트 20(여기서 조성물의 pH는 약 5임).

[0159] e. 약 1 mg/mℓ의 본 명세서에 기재된 바와 같은 IL-15/IL-15 Ra 복합체, 약 20 mM의 아세트산나트륨, 약 260 mM의 수크로스, 약 0.2%의 폴록사머 188(여기서 조성물의 pH는 약 5.5임).

[0160] f. 약 1 mg/mℓ의 본 명세서에 기재된 바와 같은 IL-15/IL-15 Ra 복합체, 약 20 mM의 아세트산나트륨, 약 260 mM의 수크로스, 약 0.04%의 폴리솔베이트 20(여기서 조성물의 pH는 약 5.5임).

[0161] g. 약 1 ㎎/㎖의 본 명세서에 기재된 바와 같은 IL-15/IL-15 Ra 복합체, 약 20 mM의 아세트산나트륨, 약 260 mM의 수크로스, 약 0.2%의 폴록사머 188(여기서 조성물의 pH는 약 4.7임).

[0162] h. 약 1 ㎎/㎖의 본 명세서에 기재된 바와 같은 IL-15/IL-15 Ra 복합체, 약 20 mM의 히스티딘, 약 260 mM의 수크로스, 약 0.04%의 폴리솔베이트 20(여기서 조성물의 pH는 약 4.7임).

[0163] i. 약 1 ㎎/㎖의 본 명세서에 기재된 바와 같은 IL-15/IL-15 Ra 복합체, 약 20 mM의 히스티딘, 약 260 mM의 수크로스, 약 0.2%의 폴록사머 188(여기서 조성물의 pH는 약 5임).

[0164] j. 약 1 ㎎/㎖의 본 명세서에 기재된 바와 같은 IL-15/IL-15 Ra 복합체, 약 20 mM의 히스티딘, 약 260 mM의 수크로스, 약 0.04%의 폴리솔베이트 20(여기서 조성물의 pH는 약 5임).

[0165] k. 약 1 ㎎/㎖의 본 명세서에 기재된 바와 같은 IL-15/IL-15 Ra 복합체, 약 20 mM의 히스티딘, 약 260 mM의 수크로스, 약 0.2%의 폴록사머 188(여기서 조성물의 pH는 약 5.5임) 또는

[0166] l. 약 1 ㎎/㎖의 본 명세서에 기재된 바와 같은 IL-15/IL-15 Ra 복합체, 약 20 mM의 히스티딘, 약 260 mM의 수크로스, 약 0.04%의 폴리솔베이트 20(여기서 조성물의 pH는 약 5.5임).

[0167] **고체 약제학적 조성물**

[0168] 또한 본 명세서에는 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하고; 약 6.5 내지 약 8.5 범위의 pH를 제공하는 약 10 mM 내지 약 50 mM의 완충제, 약 1 mM 내지 약 500 mM의 상기에 기재된 적어도 1종의 안정화제 및 약 0.1 mM 내지 약 50 mM의 상기에 기재된 적어도 1종의 긴장제를 포함하는 고체 약제학적 조성물이 개시된다.

[0169] 본 발명의 고체 제형은 일반적으로 액체 제형을 건조시킴으로써 제조된다. 임의의 적합한 건조 방법, 예컨대, 동결건조 또는 분무 건조가 사용될 수 있다. 일 양태에서, 동결건조보호제가 동결건조 이전에 제형에 첨가된다. 동결건조는 대개 제형을 저장, 운송 및 유통시키는 데 사용될 용기(예를 들어, 바이알, 주사기(예를 들어, 단일- 또는 이중-챔버 주사기) 또는 카트리지(예를 들어, 단일- 또는 이중-챔버 카트리지))에서 액체 제형을 동결시키는 것을 포함한다(예를 들어, 문헌[Gatlin and Nail in Protein Purification Process Engineering, ed. Roger G. Harrison, Marcel Dekker Inc., 317-367 (1994)] 참조). 제형이 동결되면, 대기압이 감소하고 온도가 조정되어 예를 들어, 승화를 통해서 동결된 용매를 제거할 수 있다. 동결건조 공정의 이 단계를 때때로 1차 건조라고 지칭한다. 원하는 경우, 그 다음 온도를 상승시켜 증발에 의해 건조 제형에 여전히 결합된 용매를 제거할 수 있다. 동결건조 공정의 이 단계를 때때로 2차 건조라고 지칭한다. 제형이 원하는 건조도에 도달하면 건조 공정을 종료하고 용기를 밀봉한다. 최종 고체 제형은 때때로 "동결건조 제형" 또는 "케이크"라고 지칭된다. 동결건조 공정은 임의의 적합한 장비를 사용하여 수행될 수 있다. 적합한 동결건조 장비는 다수의 상업적 공급원(예를 들어, SP Scientific, 미국 뉴욕주 스톤 리지 소재)으로부터 입수 가능하다.

[0170] 다양한 적합한 장치를 사용하여 액체 제형을 건조시켜 고체(예를 들어, 동결건조된) 제형을 생성시키 수 있다. 일반적으로, 동결건조된 제형은 건조될 액체 제형의 바이알이 놓이는 선반을 포함하는 밀봉된 챔버를 사용하여 당업자에 의해 제조된다. 챔버 내부의 압력과 마찬가지로 선반의 온도뿐만 아니라 냉각 및 가열 속도를 제어할 수 있다. 본 명세서에서 논의된 다양한 공정 파라미터는 이러한 유형의 장치를 사용하여 수행되는 공정을 지칭하는 것으로 이해될 것이다. 당업자는 원하는 경우 다른 유형의 건조 장치에 본 명세서에 기재된 매개변수를 쉽게 적용할 수 있다.

[0171] 1차 및 2차 건조에 적합한 온도 및 진공량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 제형은 약 -30℃ 이하, 예컨대, -40℃ 또는 -50℃의 온도에서 동결된다. 냉각 속도는 매트릭스 내의 얼음 결정의 양 및 크기에 영향을 받을 수 있다. 1차 건조는 일반적으로 동결 온도보다 약 10℃, 약 20℃, 약 30℃, 약 40℃ 또는 약 50℃ 더 높은 온도에서 수행된다.

[0172] 동결건조 후, 바이알, 주사기 또는 카트리지는 진공 하에서 밀봉될 수 있고, 예를 들어, 마개가 닫힐 수 있다. 대안적으로, 기체, 예를 들어, 무수 기체 또는 질소를 밀봉 전에 용기에 넣을 수 있다. 산화가 우려되는 경우, 동결건조 챔버 내로 유입되는 기체는 동결건조된 생성물의 산화를 지연시키거나 방지하는 기체를 포함할 수 있다. 기체는 비-산화 기체, 예를 들어, 질소일 수 있거나, 불활성 기체, 예를 들어, 헬륨, 네온, 아르곤, 크립톤 또는 제논일 수 있다.

[0173] 고체 약제학적 조성물에 포함될 수 있는 바람직한 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 상세하게 기재되어 있다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 서열번호 2를 포함하는 IL-15 및 서열번호 5를 포함하는 IL-

15Rα를 포함하는 IL-15/IL-15Rα 복합체가 특히 바람직하다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 서열번호 2로 이루어진 IL-15 및 서열번호 5로 이루어진 IL-15Rα를 포함하는 IL-15/IL-15Rα 복합체가 특히 바람직하다.

[0174] 일 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물에 포함된 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체의 농도는 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 50 mg/mℓ의 범위이고, 보다 바람직하게는 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 10 mg/mℓ이고, 가장 바람직하게는 약 0.1 mg/mℓ 내지 약 0.5 mg/mℓ이다.

[0175] 특정 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물에 포함된 완충제는 인산염 완충액, 아세테이트 완충액, 석신에이트 완충액, 시트레이트 완충액 또는 히스티딘 완충액이다. Na/K 인산염 완충액이 특히 바람직하다. 일 실시형태에서, 고체 조성물은 약 10 mM 내지 약 50 mM, 예를 들어, 약 10 mM, 예를 들어, 약 15 mM, 예를 들어, 약 20 mM, 예를 들어, 약 25 mM, 예를 들어, 약 30 mM, 예를 들어, 약 35 mM, 예를 들어, 약 40 mM, 예를 들어, 약 45 mM, 예를 들어, 약 50 mM의 Na/K 인산염 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 조성물은 약 15 mM 내지 약 30 mM의 Na/K의 인산염 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 조성물은 약 20 mM 내지 약 30 mM의 Na/K의 인산염 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 조성물은 약 10 mM 내지 약 30 mM의 Na/K의 인산염 완충액을 포함한다.

[0176] 일 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물의 pH는 약 6.5 내지 약 8.5, 예를 들어, 약 6.5 내지 약 8, 예를 들어, 약 6.5 내지 약 7.5, 예를 들어, 약 6.8 내지 약 7.5, 약 6.5, 약 6.6, 약 6.7, 약 6.8, 약 6.9, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5, 약 7.6, 약 7.7, 약 7.8, 약 7.9, 약 8.0, 약 8.1, 약 8.2, 약 8.3, 약 8.4, 약 8.5 범위이다. 바람직한 실시형태에서 고체 조성물의 pH는 약 6.5 내지 약 7.5 범위이다. 전체 시험은 개시된 고체 약제학적 조성물의 이상적인 조성물 pH가 약 7.3이라는 것을 나타내었다. 따라서, 일 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물의 pH는 약 7.3이다. 일 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 6.5 내지 약 8.5의 pH의 약 1 mM 내지 약 50 mM의 Na/K 인산염 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 6.5 내지 약 8.5의 pH의 약 1 mM 내지 약 30 mM의 Na/K 인산염 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 6.5 내지 약 8.5의 pH의 약 1 mM 내지 약 10 mM의 Na/K 인산염 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 6.5 내지 약 7.5의 pH의 약 1 mM 내지 약 50 mM의 Na/K 인산염 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 6.5 내지 약 7.5의 pH의 약 1 mM 내지 약 30 mM의 Na/K 인산염 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 6.5 내지 약 7.5의 pH의 약 1 mM 내지 약 10 mM의 Na/K 인산염 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 7.3의 pH의 약 1 mM 내지 약 50 mM의 Na/K의 인산염 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 7.3의 pH의 약 1 mM 내지 약 30 mM의 Na/K의 인산염 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 7.3의 pH의 약 1 mM 내지 약 10 mM의 Na/K의 인산염 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 7.3의 pH의 약 1 mM 내지 약 5 mM의 Na/K의 인산염 완충액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 7.3의 pH의 약 1.35 mM의 Na/K의 인산염 완충액을 포함한다.

[0177] 고체 약제학적 조성물은 또한 약 1 mM 내지 약 500 mM의 적어도 1종의 안정화제를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 1 mM 내지 약 500 mM의 적어도 2종의 안정화제를 포함한다. 적합한 안정화제는 예를 들어, 상기에 기재되어 있다. 일 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 1 mM 내지 약 500 mM 수크로스 및 약 1 mM 내지 약 500 mM의 만니톨을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 5 mM 내지 약 50 mM의 수크로스 및 약 100 mM 내지 약 300 mM의 만니톨을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 30 mM의 수크로스 및 약 220 mM의 만니톨을 포함한다.

[0178] 고체 약제학적 조성물은 또한 약 0.1 mM 내지 약 50 mM의 적어도 1종의 긴장제를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 0.1 mM 내지 약 50 mM의 적어도 2종의 긴장제를 포함한다. 적합한 긴장제는 예를 들어, 상기에 기재되어 있다. 일 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 0.1 mM 내지 약 50 mM의 KCl 및 약 0.1 mM 내지 약 50 mM의 NaCl을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 0.1 mM 내지 약 1 mM의 KCl 및 약 10 mM 내지 약 50 mM의 NaCl을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 0.375 mM의 KCl 및 약 20 mM의 NaCl을 포함한다.

[0179] 일 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 약 0.24 mg/mℓ의 IL-15/IL-15Rα 복합체, 약 30 mM의 수크로스, 약 220 mM의 만니톨, 약 0.375의 mM KCl, 약 20 mM의 NaCl 및 약 pH7.3의 약 1.35 mM의 Na/K 인산염 완충액을 포함한다.

[0180] **제조품**

[0181] 또 다른 양태에서, 본 명세서에는 본 명세서에 개시된 약제학적 제형을 함유하고, 사용 설명서를 제공하는 제조품이 제공된다. 제조품은 용기를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어, 병, 바이알(예를 들어, 이중 챔버 바이알, 바늘이 있거나 없는 액체 제형의 바이알, 바늘이 있거나 없는 재구성 액체 바이알이 있거나 없는 고체 제형의 바이알), 주사기(예컨대, 이중 챔버 주사기, 사전로딩/사전충전 주사기(예를 들어, 오토-인젝터 디바이스에서 사용하기 위함), 오토-인젝터), 카트리지, 펜 및 시험 튜브를 포함한다. 용기는 다양한 재료, 예컨대, 유리, 금속 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 제형을 보유하고, 용기 상에 또는 용기와 연결된 라벨은 사용 지침을 나타낼 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 제형은 자가 투여용으로 제조될 수 있고/있거나 자가 투여용 설명서를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 제형을 보유하는 용기는 일회용 바이알일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 제형을 보유하는 용기는 예를 들어, 재구성된 제형의 1개 초과의 부분을 사용하는, 제형의 반복 투여를 허용하는 다회용 바이알일 수 있다. 제조품은 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘, 주사기 및 이전 섹션에서 언급한 바와 같은 사용 설명서가 있는 패키지 삽입물을 포함하여 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 재료를 추가로 포함할 수 있다.

[0182] 일 양태에서, 용기 및 상기 용기 내에 배치된 액체 약제학적 조성물을 포함하는 제조품이 제공되며, 상기 조성물은 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체(예를 들어, 약 0.1 ㎎/㎖ 내지 약 50 ㎎/㎖ 또는 약 0.1 내지 약 10 ㎎/㎖); 및 약 0.0001% 내지 약 1%(w/v)의 계면활성제를 포함하고, 선택적으로 약 4.5 내지 약 8.5 범위의 pH를 제공하는 약 1 ㎜ 내지 약 100 ㎜의 완충제를 추가로 포함하고, 선택적으로 약 1 ㎜ 내지 약 500 ㎜의 적어도 1종의 안정화제를 추가로 포함하며, 여기서 액체 약제학적 조성물은 동결건조물로부터 재구성되지 않는다.

[0183] 또 다른 양태에서, 용기 및 상기 용기 내에 배치된 고체 약제학적 조성물을 포함하는 제조품이 제공되며, 상기 조성물은 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체(예를 들어, 약 0.1 ㎎/㎖ 내지 약 50 ㎎/㎖ 또는 약 0.1㎎/㎖ 내지 약 10 ㎎/㎖); 및 약 6.5 내지 약 8.5 범위의 pH를 제공하는 약 10 ㎜ 내지 약 50 ㎜의 완충제, 약 1 ㎜ 내지 약 500 ㎜의 적어도 1종의 안정화제 및 약 0.1 ㎜ 내지 약 50 ㎜의 적어도 1종의 긴장제를 포함한다. 일 실시형태에서, 조성물은 동결건조되고, 하나의 용기에 단일 용량으로서 저장된다. 용기는 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여될 때까지 약 2 내지 8℃ 또는 25℃에서 저장될 수 있다.

[0184] 일부 실시형태에서, 액체 또는 고체 약제학적 조성물은 단위 용량당 적어도 약 0.1 내지 약 10 ㎍/㎏의 (예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은) 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체의 전달을 허용하기에 충분한 양의 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체를 갖는다. 일부 실시형태에서, 액체 또는 고체 약제학적 제품은 단위 용량당 적어도 약 0.1 ㎍/㎏, 약 0.25 ㎍/㎏, 약 0.5 ㎍/㎏, 약 1 ㎍/㎏, 약 2 ㎍/㎏ or 약 5 ㎍/㎏의 전달을 허용하기에 충분한 양의 (예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은) 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체를 갖는다. 일부 실시형태에서, 액체 또는 고체 약제학적 제품은 단위 용량당 약 0.1 ㎍/㎏ 내지 약 10 ㎍/㎏의 (예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은) 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체의 피하 전달을 허용하기 위한 투여량으로 제형화된다. 일부 실시형태에서, 액체 또는 고체 약제학적 조성물은 단위 용량당 약 0.1 ㎍/㎏ 내지 약 10 ㎍/㎏의 (예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은) 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체의 정맥내 전달을 허용하기 위한 투여량으로 제형화된다.

[0185] **약제학적 제품 및 조성물을 포함하는 키트**

[0186] 본 발명은 또한 환자를 치료하기 위한 키트를 포괄한다. 이러한 키트는 개시된 약제학적 제품 또는 액체 또는 고체 조성물 및 사용 설명서 중 적어도 하나를 포함한다. 설명서는 투여 요법의 일부로서 환자에게 약제학적 조성물을 제공하기 위한 적절한 기술을 개시할 것이다. 이러한 키트는 동봉된 약제학적 조성물과 조합하여(즉, 동시에 또는 순차적으로[전 또는 후에]) 전달하기 위한 추가적인 치료용 작용제를 또한 함유할 수 있다.

[0187] 본 명세서에는 a) 용기, b) 상기 용기 내에 배치된 액체 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 i) 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체(예를 들어, 약 0.1 ㎎/㎖ 내지 약 50 ㎎/㎖ 또는 약 0.1 ㎎/㎖ 내지 약 10 ㎎/㎖); 및 약 0.0001% 내지 약 1%(w/v)의 계면활성제를 포함하고, 선택적으로 약 4.5 내지 약 8.5 범위의 pH를 제공하는 약 1 ㎜ 내지 약 100 ㎜의 완충제를 추가로 포함하고, 선택적으로 약 1 ㎜ 내지 약 500 ㎜의 적어도 1종의 안정화제를 추가로 포함하며, 여기서 액체 약제학적 조성물은 동결건조물로부터 재구성되지 않은, 조성물; 및 c) 액체 약제학적 조성물을 환자에게 투여하기 위한 설명서를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자의 치료용 키트가 개시된다. 일부 실시형태에서, 용기는 펜, 사전 충전 주사기, 오토인젝터 또는 바이알이다. 일 실시형태에서, 용기는 주사기이다. 주사기는 오토인젝터에 포함될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 용기는 본 명세서에 기재된 액체 제형을 포함하는 오토인젝터이다.

[0188] 본 명세서에는 a) 용기, b) 상기 용기 내에 배치된 고체 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 i) 이종이량체

IL-15/IL-15Rα 복합체(예를 들어, 약 0.1 ㎎/㎖ 내지 약 0.5 ㎎/㎖), 약 6.5 내지 약 8.5 범위의 pH를 제공하는 약 10 mM 내지 약 50 mM의 완충제, 약 1 mM 내지 약 500 mM의 적어도 1종의 안정화제 및 약 0.1 mM 내지 약 50 mM의 적어도 1종의 긴장제를 포함하는, 조성물; 및 c) 액체 약제학적 조성물을 환자에게 투여하기 위한 설명서를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자의 치료용 키트가 개시된다. 일부 실시형태에서, 용기는 펜, 사전 충전 주사기, 오토인젝터 또는 바이알이다. 일 실시형태에서, 용기는 주사기이다. 주사기는 오토인젝터에 포함될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 용기는 본 명세서에 기재된 고체 제형을 포함하는 오토인젝터이다.

[0189] **약제학적 제품 및 조성물을 사용하는 방법**

[0190] 개시된 약제학적 조성물은 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체를 사용하는 치료로부터 이익을 얻는 환자의 치료를 위해서 사용된다. 예를 들어, 적절한 투여량은 물론 예를 들어, 사용될 본 명세서에 개시된 바와 같은 특정 IL-15/IL-15Rα 복합체, 숙주, 투여 모드, 치료될 병태의 특성 및 중증도 및 환자가 받은 이전 치료의 특성에 따라 달라질 것이다. 궁극적으로, 주치의인 건강 관리 제공자는 각각의 개별 환자를 치료하기 위한 IL-15/IL-15Rα 복합체의 양을 결정할 것이다.

[0191] 본 명세서는 치료 방법이 제공되며, 이 방법은 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효 용량의 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체를, 예를 들어, 피하 주사에 의해서 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다.

[0192] 또한 본 명세서는 환자에게 치료적 유효 용량의 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체를, 예를 들어, 피하 주사에 의해서 투여하는 단계를 포함하는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료를 필요로 하는 환자의 치료에 사용하기 위한, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다.

[0193] 또한 본 명세서는 환자에게 치료적 유효 용량의 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체를, 예를 들어, 피하 주사에 의해서 투여하는 단계를 포함하는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료를 필요로 하는 환자의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체의 용도가 제공되며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다.

[0194] 일 양태에서, 본 명세서에는 대상체에게, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체를 특정 투여 요법으로 투여하는 단계를 포함하는, IL-15-매개 면역 기능을 향상시키는 방법이 제공되며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. IL-15-매개 면역 기능을 향상시키는 것은 특정 장애의 예방, 치료 및/또는 관리에 이롭기 때문에, 본 명세서에는 상기 장애의 예방, 치료 및/또는 관리를 필요로 하는 대상체에게, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체를 투여하는 단계를 포함하는 상기 장애의 예방, 치료 및/또는 관리를 위한 방법이 제공되며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. IL-15-매개된 면역 기능을 증진시키는 것이 유익한 질환의 비-제한적인 예는 암, 림프구감소증, 면역결핍증, 감염성 질환 및 상처를 포함한다.

[0195] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 대상체에서 장애를 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법이 제공되며, 여기서 IL-15-매개 면역 기능의 증진은 이러한 장애의 예방, 치료 및/또는 관리에 유익하고, 이 방법은 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체의 동일한 용량을 치료 주기의 지속 기간 동안 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 일 실시형태에서, 용량은 0.1 ㎍/kg 및 0.5 ㎍/kg의 범위이다. 일 실시형태에서, 용량은 0.25 ㎍/kg 및 1 ㎍/kg의 범위이다. 구체적인 실시형태에서, 용량은 0.5 ㎍/kg 및 2 ㎍/kg의 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 투여용량은 1 ㎍/kg 내지 4 ㎍/kg이다. 또 다른 실시형태에서, 용량은 2 ㎍/kg 내지 8 ㎍/kg이다. 또 다른 실시형태에서, 용량은 0.1 ㎍/kg, 0.25 ㎍/kg, 0.5 ㎍/kg, 1 ㎍/kg, 2 ㎍/kg, 4 ㎍/kg, 5 ㎍/kg, 6 ㎍/kg, 8 ㎍/kg이다. 구체적인 실시형태에서, 용량은 1 ㎍/kg이다. 특정 실시형태에서, 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

회 또는 그 초과, 또는 1 내지 3, 1 내지 4, 2 내지 4, 2 내지 5, 2 내지 6, 3 내지 6, 4 내지 6, 6 내지 8, 5 내지 8, 또는 5 내지 10회 투여된다. 특정 실시형태에서, 용량은 5 내지 7일, 5 내지 10일, 7 내지 12일, 7 내지 14일, 7 내지 21일 또는 14 내지 21일 기간에 걸쳐, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 또는 그 초과, 또는 1 내지 3, 1 내지 4, 2 내지 4, 2 내지 5, 1 내지 5, 2 내지 6, 3 내지 6, 4 내지 6, 또는 6 내지 8회 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 각각의 용량은 5 내지 7일, 5 내지 10일, 7 내지 12일, 7 내지 14일, 7 내지 21일 또는 14 내지 21일 기간에 걸쳐, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 초과 횟수로 투여된다. 또 다른 특정 실시형태에서, 각각의 용량은 적어도 1회 투여되고, 대상체는 3주 동안 1주일에 1회 용량으로 투여받는다.

[0196] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 대상체에서 장애를 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법이 제공되며, 여기서 IL-15-매개 면역 기능의 증진은 이러한 장애의 예방, 치료 및/또는 관리에 유익하고, 이 방법은 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체를 비-투여 기간 전에 투여 주기에서 적어도 1회, 2회, 4회 또는 6회 용량 요법으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 구체적인 실시형태에서 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체는 3주 동안 주 1회 투여되고, 4주차에는 투여되지 않으며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 그 다음, 투여 주기가 반복된다.

[0197] 대안적인 실시형태에서, 본 명세서에는 대상체에서 장애를 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법이 제공되며, 여기서 IL-15-매개된 면역 기능의 증진은 이러한 장애의 예방, 치료 및/또는 관리에 유익하고, 이 방법은 (a) 적어도 하나의 초기 저용량의 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체를 대상체에게 투여하는 단계; 및 (b) 높은 용량의 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체를 치료 주기의 지속 기간 동안 대상체에게 연속적으로 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에는 대상체에서 암을 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) 초기 용량의 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체를 치료 주기의 지속 기간 동안 대상체에게 투여하는 단계; 및 (b) 높은 용량의 IL-15/IL-15Rα 복합체를 치료 주기의 지속 기간 동안 대상체에게 연속적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공되며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 구체적인 실시형태에서, 초기 용량은 0.1 ㎍/kg 및 0.5 ㎍/kg의 범위이다. 구체적인 실시형태에서, 초기 용량은 0.25 ㎍/kg 및 1 ㎍/kg의 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 초기 용량은 0.5 ㎍/kg 및 2 ㎍/kg의 범위이다. 구체적인 실시형태에서, 초기 용량은 1 ㎍/kg 내지 4 ㎍/kg이다. 또 다른 실시형태에서, 초기 용량은 2 ㎍/kg 내지 8 ㎍/kg이다. 또 다른 실시형태에서, 초기 용량은 약 0.25 ㎍/kg이다. 또 다른 실시형태에서, 초기 용량은 약 0.5 ㎍/kg이다. 또 다른 실시형태에서, 초기 용량은 약 1 ㎍/kg이다. 또 다른 실시형태에서, 초기 용량은 0.1 ㎍/kg, 0.25 ㎍/kg, 0.5 ㎍/kg, 1 ㎍/kg, 2 ㎍/kg, 4 ㎍/kg, 5 ㎍/kg, 6 ㎍/kg, 8 ㎍/kg이다. 특정 실시형태에서, 초기 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 또는 그 초과, 또는 1 내지 3, 1 내지 4, 2 내지 4, 2 내지 5, 2 내지 6, 3 내지 6, 4 내지 6, 6 내지 8, 5 내지 8, 또는 5 내지 10회 투여된다. 특정 실시형태에서, 초기 용량은 5 내지 7일, 5 내지 10일, 7 내지 12일, 7 내지 14일, 7 내지 21일 또는 14 내지 21일 기간에 걸쳐, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 또는 그 초과, 또는 1 내지 3, 1 내지 4, 2 내지 4, 2 내지 5, 1 내지 5, 2 내지 6, 3 내지 6, 4 내지 6, 또는 6 내지 8회 투여된다. 특정 실시형태에서, 각각의 연속적으로 더 높은 용량은 이전 용량보다 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 또는 6배 높거나, 이전 용량보다 1.2 내지 2, 2 내지 3, 2 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 6, 3 내지 4, 3 내지 6, 또는 4 내지 6배 높거나, 또는 이전 용량보다 2배 더 높다. 일부 실시형태에서, 각각 연속적으로 더 높은 용량은 이전 용량보다 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120%, 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 190%, 195%, 또는 200% 더 높다. 구체적인 실시형태에서, 각각의 용량은 5 내지 7일, 5 내지 10일, 7 내지 12일, 7 내지 14일, 7 내지 21일 또는 14 내지 21일 기간에 걸쳐, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 초과 횟수로 투여된다. 또 다른 특정 실시형태에서, 각각의 용량은 적어도 1회 투여되고, 대상체는 2주간 주당 7일에 3회(예를 들어, 월요일, 수요일 및 금요일) 투여받는다.

[0198] 특정 실시형태에서, 대상체는 하기 유해 사례, 예컨대, 3 또는 4등급 혈소판감소증, 3 또는 4등급 과립구감소증, 3 또는 4등급 백혈구증가증(백혈구(WBC)>100,000㎣), 3 또는 4등급 WBC, 절대 림프구 수(ALC) 및

/또는 절대 호중구 수치(ANC) 감소, 림프구증가증 및 기관 기능장애(예를 들어, 간 또는 신장 기능장애)와 같은 부작용에 대해서 모니터링된다 특정 실시형태에서, 용량이 증가하지 않으며, 용량이 동일하게 유지되거나, 대상체가 유해 사례, 예컨대, 3 또는 4등급 혈소판감소증, 3 또는 4등급 과립구감소증, 3 또는 등급 백혈구증가증(백혈구>100,000㎣), 3 또는 4등급 WBC, 절대 림프구 수치(ALC) 및/또는 절대 호중구 수(ANC) 감소, 림프구증가증 및 기관 기능장애(예를 들어, 간 또는 신장 기능장애)와 같은 부작용을 경험하는 경우, 중지되거나 감소될 수 있다. 이들 실시형태에 따라, 대상체에게 투여된 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체의 용량은 유해 사례가 감소하거나 사라질 때까지 감소되거나 동일하게 유지될 수 있고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다.

[0199] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 대상체에서 장애를 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법이 제공되며, 여기서 IL-15-매개된 면역 기능의 증진은 이러한 장애의 예방, 치료 및/또는 관리에 유익하고, 이 방법은 0.25㎍/kg 내지 4㎍/kg의 초기 용량을 포함하는 제1 주기로 시작하여 용량이 이전 용량보다 2 내지 3 배 증가하는 순차적 주기의 용량 요법으로 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체를 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 각각의 용량은 용량을 다음 수준으로 상승시키기 전에 적어도 1회, 2회, 4회 또는 6회 투여되고, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체의 용량을 투여하고 특정 시간(예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체 용량의 투여 후 및 IL-15/IL-15Rα 복합체의 다른 용량의 투여 전 약 24시간 내지 약 48시간, 약 24시간 내지 약 36시간, 약 24시간 내지 약 72시간, 약 48시간 내지 약 72시간, 약 36시간 내지 약 48시간, 또는 약 48시간 내지 60시간) 후에 다음 수준으로 용량을 높이기 전에 대상체로부터 수득된 샘플(예를 들어, 혈장 샘플) 중의 유리 IL-15의 농도가 모니터링되고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다.

[0200] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 대상체에서 장애를 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법이 제공되며, 여기서 IL-15-매개된 면역 기능의 증진은 이러한 장애의 예방, 치료 및/또는 관리에 유익하고, 이 방법은 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체를 다음의 순차 용량의 투여 요법으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며: (i) 0.25 ㎍/kg; (ii) 0.5 ㎍/kg; (iii) 1 ㎍/kg; (iv) 2 ㎍/kg; (v) 4 ㎍/kg; 및 (vi) 8 ㎍/kg, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체는 다음의 순차 용량의 투여 요법으로 대상체에게 투여되며: (i) 1 ㎍/kg; (ii) 2 ㎍/kg; (iii) 4 ㎍/kg; 및 (iv) 8 ㎍/kg, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 각각의 용량은 용량을 다음 수준으로 상승시키기 전에 적어도 1회, 2회, 4회 또는 6회의 투여 주기로 투여되고, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체의 용량을 투여하고 특정 시간(예를 들어, IL-15/IL-15Rα 복합체 용량의 투여 후 및 IL-15/IL-15Rα 복합체의 다른 용량의 투여 전 약 24시간 내지 약 48시간, 약 24시간 내지 약 36시간, 약 24시간 내지 약 72시간, 약 48시간 내지 약 72시간, 약 36시간 내지 약 48시간, 또는 약 48시간 내지 60시간) 후에 다음 수준으로 용량을 높이기 전에 대상체로부터 수득된 샘플(예를 들어, 혈장 샘플) 중의 유리 IL-15의 농도가 모니터링되고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다.

[0201] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 대상체에서 암을 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법이 제공되며, 이 방법은 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체를 다음의 순차 용량의 투여 요법으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고: (i) 1 ㎍/kg; (ii) 2 ㎍/kg; (iii) 4 ㎍/kg; 및 (iv) 8 ㎍/kg, 여기서 각각의 용량은 용량을 다음의 수준으로 상승시키기 전에 투여 주기에서 적어도 1회, 2회, 4회 또는 6회 투여되고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 구체적인 실시형태에서, 이 방법은 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체를 주기 투여 요법을 사용하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 주기 투여 요법은 (a) 대상체에게 0.1 내지 10 ㎍/kg의 용량의 IL-15/IL-15Rα 복합체를 1 내지 3주의 제1 기간에 걸쳐서 1, 2 또는 3일마다 피하로 투여하는 단계; 및

(b) IL-15/IL-15Rα 복합체가 대상체에게 투여되지 않은 1주 내지 2개월의 제2 기간 후, 대상체에게 0.1 내지 10 ㎍/kg의 용량의 IL-15/IL-15Rα 복합체를 1 내지 3주의 제3 기간에 걸쳐서 1, 2 또는 3일마다 피하로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다.

[0202] 특정 실시형태에서, 대상체는 인간 대상체이다. 특정 실시형태에서, 치료 주기에서 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 이상, 또는 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 5, 1 내지 6, 2 내지 6, 1 내지 6, 3 내지 6, 4 내지 6, 6 내지 8, 5 내지 8, 또는 5 내지 10회 투여된다. 일부 실시형태에서, 용량은 5 내지 7일, 5 내지 10일, 7 내지 12일, 7 내지 14일, 7 내지 21일 또는 14 내지 21일 기간에 걸쳐, 1, 2, 3, 4, 6, 6, 7, 8, 9, 10회 또는 그 초과, 또는 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 5, 2 내지 5, 1 내지 6, 3 내지 6, 4 내지 6, 또는 6 내지 8회 투여된다. 특정 실시형태에서, 각각의 용량은 투여 주기당 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 이상, 또는 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 5, 1 내지 6, 2 내지 6, 1 내지 6, 3 내지 6, 4 내지 6, 6 내지 8, 5 내지 8, 또는 5 내지 10회 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 각각의 용량은 5 내지 7일, 5 내지 10일, 7 내지 12일, 7 내지 14일, 7 내지 21일 또는 14 내지 21일 기간에 걸쳐, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 초과, 또는 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 5, 1 내지 6, 2 내지 6, 1 내지 6, 3 내지 6, 4 내지 6, 6 내지 8, 5 내지 8 또는 5 내지 10회 투여된다.

[0203] 또 다른 특정 실시형태에서, 대상체는 주당 7일에 3회(예를 들어, 월요일, 수요일 및 금요일) 용량을 투여받는다. 특정 실시형태에서, 대상체는 하기 유해 사례, 예컨대, 3 또는 4등급 혈소판감소증, 3 또는 4등급 과립구감소증, 3 또는 4등급 백혈구증가증(백혈구(WBC)>100,000㎣), 3 또는 4등급 WBC, 절대 림프구 수치(ALC) 및/또는 절대 호중구 수(ANC) 감소, 림프구증가증 및 기관 기능장애(예를 들어, 간 또는 신장 기능장애)와 같은 부작용에 대해서 모니터링된다 특정 실시형태에서, 용량이 증가하지 않으며, 용량이 동일하게 유지되거나, 대상체가 유해 사례, 예컨대, 3 또는 4등급 혈소판감소증, 3 또는 4등급 과립구감소증, 3 또는 등급 백혈구증가증(백혈구 > 100,000㎣), 3 또는 4등급 WBC, 절대 림프구 수치(ALC) 및/또는 절대 호중구 수(ANC) 감소, 림프구증가증 및 기관 기능장애(예를 들어, 간 또는 신장 기능장애)와 같은 부작용을 경험하는 경우, 중지되거나 감소될 수 있다. 이들 실시형태에 따라, 대상체에게 투여된 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체의 용량은 유해 사례가 감소하거나 사라질 때까지 감소되거나 동일하게 유지될 수 있다.

[0204] 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에 따라, 각각의 용량은 3주 동안 1주일에 1회 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에 따라, 각각의 용량은 2주 동안 주 3회, 1회 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에 따라, 각각의 용량은 2, 3 또는 4주 동안 주 3회, 1회 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에 따라, 각각의 용량은 2, 3 또는 4주 동안 주 6회, 1회 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에 따라, 각각의 용량은 2, 3 또는 4주 동안 격일로 1회 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에 따라, 각각의 용량은 2, 3 또는 4주 동안 매일 1회 투여된다.

[0205] 특정 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 방법에 따라서 대상체에게 피하로 투여되고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 방법에 따라서 대상체에게 정맥내 또는 근육내로 투여되고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 특정 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 방법에 따라서 대상체에게 종양내로 투여되고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 방법에 따라서 대상체에서 부위(예를 들어, 감염 부위)에 국소로 투여되고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다.

[0206] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 대상체로부터 수득된 샘플은 혈액 샘플이다. 구체적인 실시형태에서, 샘플은 혈장 샘플이다. IL-15의 기초 혈장 수준은 인간에서 약 1 pg/㎖, 원숭이(예컨대, 마카크)에

서 약 8 내지 10 pg/㎖, 설치류(예컨대, 마우스)에서 약 12 pg/㎖이다. 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 대상체로부터 샘플을 수득할 수 있다.

[0207] IL-15의 혈장 수준은 당업자에게 공지된 표준 기술을 사용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 혈장은 대상체로부터 수득된 혈액 샘플로부터 수득될 수 있고, 혈장 중의 IL-15의 수준은 ELISA에 의해 측정될 수 있다.

[0208] 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에 의해 강화된 면역 기능의 예는 림프구의 증식/증대(예를 들어, 림프구의 수 증가), 림프구의 세포자멸의 억제, 수지상 세포(또는 항원 제시 세포)의 활성화 및 항원 제시를 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에 의해 향상된 면역 기능은 CD4+ T 세포(예를 들어, Th1 및 Th2 헬퍼 T 세포), CD8+ T 세포(예를 들어, 세포독성 T 림프구, 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포), B 세포(예를 들어, 플라스마 세포), 기억 T 세포, 기억 B 세포, 수지상 세포(미성숙 또는 성숙), 항원 제시 세포, 대식세포, 비만 세포, 자연 살해 T 세포(NKT 세포), 종양-상주 T 세포, CD122+ T 세포 또는 자연 살해 세포(NK 세포)의 개수 또는 활성화의 증식/증대이다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 림프구 전구 세포의 개수를 증식/증대시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 $CD4^+$ T 세포(예를 들어, Th1 및 Th2 헬퍼 T 세포), $CD8^+$ T 세포(예를 들어, 세포독성 T 림프구, 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포), B 세포(예를 들어, 플라스마 세포), 기억 T 세포, 기억 B 세포, 수지상 세포(미성숙 또는 성숙), 항원 제시 세포, 대식세포, 비만 세포, 자연 살해 T 세포(NKT 세포), 종양-상주 세포, $CD122^+$ T 세포 또는 자연 살해 세포(NK 세포)의 수를 음성 대조군에 비해, 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배 또는 그 초과만큼 증가시킨다.

[0209] 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 예를 들어, ELISPOT, ELISA 및 세포 증식 분석과 같은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 조합물을 투여하지 않은 대상체에서의 면역 기능에 비해, 대상체의 면역 기능을 적어도 0.2배, 0.5배, 0.75배, 1배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 또는 적어도 10배 증진 또는 유도하고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 당업계에 잘 공지된 검정, 예를 들어, ELISPOT, ELISA 및 세포 증식 검정법을 사용하여 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 조합물을 투여하지 않은 대상체의 면역 기능에 대하여, 대상체의 면역 기능을 적어도 99%, 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 70%, 적어도 60%, 적어도 50%, 적어도 45%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 35%, 적어도 30%, 적어도 25%, 적어도 20%, 또는 적어도 10% 증진 또는 유도하고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 구체적인 실시형태에서, 면역 기능은 사이토카인 방출(예를 들어, 인터페론 감마, IL-2, IL-5, IL-10, IL-12 또는 형질전환 성장 인자(TGF)-베타)이다. 일 실시형태에서, IL-15 매개된 면역 기능은 NK 세포 증식이며, 이는 NK 세포(예를 들어, CD56)의 마커를 발현하는 세포의 수를 검출하기 위해 예를 들어, 유세포 검정에 의해 분석될 수 있다. 일 실시형태에서, IL-15 매개된 면역 기능은 CD8+ T 세포 증식이고, 이는 예를 들어, 유동법에 의해 분석될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, IL-15 매개된 면역 기능은 항체 생산이고, 이는 예를 들어, ELISA에 의해 분석될 수 있다. 일부 실시형태에서, IL-15 매개된 면역 기능은 예를 들어, 세포독성 검정 또는 당업계에 잘 알려진 다른 검정에 의해 분석될 수 있는 효과기 기능이다. 말초 혈액 림프구 수에 대한 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자의 조합물의 하나 이상의 용량의 효과는 당업자에게 공지된 표준 기술을 사용하여 모니터링/평가될 수 있다. 포유동물에서의 말초 혈액 림프구 수는, 예를 들어, 상기 포유동물로부터 말초 혈액 샘플을 얻고, 예를 들어, FicollHypaque(Pharmacia) 구배 원심분리를 사용하여 혈장과 같은 말초 혈액의 다른 성분으로부터 림프구를 분리하고, 트립판 블루(trypan blue)를 이용하여 림프구를 계수함으로써 결정될 수 있다. 포유동물에서의 말초 혈액 T-세포 수는, 예를 들어, Ficoll-Hypaque(Pharmacia) 구배 원심분리법을 사용하여 혈장과 같은 말초 혈액의 다른 성분으로부터 림프구를 분리하고, T 세포를 FITC 또는 피코에리트린에 접합된 CD3, CD4 및 CD8과 같은 T-세포 항원에 대한 항체로 라벨링하고 및 FACS에 의해 T-세포의 수를 측정함으로써 결정될 수 있다. 또한, T 세포(예를 들어, $CD2^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+RO^+$, $CD8^+RO^+$, $CD4^+RA^+$ 또는 $CD8^+RA^+$) 또는 NK 세포의 특정 하위세트에 미치는 영향은 FACS와 같은 당업자에게 공지된 표준 기술을 사용하여 측정될 수 있다.

[0210] ***병용 요법***

[0211] 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체와 병용하여 사용될 수 있는 다른 요법이 또한 제공된다. 일 양태에서, 본 명세서에는 유효량의 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 적어도 1종의 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함하는 암을 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법이 제공되며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다.

[0212] 일 실시형태에서 적어도 1종의 추가 치료제는 항-PD-1 항체이다.

[0213] 바람직한 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 스파르탈리주맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬레리주맙 또는 토리팔리맙이다.

[0214] 특히 바람직한 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 스파르탈리주맙이다.

[0215] 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 대상체에게, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 조합물을 투여하면 1 개, 2 개 또는 3개 이상의 결과를 얻고: (1) 종양 또는 신생물의 성장 감소; (2) 종양 형성의 감소; (3) 원발성, 국지적 및/또는 전이성 암의 근절, 제거 또는 통제; (4) 전이성 확산의 감소; (5) 사망률의 감소; (6) 생존율의 증가; (7) 생존 기간의 증가; (8) 완화된 환자 수의 증가; (9) 입원율의 감소; (10) 입원 기간 단축; 및 (11) 종양의 크기가 10% 초과, 또는 8% 초과, 또는 6% 초과, 또는 4% 초과 또는 2% 초과만큼 증가하지 않도록 종양 크기의 유지, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다.

[0216] 구체적인 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 암을 갖는 대상체에게, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 조합물을 투여하면 당업계에 공지된 검정을 사용하여 측정되는 경우 음성 대조군이 투여된 암을 갖는 대상체에서의 종양의 성장에 비해 종양의 성장을 적어도 2배, 바람직하게는 적어도 2.5배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 7배 또는 적어도 10배 저해하거나 감소시키고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 암을 갖는 대상체에게, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 조합물을 투여하면 당업계에 공지된 검정을 사용하여 측정되는 경우 음성 대조군 또는 단일 작용제로서 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 또는 항-PD-1 항체 분자가 투여된 암을 갖는 대상체에서의 종양의 성장에 비해 종양의 성장을 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 저해하거나 감소시키고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다.

[0217] 암성 질환의 예는 고형 종양, 혈액암, 연조직 종양 및 전이성 병변을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 고형 종양의 예는 다양한 기관계의 악성 종양, 예를 들어, 육종 및 암종(선암종 및 편평 세포 암종 포함), 예컨대, 간, 폐, 유방, 림프, 위장관(예를 들어, 대장), 비뇨생식관(예를 들어, 신장, 요로상피 세포), 전립선 및 인두에 영향을 미치는 것들을 포함한다. 선암종은 대부분의 결장암, 직장암, 신장 세포 암종, 간암, 폐의 비소세포 암종, 소장암 및 식도암과 같은 악성 종양을 포함한다. 편평 세포 암종은 예를 들어, 폐, 식도, 피부, 두경부 영역, 구강, 항문 및 자궁 경부의 악성 종양을 포함한다. 일 실시형태에서, 암은 흑색종, 예를 들어, 진행된 병기의 흑색종이다. 전술한 암의 전이성 병변 또한 본 발명의 방법 및 조성물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있다.

[0218] 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 조합물을 사용하여 성장이 억제될 수 있는 예시적인 암은 전형적으로 면역요법에 반응하는 암을 포함한다. 치료를 위해 바람직한 암의 비-제한적인 예로는 흑색종(예를 들어, 전이성 악성 흑색종), 신장암(예를 들어, 투명 세포 암종), 전립선암(예를 들어, 호르몬 불응성 전립선 선암종), 유방암, 대장암 및 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암)이 포함된다. 또한, 난치성 또는 재발성 악성종양은 본 명세서에 기재된 병용 요법을 사용하여 치료될 수 있다.

[0219] 치료받을 수 있는 다른 암의 예에는 뼈암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문암, 위-식도암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 메르켈 세포암, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계 암, 갑상샘암,

부갑상샘암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 만성 림프구 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 소아의 고형 종양, 림프구 림프종, 방광암, 다발성 골수종, 골수형성이상 증후군, 신장 또는 요관 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추 종양, 뇌간 교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피암, 편평상피세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 암을 포함하는 환경적으로 유도된 암(예를 들어, 중피종) 및 상기 암의 조합이 포함된다.

[0220] 구체적인 실시형태에서, 암은 흑색종, 신장암, 결장암 또는 전립선암이다. 일 실시형태에서, 암은 흑색종이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 전이성이다. 또 다른 실시형태에서 암은 전이성 흑색종이다. 또 다른 실시형태에서, 대상체는 면역 관문 저해제(immune checkpoint inhibitor: CPI), 예를 들어, 항 PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항 CTLA-4로 이미 치료되었고, 반응하고, 진행되었다.

[0221] 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 조합물은 암을 치료 및/또는 관리하기 위해서 1종 이상의 다른 요법, 예를 들어, 항암제, 사이토카인 또는 항-호르몬제와 함께 투여될 수 있고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 비-제한적인 예시적인 항암제가 하기에 기재되어 있다.

[0222] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 대상체에서 장애, 예를 들어, 대상체에서 과증식성 병태 또는 장애(예를 들어, 암)을 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법이 제공되며, 이 방법은 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체, 및 항-PD-1 항체 분자를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 200 mg 내지 500 mg, 예를 들어, 약 250 mg 내지 450 mg, 약 300 mg 내지 400 mg, 약 250 mg 내지 350 mg, 약 350 mg 내지 450 mg, 또는 약 300 mg 또는 약 400 mg의 용량(예를 들어, 균일 용량)으로 주사에 의해(예를 들어, 피하 또는 정맥내) 투여된다. 투여 스케줄(예를 들어, 균일 투여 스케줄)은, 예를 들어, 주 1회 내지 약 2주마다, 약 3주마다, 약 4주마다, 약 5주마다 또는 약 6주마다 1회로 다양할 수 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 400 mg의 용량으로 약 3주마다 1회 또는 약 4주마다 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg의 용량으로 약 3주마다 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 400 mg의 용량으로 약 4주마다 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg의 용량으로 약 4주마다 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 400 mg의 용량으로 약 3주마다 1회 투여된다.

[0223] 본 명세서에 기재된 방법에 따르면, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체는 대상체에게 약제학적 조성물로, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로 또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 고체 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체는 대상체에게 액체 약제학적 조성물로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체는 대상체에게 고체 약제학적 조성물로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체는 1종 이상의 다른 요법, 예를 들어, 항-PD-1 항체 분자와 병용하여 투여되고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 병용 요법은 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 동시 및 연속적인 투여를 포함하고, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자는 환자에게 동일한 날, 예를 들어, 동시에 또는 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 또는 약 8시간 간격으로 투여되는 경우, 동시에 투여된다고 한다. 대조적으로, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자는 환자에게 상이한 날 투여되는 경우, 연속적으로 투여된다고 하며, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자는 1일, 2일 또는 3일 간격으로 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법 및 용도에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체의 투여는 항 PD-1 항체 분자의 투여를 선행하거나 후속할 수 있다. 동시에 투여되는 경우, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자는 동일한 약제학적 조성물 또는 상이한 약제학적 조성물 내에 존재할 수 있다.

[0224] 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 조합물은 예를 들어, 암세포를 파괴하기 위한 엑스레이, 감마선 및 다른 방사선원을 포함하는 방사선 요법과 함께 투여될 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 방사선 치료는 방사선이 원격 소스로부터 지향되는 외부 빔 방사선 또는 텔레테라피(teletherapy)로서 투여된다. 다른 실시형태에서, 방사선 치료는 방사선원이 암 세포 또는 종양 괴상에 가까운 신체 내부에 배치되는 내부 요법 또는 근접요법(brachytherapy)으로서 투여된다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자는 또한 화학요법과 병용 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자는 방사선 요법 또는 화학요법 전, 도중 또는 후에 본 명세서에 기재된 방법 및 용도에 따라 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자의 조합물은 수술 전, 수술 중 또는 수술 후에 투여될 수 있다.

[0225] 일부 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 조합물은 암을 앓고 있거나 암으로 진단된 대상체에게 투여되며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다. 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 조합물은 암에 취약하거나 암 발병에 민감한 대상체에게 투여되며, 여기서 IL-15/IL-15Rα 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 일부로서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 액체 약제학적 조성물로서 또는 고체 약제학적 조성물로서 제공된다.

[0226] 특정 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 조합물은 0 내지 6개월, 6 내지 12개월, 1 내지 5 세, 5 내지 10세, 10 내지 15세, 15 내지 20세, 20 내지 25세, 25 내지 30세, 30 내지 35세, 35 내지 40세, 40 내지 45세, 45 내지 50세, 50 내지 55세, 55 내지 60세, 60 내지 65세, 65 내지 70세, 70 내지 75세, 75 내지 80세, 80 내지 85세, 85 내지 90세, 90 내지 95세 또는 95 내지 100세인 대상체에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 조합물은 인간 성인에게 투여된다. 특정 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 조합물은 수술, 화학요법 및/또는 방사선 치료를 받고 있거나, 받을 예정이거나 또는 받은 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자의 조합물은 난치성 환자에게 투여된다. 일 실시형태에서, 난치성 환자는 표준 항암 요법에 내성인 환자이다. 일 실시형태에서, 암을 가진 환자는, 암이 현저히 박멸되지 않고/않거나 증상이 현저하게 완화되지 않은 경우, 요법에 난치성이다. 환자가 난치성인지 여부의 결정은, 이러한 맥락에서 당 분야에서 받아들여지는 "난치성"의 의미를 사용하여, 치료의 효과를 평가하기 위한 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 생체내 또는 시험관내에서 행해질 수 있다. 다양한 양태에서, 암을 가진 환자는 암성 종양이 감소하지 않았거나 증가된 경우에 난치성이다.

[0227] 본 명세서에서 고려되는 다른 방법 및 용도는 특정 독소 또는 병원체에 노출된 환자를 치료하는 데 사용된다. 따라서, 또 다른 양태에서 대상체에게 본 명세서에 개시된 조합물, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체와 항-PD-1 항체 분자를 포함하는 조합물을 투여하여, 대상체가 감염 질환에 대해 치료되도록 하는 단계를 포함하는, 대상체에서 감염 질환을 치료하는 방법이 제공된다.

[0228] 감염(예를 들어, 급성 및/또는 만성)의 치료에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자의 조합물의 투여는 감염에 대한 자연 숙주 면역 방어를 자극하는 것에 더해, 또는 대신에, 통상적인 치료법과 병용될 수 있다. 감염에 대한 자연 숙주 면역 방어는 염증, 발열, 항체-매개된 숙주 방어, 림포카인 분비 및 세포독성 T-세포(특히 바이러스 감염 중)를 포함한 T-림프구-매개된 숙주 방어, 보체 매개된 용해 및 옵소닌화(촉진된 식균작용) 및 식균 작용을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 역기능 T-세포를 재활성화시키는 항-PD-1 항체 분자의 능력은 만성 감염, 특히 세포-매개된 면역이 완전한 회복에 중요한 것을 치료하는 데 유용하다.

[0229] 항체 매개된 PD-1 차단제는 IL-15/IL-15Rα 복합체 투여에 대한 애주번트로서, 또는 IL-15/IL-15Rα 복합체 및/또는 백신과 병용하여 작용하여, 병원체, 독소 및 자가-항원에 대한 면역 반응을 자극할 수 있다. 이 치료 접근법이 특히 유용한 병원체의 예로는 현재 효과적인 백신이 없는 병원체, 또는 기존의 백신이 완전히 효과적이지 않은 병원체가 포함된다. 이들은 인간면역결핍 바이러스(HIV), 간염 바이러스(A, B 및/또는 C), 인플루엔자 바이러스, 단순 포진 바이러스, 지아르디아(giardia), 플라스모듐 종(Plasmodium species), 레시마니아(Leishmania), 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 슈도모나스 애루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. IL-15/IL-15Rα 복합체 및 PD-1 차단제에 의한 면역계 자극

은 감염의 과정에서 변이된 항원을 나타내는 HIV와 같은 약제에 의한 확립된 감염에 대해 특히 유용하다. 이러한 신규한 에피토프는 치료 시 이물질로 인식되어, 예를 들어, PD-1을 통한 음성 신호에 의해 완충되지 않는 강한 T 세포 반응을 유발한다.

[0230] 질환, 예를 들어, 암, 감염 질환, 림프구결핍증, 면역결핍증 및 상처의 예방, 치료 및/또는 관리를 위해 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항 PD-1 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 요법은 소분자, 합성 약물, 펩티드(환형 펩티드 포함), 폴리펩티드, 단백질, 핵산(예를 들어, 안티센스 뉴클레오티드 서열, 삼중 나선을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 DNA 및 RNA 뉴클레오티드, RNAi 및 생물학적 활성 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열 포함), 항체, 합성 또는 천연 무기 분자, 유사 물질 및 합성 또는 천연 유기 분자를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이러한 요법의 특정 예는 면역조절제(예를 들어, 인터페론), 항염증제(예를 들어, 아드레노코르티코이드, 코르티코스테로이드(예를 들어, 베클로메타손, 부데소니드, 플루니솔리드, 플루티카손, 트리암시놀론, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 히드로코르티손), 글루코코르티코이드, 스테로이드 및 비-스테로이드 항-염증제(예를 들어, 아스피린, 이부프로펜, 디클로페낙 및 COX-2 저해제), 통증 완화제, 류코트리엔 길항제(예를 들어, 몬테루카스트, 메틸 크산틴, 자필루카스트 및 질류톤), 베타2-작동제(예를 들어, 알부테롤, 비테롤, 페노테롤, 이소테리, 메타프로테레놀, 피르부테롤, 살부타몰, 터부탈린 포름테롤, 살메테롤 및 살부타몰 터부탈린), 항콜린제(예를 들어, 이프라트로퓸 브로마이드 및 옥시트로퓸 브로마이드), 설파살라진, 페니실라민, 댑손, 항히스타민제, 항-말라리아제(예를 들어, 히드록시클로로퀸), 항바이러스제(예를 들어, 뉴클레오시드 유사체(예를 들어, 지도부딘, 아시클로비르, 간시클로비르, 비다라빈, 이독수리딘, 트리플루리딘 및 리바비린), 포스카르넷, 아만타딘, 리만타딘, 사퀴나비르, 인디나비르, 리토나비르 및 AZT) 및 항생제(예를 들어, 닥티노마이신(이전 악티노마이신), 블레오마이신, 에리트로마이신, 페니실린, 미트라마이신 및 안트라마이신)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0231] IL-15 기능/신호전달 및/또는 면역관문 조절에 의해 영향을 받는 질환의 예방, 관리 및/또는 치료에 유용한 것으로 알려졌거나 이에 사용되었거나 현재 사용되고 있는 요법이 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자의 병용 요법과 병용하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 질환 또는 장애, 예를 들어, 암, 감염 질환, 림프구감소증, 면역결핍 및 상처의 예방, 치료 및/또는 관리를 위해서 사용되어 왔거나 현재 사용 중인 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제)과 관련한 정보에 대해서는 문헌[Gilman *et al.*, Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001]; 문헌[The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M.D. *et al.* (eds.), 17th Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999]; 문헌[Cecil Textbook of Medicine, 20th Ed., Bennett and Plum (eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, 1996] 및 문헌[Physicians' Desk Reference (66th ed. 2012)]을 참고한다.

[0232] 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자의 병용 요법 이외에 사용될 수 있는 1종 이상의 다른 요법의 비제한적 예로는 면역조절제, 예컨대, 화학치료제 및 비-화학요법 면역조절제를 포함한다. 화학치료제의 비제한적 예로는 메토트렉세이트, 시클로스포린 A, 레플루노미드, 시스플라틴, 이포스파미드, 탁산, 예컨대, 탁솔 및 파클리탁솔, 토포이소머라제 I 저해제(예를 들어, CPT-11, 토포테칸, 9-AC 및 GG-211), 젬시타빈, 비노렐빈, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실(5-FU), 류코보린, 비노렐빈, 테모달, 사이토칼라신 B, 그라미시딘 D, 에메틴, 미토마이신, 에토포시드, 테노포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜키신, 독소루비신, 다우노루비신, 디히드록시 안트라센 디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1-데히드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤 및 퓨로마이신 동족체 및 시클로포스파미드가 포함된다.

[0233] ***생물학적 활성***

[0234] 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및/또는 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어, 항체 반응(체액성 반응) 또는 세포 면역 반응, 예를 들어, 사이토카인 분비(예를 들어, 인터페론-감마), 헬퍼 활성 또는 세포성 세포독성일 수 있는 면역 반응을 증가시킨다. 일 실시형태에서, 증가된 면역 반응은 증가된 사이토카인 분비, 항체 생산, 효과기 기능, T 세포 증식 및/또는 NK 세포 증식이다. 이러한 활성을 측정하기 위한 다양한 분석법은 당 업계에 잘 공지되어 있으며, 효소-결합 면역흡착 분석법(ELISA; 예를 들어, 문헌[Section 2.1 of Current Protocols in Immunology, Coligan *et al.* (eds.), John Wiley and Sons, Inc. 1997] 참조), 항원-특이적 T-세포를 동정하기 위한 "사량체 염색" 검정(예를 들어, 문헌[Altman *et al.*, (1996), Science 274: 94-96] 참조), 혼합 림프구 표적 배양 검정(예를 들어, 문헌[Palladino *et al.*, (1987), Cancer Res. 47:5074-5079] 참조) 및 시험관내에서 사이토카인 방출을 측정하는 데 사용될 수 있는 ELISPOT 검정(예를 들어,

문헌[Scheibenbogen *et al.*, (1997), Int. J. Cancer 71:932-936] 참조)을 포함한다.

[0235] 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자의 조합물에 의해 유도되거나 증진된 면역 반응은 당업계의 임의의 공지된 방법으로 분석한 바와 같이 음성 대조군, 또는 단일 작용제로서 투여된 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 또는 항-PD-1 항체 분자에 의해 유도된 면역 반응과 비교하여, 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 11배 또는 12배 증진되거나 증가된다. 특정 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자의 조합물에 의해 유도된 면역 반응은 당업계의 임의의 공지된 방법으로 분석한 바와 같이 음성 대조군에 의해 유도된 면역 반응과 비교하여, 적어도 0.5 내지 2배, 적어도 2 내지 5배, 적어도 5 내지 10 배, 적어도 10 내지 50배, 적어도 50 내지 100배, 적어도 100 내지 200배, 적어도 200 내지 300배, 적어도 300 내지 400배, 또는 적어도 400 내지 500배 증진된다. 일부 실시형태에서, 면역 반응을 측정하기 위해서 사용되는 검정은 항체 생산, 사이토카인 생산 또는 세포 세포독성 수준을 측정한다. 일부 실시형태에서, 면역 반응을 측정하는데 사용되는 분석은 항체 또는 사이토카인 수준을 측정하는 효소-결합 면역흡착 분석(ELISA), 사이토카인 방출을 측정하는 ELISPOT 분석, 또는 세포독성을 결정하는 [^{51}Cr] 방출 분석이다.

[0236] 구체적인 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자의 조합물은 스타필로코커스 장독소 B(SEB)에 의해 활성화된 전혈 상에서의 IL-2의 발현을 증가시킨다. 예를 들어, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체, 항-PD-1 항체 분자 또는 아이소타입 대조군(예를 들어, IgG4)이 단독으로 사용되는 경우의 IL-2의 발현에 비하여 IL-2의 발현을 적어도 약 2배, 약 3배, 약 4배 또는 약 5배 증가시킨다.

[0237] 일 실시형태에 있어서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자의 조합물과 접촉된 암세포의 증식 또는 생존 가능성은 당업계에 공지된 검정을 사용하여, 예를 들어, CSFE, BrdU 또는 방사성 티미딘 도입을 사용하여 측정한 바와 같이 음성 대조군, 또는 단일 작용제로서 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 또는 항-PD-1 항체 분자와 접촉할 때 암세포의 증식과 비교하여, 적어도 약 2배, 바람직하게는 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 7 배 또는 적어도 약 10 배 억제 또는 감소된다. 대안적으로, 세포 생존력은 세포 분해 시 방출되는 안정한 세포질 효소인 젖산 탈수소 효소(LDH)를 측정하는 검정에 의해 또는 세포 용해 시 [^{51}Cr]의 방출에 의해 측정될 수 있다. 또 다른 실시형태에 있어서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-15/IL-15Rα 복합체 및 항-PD-1 항체 분자의 조합물과 접촉된 암세포의 증식은 당업계에 공지된 검정을 사용하여, 예를 들어, CSFE, BrdU 또는 방사성 티미딘 도입을 사용하여 분석한 바와 같이 음성 대조군, 또는 단일 작용제로서 IL-15/IL-15Rα 복합체 또는 항-PD-1 항체 분자와 접촉된 암세포와 비교하여, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 억제 또는 감소된다.

[0238] 상기 검정이 수행될 수 있는 암 세포주는 당업자에게 공지되어 있다. 괴사, 아폽토시스 및 증식 분석은 또한 일차 세포, 예컨대, 조직 이식편에서 수행될 수 있다.

[0239] 본 개시내용의 하나 이상의 실시형태의 상세사항이 상기 첨부된 설명에 제시된다. 추가로 각각의 실시형태는 그러한 조합이 실시형태의 설명과 일치하는 범위에서 하나 이상의 다른 실시형태와 조합될 수 있음을 이해해야 한다. 상기 제공된 실시형태는 실시형태의 조합으로부터의 결과와 같은 상기 실시형태를 포함하여 모든 실시형태를 포함하는 것으로 이해되는 것이 추가로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 개시의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이제 기재된다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 이점은 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

[0240] **본 발명을 수행하기 위한 방식**

[0241] 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시형태를 보다 완전히 예시하기 위해 제시된다. 당업자는 본 발명의 사상 또는 범주를 변경하지 않으면서 수행될 수 있는 수많은 변형 및 변경을 인식할 것이다. 이러한 변형 및 변경은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 이러한 실시예는 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같은 개시된 대상의 범위를 제한하는 것으로 결코 해석되지 않아야 한다.

[0242] **실시예 1**

[0243] 본 연구의 목적은 2 내지 8℃에서의 장기간 저장 동안 3개의 상이한 제형의 직접 비교로 서열번호 2를 포함하는 IL-15 및 서열번호 5를 포함하는 IL-15Rα를 갖는 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하는 액체 약제학적 조성물의 안정성을 평가하는 것이었다. 추가로, 스트레스(40℃) 및 가속(25℃) 조건 하에서의 안정성을 평가하였고, 뿐만 아니라 동결-해동 및 진탕 스트레스를 1.2 ㎖ 바이알에 충전된 조성물에 적용하였다.

[0244] *물질 및 장비*

[0245] 각각 서열번호 2 및 서열번호 5를 갖는 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체를 pH 6.5에서 5 mM 히스티딘 중의 10 mg/㎖의 농도로 제공하였다. 표 2에 상세하게 기재된 바와 같이 총 3개의 제형을 본 연구 과정에서 평가하였다.

표 2

목표 조성물

제형 ID	복합체 농도 (mg/mL)	pH	완충액	완충액 농도 (mM)	안정화제	안정화제 농도 (mM)	계면활성제	계면활성제 농도
F1	1	5.5	Na-아세테이트	20	수크로스	260	폴리솔베이트 20	0.04 %
F2	1	5.5	히스티딘	20	수크로스	260	폴리솔베이트 20	0.04 %
F3	1	5.0	Na-아세테이트	20	수크로스	260	폴록사머 188	0.2 %

[0246]

[0247] *이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체의 제조*

[0248] pH 6.5에서 5 mM 히스티딘중의 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체를 완전히 해동될 때까지 30℃ ± 5℃ 수욕에서 해동시켰다.

[0249] 아세테이트계 제형을 달성하기 위해서, 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체를 완충액 교환시켰다: 복합체를 스톡 용액 E6(20 mM 아세테이트 완충액, pH 5.0)을 사용하여 1 mg/㎖의 농도로 120 ㎖로 희석시키고, 그 다음 각각 15 ㎖의 총 8개의 스핀 칼럼(MWCO 10 kDa)에 나누었다. 스핀 칼럼을 4500 rpm 및 10℃에서 10분 동안 원심분리시켰다. 여과액을 제거하고, 잔류물을 15 ㎖에 넣고, 재현탁시키고, 총 6회의 완충액 교환 주기를 위해서 공정을 반복하였다. 원심분리, 여과물 제거, 재충전 및 재현탁의 최종 주기 후, 농축 단계를 시작하였다. 스핀 칼럼을 4500 rpm에서 10분 동안 원심분리시켰다. 각각의 원심분리 후, 제거된 부피를 다른 스핀 칼럼으로부터의 단백질 용액으로 대체함으로써, 스핀 칼럼의 수를 8개 칼럼에서 1개 칼럼으로 줄였고, 이것은 농축된 약물 물질의 목표 부피를 가졌다. 복합체의 농축 후, 농축된 물질을 Nalgene 병으로 옮기고, Nanodrop에 의해서 농도를 결정하였다. 농축된 용액을 각각의 완충액으로 10±0.5 mg/㎖의 농도로 희석시켜 컴파운딩 동안 취급을 단순화하였다.

[0250] *컴파운딩 및 여과*

[0251] 적절한 스톡 용액을 첨가함으로써 히스티딘계 제형을 컴파운딩하여 표 2에 상세하게 기재된 최종 조성을 달성하였다. 60 ㎖의 최소 부피를 사용하여 Nalgene 병에서 직접 컴파운딩을 수행하였다. 적절한 경우 하기 스톡 용액의 양을 상이한 제형에 첨가하였다:

$$V_{복합체,\ 아세테이트} = \frac{55\ ml * 1\ mg/ml}{10\ mg/ml} = 5.5\ ml$$

$$V_{His\ 중의\ 복합체} = \frac{55\ ml * 1\ mg/ml}{10.95\ mg/ml} = 5.02\ ml$$

$$V_{수크로스} = \frac{55\ ml * 260\ mM}{2000\ mM} = 7.15\ ml$$

$$V_{PS20} = \frac{55\ ml * 0.04\ \%}{2\ \%} = 1.1\ ml$$

$$V_{폴록사머} = \frac{55\ ml * 0.2\ \%}{5\ \%} = 2.2\ ml$$

$$V_{완충액(아세테이트)} = \frac{(55 - 5.5)\ ml * 20\ mM}{500\ mM} = 1.98\ ml$$

$$V_{완충액\ (His)} = \frac{55\ ml * 20\ mM - 5.02\ ml * 5\ mM}{500\ mM} = 2.15\ ml$$

[0252]

[0253] 그 다음 부피를 50 ㎖로 조정하고, pH를 결정하고, 1 M NaOH(아세테이트 완충액) 및 1 M HCl(히스티딘 완충액)을 사용하여 조정하였다. 밀도 변화를 무시하였다. 첨가된 부피를 기록하고, Milli 물을 사용하여 용액을 55 ㎖까지 최종적으로 채웠다. 제형을 Laminar Flow 하에서 0.22 ㎛ PVDF 필터로 멸균 여과하고, 각각 1.2 ㎖가 충전된 6R 바이알에 분취하였다. 바이알을 크림핑하고, 이에 따라 라벨링하고, 하기에 기재된 안정성 계획에 따라서 저장하였다. 각각의 풀포인트(pullpoint)에서, 모든 샘플을 하기에 요약된 분석 계획에 따라서 분석한다.

[0254] *안정성 연구 및 분석*

[0255] 표 3에 기재된 바와 같은 시점 및 저장 조건으로 샘플에서 안정성 연구를 수행하였고 표 4에 상세히 기재된 바와 같이 분석하였다.

표 3

이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체에 대한 저장/스트레스 조건, 분석 시점

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

[0256]

표 4

적용된 시험 방법, 장비, 샘플 제조

시험	장비	샘플 제조
pH	Metrohm 691	필요하지 않음
탁도	Hach Lange 2100AN	필요하지 않음
PAMAS에 의해서 눈에 보이지 않는 입자	PAMAS SVSS	필요하지 않음
SEC에 의한 순도	적합한 HPLC 시스템, 예를 들어, Agilent LC1100/1200	이동상으로 0.5 mg/mℓ까지 희석
CE-SDS에 의한 순도	CE 시스템 Beckman PA800 Plus 또는 인핸스트	물로 0.75 mg/mℓ까지 희석
RP-HPLC에 의한 순도	적합한 HPLC 시스템, 예를 들어, Agilent LC1100/1200	물로 0.5 mg/mℓ까지 희석
AEX에 의한 하전된 변이체	적합한 HPLC 시스템, 예를 들어, Agilent LC1100/1200	물 중의 0.8 mg/mℓ로 희석 및 탈글리코실화 효소

[0257]

[0258] *SEC에 의한 순도*

[0259] 본 시험은 UV 검출을 이용한 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 기초로 했다. 상이한 크기의 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체의 변이체(예를 들어, 저분자량 및 고분자량 변이체 및 관련 물질)를 적합한 칼럼에서 천연 조건 하에 SEC에 의해 분리시켰다. 주요 피크의 순도뿐만 아니라 응집체 및 단편의 양을 각 크로마토그램에서 샘플에 대해 얻어진 총 면적의 백분율로 결정하였다.

[0260] *CE-SDS에 의한 순도*

[0261] 모세관 전기영동 SDS(CE-SDS)는 분리 완충액에 친수성 체질 중합체를 첨가하여 전기장에서 단백질을 크기에 따라 분리시킨다. 샘플을 모세관의 입구 측에 주입하고, 모세관의 긴 부분에서 입구에서부터 검출기로 분리를 수행하였다. UV로 검출을 수행하였다.

[0262] *RP-HPLC에 의한 순도*

[0263] 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체 생성물 관련 물질을 역상 HPLC(RP-HPLC)로 분리시켰다. 구별되는 유기 용매 농도를 적용함으로써 소수성에 따라서 단백질을 소수성 매트릭스로부터 별개로 용리시킬 수 있다. 아세토니트릴의 양을 증가시킨 구배를 C8 칼럼에서의 분리를 위해서 사용하였다. 단백질 용리를 215 nm의 파장에서 UV 흡수로 모니터링하였다.

[0264] *AEX에 의한 전하 변이체*

[0265] 음이온 교환 크로마토그래피(AEX)는 사용하여 효소 분해에 의해 N 및 O 연결된 글리칸을 제거한 후 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체의 전하 기반 변이체를 단리시켰다. 크로마토그래피 분리 동안 전체 음전하를 갖는 단백질은 양으로 하전된 작용기에 의해서 이동상에 보유되었다. 증가하는 염 농도로 구배를 적용함으로써, 약하게 결합된 변이체(양전하를 가짐)가 먼저 용리되고, 그 다음 음으로 하전된 변이체가 점점 더 많이 용리된다. 용리를 210 nm에서 UV 흡수에 의해 모니터링하였다.

[0266] *결과*

[0267] 모든 제형은 우수한 안정성을 나타내었고, 응집물의 합계(도 1 참조), SEC에 의한 분해 생성물의 합계(도 2 참조), 전하 변이체의 변화(도 3 참조)뿐만 아니라 CE-SDS에 의한 순도(도 4 참조)에 대해서 시험된 제형들 사이에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

[0268] 그러나 F3은 RP-HPLC를 통해 분석할 때 가속 및 스트레스 온도에 대해 F2 및 F1과 달리 우수한 안정성을 나타내었다(도 5 참조). 2 내지 8℃에서 저장하는 동안 F1 및 F2의 경우 2 ㎛보다 큰 입자 눈에 보이지 않는 입자뿐만 아니라 10 ㎛보다 큰 입자의 실질적인 증가가 관찰된 반면, F3의 경우에는 눈에 보이지 않는 입자가 관찰되지 않았다(도 6 참조). 이러한 발견은 도 7에 나타낸 바와 같이 F1과 F2의 탁도 증가에 의해 뒷받침되었다.

[0269] *기계적 스트레스 시험*

[0270] F2 및 F3에 대해 기계적 스트레스 시험을 동결/해동(F/T) 스트레스 및 밤새 진탕에 의해 수행하였다. 시험 목적으로 유리 바이알에 1.2㎖를 채우고, -80℃ 냉동고에서 바이알을 반복적으로 급속 동결한 후 실온에서 해동시킴으로써 총 5회의 동결-해동 주기를 수행하였다. 진탕을 위해, 바이알을 진탕기에 수평으로 놓고, 일반 조명에서 밤새 진탕하였다. 모든 샘플을 SEC에 의해 분석하였다. 결과를 도 8에 나타낸다. 두 제형 모두 우수한 기계적 안정성을 나타내었고, 즉, F/T 또는 진탕 스트레스 후 응집물 또는 단편에서 변화가 없었다.

[0271] **실시예 2**

[0272] 본 연구의 목적은 서열번호 2를 포함하는 IL-15 및 서열번호 5를 포함하는 IL-15Rα를 갖는 이종이량체 IL-15/IL-15Rα 복합체를 포함하는 액체 약제학적 조성물의 안정성을 평가하여 안정성 기여 인자를 식별하는 것이었다. 12개의 상이한 제형을 시험하였다(표 5 참조).

표 5

목표 조성물

ID	hetIL-15 농도 (mg/mL)	pH	완충액	완충액 농도 (mM)	안정화제	안정화제 농도 (mM)	계면활성제	계면활성제 농도
F1	1	4.7	아세테이트	20	수크로스	260	폴록사머 188	0.2%
F2	1	4.7	아세테이트	20	수크로스	260	폴리솔베이트 20	0.04%
F3	1	5	아세테이트	20	수크로스	260	폴록사머 188	0.2%
F4	1	5	아세테이트	20	수크로스	260	폴리솔베이트 20	0.04%
F5	1	5.5	아세테이트	20	수크로스	260	폴록사머 188	0.2%
F6	1	5.5	아세테이트	20	수크로스	260	폴리솔베이트 20	0.04%
F7	1	4.7	히스티딘	20	수크로스	260	폴록사머 188	0.2%
F8	1	4.7	히스티딘	20	수크로스	260	폴리솔베이트 20	0.04%
F9	1	5	히스티딘	20	수크로스	260	폴록사머 188	0.2%
F10	1	5	히스티딘	20	수크로스	260	폴리솔베이트 20	0.04%
F11	1	5.5	히스티딘	20	수크로스	260	폴록사머 188	0.2%
F12	1	5.5	히스티딘	20	수크로스	260	폴리솔베이트 20	0.04%

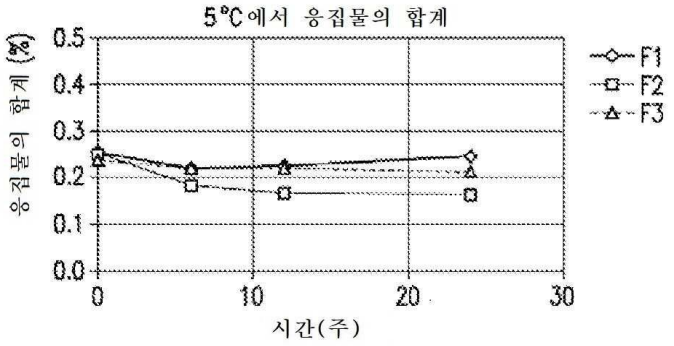
[0273]

[0274] RP-HPLC에 의한 순도 및 입자 형성을 상기에 기재된 모든 제형에 대해서 평가하였다. 40℃에서 스트레스 조건하에서 저장된 폴리솔베이트 20을 함유하는 모든 제형에 대해서 RP-HPLC에 의해서 순도 감소가 관찰되었다. 이에 반해서, 40℃에서 폴록사머 188을 함유하는 제형의 경우 RP-HPLC에 의해서 단지 약간의 순도 감소가 관찰되었다. 이러한 관찰은 아세테이트를 함유하는 제형에 대해서는 덜 두드러졌고, 히스티딘을 함유하는 제형에서는 더 두드러졌다(도 10 참조). 폴리솔베이트 20를 포함하는 조성물의 경우 2 내지 8℃에서 저장된 계면활성제의

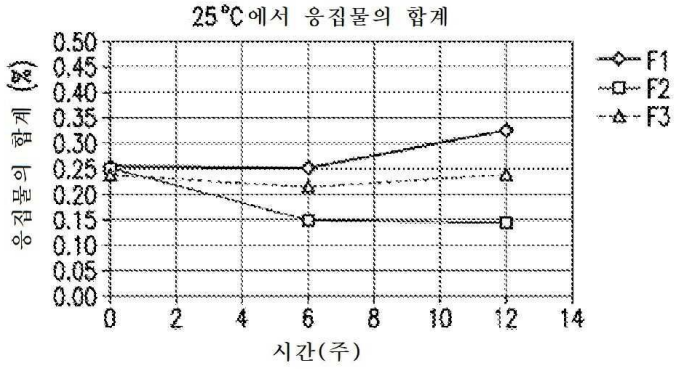
존재 하에서 2 ㎛보다 큰 눈에 보이지 않는 입자(SVP)(도 9a 참조) 및 10 ㎛보다 큰 SVP(도 9b 참조)의 형성이 약간 더 두드러졌고, 이에 반해서 폴록사머 188의 존재 하에서는 눈에 보이지 않는 입자가 상당히 덜 형성된다는 것이 관찰되었다. 이러한 입자의 증가는 아세테이트보다 히스티딘을 함유하는 제형에서 덜 두드러졌지만(도 9c, 도 9d 및 도 9e 참조), 두 경우 모두 허용 가능한 한계 이내로 유지된다.

도면

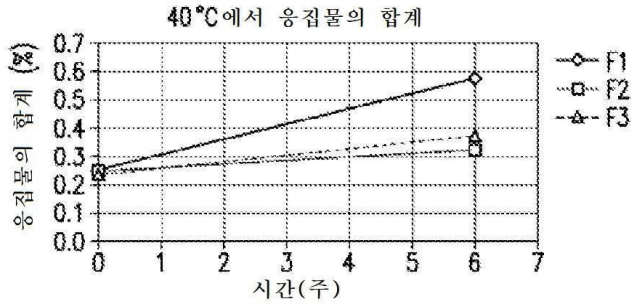
도면1a



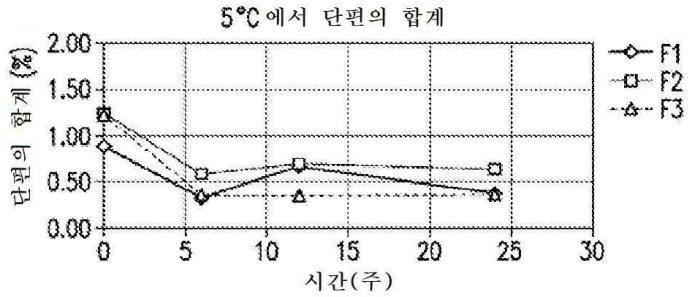
도면1b



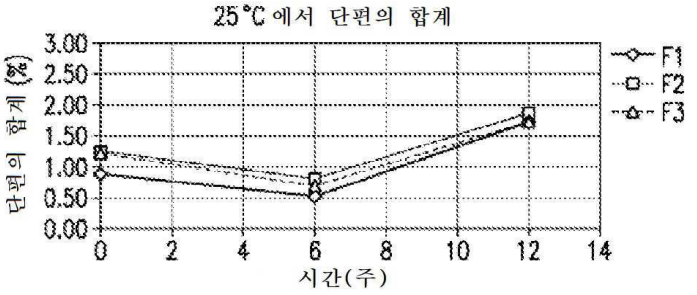
도면1c



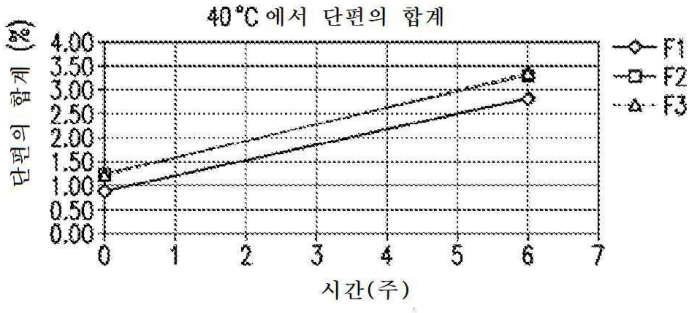
도면2a



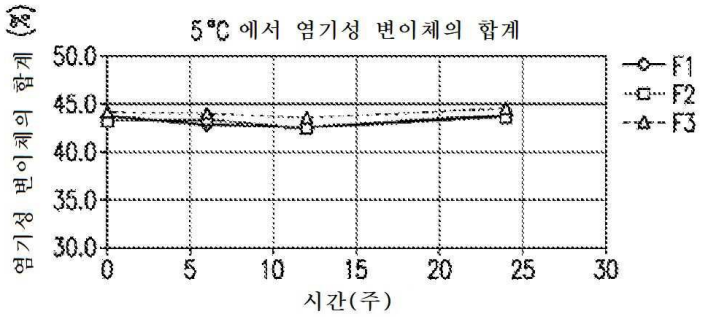
도면2b

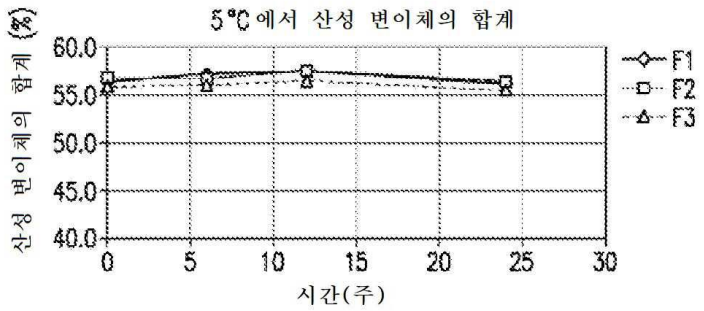


도면2c

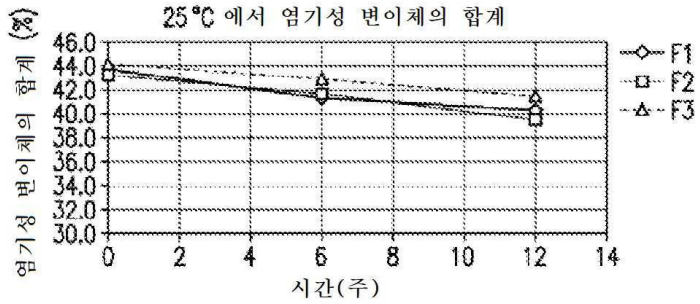


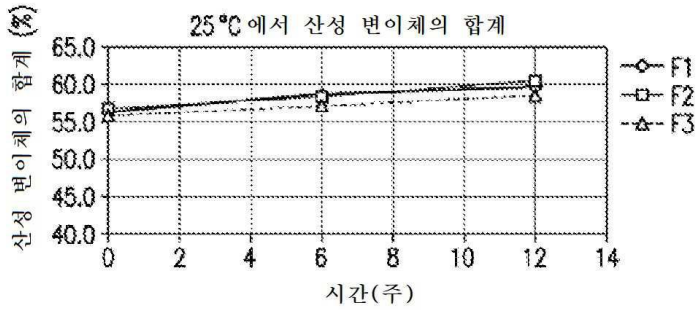
도면3a


5℃에서 염기성 변이체의 합계
염기성 변이체의 합계 (%)
50.0
45.0
40.0
35.0
30.0
0
5
10
15
20
25
30
시간(주)
F1
F2
F3

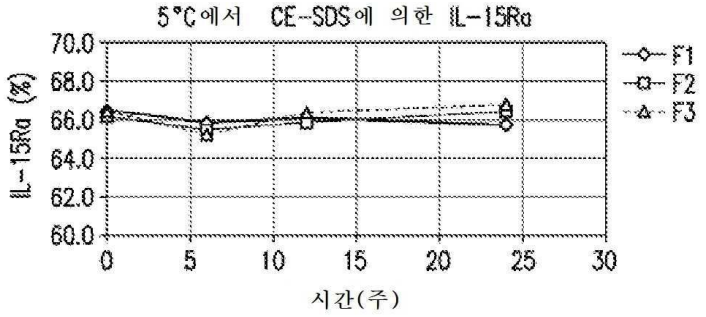

5℃에서 산성 변이체의 합계
산성 변이체의 합계 (%)
60.0
55.0
50.0
45.0
40.0
0
5
10
15
20
25
30
시간(주)
F1
F2
F3

도면3b

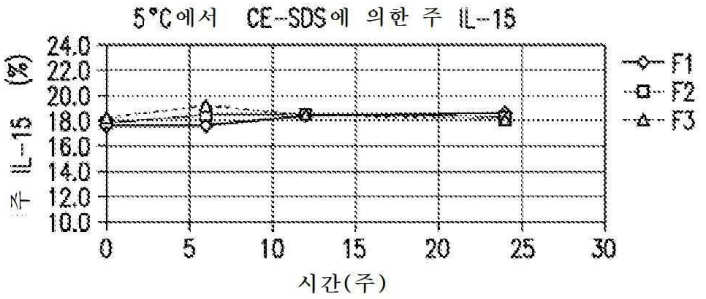

25℃에서 염기성 변이체의 합계
염기성 변이체의 합계 (%)
46.0
44.0
42.0
40.0
38.0
36.0
34.0
32.0
30.0
0
2
4
6
8
10
12
14
시간(주)
F1
F2
F3


25℃에서 산성 변이체의 합계
산성 변이체의 합계 (%)
65.0
60.0
55.0
50.0
45.0
40.0
0
2
4
6
8
10
12
14
시간(주)
F1
F2
F3

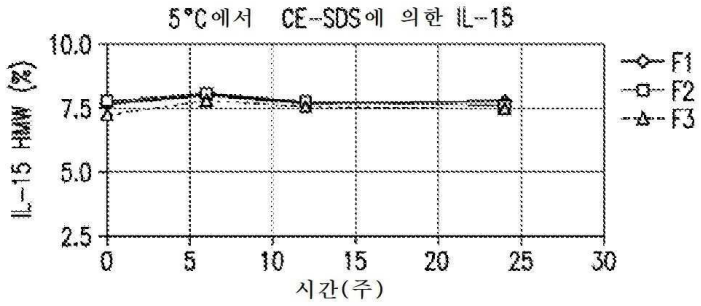
도면4a



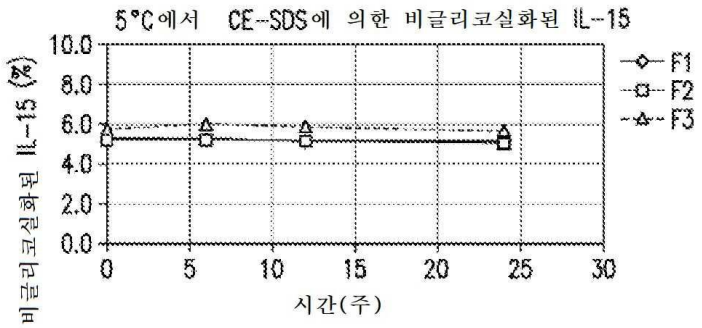
도면4b



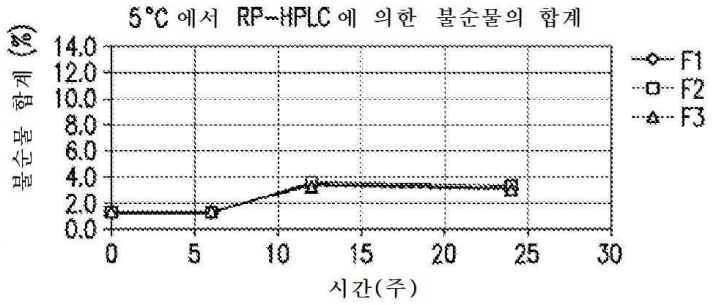
도면4c



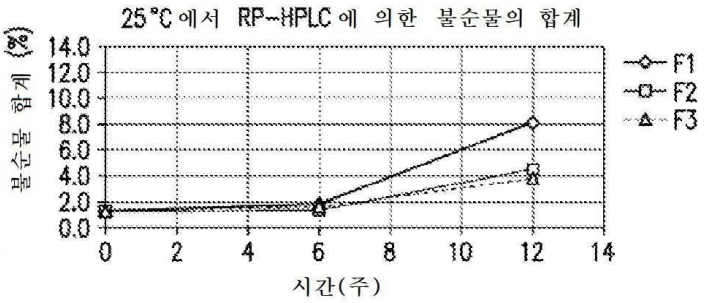
도면4d



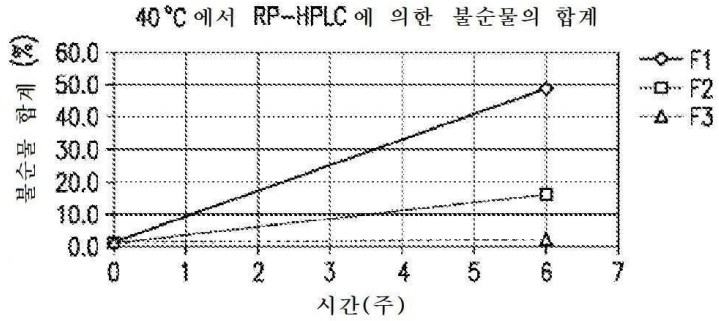
도면5a



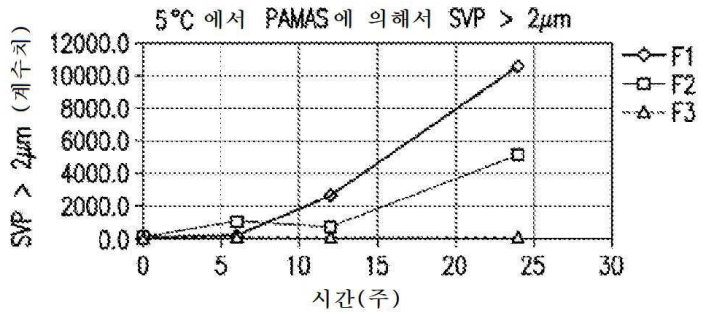
도면5b



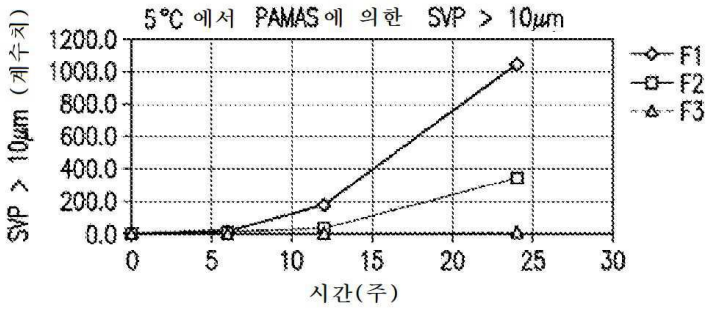
도면5c



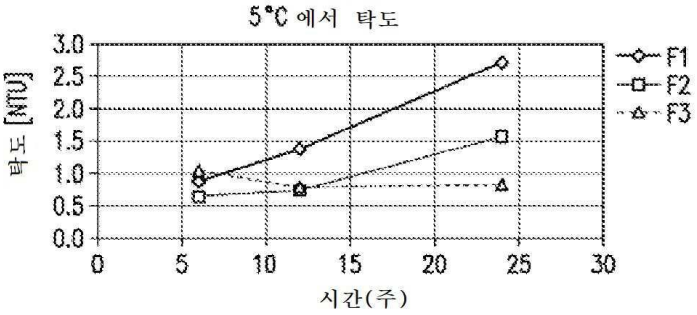
도면6a



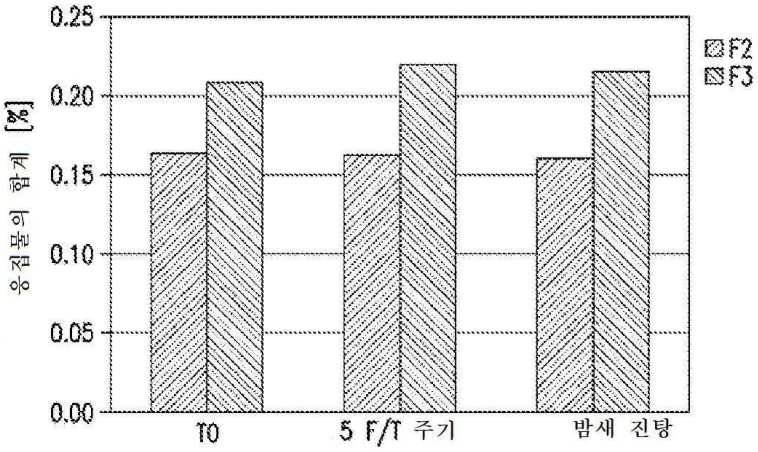
도면6b



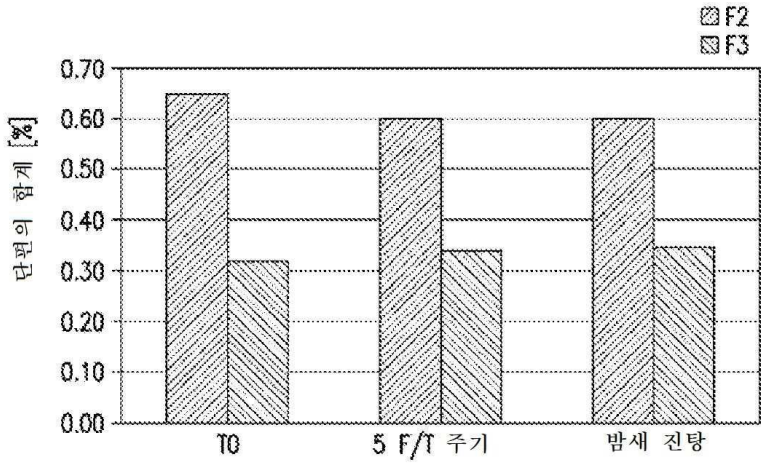
도면7



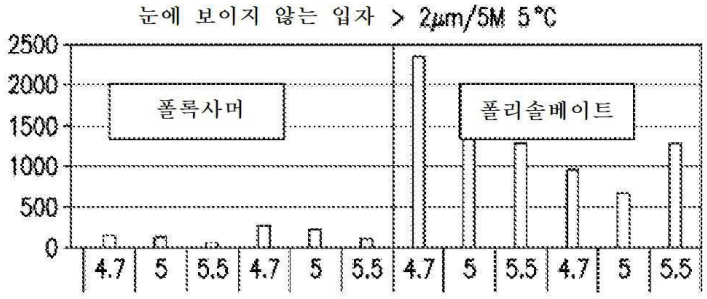
도면8a



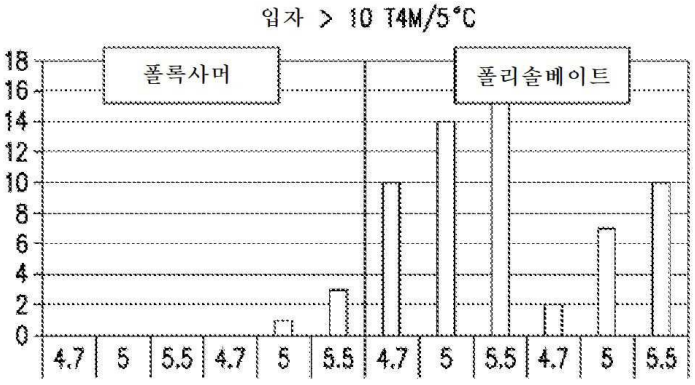
도면8b



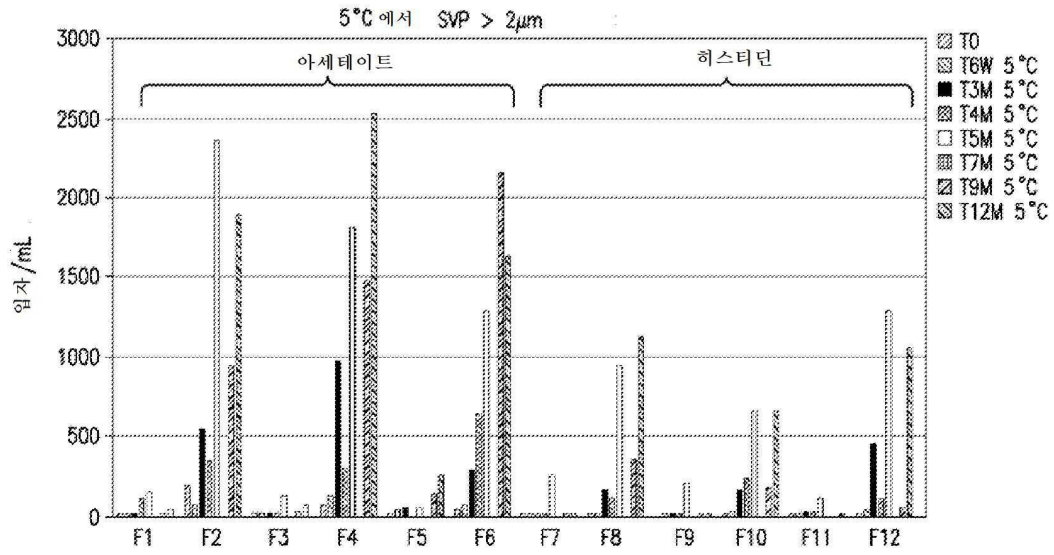
도면9a



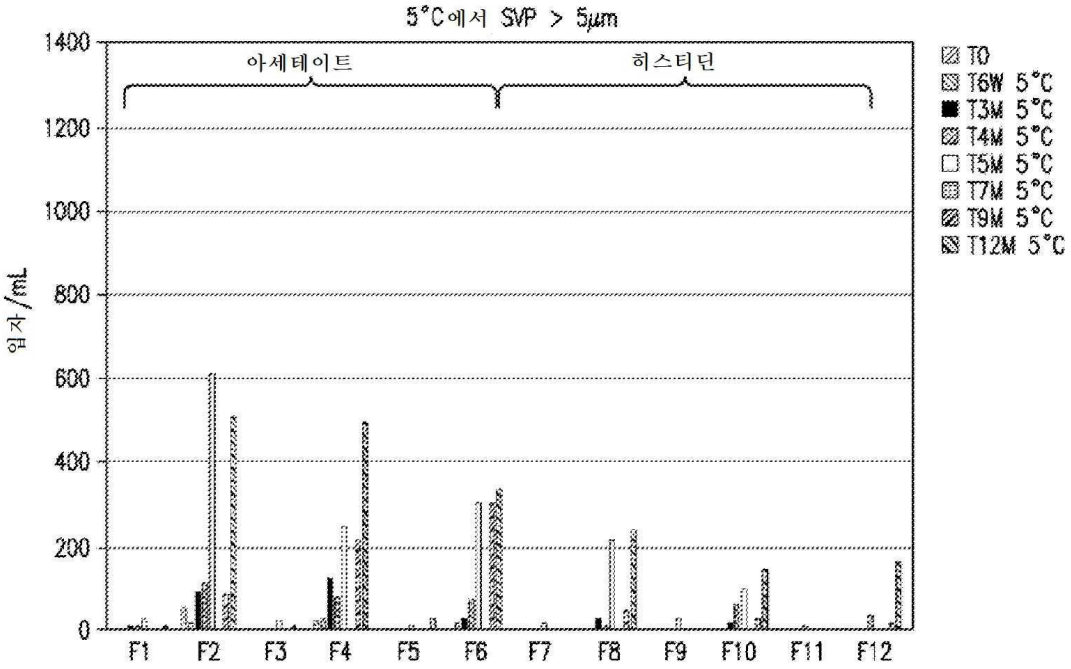
도면9b



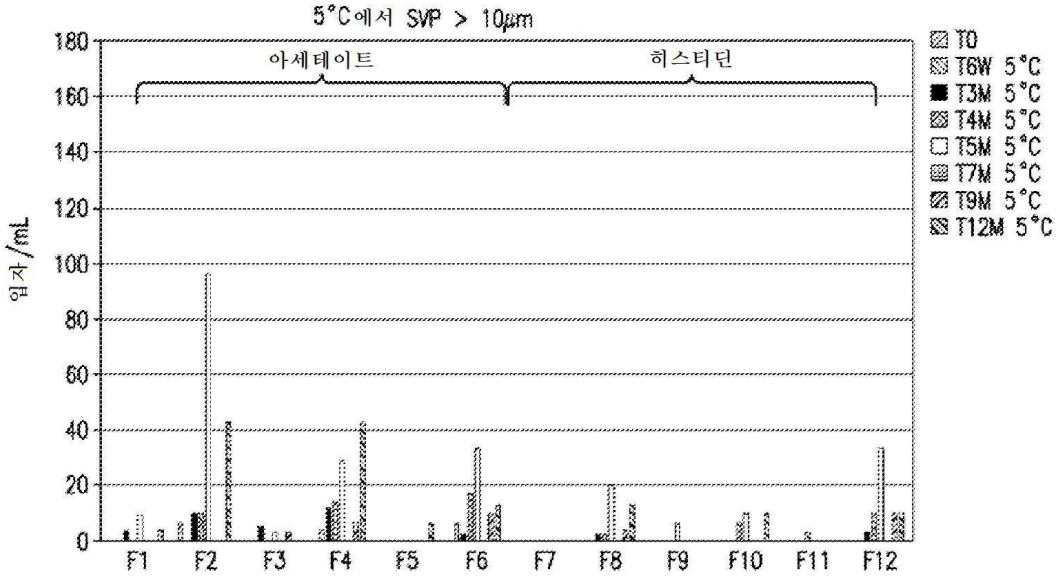
도면9c


5°C 에서 SVP > 2μm
아세테이트
히스티딘
입자/mL
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
T0
T6W 5°C
T3M 5°C
T4M 5°C
T5M 5°C
T7M 5°C
T9M 5°C
T12M 5°C

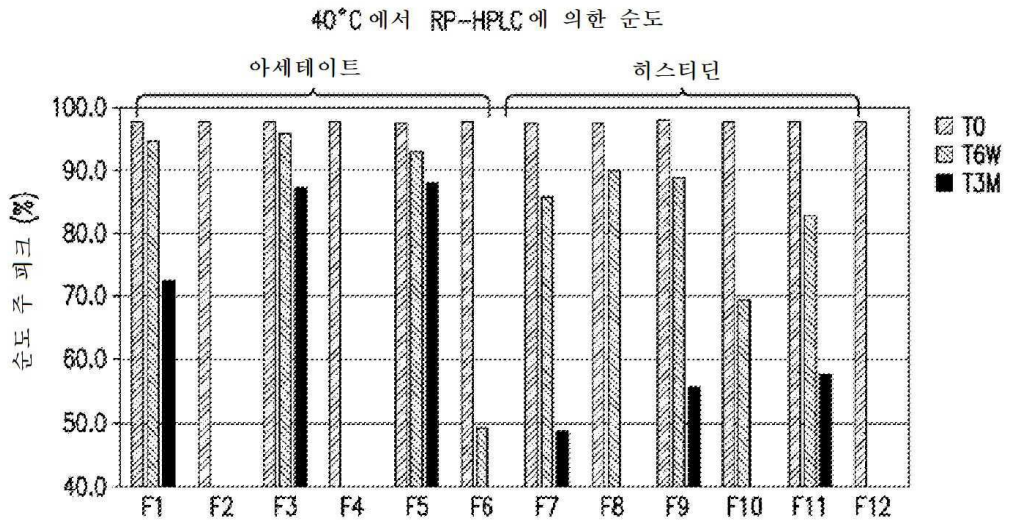
도면9d


5°C에서 SVP > 5μm
아세테이트
히스티딘
입자/mL
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
F8
F9
F10
F11
F12
T0
T6W 5°C
T3M 5°C
T4M 5°C
T5M 5°C
T7M 5°C
T9M 5°C
T12M 5°C

도면9e



도면10



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

<120> PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND PHARMACEUTICAL PRODUCTS OF HETERODIMERIC HUMAN INTERLEUKIN-15 (HETIL-15)

<130> PAT058681-WO-PCT

<140><141><150> 63/013,801

<151> 2020-04-22

<160> 17

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 162

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Arg Ile Ser Lys Pro His Leu Arg Ser Ile Ser Ile Gln Cys Tyr
1 5 10 15

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

20 25 30

Val Phe Ile Leu Gly Cys Phe Ser Ala Gly Leu Pro Lys Thr Glu Ala
35 40 45

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
50 55 60

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
65 70 75 80

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

85 90 95

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
100 105 110

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

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

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

145 150 155 160

Thr Ser

<210> 2

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60
Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80
Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95
Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 3
<211> 267
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 3
Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
20 25 30
Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
35 40 45
Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys

50 55 60
Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala
65 70 75 80

Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp
85 90 95
Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val Thr Thr
100 105 110
Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly Lys Glu

115 120 125
Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr Thr Ala
130 135 140
Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro Ser Thr
145 150 155 160
Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser
165 170 175
Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln

180 185 190
Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Val Ala Ile
195 200 205
Ser Thr Ser Thr Val Leu Leu Cys Gly Leu Ser Ala Val Ser Leu Leu
210 215 220
Ala Cys Tyr Leu Lys Ser Arg Gln Thr Pro Pro Leu Ala Ser Val Glu
225 230 235 240
Met Glu Ala Met Glu Ala Leu Pro Val Thr Trp Gly Thr Ser Ser Arg

245 250 255
Asp Glu Asp Leu Glu Asn Cys Ser His His Leu
260 265

<210> 4
<211> 200
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 4
Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser

165 170 175

Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln

180 185 190

Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly

195 200

<210> 5

<211> 170

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr

130 135 140

Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser

145 150 155 160

His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly

165 170

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr

1 5

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Pro Gln Gly His Ser Asp Thr

1 5

<210> 8

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Pro Gln Gly His Ser Asp

1 5

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Pro Gln Gly His Ser

1 5

<210> 10

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Pro Gln Gly His

1

<210> 11

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Pro Gln Gly

1

<210> 12

<211> 175

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr

130 135 140

Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser

145 150 155 160

His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr

165 170 175

<210> 13

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln Pro Pro Gly Val Tyr

1 5 10 15

Pro Gln Gly

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys

<210> 15

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 16

<211> 436

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 16

Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser

165 170 175

Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln

180 185 190

Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Pro Lys Ser

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
325 330 335
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
340 345 350
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
355 360 365
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
370 375 380

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
385 390 395 400
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
405 410 415
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
420 425 430
Ser Pro Gly Lys
435

<210> 17

<211> 431

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 17

Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
20 25 30
Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
35 40 45
Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys
50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser

165 170 175

Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln

180 185 190

Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

195 200 205

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

210 215 220

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

225 230 235 240

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

245 250 255

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

260 265 270

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

275 280 285

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

290 295 300

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

305 310 315 320

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
325 330 335
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
340 345 350
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
355 360 365
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
370 375 380

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
385 390 395 400
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
405 410 415
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
420 425 430