(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0143699
(43) 공개일자 2022년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 47/18* (2017.01)
A61K 47/22 (2017.01) *A61K 47/26* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/08* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/39591 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7031575
(22) 출원일자(국제) 2021년02월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년09월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/018561
(87) 국제공개번호 WO 2021/168100
국제공개일자 2021년08월26일
(30) 우선권주장
62/978,201 2020년02월18일 미국(US)

(71) 출원인
암젠 인크
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원 암젠 센터 드라이브
(72) 발명자
로렌 로렌
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스, 메일 스탑 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/오 암젠 인크.
리토우스키 제니퍼
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스, 메일 스탑 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/오 암젠 인크.
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 93 항

(54) 발명의 명칭 **인간 항-TSLP 항체 제형 및 이의 이용 방법**

(57) 요 약

약 100 mg/mL 초과의 항-TSLP 항체, 계면활성제, 프롤린, 및 약 100 mg/mL 초과의 항-TSLP 항체, 계면활성제, 프롤린 및 완충제를 포함하는 완충제를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 대상체에서 염증성 질환을 치료하는 방법이 추가로 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/183 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61P 11/06 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
C07K 16/244 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

약 100 mg/mL 초과의 항-TSLP 항체, 계면활성제, 프롤린, 및 완충제를 포함하는 조성물로서,

항-TSLP 항체가 다음을 포함하는, 조성물:

(A) (i) 서열 번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 서열; (ii) 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 서열; 및 (iii) 서열 번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및

(B) (i) 서열 번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 서열; (ii) 서열 번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 서열, 및 (iii) 서열 번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인.

청구항 2

제1항에 있어서, 항-TSLP 항체가 다음을 포함하는, 조성물:

(A) i. 서열 번호 12와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열;

ii. 서열 번호 11과 적어도 80% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열; 또는

iii. 서열 번호 11로 이루어진 폴리뉴클레오티드의 상보체에 중등도로 엄격한 조건 하에 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 경쇄 가변 도메인; 또는

(B) i. 서열 번호 10과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열;

ii. 서열 번호 9와 적어도 80% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열; 또는

iii. 서열 번호 9로 이루어진 폴리뉴클레오티드의 상보체에 중등도로 엄격한 조건 하에 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 가변 도메인; 또는

(C) (A)의 경쇄 가변 도메인 및 (B)의 중쇄 가변 도메인.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-TSLP 항체가 IgG2 항체인, 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TSLP 항체가 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 또는 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TSLP 항체가 서열 번호 2의 아미노산 29 내지 159로 개시된 TSLP 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는, 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TSLP 항체의 두 결합 부위가 모두 TSLP에 대해 동일한 결합을 갖는, 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TSLP 항체가 약 200 mg/mL 미만의 농도로 조성물에 존재하는, 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 항-TSLP 항체가 약 150 mg/mL 미만의 농도로 조성물에 존재하는, 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 항-TSLP 항체가 약 110 mg/mL 내지 약 140 mg/mL의 농도로 조성물에 존재하는, 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 항-TSLP 항체가 약 110 mg/mL ± 10%의 농도로 조성물에 존재하는, 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 항-TSLP 항체가 약 140 mg/mL ± 10%의 농도로 조성물에 존재하는, 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제가 양친매성 및 비이온성인, 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 계면활성제가 폴리소르베이트인, 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 계면활성제가 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80 또는 이의 혼합물인, 조성물.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.005%(w/v) 이하 내지 약 0.015%(w/v)의 농도로 계면활성제를 포함하는, 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 약 0.010%(w/v)% ± 0.0025%(w/v) 계면활성제를 포함하는 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, 약 0.005%(w/v), 0.010%(w/v), 또는 0.015%(w/v) 계면활성제를 포함하는 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 약 3.0%(w/v) 미만의 프롤린을 포함하는, 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 약 2.4%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) 프롤린 또는 약 2.5%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) 프롤린을 포함하는, 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 프롤린은 L-프롤린인, 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 프롤린은 조성물에 존재하는 유일한 아미노산인, 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물: 숙시네이트, 글루타메이트, 히스티딘 및 아세테이트.

청구항 23

제22항에 있어서, 완충제가 아세테이트인, 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제를 약 10 mM 내지 약 30 mM 포함하는, 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 완충제를 약 20 mM 내지 약 28 mM, 임의로, 약 23 mM 내지 약 28 mM 또는 약 24 mM 내지 약 28 mM 포함하는, 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 완충제를 약 24 mM 내지 약 26 mM 포함하는, 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 0.001%(w/v) 이하의 당 또는 시트레이트를 포함하고, 임의로, 당이 이당류, 예를 들어 트레할로스 및 수크로스인, 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 액체인, 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, pH는 약 6.0 미만, 임의로, 약 5.5 미만인, 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, pH는 약 4.5 내지 약 5.5인, 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, pH는 약 4.8 내지 약 5.4인, 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, pH는 약 4.9, 5.2, 또는 5.4인, 조성물.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 프롤린을 포함하지 않는 액체 조성물에 비해 감소된 점도를 특징으로 하는, 조성물.

청구항 34

제28항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TSLP 항체의 농도가 155 mg/mL 미만인 경우 약 20℃ 내지 약 25℃에서 약 24 cP 미만의 점도, 임의로, 항-TSLP 항체의 농도가 약 110 mg/mL 인 경우 약 6 cP의, 또는 항-TSLP 항체의 농도가 약 140 mg/mL 인 경우 약 15 cP의 점도를 특징으로 하는, 조성물.

청구항 35

제29항에 있어서, 약 5 cP 내지 약 20 cP, 임의로 약 15 cP의 점도를 특징으로 하는, 조성물.

청구항 36

제28항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 등장성이거나 약 200 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg, 또는 약 225 mOsm/kg 내지 약 400 mOsm/kg, 또는 약 250 mOsm/kg 내지 약 350 mOsm/kg 범위의 삼투압을 갖는, 조성물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 결정된 바와 같이 2℃ 내지 8℃에서 약 24개월 내지 약 36개월의 보관 후 항체의 5% 미만이 분해되며, 임의로, 여기서 2% 미만의 항체는 2℃ 내지 8℃에서 24개월 또는 36개월 보관 후 분해되는, 조성물.

청구항 38

제1항 내지 제37항에 있어서, SEC에 의해 결정된 바와 같이 항체의 5% 미만이 약 25℃에서 적어도 2주(임의로, 적어도 1개월 후, 적어도 2개월 후, 적어도 3개월 후, 적어도 4개월 후, 적어도 5개월 후 또는 적어도 6개월 후) 보관 후 분해되는, 조성물.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 2℃ 내지 8℃에서 약 24개월 내지 약 36개월의 보관, 이어서 약 25℃에서 적어도 2주 또는 적어도 1개월 또는 적어도 2개월의 보관 후 항체의 5% 미만이 분해되는, 조성물.

청구항 40

약 110 mg/mL 내지 약 140 mg/mL 테제펠루맙, 약 0.01%(w/v) ± 0.005%(w/v) 폴리소르베이트 80, 약 2.4%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) L-프롤린, 및 약 20 mM 내지 약 28 mM 아세테이트를 포함하는 조성물로서, 조성물의 점도는 약 20 cP 미만이고 pH는 약 5.5 미만인, 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, pH는 5.2이고, 임의로, 점도는 20℃ 내지 약 25℃에서 약 15 cP인, 조성물.

청구항 42

약 110 mg/mL의 항-TSLP 항체, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트 80, 약 2.4%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) L-프롤린, 및 약 20 mM 내지 약 28 mM 아세테이트를 포함하는 조성물로서, 조성물의 pH는 약 5.2인, 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 약 22 mM 내지 약 26 mM를 포함하는, 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 약 24 mM 내지 약 26 mM의 아세테이트를 포함하는, 조성물.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 110 mM의 항-TSLP 항체, 24 mM의 아세테이트, 2.5%(w/v)의 L 프롤린 및 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 80(pH 5.2)을 포함하는, 조성물.

청구항 46

제1항에 있어서, 110 mg/mL의 항-TSLP 항체, 10 mM의 아세테이트, 3.0%(w/v)의 L-프롤린 및 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 80(pH 5.2)을 포함하는, 조성물.

청구항 47

약 140 mg/mL의 항-TSLP 항체, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트 80, 약 2.5%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) L-프롤린, 및 약 20 mM 내지 약 28 mM 아세테이트를 포함하는 조성물로서, 조성물의 pH는 약 5.2인, 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 약 25 mM 내지 약 26 mM의 아세테이트를 포함하는, 조성물.

청구항 49

임의로 약 0.5 mL 내지 약 5 mL의 조성물을 포함하는, 제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는, 제조 물품.

청구항 50

제49항에 있어서, 약 1 mL 내지 약 3 mL의 조성물을 포함하는, 제조 물품.

청구항 51

임의로 약 0.5 mL 내지 약 5 mL의 조성물을 포함하는, 제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는, 사전충전형 주사기.

청구항 52

제51항에 있어서, 약 1 mL 내지 약 3 mL의 조성물을 포함하는, 사전충전형 주사기.

청구항 53

임의로 약 0.5 mL 내지 약 5 mL의 조성물을 포함하는, 제1항 내지 제52항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는, 바이알.

청구항 54

제53항에 있어서, 약 1 mL 내지 약 3 mL의 조성물을 포함하는, 바이알.

청구항 55

임의로 약 0.5 mL 내지 약 5 mL의 조성물을 포함하는, 제1항 내지 제54항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는, 자동주사장치.

청구항 56

제55항에 있어서, 약 1 mL 내지 약 3 mL의 조성물을 포함하는, 자동주사장치.

청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서, Ypsomed YpsoMate®인, 자동주사장치.

청구항 58

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, WO 2018/226565, WO 2019/094138, WO 2019/178151, WO 20120/072577, WO2020/081479, WO 2020/081480, PCT/US20/70590, PCT/US20/70591, PCT/US20/53180, PCT/US20/53179, PCT/US20/53178, 또는 PCT/US20/53176에 개시되어 있는, 자동주사장치.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항의 치료학적 유효량의 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 염증성 질환을 치료하는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 염증성 질환은 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법: 천식, 아토피 피부염, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 호산구성 식도염(EoE), 비용종, 만성 자발성 두드러기, Ig 유도 질환, IgA 신증, 루푸스 신염, 호산구성 위염, 비용종이 없는 만성 부비동염 및 특발성 폐 섬유증(IPF).

청구항 61

제60항에 있어서, 염증성 질환이 천식인, 방법.

청구항 62

제59항 또는 제60항에 있어서, 2주 간격으로 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 63

제59항 또는 제60항에 있어서, 4주마다 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 64

제59항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 적어도 4개월, 6개월, 9개월, 1년 또는 그 이상의 기간 동안 투여되는, 방법.

청구항 65

제59항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 피하 투여되는, 방법.

청구항 66

제61항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 천식은 중증 천식인, 방법.

청구항 67

제61항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 천식이 호산구성 또는 비-호산구성 천식인, 방법.

청구항 68

제61항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 천식이 저호산구 천식인, 방법.

청구항 69

제59항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 성인인, 방법.

청구항 70

제59항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 아동 또는 청소년인, 방법.

청구항 71

제59항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 대상체의 혈액, 객담, 기관지폐포액, 또는 폐에서 호산구를 감소시키는, 방법.

청구항 72

제59항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 대상체의 세포 수를 고 Th2 집단에서 저 Th2 집단으로 이동시키는, 방법.

청구항 73

제59항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 노력성 호기량(FEV), FEV1 가역성, 노력성 폐활량(FCV), FeNO, 천식 조절 설문-6 스코어 및 AQLQ(S)+12 스코어로 이루어진 군으로부터 선택된, 대상체에서의 천식의 하나 이상의 척도를 개선시키는, 방법.

청구항 74

제59항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 천식 증상 일지에 의해 측정되는 바와 같은 하나 이상의 천식 증상을 개선시키는, 방법.

청구항 75

약 24 cP 미만의 점도를 갖고 약 200 mg/mL 미만의 항-TSLP 항체, 계면활성제 및 완충제를 포함하는 안정한 액체 항체 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은: (i) 제1 농도의 항체, 아세테이트 및 프롤린을 포함하는 제1 용액을 아세테이트 및 프롤린을 포함하는 완충제와 조합하여 약 110 mg/mL 내지 약 140 mg/mL 테제펠루맙, 프롤린 및 아세테이트를 포함하는 용액을 수득하는 단계 및 (ii) 약 0.01%(w/v) ± 0.005%(w/v) 계면활성제의 최종 농도를 달성하도록 계면활성제를 첨가하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 안정한 액체 조성물은 약 140 mg/mL의 항-TSLP 항체를 포함하는, 방법.

청구항 77

제75항 또는 제76항에 있어서, 프롤린이 있는 안정한 액체 조성물의 점도는 프롤린이 없는 안정한 액체 조성물에 비해 감소되는, 방법.

청구항 78

제75항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 안정한 액체 조성물의 점도가 약 20 cP 미만인, 방법.

청구항 79

제75항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 약 200 mM 내지 약 300 mM 프롤린을 포함하는 용액이 제1 용액과 조합되는, 방법.

청구항 80

제75항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 프롤린은 L-프롤린인, 방법.

청구항 81

제75항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80 또는 폴리소르베이트 20인, 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80인, 방법.

청구항 83

제75항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제는 빙초산으로 제조되는, 방법.

청구항 84

제75항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제 조성물이 약 1 mM 내지 약 30 mM 아세테이트, 임의로 약 5 mM 내지 약 15 mM 아세테이트를 포함하는, 방법.

청구항 85

제75항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 안정한 액체 항체 조성물의 pH가 약 5.2인, 방법.

청구항 86

제75항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TSLP 항체가 다음을 포함하는, 방법:

(A) iv. 서열 번호 12와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열;

v. 서열 번호 11과 적어도 80% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열; 또는

vi. 서열 번호 11로 이루어진 폴리뉴클레오티드의 상보체에 중등도로 엄격한 조건 하에 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 경쇄 가변 도메인; 또는

(B) iv. 서열 번호 10과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열;

v. 서열 번호 9와 적어도 80% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열; 또는

vi. 서열 번호 9로 이루어진 폴리뉴클레오티드의 상보체에 중등도로 엄격한 조건 하에 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 가변 도메인; 또는

(C) (A)의 경쇄 가변 도메인 및 (B)의 중쇄 가변 도메인.

청구항 87

제86항에 있어서, 항-TSLP 항체는 IgG2 항체인, 방법.

청구항 88

제86항 또는 제87항에 있어서, 항-TSLP 항체는 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 또는 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 89

약 24 cP 미만의 점도를 갖고 약 200 mg/mL 미만의 항-TSLP 항체, 계면활성제 및 완충제를 포함하는 안정한 액체 항체 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은 약 4.9 내지 약 5.5의 pH를 갖는 약 10 mM 내지 약 20 mM 아세테이트 및 약 2.7%(w/v) 내지 약 3.3%(w/v)를 포함하는 완충제로 항-TSLP 항체를 제형화하는 단계, 및 (ii) 약 0.005%(w/v) ± 0.015%(w/v) 계면활성제의 최종 농도를 달성하기 위해 계면활성제를 첨가하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 완충제는 빙초산을 사용하여 제조되는, 방법.

청구항 91

제89항 또는 제90항에 있어서, 완충제를 수산화나트륨을 사용하여 pH 5.2로 적정하는, 방법.

청구항 92

(i) 약 110 mg/mL 내지 115 mg/mL 테제펠루맙, 빙초산을 사용하여 제조된 약 24 mM 내지 약 26 mM 아세테이트, 약 2.4% 내지 약 2.6%(w/v) L-프롤린, 약 0.01% 폴리소르베이트 80, 수산화나트륨, 및 주사용수를 포함하고, (ii) 약 5.2의 pH 및 약 3년의 저장 수명을 갖는, 주사용 용액.

청구항 93

약 1.91 mL의 제92항의 안정한 액체 항체 조성물을 포함하는 사전충전형 주사기.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본원은 2020년 2월 18일에 출원된 미국 가출원 제62/978,201호의 우선권을 주장하며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 본 개시의 분야

[0004] 본 발명은 고농도 테제펠루맙 수성 제형 및 이의 바이오시밀러를 포함한 인간 항-TSLP 단일클론 항체에 관한 것이다.

[0005] 전자적으로 제출된 자료의 참조에 의한 포함

[0006] 본 명세서와 동시에 제출되어 다음과 같이 확인된 컴퓨터로 판독 가능한 뉴클레오티드/아미노산 서열 목록은 그 전체가 참조로서 포함된다: 파일명 "55238_Seqlisting.txt"의 9,856 바이트 ASCII(텍스트) 파일; 2021년 2월 16일 생성.

배 경 기 술

[0007] 관련 기술의 간략한 설명

[0008] 최근 2상 무작위 이중 맹검 위약 대조 임상 시험에서 테제펠루맙(AMG 157 및 MED9929로도 알려짐)은 70 mg 내지 280 mg 범위의 용량으로 인간에 투여되었다. 테제펠루맙을 수여받은 대상체는 위약을 수여받은 대상체보다 더 낮은 비율의 임상적으로 유의미한 천식 악화를 실증하였다.

[0009] 약물 제형에서 증가하는 단백질 농도는 안정성 문제, 예를 들어, 고분자량종(HMWS)의 형성을 유발하는 단백질 응집을 초래할 수 있다. HMWS, 특히 단량체 대응물의 천연 구조 대부분을 보존하는 HMWS는 일부 단백질 제형에서 특히 중요할 수 있다. 응집은 또한 치료 단백질의 피하 생체이용률 및 약동학에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있다.

[0010] 의약품의 투여뿐만 아니라 충전 및 마감 작업도 피스톤 펌프, 연동 펌프 또는 주사 바늘을 통한 단백질 용액 유동 단계를 수반할 수 있다. 이러한 절차는 전단 응력 및 기계적 응력을 전달할 수 있고, 이는 단백질의 변성을 초래하고 응집을 유발할 수 있다. 이 현상은 단백질 용액이 더 농축될수록 악화될 수 있다.

발명의 내용

[0011] 본원에서는 고농도의 항체를 함유하면서 증가된 안정성 및 낮은 점도를 갖는 항-TSLP 항체용 개선된 제형을 제공한다.

[0012] 본 개시의 한 양태는 약 100 mg/mL 초과의 항-TSLP 항체, 계면활성제, 프롤린, 및 완충제를 포함하는 조성물이다. 예시적인 양태에서, 항-TSLP 항체는 약 200 mg/mL 미만 또는 약 150 mg/mL 미만의 농도로 조성물에 존재한다. 예시적인 양태에서, 항-TSLP 항체는 약 110 mg/mL 내지 약 140 mg/mL의 농도로 조성물에 존재한다. 예시적인 양태에서, 항-TSLP 항체는 약 110 mg/mL ± 10% 또는 약 140 mg/mL ± 10%의 농도로 조성물에 존재한다. 임의로, 항-TSLP 항체는 약 105 mg/mL 내지 약 115 mg/mL의 농도로 조성물에 존재한다. 예시적인 양태에서, 계면활성제는 양친매성 및 비이온성이다. 다양한 양태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트, 예를 들어, 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80 또는 이의 혼합물이다. 예시적인 경우에서, 계면활성제는 약 0.015%(w/v) ± 0.005%(w/v) 이하, 예를 들어, 약 0.005%(w/v) 내지 약 0.015%(w/v) 계면활성제 이하의 농도로 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 계면활성제의 농도는 약 0.005%(w/v), 0.010%(w/v), 또는 0.015%(w/v)이다. 예시적인 양태에서, 조성물은 약 3.0%(w/v) 미만의 프롤린, 예를 들어, 약 2.4%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) 프롤린 또는 약 2.5%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) 프롤린을 포함한다. 예시적인 경우에서, 프롤린은 L-프롤린이다. 특정 양태에서, 프롤린은 조성물에 존재하는 유일한 아미노산이다. 예시적인 양태에서, 완충제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 숙시네이트, 글루타메이트, 히스티딘 및 아세테이트. 바람직한 경우에서, 완충제는 아세테이트이다. 예시적인 양태에서, 조성물은 약 1 mM 내지 약 50 mM 완충제, 예를 들어, 약 10 mM 내지 약 30 mM 완충제, 임의로, 약 15 mM 내지 약 30 mM 완충제, 약 20 mM 내지 약 30 mM 완충제, 또는 약 10 mM 내지 약 25 mM 완충제를 포함한다. 임의로, 완충제는 약 20 mM 내지 약 2 mM 완충제(예를 들어, 약 20 mM 내지 약 28 mM 완충제, 약 23 mM 내지 약 28 mM, 약 24 mM 내지 약 28 mM)를 포함한다. 예시적인 양태에서, 조성물은 0.001%(w/v) 이하의 당 또는 시트레이트를 포함하며, 임의로, 당은 이당류, 예를 들어, 트레할로스 및 수크로스이다. 예시적인 양태에서, 조성물은 액체이고, 임의로, pH는 약 6.0 미만, 임의로, 약 5.5 미만이다. 특정 양태에서, pH는 약 4.5 내지 약 5.5 또는 약 4.8 내지 약 5.4 또는 약 4.9, 약 5.2, 또는 약 5.4이다. 예시적인 양태에서, 조성물은 프롤린을 포함하지 않는 액체 조성물에 비해 감소된 점도를 특징으로 한다. 예를 들어, 일부 경우에, 조성물은 항-TSLP 항체의 농도가 155 mg/mL 미만인 경우 약 20℃ 내지 약 25℃에서 약 24 cP 미만의, 임의로, 항-TSLP 항체의 농도가 약 110 mg/mL 인 경우 약 6 cP의, 또는 항-TSLP 항체의 농도가 약 140 mg/mL 인 경우 약 15 cP의 점도를 특징으로 한다. 일부 양태에서, 조성물은 약 5 cP 내지 약 20 cP의 점도를 특징으로 한다. 다양한 경우에서, 조성물은 등장성이거나 약 200 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg, 또는 약 225 mOsm/kg 내지 약 400 mOsm/kg, 또는 약 250 mOsm/kg 내지 약 350 mOsm/kg 범위의 삼투압을 갖는다. 예시적인 경우에서, 조성물은 25℃, 30℃, 또는 40℃에서의 단기 보관, 또는 약 -30℃ 또는 약 2℃ 내지 약 8℃에서의 장기 보관에 적합하다. 예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 결정된 바와 같이, 치료 단백질의 0.5% 미만이 2℃ 내지 8℃에서 6개월 보관 후 분해되며, 임의로 치료 단백질은 유리 바이알 또는 주사기에 함유된다. 또한, 예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 5% 미만이 2℃ 내지 8℃에서 약 24개월 내지 약 36개월의 보관 후 분해되고, 임의로 항체의 2% 미만이 2℃ 내지 8℃에서 24개월 또는 36개월 보관 후 분해된다. 다양한 양태에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 5% 미만이 약 25℃에서 적어도 2주(임의로, 적어도 1개월 후, 적어도 2개월 후, 적어도 3개월 후, 적어도 4개월 후, 적어도 5개월 후, 또는 적어도 6개월 후) 보관 후 분해된다. 다양한 경우에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 5% 미만이 2℃ 내지 8℃에서 약 24개월 내지 약 36개월 보관에 이어서 약 25℃에서 적어도 2주 또는 적어도 1개월 또는 적어도 2개월 보관 후 분해된다. 예시적인

경우에서, 항-TSLP 항체는 IgG2 항체이다. 일부 양태에서, 항-TSLP 항체는 서열 번호 2의 아미노산 29 내지 159에 제시된 TSLP 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다. 임의로, 항체의 두 결합 부위 모두는 TSLP에 대해 동일한 결합을 갖는다. 예시적인 경우에서, 항-TSLP 항체는 (A) (i) 서열 번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 서열; (ii) 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 서열; 및 (iii) 서열 번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및 (B) (i) 서열 번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 서열; (ii) 서열 번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 서열, 및 (iii) 서열 번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 예시적인 양태에서, 항-TSLP 항체는 다음을 포함한다: (A) (i) 서열 번호 12와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열; (ii) 서열 번호 11과 적어도 80% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열; (iii) 서열 번호 11로 이루어진 폴리뉴클레오티드의 상보체와 중등도로 엄격한 조건 하에 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 경쇄 가변 도메인; 및 (B) (i) 서열 번호 10과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열; (ii) 서열 번호 9와 적어도 80% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열; (iii) 서열 번호 9로 이루어진 폴리뉴클레오티드의 상보체와 중등도로 엄격한 조건 하에 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 가변 도메인; 또는 (C) (A)의 경쇄 가변 도메인 및 (B)의 중쇄 가변 도메인.

[0013] 본 개시의 또 다른 양태는 약 110 mg/mL 내지 약 140 mg/mL 테제펠루맙, 약 0.01%(w/v) ± 0.005%(w/v) 폴리소르베이트 80, 약 2.4%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) L-프롤린, 및 약 20 mM 내지 약 28 mM 아세테이트를 포함하는 조성물이고, 여기서 조성물의 점도는 약 20 cP이고 pH는 약 5.5 미만이다. 임의로, pH는 5.2이고, 임의로, 점도는 20℃ 내지 약 25℃에서 약 15 cP이다.

[0014] 본 개시의 또 다른 양태는 약 110 mg/mL의 항-TSLP 항체, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트 80, 약 2.4%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) L-프롤린, 및 약 20 mM 내지 약 28 mM 아세테이트를 포함하는 조성물이고, 여기서 조성물의 pH는 약 5.2이다. 임의로, 조성물은 약 22 mM 내지 약 26 mM의 아세테이트 또는 약 24 mM 내지 약 26 mM를 포함한다.

[0015] 본 개시의 또 다른 양태는 약 140 mg/mL의 항-TSLP 항체, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트 80, 약 2.5%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) L-프롤린, 및 약 20 mM 내지 약 28 mM 아세테이트를 포함하는 조성물이고, 여기서 조성물의 pH는 약 5.2이다. 임의로, 조성물은 약 25 mM 내지 약 26 mM의 아세테이트를 포함한다.

[0016] 다양한 구현예에서, 조성물은 110 mg/mL의 항-TSLP 항체, 24 mM의 아세테이트, 2.5%(w/v)의 L-프롤린 및 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 80(pH 5.2)을 포함한다. 다양한 구현예에서, 조성물은 110 mg/mL의 항-TSLP 항체, 10 mM의 아세테이트, 3.0%(w/v)의 L-프롤린 및 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 80(pH 5.2)을 포함한다.

[0017] 본 개시의 또 다른 양태는, 임의로, 약 0.5 mL 내지 약 5 mL(예를 들어, 약 0.5 mL 내지 약 3 mL)의 조성물을 포함하는, 본원에 개시된 조성물 중 어느 하나를 포함하는 제조 물품이다.

[0018] 본 개시의 또 다른 양태는, 임의로, 약 0.5 mL 내지 약 5 mL(예를 들어, 약 0.5 mL 내지 약 3 mL)의 조성물을 포함하는, 본원에 개시된 조성물 중 어느 하나를 포함하는 사전충전형 주사기이다.

[0019] 본 개시의 또 다른 양태는, 임의로, 약 0.5 mL 내지 약 5 mL(예를 들어, 약 0.5 mL 내지 약 3 mL)의 조성물을 포함하는, 본원에 개시된 조성물 중 어느 하나를 포함하는 바이알이다.

[0020] 임의로, 약 0.5 mL 내지 약 5 mL(예를 들어, 약 0.5 mL 내지 약 3 mL)의 조성물을 함유하는 자동주사장치 또한 제공된다. 다양한 구현예에서, 자동주사장치는 Ypsomed YpsoMate®이다. 다양한 구현예에서, 자동주사장치는 WO 2018/226565, WO 2019/094138, WO 2019/178151, WO 20120/072577, WO2020/081479, WO 2020/081480, PCT/US20/70590, PCT/US20/70591, PCT/US20/53180, PCT/US20/53179, PCT/US20/53178 또는 PCT/US20/53176에 개시되어 있다.

[0021] 본 개시의 또 다른 양태는 치료학적 유효량의 상기 청구항 중 어느 한 항의 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 염증성 질환을 치료하는 방법이다. 예시적인 경우에서, 염증성 질환은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 천식, 아토피 피부염, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 호산구성 식도염(EoE), 비용종, 만성 자발성 두드러기, Ig 유도 질환(IgA 신병증 및 루푸스 신염 등), 호산구성 위염, 비용종이 없는 만성 부비동염 및 특발성 폐 섬유증(IPF). 예시적인 양태에서, 방법은 2주 또는 4주 간격으로 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 임의로, 조성물은 적어도 4개월, 6개월, 9개월, 1년 또는 그 이상의 기간 동안 투여된다. 다양한 구현예에서, 염증성 질환은 천식이다. 일부 양태에서, 천식은 중증 천식, 호산구성 또는 비호산구성 천식, 또는 저호산구 천식이다. 예시적인 경우에서, 대상체는 성인이다. 대안적인 양태에서, 대상체는 아동 또는 청소년이다.

예시적인 경우에서, 투여는 대상체의 혈액, 객담, 기관지폐포액, 또는 폐에서 호산구를 감소시킨다. 일부 양태에서, 투여는 대상체의 세포 수를 고 Th2 집단으로부터 저 Th2 집단으로 이동시킨다. 특정 양태에서, 투여는 노력성 호기량(FEV), FEV1 가역성, 노력성 폐활량(FCV), FeNO, 천식 조절 설문-6 스코어 및 AQLQ(S)+12 스코어로 이루어진 군으로부터 선택된, 대상체에서의 천식의 하나 이상의 척도를 개선한다. 예시적인 양태에서, 투여는 천식 증상 일지에 의해 측정되는 바와 같은 하나 이상의 천식 증상을 개선시킨다. 다양한 구현예에서, 투여는 피하 또는 정맥내 투여이다. 다양한 구현예에서, 투여는 피하 투여이다.

[0022] 본 개시의 또 다른 양태는 예컨대, 1회용 바이알, 1회용 주사기, 또는 유리, 유리 라이닝, 또는 유리-코팅 1차 용기에서 보관 또는 사용하기 위한 조성물의 제시형이다.

[0023] 본 개시의 또 다른 양태는 인간 항-TSLP 단일클론 항체를 필요로 하는 대상체를 치료하기 위한, 본원에 기술된 의약의 제조에 있어서, 테제펠루맙, 또는 또 다른 인간 항-TSLP 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 부분의 용도를 제공한다.

[0024] 본 개시의 또 다른 양태는 패키지 삽입물, 패키지 라벨, 설명서, 또는 본원에 개시된 임의의 방법 또는 구현예를 안내하거나 개시하는 기타 라벨링과 함께, 본원에 기술된 조성물 또는 물품을 포함하는 키트이다.

[0025] 본 개시의 또 다른 양태는 약 24 cP 미만의 점도를 갖고 약 200 mg/mL 미만의 항-TSLP 항체, 계면활성제 및 완충제를 포함하는 안정한 액체 항체 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은 (i) 제1 농도의 항체, 아세테이트 및 프롤린을 포함하는 제1 용액을 아세테이트 및 프롤린을 포함하는 완충제와 조합하여 약 110 mg/mL 내지 약 140 mg/mL 테제펠루맙, 프롤린 및 아세테이트를 포함하는 용액을 수득하는 단계 및 (ii) 약 0.01%(w/v) ± 0.005%(w/v) 계면활성제의 최종 농도를 달성하도록 용액에 계면활성제를 첨가하는 단계를 포함한다. 프롤린을 첨가한 후 안정한 액체 조성물의 점도는 일부 양태에서, 약 20 cP 미만이다. 예시적인 양태에서, 약 200 mM 내지 약 300 mM 프롤린을 포함하는 용액이 제1 용액과 조합된다. 예시적인 양태에서, 프롤린은 L-프롤린이다. 특정 경우에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80 또는 폴리소르베이트 20이다. 예시적인 양태에서, 완충제는 빙초산으로 제조된다. 다양한 양태에서, 완충제는 약 1 mM 내지 약 30 mM 아세테이트, 임의로 약 5 mM 내지 약 15 mM 아세테이트를 포함한다. 일부 경우에, 안정한 액체 항체 조성물의 pH는 약 5.2이다.

[0026] 추가의 양태에서, 약 24 cP 미만의 점도를 갖고 약 200 mg/mL 미만의 항-TSLP 항체, 계면활성제 및 완충제를 포함하는 안정한 액체 항체 조성물의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 약 4.9 내지 약 5.5의 pH를 갖는 약 10 mM 내지 약 20 mM 아세테이트 및 약 2.7%(w/v) 내지 약 3.3%(w/v)를 포함하는 완충제로 항-TSLP 항체를 제형화하는 단계, 및 (ii) 약 0.005%(w/v) ± 0.015%(w/v) 계면활성제의 최종 농도를 달성하기 위해 계면활성제를 첨가하는 단계를 포함한다. 다양한 구현예에서, 완충제는 빙초산을 사용하여 제조된다. 다양한 구현예에서, 완충제는 수산화나트륨을 사용하여 pH 5.2로 적정된다.

[0027] 또한 (i) 약 110 mg/mL 내지 115 mg/mL 테제펠루맙, 빙초산을 사용하여 제조된 약 24 mM 내지 약 26 mM 아세테이트, 약 2.4% 내지 약 2.6%(w/v) L-프롤린, 약 0.01% 폴리소르베이트 80, 수산화나트륨, 및 주사용수를 포함하고, (ii) 약 5.2의 pH 및 약 3년의 저장 수명을 갖는 주사용 용액이 제공된다. 다양한 구현예에서, 약 1.91 mL의 안정한 액체 항체 조성물을 포함하는 사전충전형 주사기가 제공된다.

[0028] 도면과 함께 하기 상세한 설명의 검토로부터 추가 양태 및 이점은 당업자에게 명백할 것이다. 조성물, 물품, 및 방법은 다양한 형태의 구현예를 허용할 수 있지만, 이하의 설명은 본 개시가 예시적이며, 본원에 기재된 특정 구현예로 본 발명을 한정하고자 의도하지 않는다는 이해 하에 특정 구현예를 포함한다. 본원에 기재된 조성물, 물품, 및 방법의 경우, 구성요소, 이의 조성 범위, 치환체, 조건, 및 단계를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 특징이 본원에 제공된 다양한 양태, 구현예, 및 실시예로부터 선택되는 것으로 고려된다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1a는 수크로스(원) 또는 프롤린(사각형)을 포함하는 제형에서 단백질(테제펠루맙) 농도(mg/mL)의 함수로서의 점도(cP)의 그래프이다. 제형은 실험실 규모로 제조되었으며 점도 측정 동안 계면활성제를 포함하지 않았다. 검정 온도: 20 ℃.

도 1b는 시간(개월)의 함수로서 40℃, 30℃, 또는 2℃ 내지 8℃에서 보관 후 약 130 mg/mL 테제펠루맙 및 프롤린 또는 소르비톨을 포함하는 일련의 제형의 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 주요 피크%의 그래프이다. 제형은 실험실 규모로 제조되었으며 계면활성제를 포함하였다.

도 2는 시간(개월)의 함수로서 40 ℃에서 보관된, 테제펠루맙(약 130 mg/mL) 및 프롤린(원), 프롤린 및 칼슘 아

세테이트(사각형), 또는 프롤린 및 마그네슘 아세테이트(삼각형)을 포함하는 제형의 SEC 주요 피크%의 그래프이다. 제형은 실험실 규모로 제조되었으며 계면활성제를 포함하였다.

도 3은 시간(개월)의 함수로서 2 ℃ 내지 8 ℃에서 보관된 약 110 mg/mL 테제펠루맙을 포함하는 일련의 제형의 SEC 주요 피크%의 그래프이다. 2개의 상이한 로트의 항체(로트 A 및 로트 B)가 사용되었다. 제형은 실험실 규모로 제조되었으며 계면활성제를 포함하였다.

도 4는 시간(개월)의 함수로서 -30 ℃에서 보관되고 일회용 시스템 백에 보관된 3개의 로트의 테제펠루맙(약 140 mg/mL)의 SEC 주요 피크%의 그래프이다. 다량의 약물 물질은 대규모로 제조되었으며 계면활성제를 포함하였다.

도 5a는 시간(개월)의 함수로서 40 ℃에서 보관된 4개 로트의 테제펠루맙(약 110 mg/mL)의 SEC 주요 피크%의 그래프이다. 로트 1의 한 샘플을 사전충전형 주사기(PFS)에 채운 다음 보관하였다. 로트 1 내지 4의 샘플을 바이알에 채운 다음 보관하였다. 다량의 의약품은 대규모로 제조되었으며 계면활성제를 포함하였다.

도 5b는 시간(개월)의 함수로서 30 ℃에서 보관된 4개 로트의 테제펠루맙(약 110 mg/mL)의 SEC 주요 피크%의 그래프이다. 로트 1 내지 3의 각각의 샘플을 사전충전형 주사기(PFS)에 채운 다음 보관하였다. 로트 5의 샘플을 바이알에 채운 다음 보관하였다. 다량의 의약품은 대규모로 제조되었으며 계면활성제를 포함하였다.

도 6a는 시간(개월)의 함수로서 25℃에서 보관된 5개 로트 테제펠루맙(약 110 mg/mL)의 SEC 주요 피크%의 그래프이다. 로트 1 내지 3의 각각의 샘플을 사전충전형 주사기(PFS)에 채운 다음 보관하였다. 로트 1 내지 5의 샘플을 바이알에 채운 다음 보관하였다. 다량의 의약품은 대규모로 제조되었으며 계면활성제를 포함하였다.

도 6b는 시간(개월)의 함수로서 2 내지 8℃에서 보관된 5개 로트의 테제펠루맙(약 110 mg/mL)의 SEC 주요 피크%의 그래프이다. 로트 1 내지 2의 각각의 샘플을 사전충전형 주사기(PFS)에 채운 다음 보관하였다. 로트 1 내지 5의 각각의 샘플을 바이알에 채운 다음 보관하였다. 다량의 의약품은 대규모로 제조되었으며 계면활성제를 포함하였다.

도 7a 및 도 7b는 2 내지 8℃ 또는 25℃에서 최대 6개월, 또는 40℃에서 1개월 사전충전형 주사기(도 7a) 또는 유리 바이알(도 7b)에 보관한 표 6의 프롤린 제형에 대한 SEC 주요 피크%를 보여준다. 제형은 실험실 규모로 제조되었다.

도 8a및 8b는 2 내지 8℃ 또는 25℃에서 최대 6개월, 또는 40℃에서 1개월 사전충전형 주사기(도 8a) 또는 유리 바이알(도 8b)에 보관한 표 6의 프롤린 제형에 대한 SEC HWM% 종을 보여준다. 제형은 실험실 규모로 제조되었다.

도 9a 및 9b는 2 내지 8℃ 또는 25℃에서 최대 6개월, 또는 40℃에서 1개월 사전충전형 주사기(도 9a) 또는 유리 바이알(도 9b)에 보관한 표 6의 프롤린 제형에 대한 CEX 주요 피크%를 보여준다. 제형은 실험실 규모로 제조되었다.

도 10a 및 10b는 2 내지 8℃ 또는 25℃에서 최대 6개월, 또는 40℃에서 1개월 사전충전형 주사기(도 10a) 또는 유리 바이알(도 10b)에 보관한 표 6의 프롤린 제형에 대한 rCE-SDS 중쇄(HC) 및 경쇄(LC) 피크%를 보여준다. 제형은 실험실 규모로 제조되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] **정의**

[0031] 전술한 설명은 오로지 이해의 명확성을 위하여 제공된 것으로, 본 발명의 범위 내에서의 변형이 당업자에게 명백할 수 있으므로, 이로부터 불필요한 제한이 이해되어서는 안 된다.

[0032] 본 명세서 및 후속하는 청구범위 전체에 걸쳐, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단어 "포함하다" 및 "포함한다" 및 "포함하는"과 같은 변형은, 정해진 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 군을 포함하지만, 다른 어떤 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 군을 배제하지 않음을 시사하는 것으로 이해될 것이다.

[0033] 본 명세서 전반에 걸쳐, 조성물이 구성요소 또는 물질을 포함하는 것으로 기재되어 있는 경우, 달리 기재되지 않는 한, 조성물은 또한 언급된 구성요소 또는 물질의 임의의 조합으로 본질적으로 구성될 수 있거나 또는 이로 구성될 수 있는 것으로 고려된다. 마찬가지로, 방법이 특정 단계를 포함하는 것으로 기재되어 있는 경우, 달리 기재되지 않는 한, 방법은 또한 언급된 단계의 임의의 조합으로 필수적으로 구성될 수 있거나 이들로 구성될 수

있음이 고려된다. 본원에 예시적으로 개시된 본 발명은 본원에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 단계의 부재 하에 적합하게 실시될 수 있다.

[0034] 본원에 개시된 방법, 및 이의 개별 단계의 실시는 수동으로 및/또는 전자 장비에 의해 제공되는 자동화의 도움으로 또는 이에 의해 수행될 수 있다. 특정 구현예를 참조하여 절차를 설명하였지만, 당업자는 방법과 관련된 동작을 수행하는 다른 수단이 사용될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다. 달리 기재되지 않는 한, 예를 들어, 다양한 단계의 순서는 방법의 범위 또는 사상을 벗어나지 않고도 변경될 수 있다. 또한, 개별 단계 중 일부는 조합되거나 생략되거나 추가 단계로 더 세분될 수 있다.

[0035] 조성물 및 방법은 달리 언급되지 않는 한 (도면에 나타난 것들을 포함하여) 아래에서 더 기재되는 추가의 임의의 요소, 특징, 및 단계 중 하나 이상의 임의의 조합을 포함한 구현예를 포함하는 것으로 고려된다.

[0036] 인체를 대상으로 실시되는 방법의 특허를 금지하는 관할권(jurisdiction)에서, 인간 대상체에 대한 조성물의 "투여"의 의미는 인간 대상체가 임의의 기법(예컨대, 경구, 흡입, 국소 적용, 주사, 삽입 등)에 의해 자가 투여할 제어되는 물질의 처방에 한정되어야 한다. 특허 가능한 요지 사안을 정의하는 법 또는 규정과 일치하는 가장 광범위한 합리적인 해석이 의도된다. 인체를 대상으로 실시되는 방법의 특허를 금지하는 관할권에서, 조성물의 "투여"는 또한 인체를 대상으로 실시되는 방법 및 전술한 활동 둘 모두를 포함한다.

[0037] 본 명세서 전반에 걸쳐 제공된 모든 최대의 수치 제한은 대안적인 양태로서 모든 상응하는 더 낮은 수치 제한과 함께 형성된 범위를 그러한 범위가 명시적으로 기재된 것처럼 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서 전반에 걸쳐 제공된 모든 최소의 수치 제한은 대안적인 양태로서 모든 더 높은 수치 제한과 함께 형성된 범위를 그러한 범위가 명시적으로 기재된 것처럼 포함할 것이다. 본 명세서 전반에 걸쳐 제공된 모든 수치 범위는 그러한 더 넓은 수치 범위 내에 속하는 모든 더 좁은 수치 범위를 그러한 더 좁은 수치 범위가 모두 본원에 명시적으로 기재된 것처럼 포함할 것이다. 본원에 개시된 범위 및 값은 언급된 값 및 상응하는 정확한 수치 둘 모두의 개시를 포함하는 것으로 이해되어야 하며, 예를 들어 "약 10 mM"로서 기재된 값은 대안적인 개시로서 "10 mM"을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0038] 본원에 인용된 모든 특허, 간행물 및 참고문헌은 전체가 본원에 참조로 포함된다. 본 개시 및 포함된 특허, 간행물 및 참고문헌 간 상충이 있는 경우, 본 개시가 우선시된다.

[0039] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위를 포함하는 본 출원에서 사용되는 하기 용어는 아래에 주어진 정의를 갖는다.

[0040] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 부정관사("a" 및 "an") 및 정관사("the")는, 그 맥락이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 단수형 지시 대상뿐만 아니라 복수형 지시 대상도 포함한다.

[0041] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 개시가 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 하기 참고문헌은 본 개시에서 사용되는 많은 용어의 일반적인 정의를 당업자에게 제공하며, 이는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 문헌[Singleton *et al.*, DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY(2d Ed. 1994)]; 문헌[THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY(Walker Ed., 1988)]; 문헌[THE GLOSSARY OF GENETICS, 5th Ed., R. Rieger *et al.* (Eds.), Springer Verlag(1991)]; 및 문헌[Hale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY(1991)] 참조.

[0042] 용어 "약" 또는 "대략"은 당업자에 의해 결정된 바와 같은 특정 값의 허용 가능한 오차를 의미하며, 이는 부분적으로, 그 값을 측정하거나 결정하는 방법에 따라 달라진다. 특정 구현예에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3, 또는 4 표준 편차 이내를 의미한다. 특정 구현예에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.05% 이내를 의미한다. 용어 "약" 또는 "대략"이 연속적인 2개 이상의 수치 값에서 첫 번째 수치 값에 선행할 때마다, 용어 "약" 또는 "대략"은 그 연속적인 수치 내의 개개의 수치 값에 적용됨이 이해된다.

[0043] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "천식"은 알러지성, 비-알러지성, 호산구성, 및 비-호산구성 천식을 지칭한다.

[0044] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알러지성 천식"은 하나 이상의 흡입된 알러지원에 의해 촉발되는 천식을 지칭한다. 이러한 환자는 천식 반응을 촉발하는 하나 이상의 알러지원에 대한 양성 IgE 형광 효소 면역검정(FEIA) 수준을 갖는다.

[0045] 전형적으로, 대부분의 알러지성 천식은 Th2-타입 염증과 관련된다.

[0046] 용어 "비-알러지성 천식"은 진단 시 저 호산구, 저 Th2, 또는 저 IgE를 갖는 환자를 지칭한다. "비-알러지성 천식"을 갖는 환자는 전형적으로, 영역-특이적 알러지원을 포함하는 알러지원 패널에 반응하여 IgE 형광 효소 면역검정(FEIA)에 있어서 음성이다. 저 IgE에 더하여, 상기 환자는 진단 시 종종 저 또는 무 호산구 수 및 저 Th2 수를 갖는다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "중증 천식"은 양호한 제어를 유지하기 위해 고강도 치료(예를 들어, GINA 단계 4 및 단계 5)를 필요로 하는 천식, 또는 고강도 치료에도 불구하고 양호한 제어가 달성되지 않는 천식을 지칭한다(문헌[GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma(GINA) December 2012]).

[0048] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "호산구성 천식"은 스크리닝 혈중 호산구 수 ≥ 300개 세포/μL 또는 ≥ 250개 세포/μL를 갖는 천식 환자를 지칭한다. 다양한 구현예에서, 혈액 호산구 수는 ≥ 300개 세포/μL, ≥ 250개 세포/μL, ≥ 200개 세포/μL 또는 ≥ 150개 세포/μL이다. "저 호산구성" 천식은 250개 세포/uL 혈액 또는 혈청 미만을 갖는 천식 환자를 지칭한다.

[0049] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "Th2-유형 염증"은 스크리닝 혈중 호산구 수 ≥ 140개 세포/μL이고 스크리닝 총 혈청 IgE 수준 > 100 IU/mL를 갖는 대상체를 지칭한다(문헌[Corren et al, N Engl J Med. 22;365(12):1088-98, 2011] 참조). "Th2 고" 천식 집단 또는 프로파일은 IgE > 100 IU/mL이고 혈중 호산구 수 ≥ 140개 세포/μL를 갖는 대상체를 지칭한다. "Th2 저" 천식 집단은 IgE <100 IU/mL이고 혈중 호산구 수 ≤ 140개 세포/μL를 갖는 대상체를 지칭한다.

[0050] 본원에서 사용되는 바와 같이, "상승된 FeNO"(호기 산화질소 분율)는 연구에 있어서 모든 무작위화 대상체로부터의 중간값 이상인 기준선 FeNO 측정치를 지칭한다. 상승된 FeNO는 24 이상의 FeNO 수준을 지칭한다.

[0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "상승된 혈청 페리오스틴 수준"은 연구에 있어서 모든 무작위화 대상체로부터의 중간값 이상인 기준선 혈청 페리오스틴 수준을 갖는 환자를 지칭한다. 페리오스틴은 호산구 모집, 기도 개형, 및 Th2 표현형의 발달을 포함하는 알러지성 염증의 특정 양태에 관여하는 것으로 나타났다(문헌[Li et al., Respir Res. 16(1):57, 2015]).

[0052] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "현재의, 기관지확장제(BD) 후 1초간 노력성 호기량(FEV_1)의 가역성"은 FEV_1 ≥ 12% 및 ≥ 200 mL의 BD 후 변화를 지칭한다.

[0053] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "천식 악화"는 다음 중 임의의 것을 초래하는 천식의 악화를 지칭한다: 적어도 3일 동안의 전신 코르티코스테로이드의 사용; 코르티코스테로이드의 단회 데포-주사가능 용량은 전신 코르티코스테로이드의 3일 코스와 동등한 것으로 간주됨; 유지 OCS를 받고 있는 대상체의 경우, 적어도 3일 동안의 유지 용량의 일시적 배가가 해당됨; (상기에 따라) 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하는 천식으로 인한 ED 방문; 천식으로 인한 입원환자 입원. 또한 천식 악화와 연관된 추가 척도의 효과를 결정하기 위한 조사 중에 있다. 이러한 천식 악화(즉, 중증 천식 악화)와 관련된 입원, 최초 천식 악화까지의 시간, 및 하나 이상의 천식 악화/중증 천식 악화를 갖는 대상체의 비율을 포함한다.

[0054] 용어 "천식의 악화"는 ePRO 장치를 통한 천식 일일 일지 경보(일지-주도됨)와 관련되거나 대상체와 관련된 것(대상체-주도됨)일 수 있는 새롭거나 증가된 증상 및/또는 징후(진찰 또는 폐 기능)를 지칭한다. 천식-악화 역치는 다음을 포함한다: 기준선과 비교하여 3 연속일 중 적어도 2 연속일로 ≥ 30%의 조간 최대 유량의 감소(런인(run-in)의 마지막 7일) 및/또는 이전 주 동안의 평균 사용량과 비교하여 3 연속일 중 적어도 2 연속일에 ≥ 50%의 응급 약물 증가(2회 이상의 퍼프, 또는 하나의 새롭거나 추가적인 분무 β2 작용제의 최소 증가) 및/또는 3 연속 밤 중 적어도 2 연속 밤 동안 응급 약물 사용을 필요로 하는 천식으로 인한 야간 각성, 및/또는 스크리닝/런인 기간 평균보다 적어도 2 단위 더 큰 전체 천식 증상 스코어(주간[저녁 평가] 및 야간[아침 평가]의 합계)의 증가(스크리닝/런인의 마지막 10일), 또는 3 연속일 중 적어도 2 연속일에 최고의 가능한 스코어(6의 일일 스코어).

[0055] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "사이토카인"은, 세포 사이의 상호작용 및 소통에 대하여, 또는 세포의 거동, 예컨대 면역 세포 증식 및 분화에 대하여 특정 효과를 갖는, 세포에 의해 방출되는 하나 이상의 작은(5 내지 20 kD) 단백질을 지칭한다. 면역계에서의 사이토카인의 기능은 면역학적 대면 부위 내로의 순환 백혈구 및 림프구의 유입을 촉진하는 것; B 세포, T 세포, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 기타 면역 세포의 발달 및 증식을 자극

하는 것; 및 항미생물 활성을 제공하는 것을 포함한다. 예시적인 면역 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL17A, IL-17F, IL-18, IL-21, IL-22, 인터페론(IFN 알파, 베타, 및 감마를 포함함), 종양 괴사 인자(TNF 알파, 베타를 포함함), 형질전환 성장 인자(TGF 알파, 베타를 포함함), 과립구 콜로니 자극 인자(GCSF), 과립구 대식구 콜로니 자극 인자(GMCSF) 및 가슴샘 기질 림포포이에틴(TSLP)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0056] "T 헬퍼(Th) 1 사이토카인" 또는 "Th1-특이적 사이토카인"은 Th1 T 세포에 의해 발현되는(세포내 발현되고/되거나 분비되는) 사이토카인을 지칭하며, IFN-g, TNF-a, 및 IL-12를 포함한다. "Th2 사이토카인" 또는 "Th2-특이적 사이토카인"은 IL-4, IL-5, IL-13, 및 IL-10을 포함하는, Th2 T 세포에 의해 발현되는(세포내 발현되고/되거나 분비되는) 사이토카인을 지칭한다. "Th17 사이토카인" 또는 "Th17-특이적 사이토카인"은 IL-17A, IL-17F, IL-22 및 IL-21을 포함하는, Th17 T 세포에 의해 발현되는(세포내 발현되고/되거나 분비되는) 사이토카인을 지칭한다. 특정 Th17 세포 집단은 본원에 열거된 Th17 사이토카인에 더하여 IFN-g 및/또는 IL-2를 발현한다. 다기능성 CTL 사이토카인은 IFN-g, TNF-a, IL-2 및 IL-17을 포함한다.

[0057] 용어 "특이적으로 결합하는"은 "항원 특이적"이거나, "~에 특이적인", "선택적 결합제", "특이적 결합제", "항원 표적"이거나 또는 항원과 "면역반응성"이며, 관련 단백질의 다른 항원보다 더 큰 친화도로 표적 항원에 결합하는 항체 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 제제가 표적 단백질, 예를 들어, 표면 항원(예를 들어, T 세포 수용체, CD3), 사이토카인(예를 들어, TSLP, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IFN-g, TNF-a) 등을 확인하는 데 유용한 표적 단백질에 특이적으로 결합함이 본원에서 고려된다.

[0058] 용어 "항체" 또는 "면역글로불린"은 각각이 가변 영역 및 실질적으로 전장 불변 영역을 포함하는 2개의 실질적으로 전장인 중쇄 및 2개의 실질적으로 전장인 경쇄로 이루어진 정규 사량체성 당단백질을 지칭한다. 항원 결합 부분은 재조합 DNA 기법에 의해, 또는 온전한 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생성될 수 있다. 용어 "항체"는 단일클론 항체, 다클론 항체, 키메라 항체, 인간 항체, 및 인간화 항체를 포함한다. "항체" 또는 "면역글로불린"은 또한 키메라 또는 CDR-이식된 항체를 지칭할 수 있다.

[0059] 항체 변이체는 정규 사량체성 항체의 구조에 변화가 있는 항체 단편 및 항체 유사 단백질을 포함한다. 전형적으로, 항체 변이체는 불변 영역에 변화가 있는 V 영역, 또는 대안적으로, 불변 영역에 V 영역이 부가된 것(임의로, 비-정규 방식으로)을 포함한다. 항체가 요망되는 생물학적 활성을 유지하는 한, 예시는 다중특이적 항체(예를 들면, 추가 V 영역을 갖는 이중특이적 항체), 항원에 결합할 수 있는 항체 단편(예를 들면, Fab', F'(ab)2, Fv, 단쇄 항체, 디아바디), 이중 파라토프, 단쇄 항체(scFv), 단쇄 항체 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 선형 항체; 킬레이팅 재조합 항체, 트리바디 또는 바이바디, 인트라바디, 나노바디, 소형 모듈형 면역약제(SMIP), 항원-결합-도메인 면역글로불린 융합 단백질, 단일 도메인 항체(낙타화 항체를 포함함), VHH 함유 항체, 또는 이의 변이체 또는 유도체, 및 폴리펩티드에 특이적 항원 결합성을 부여하기에 충분한 면역글로불린의 적어도 일부분, 예컨대 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR 서열을 함유하는 폴리펩티드, 그리고 요망되는 생물학적 활성을 나타내는 한, 전술한 것을 포함하는 재조합 펩티드를 포함한다.

[0060] 항체가 원하는 생물학적 활성을 유지하는 한, 항체 단편은 특히 Fab, Fab', F(ab')2, Fv, 도메인 항체(dAb), 상보성 결정 영역(CDR) 단편, 단쇄 항체(scFv), 단쇄 항체 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 선형 항체; 킬레이팅 재조합 항체, 트리바디 또는 바이바디, 인트라바디, 나노바디, 소형 모듈형 면역약제(SMIP), 항원-결합-도메인 면역글로불린 융합 단백질, 단일 도메인 항체(낙타화 항체를 포함함), VHH 함유 항체, 또는 이의 변이체 또는 유도체, 및 특이적 항원 결합성을 폴리펩티드에 부여하기에 충분한 면역글로불린의 적어도 일부분, 예컨대 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR 서열을 함유하는 폴리펩티드를 포함하는 항체의 항원 결합 부분을 포함한다.

[0061] "결합가"는 에피토프를 표적화하는 각각의 항체 또는 항체 단편 상의 항원 결합 부위의 수를 지칭한다. 전형적인 전장 IgG 분자, 또는 $F(ab)_2$는, 2개의 동일한 표적 결합 부위를 갖는다는 점에서 "2가"이다. "1가" 항체 단편, 예컨대 F(ab)' 또는 scFc는 단일 항원 결합 부위를 갖는다. 3가 또는 4가 항원 결합 단백질은 또한 다가가 되도록 조작될 수 있다.

[0062] "단일클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭한다(즉, 집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다).

[0063] 용어 "TSLP 활성을 억제한다"는 다음 중 임의의 하나 이상을 억제하는 것을 포함한다:

[0064] - TSLP의 수용체에 대한 결합;

[0065] - TSLP의 존재 하에 TSLPR을 발현하는 세포의 증식, 활성화 또는 분화;

[0066] - TSLP의 존재 하에 분극 검정에서 Th2 사이토카인 생성의 억제;

[0067] - TSLP의 존재 하에 수지상 세포 활성화 또는 성숙;

[0068] - TSLP 존재 하에 비만 세포 사이토카인 방출.

[0069] 예를 들어, 미국 특허 제7982016 B2호, 컬럼 6 및 실시예 8과 미국 특허 공개 제2012/0020988 A1호, 실시예 7 내지 10을 참고한다.

[0070] 용어 "샘플" 또는 "생물학적 샘플"은 본 발명의 방법에 사용하기 위한 대상체로부터 수득된 피검물을 지칭하며, 소변, 전혈, 혈장, 혈청, 타액, 객담, 조직 생검, 뇌척수액, 시험관 내 자극을 한 말초 혈액 단핵 세포, 시험관 내 자극을 하지 않은 말초 혈액 단핵 세포, 시험관 내 자극을 한 장 림프 조직, 시험관 내 자극을 하지 않은 장 림프 조직, 장 세척액, 기관지 폐포 세척액, 비강 세척액, 및 유도 객담을 포함한다.

[0071] 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 본원에 기재된 염증성 장애와 관련된 사건, 질환 또는 질병의 임상 증상, 증후 또는 진행을 일시적으로 또는 영구적으로, 부분적으로 또는 완전히 제거하거나, 감소시키거나, 억제하거나, 완화하는 것을 지칭한다. 관련 분야에서 인식되는 바와 같이, 치료제로 이용되는 약물은 주어진 질환 상태의 중증도를 감소시킬 수 있지만, 유용한 치료제로 간주되기 위하여 질환의 모든 증후를 무효화할 필요는 없다. 유사하게, 예방적으로 투여되는 치료가 유효한 예방제를 구성하기 위하여 질병의 발병을 예방하는 데 완전히 효과적일 필요는 없다. 단순히 질환의 영향을 감소시키거나(예를 들어, 그의 증상의 수 또는 중증도를 감소시킴으로써, 또는 또 다른 치료의 효과를 증가시킴으로써, 또는 또 다른 유익한 효과를 생성함으로써), 또는 질환이 대상체에서 발생하거나 악화될 가능성을 감소시키는 것이면 충분하다. 본 발명의 한 구현예는, 환자에 치료제를, 특정 장애의 중증도를 반영하는 지표의 기준선을 넘어 지속된 개선을 유도하기에 충분한 양으로, 그리고 이에 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 치료의 유효성을 결정하는 방법에 관한 것이다.

[0072] 용어 "치료학적 유효량"은 질환 또는 장애와 관련된 질환의 증상 또는 징후를 개선하거나 줄이는 데 효과적인 치료제의 양을 지칭한다.

[0073] **저점도 항-TSLP 항체 조성물**

[0074] 테제펠루맙은 70 mg 내지 280 mg 범위에서 효과를 보여 왔으며 항-TSLP 항체는 일부 경우에 110 mg/mL 또는 140 mg/mL의 용량으로 제형화될 것이다. 단백질 농도가 높은 제형은 환자에 항체를 투여하는 데 사용되는 장치의 기능이 부정적인 영향을 받을 수 있는 지점까지 증가된 점도를 나타낼 수 있다. 유사하게, 환자에게 약물을 수동으로 주사하는 의료 제공자의 능력이 손상될 수 있다. 제조 동안 높은 점도가 추가로 금지될 수 있다. 높은 단백질 농도를 가진 제형은 단백질 안정성의 관점에서도 난제이다. 예를 들어, 고분자량종(HMWS)의 형성을 초래하는 응집이 고농도의 단백질을 포함하는 제형에서 발생할 수 있다. 따라서 저온(예를 들어, 2 내지 8℃ 및 -30℃)에서 장기 또는 실온(예를 들어, 환자 편의를 위해, 20 내지 25℃)에서 단기 보관할 수 있는 비경구 투여에 적합한, 테제펠루맙과 같은 항-TSLP 항체의 저점도 등장성 액체 제형을 제공하는 것이 요망된다.

[0075] 고농도의 항-TSLP 항체(예를 들어, 약 100 mg/mL 초과), 계면활성제, 프롤린, 및 완충제를 포함하는 장기 또는 단기 보관될 수 있는 비경구 투여에 적합한 액체 제형(즉, 액체 조성물)이 본원에서 제공된다. 예시적인 구현예에서, 항-TSLP 항체는 약 100 mg/mL 초과 및, 임의로, 200 mg/mL 미만 또는 약 150 mg/mL 미만의 농도로 조성물에 존재한다. 일부 양태에서, 항-TSLP 항체는 약 105 mg/mL, 약 110 mg/mL, 약 120 mg/mL, 약 130 mg/mL, 약 140 mg/mL, 약 150 mg/mL, 약 160 mg/mL, 약 170 mg/mL, 약 180 mg/mL, 약 190 mg/mL, 약 195 mg/mL, 약 196 mg/mL, 약 197 mg/mL, 약 198 mg/mL, 약 199 mg/mL의 농도로 조성물에 존재한다. 다양한 양태에서, 항-TSLP 항체는 약 105 mg/mL 내지 약 190 mg/mL, 약 105 mg/mL 내지 약 180 mg/mL, 약 105 mg/mL 내지 약 170 mg/mL, 약 105 mg/mL 내지 약 160 mg/mL, 약 105 mg/mL 내지 약 150 mg/mL, 약 105 mg/mL 내지 약 140 mg/mL, 약 105 mg/mL 내지 약 130 mg/mL, 약 105 mg/mL 내지 약 120 mg/mL, 약 110 mg/mL 내지 약 190 mg/mL, 약 120 mg/mL 내지 약 190 mg/mL, 약 130 mg/mL 내지 약 190 mg/mL, 약 140 mg/mL 내지 약 190 mg/mL, 약 150 mg/mL 내지 약 190 mg/mL, 약 160 mg/mL 내지 약 190 mg/mL, 약 170 mg/mL 내지 약 190 mg/mL, 또는 약 180 mg/mL 내지 약 190 mg/mL의 농도로 조성물에 존재한다. 다양한 양태에서, 항-TSLP 항체는 약 105 mg/mL 내지 약 115 mg/mL 또는 약 108 mg/mL 내지 약 112 mg/mL, 또는 약 130 mg/mL 내지 약 150 mg/mL 또는 약 135 mg/mL 내지 약 145 mg/mL의 농도로 조성물에 존재한다. 예시적인 양태에서, 항-TSLP 항체는 약 110 mg/mL 내지 약 140 mg/mL, 예를

들어, 약 110 mg/mL ± 10%, 약 140 mg/mL ± 10%의 농도로 조성물에 존재한다.

[0076] 본 개시의 조성물은 계면활성제를 포함한다. 계면활성제는 양친매성(극성 머리 및 소수성 꼬리를 갖는) 표면 활성제이다. 계면활성제는 우선적으로 계면에 축적되어, 감소된 계면 장력을 초래한다. 또한, 계면활성제 사용은 큰 단백질성 입자의 형성을 경감시키는 데 도움을 줄 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시의 조성물에 존재하는 계면활성제는 양친매성 및/또는 비이온성 계면활성제이다. 예시적 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들어 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80), 알킬아릴 폴리에테르, 예를 들어 옥시에틸화 알킬페놀(예를 들어 Triton™ X-100), 및 폴록사머(예를 들어 Pluronics®, 예를 들어 Pluronic® F68), 및 계면활성제 클래스 내에서 또는 계면활성제 클래스 간에서 전술한 것들의 임의의 조합을 포함한다. 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80(및 임의로 이의 혼합물)이 특히 고려된다. 예시적인 경우에서 계면활성제는 약 0.015%(w/v) ± 0.005%(w/v) 이하의 농도로 조성물에 존재한다. 예를 들어, 제형은 약 0.005%(w/v) 내지 약 0.015%(w/v) 계면활성제, 예를 들어, 약 0.005%(w/v), 약 0.006%(w/v), 약 0.007%(w/v), 약 0.008%(w/v), 약 0.009%(w/v), 약 0.010%(w/v), 약 0.011%(w/v), 약 0.012%(w/v), 약 0.013%(w/v), 약 0.014%(w/v), 약 0.015%(w/v)를 포함할 수 있다. 예시적인 양태에서, 제형은 약 0.005%(w/v), 0.010%(w/v), 또는 0.015%(w/v) 계면활성제를 포함한다.

[0077] 본 개시의 조성물은 프롤린, 예를 들어 L-프롤린, D-프롤린을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 약 3.0%(w/v) 미만의 프롤린을 포함한다. 예를 들어, 조성물은 예시적인 양태에서 약 2.0%(w/v), 약 2.1%(w/v), 약 2.2%(w/v), 약 2.3%(w/v), 약 2.4%(w/v), 약 2.5%(w/v), 약 2.6%(w/v), 약 2.7%(w/v), 약 2.8%(w/v), 약 2.9%(w/v), 또는 약 3.0%(w/v) 프롤린, 예를 들어 L-프롤린을 포함한다. 예를 들어, 조성물은 예시적인 양태에서 약 2.0%(w/v) 내지 약 2.1%(w/v), 약 2.0%(w/v) 내지 약 2.2%(w/v), 약 2.0%(w/v) 내지 약 2.3%(w/v), 약 2.0%(w/v) 내지 약 2.4%(w/v), 약 2.0%(w/v) 내지 약 2.5%(w/v), 약 2.0%(w/v) 내지 약 2.6%(w/v), 약 2.0%(w/v) 내지 약 2.7%(w/v), 약 2.0%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v), 또는 약 2.0%(w/v) 내지 약 2.9%(w/v) 프롤린, 예를 들어 L-프롤린을 포함한다. 다양한 경우에서, 조성물은 약 2.4%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) 또는 약 2.5%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) 또는 약 2.6%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) 또는 약 2.7%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v)를 포함한다. 일부 양태에서, 프롤린은 조성물에 존재하는 유일한 아미노산이다. 다양한 구현예에서, 조성물은 약 140 mM 내지 약 280 mM 프롤린, 약 150 mM 내지 약 250 mM 프롤린, 약 160 mM 내지 약 240 mM 프롤린, 약 170 mM 내지 약 230 mM 프롤린, 또는 약 180 내지 약 220 mM 프롤린을 포함한다. 다양한 구현예에서, 조성물은 약 140 mM 프롤린, 약 150 mM 프롤린, 약 160 mM 프롤린, 약 170 mM 프롤린, 약 180 mM 프롤린, 약 190 mM 프롤린, 약 200 mM 프롤린, 약 210 mM 프롤린, 약 220 mM 프롤린, 약 230 mM 프롤린, 약 240 mM 프롤린, 약 250 mM 프롤린, 약 260 mM 프롤린, 약 270 mM 프롤린, 또는 약 280 mM 프롤린을 포함한다. 예시적인 경우에서, 프롤린은 조성물의 점도를 감소시키는 조성물에 존재하는 유일한 아미노산이다.

[0078] 본 개시의 조성물은 완충제를 포함한다. 완충제는 예를 들어, 유기 완충제일 수 있다. 일부 양태에서, 완충제는 25℃에서 예를 들어, pH 4 내지 5.5, 또는 4.5 내지 5.5, 또는 4.5 내지 5 주위에 집중될 수 있다. 다양한 구현예에서, 완충제는 25℃에서 pH 5.0 내지 5.2의 하나의 pH 단위 내에서 pKa를 가질 수 있다. 이러한 하나의 완충제는 아세트산/아세테이트로, 25℃에서 약 4.75의 pKa를 가진다. 또 다른 이러한 완충제는 글루탐산/글루타메이트로, 25℃에서 약 4.27의 pKa를 가진다. 고려되는 다른 대안적인 완충제는 숙시네이트(25℃에서 4.21의 pKa), 프로피오네이트(25℃에서 4.87의 pKa), 말레이트(25℃에서 5.13의 pKa), 피리딘(25℃에서 5.23의 pKa) 및 피페라진(25℃에서 5.33의 pKa)을 포함한 이온에 기반한 완충제를 포함한다. 완충제는 나트륨 염(또는 적절히 이나트륨 염)으로서, 또는 대안적으로 칼륨, 마그네슘, 또는 암모늄 염으로 제공될 수 있음이 고려된다. 아세테이트, 글루타메이트, 및 숙시네이트에 기반한 완충제, 예컨대, 아세테이트 또는 글루타메이트가 특히 고려된다. 일부 양태에서, 완충제는 빙초산 또는 글루탐산으로 제조된다. 임의로, 표적 pH에 도달할 때까지 수산화나트륨이 첨가된다.

[0079] 예시적인 양태에서, 완충제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 글루타메이트, 히스티딘 및 아세테이트. 일부 양태에서, 완충제는 아세테이트이고, 임의로, 완충제는 빙초산으로 제조된다. 예시적인 경우에, 조성물은 약 1 mM 내지 약 50 mM 완충제, 예를 들어, 약 1 mM 내지 약 40 mM 완충제 또는 약 1 mM 내지 약 30 mM를 포함한다. 다양한 양태에서, 조성물은 약 5 mM 내지 약 40 mM, 약 10 mM 내지 약 30 mM 완충제, 임의로, 약 15 mM 내지 약 30 mM 완충제, 약 20 mM 내지 약 30 mM 완충제, 또는 약 10 mM 내지 약 25 mM 완충제를 포함한다. 예시적인 양태에서, 완충제는 약 10 mM, 약 11 mM, 약 12 mM, 약 13 mM, 약 14 mM, 약 15 mM, 약 16 mM, 약 17 mM, 약 18 mM, 약 19 mM, 약 20 mM, 약 21 mM, 약 22 mM, 약 23 mM, 약 24 mM, 약 25 mM, 약 26 mM, 약 27 mM, 약 28 mM, 약 29 mM 또는 약 30 mM 완충제의 농도로 조성물에 존재한다. 특정 구현예에서, 완충제는 표적

pH에 도달할 때까지 수산화나트륨이 첨가된 빙초산으로부터 임의로 제조된 아세테이트 완충제이다. 다양한 경우에서, 조성물은 약 20 mM 내지 약 28 mM 완충제, 임의로, 약 23 mM 내지 약 28 mM 또는 약 24 mM 내지 약 28 mM 완충제(예를 들어, 아세테이트)를 포함한다. 다양한 양태에서, 조성물은 약 22 mM 내지 약 26 mM 완충제(예를 들어, 아세테이트)를 포함한다. 다양한 양태에서, 조성물은 약 24 mM 내지 약 26 mM 완충제(예를 들어, 아세테이트)를 포함한다. 본원에 기재된 바와 같이, 다양한 양태에서, 완충제의 농도는 항-TSLP 항체의 농도에 의존한다. 다양한 양태에서, 완충제(예를 들어, 아세테이트)의 농도는 항체의 농도가 약 110 mg/mL 내지 약 140 mg/mL인 경우, 약 20 mM 내지 약 28 mM이다. 임의로, 항체의 농도가 약 110 mg/mL인 경우, 조성물은 약 22 mM 내지 약 26 mM 또는 약 24 mM 내지 약 26 mM 완충제(예를 들어, 아세테이트)를 포함한다. 임의로, 항체의 농도가 약 140 mg/mL인 경우, 조성물은 약 24 mM 내지 약 26 mM 또는 약 25 mM 내지 약 26 mM 완충제(예를 들어, 아세테이트)를 포함한다.

[0080] 다양한 구현예에서, 조성물은 5.2의 최종 pH에서 10 mM 아세테이트, 3.0%(w/v) L-프롤린, 및 0.01%(w/v) 폴리소르베이트 80와 함께 110 mg/mL 항-TSLP 항체를 포함한다. 다양한 구현예에서, 조성물은 24 mM의 아세테이트, 2.5%(w/v)의 L 프롤린, 및 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 80(pH 5.2)으로 제형화된 110 mg/mL 항-TSLP 항체를 포함한다. 다양한 구현예에서, 조성물은 24 mM의 아세테이트, 2.5%(w/v)의 L 프롤린, 및 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 80(pH 5.2)으로 제형화된 110 mg/mL 테제펠루맙을 포함한다.

[0081] 예시적인 양태에서, 본 개시의 조성물은 추가 구성요소를 포함할 수 있다. 다양한 양태에서, 조성물은, 예를 들어, 산성화제, 첨가제, 흡착제, 에어로졸 추진제, 공기 변위제, 알칼리화제, 항응집제, 항응고제, 항균 보존제, 항산화제, 소독제, 염기, 결합제, 완충제, 킬레이트화제, 코팅제, 착색제, 건조제, 세제, 희석제, 살균제, 붕해제, 분산제, 용해 증강제, 염료, 연화제, 유화제, 에멀젼 안정화제, 충전제, 제막제, 풍미 증강제, 풍미화제, 유동 증강제, 겔화제, 과립화제, 습윤제, 윤활제, 점막접착제, 연고 기재, 연고, 유성 비히클, 유기 염기, 향정 염기, 안료, 가소화제, 연마제, 보존제, 격리제, 피부 침투제, 가용화제, 용매, 안정화제, 좌약 기재, 표면 활성제, 계면활성제, 현탁화제, 감미제, 치료제, 증점제, 긴장성 제제, 독성 제제, 점도-증가제, 물-흡수제, 수-혼화성 공용매, 경수 연화제, 또는 수화제를 포함하는 임의의 약학적으로 허용 가능한 성분을 포함할 수 있다. 예컨대, 그 전체가 참조로 포함되는 문헌[*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Third Edition, A. H. Kibbe(Pharmaceutical Press, London, UK, 2000)]을 참고한다. 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Sixteenth Edition, E. W. Martin(Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]은 그 전체가 참조로 포함된다.

[0082] 대안적인 양태에서, 조성물은 항-TSLP 항체, 계면활성제, 프롤린 및 완충제로 본질적으로 구성되거나, 구성된다. 예시적인 경우에서, 본 개시의 조성물은 0.001%(w/v) 초과의 당 또는 시트레이트를 포함하지 않으며, 임의로, 여기서 당은 이당류, 예를 들어 트레할로스 및 수크로스이다.

[0083] 대안적인 양태에서, 본 개시의 조성물은 액체이다. 특정 양태에서, 액체는 약 6.0 미만, 임의로 약 5.5 미만의 pH를 갖는다. 일부 양태에서, pH는 약 4.5 내지 약 5.5 또는 약 4.8 내지 약 5.4, 예를 들어, 약 4.8, 약 4.9, 약 5.0, 약 5.1, 약 5.2, 약 5.3, 약 5.4이다. 일부 양태에서, pH는 약 4.9, 5.2, 또는 5.4이다. 일부 양태에서, 조성물은 프롤린을 포함하지 않는 액체 조성물에 비해 감소된 점도를 특징으로 한다. 예시적인 경우에서, 조성물은 항-TSLP 항체의 농도가 155 mg/mL 미만인 경우, 20℃에서 약 24 센티포이즈(cP) 미만, 임의로, 항-TSLP 항체의 농도가 약 110 mg/mL 인 경우 약 6 cP, 또는 항-TSLP 항체의 농도가 약 140 mg/mL 인 경우 약 15 cP의 점도를 특징으로 한다. 특정 양태에서, 조성물은 항-TSLP 항체의 농도가 155 mg/mL 미만(예를 들어, 약 110 mg/mL, 약 140 mg/mL)인 경우, 약 5 cP 내지 약 20 cP, 예를 들어, 약 5 cP 내지 약 15 cP, 약 5 cP 내지 약 10 cP, 약 10 cP 내지 약 20 cP, 약 15 cP 내지 약 20 cP, 또는 약 5 cP, 약 6 cP, 약 7 cP, 약 8 cP, 약 9 cP, 약 10 cP, 약 11 cP, 약 12 cP, 약 13 cP, 약 14 cP, 약 15 cP, 약 16 cP, 약 17 cP, 약 18 cP, 약 19 cP, 약 20 cP의 점도를 특징으로 한다. 예시적인 양태에서, 조성물은 항체의 농도가 약 100 mg/mL 내지 약 180 mg/mL인 경우, 약 15 cP ± 5 cP인 점도를 갖는다. 달리 주지되지 않는 한, 본원에 개시된 모든 점도는 20℃ 및 약 10001/s의 전단 속도에서 회전 점도계를 사용하여 측정된 점도를 지칭한다.

[0084] 예시적인 양태에서, 조성물은 대상체에 대한 피하 투여를 위한 것이고, 따라서 조성물은 의도된 투여 부위와 등장성이다. 예를 들어, 일부 양태에서, 조성물의 삼투압은 약 270 내지 약 350 mOsm/kg, 또는 약 285 내지 약 345 mOsm/kg, 또는 약 300 내지 약 315 mOsm/kg의 범위이다. 예를 들어, 용액이 비경구 투여를 위한 형태인 경우, 이는 혈액과 등장성(약 300 mOsm/kg 삼투압)일 수 있다. 예시적인 양태에서, 수성 약학 제형은 약 200 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg, 또는 약 225 mOsm/kg 내지 약 400 mOsm/kg, 또는 약 250 mOsm/kg 내지 약 350 mOsm/kg 범위의 삼투압을 갖는다.

[0085] 본 개시의 조성물은 장기 또는 단기 보관에 유리하게 적합하다. 예시적인 양태에서, 조성물은 냉동 또는 냉장 온도 또는 더 높은 온도에서의 장기 또는 단기 보관에 적합하다. 따라서, 본 개시의 조성물은 0℃ 미만의 온도에서(예를 들어, 약 -80℃ 내지 약 -10℃, 약 -60℃ 내지 약 -20℃, 또는 약 -30℃) 또는 약 1℃ 내지 약 10℃(예를 들어, 약 2℃ 내지 약 8℃)의 온도에서 보관될 수 있다. 임의로, 이러한 온도(10℃ 미만)에서의 보관은 장기 보관, 예를 들어, 적어도 6개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 적어도 36개월일 수 있다. 본 개시의 조성물은 실온(예를 들어, 약 20℃ 내지 약 30℃, 약 23℃ 내지 약 27℃, 약 25℃, 또는 약 30℃)에서 보관될 수 있다. 다양한 양태에서, 본 개시의 조성물은 실온 초과(예를 들어, 30℃ 초과(예를 들어, 약 35℃ 내지 약 45℃, 약 40℃))의 온도에서 보관될 수 있다.

[0086] 다양한 양태에서, 본 개시의 조성물은 고도로 안정하고 냉장 또는 냉동 온도에서 장기간 보관을 견딜 수 있다. 본 개시의 조성물은 액체 또는 고체로서 매우 안정하다. 임의로, 치료 단백질의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 -40℃ 내지 약 -20℃(예를 들어, 약 -35℃, 약 -30℃, 약 -25℃, 약 -20℃)에서 약 1개월 내지 약 3개월의 보관 후 분해된다. 일부 양태에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 치료 단백질의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 -40℃ 내지 약 -20℃에서 6개월 또는 12개월의 보관 후 분해되고, 임의로, 치료 단백질은 유리 바이알 또는 주사기에 함유된다. 일부 양태에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 치료 단백질의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 -40℃ 내지 약 -20℃에서 24개월 또는 36개월의 보관 후 분해되고, 임의로, 치료 단백질은 유리 바이알 또는 주사기에 함유된다. 다양한 구현예에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 치료 단백질의 95% 초과는 유리 바이알 또는 주사기에서 약 -40℃ 내지 약 -20℃에서 24개월 보관 후에 온전하다. 일부 양태에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 본 개시의 조성물 중 항체의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 -40℃ 내지 약 -20℃에서 24개월의 보관 후 분해되고, 임의로, 항체의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 -40℃ 내지 약 -20℃에서 36개월의 보관 후 분해된다. 임의로, 치료 단백질의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 2℃ 내지 약 8℃(예를 들어, 약 2℃, 약 3℃, 약 4℃, 약 5℃, 약 6℃, 약 7℃, 약 8℃)에서 약 1개월 내지 약 3개월의 보관 후 분해된다. 일부 양태에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 치료 단백질의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 6개월 또는 12개월의 보관 후 분해되고, 임의로, 치료 단백질은 유리 바이알 또는 주사기에 함유된다. 일부 양태에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 치료 단백질의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 24개월 또는 36개월의 보관 후 분해되고, 임의로, 치료 단백질은 유리 바이알 또는 주사기에 함유된다. 다양한 구현예에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 치료 단백질의 95% 초과는 유리 바이알 또는 주사기에서 약 2℃ 내지 약 8℃에서 24개월 보관 후에 온전하다. 일부 양태에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 본 개시의 조성물 중 항체의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 24개월의 보관 후 분해되고, 임의로, 항체의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 36개월의 보관 후 분해된다.

[0087] 다양한 양태에서, 본 개시의 조성물은 고도로 안정하고 실온에서 장기간 보관을 견딜 수 있다. 임의로, 치료 단백질의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 23℃ 내지 약 27℃(예를 들어, 약 23℃, 약 24℃, 약 25℃, 약 26℃, 약 27℃)에서 약 1개월 내지 약 3개월의 보관 후 분해된다. 다양한 양태에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 실온에서(예를 들어 25℃) 적어도 2주(임의로, 적어도 1개월 후, 적어도 2개월 후, 적어도 3개월 후, 적어도 4개월 후, 적어도 5개월 후 또는 적어도 6개월 후)의 보관 후에 분해된다. 일부 양태에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 치료 단백질의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 23℃ 내지 약 27℃에서 6개월 내지 12개월의 보관 후 분해되고, 임의로, 치료 단백질은 유리 바이알 또는 주사기에 함유된다. 다양한 구현예에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 치료 단백질의 95% 초과는 유리 바이알 또는 주사기에서 약 23℃ 내지 약 27℃에서 24개월 보관 후에도 온전하다. 일부 양태에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 본 개시의 조성물 중 항체의 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 23℃ 내지 약 27℃에서 24개월의 보관 후 분해되고, 임의로, 항체의 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 23℃ 내지 약 27℃에서 36개월의 보관 후 분해된다.

[0088] 다양한 양태에서, 본 개시의 조성물은 매우 안정하고 더 높은 온도, 예를 들어 실온보다 높은 온도에서 단기간 보관을 견딜 수 있다. 임의로, 치료 단백질의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 28℃ 내지 약 32℃(예를 들어, 약 28℃, 약 29℃, 약 30℃, 약 31℃, 약 32℃)에서 약 1개월 내

지 약 3개월의 보관 후 분해된다. 일부 양태에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 치료 단백질의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 28℃ 내지 약 32℃에서 6개월 또는 12개월의 보관 후 분해되고, 임의로, 치료 단백질은 유리 바이알 또는 주사기에 함유된다. 다양한 구현예에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 치료 단백질의 95% 초과는 유리 바이알 또는 주사기에서 약 28℃ 내지 약 32℃에서 24개월 보관 후에도 온전하다. 일부 양태에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 본 개시의 조성물 중 항체의 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 28℃ 내지 약 32℃에서 24개월의 보관 후 분해되고, 임의로, 항체의 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 28℃ 내지 약 32℃에서 36개월의 보관 후 분해된다. 예시적 양태에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 치료 단백질의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 30℃에서 6개월의 보관 후 분해된다.

[0089] 다양한 양태에서, 본 개시의 조성물은 매우 안정하고 스트레스 보관 조건 하에서 단기간 보관을 견딜 수 있다. 임의로, 치료 단백질의 약 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 38℃ 내지 약 42℃(예를 들어, 약 38℃, 약 39℃, 약 40℃, 약 41℃, 약 42℃)에서 약 1주 내지 약 2주, 또는 약 1개월 내지 3개월의 보관 후 분해된다.

[0090] 다양한 양태에서, 본 개시의 조성물은 매우 안정하고 혼합 또는 조합된 보관 조건을 견딜 수 있다. 임의로, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 5% 미만(예를 들어, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만)은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 24개월 보관 후, 이어서 약 25℃에서 2주 이상 보관 후 분해된다. 다양한 양태에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이 약 25℃에서 2주 보관 후 항체의 5% 미만이 분해된다. 임의로, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 5% 미만은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 24개월 내지 약 36개월 보관 후, 이어서 약 25℃에서 약 4주 내지 약 8주간 보관 후에 분해된다. 다양한 경우에서, SEC에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 5% 미만이 2℃ 내지 8℃에서 약 24개월 내지 약 36개월 보관에 이어서 약 실온(예를 들어, 25℃)에서 적어도 2주 또는 적어도 약 1개월 또는 적어도 약 2개월 보관 후 분해된다.

[0091] 본 개시의 예시적인 양태에서, 조성물은 예컨대, 1회용 바이알, 1회용 주사기, 또는 유리, 유리-라이닝, 또는 유리 코팅 1차 용기에, 보관 또는 사용하기 위해 제공된다. 예시적인 양태에서, 조성물은 냉동 보관을 위한 일회용 시스템 백 또는 폴리카보네이트 카보이에서 제공된다. 대안적인 양태에서, 조성물은 보관, 예를 들어, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 장기 보관 또는 더 높은 온도(예를 들어, 약 25℃, 약 30℃, 약 40℃)에서 보관하기 위한 유리 바이알 또는 주사기에 함유된다.

[0092] 예시적인 경우에서, 조성물은 기성품 및/또는 자가 투여용으로 설계된 전달 시스템에서 사용하기 위해 제공된다. 예시적인 양태에서, 조성물은 사전충전형 주사기 또는 자동주사장치, 펜 주사장치, 이중 챔버 펜 등으로 제공된다. 이러한 제품은 당 분야에 알려져 있으며 상업적으로 이용 가능하다. 예를 들어, 문헌[Shire, Steven, Monoclonal Antibodies: Meeting the Challenges in Manufacturing, Formulation, Delivery and Stability of Final Drug Product, Chapter 8: Development of delivery device technology to deal with the challenges of highly viscous mAb formulations at high concentration, Woodhead Publishing, Cambridge, UK, pages 153-162 (2015)]을 참고한다. 예시적인 양태에서, 조성물은 YpsoMate™ 자동주사장치, YpsoMate™ 2.25 자동주사장치, 또는 VarioJect™(YpsoMed, Burgdorf, Switzerland)에 사용하기 위해 제공된다. 다른 자동주사장치에는, 예를 들어 SelfDose™ 환자-제어 주사장치, BD Physioject™ 일회용 자동주사장치, Autoject® II 주사기 주사장치(Owen Mumford, Oxfordshire, UK)가 포함된다. 다양한 구현예에서, 자동주사장치는 Ypsomed YpsoMate® 자동주사장치이다. 방법에서 고려되는 추가 자동주사장치는 본원에 참조로 포함되는, 국제 특허 공개 WO 2018/226565, WO 2019/094138, WO 2019/178151, WO 20120/072577, WO2020/081479, WO 2020/081480, 및 국제 특허 출원 번호. PCT/US20/70590, PCT/US20/70591, PCT/US20/53180, PCT/US20/53179, PCT/US20/53178, 및 PCT/US20/53176에 개시되어 있다.

[0093] 본 개시의 조성물은 비경구, 구체적으로 피하를 포함하는, 임의의 허용 가능한 경로에 의한 투여에 적합할 수 있다. 예를 들어, 피하 투여는 상완, 허벅지, 또는 복부에 대해 이루어질 수 있다. 기타 경로는 예를 들어, 정맥내, 피내, 근육내, 복강내, 결절내 및 비장내를 포함한다. 피하 경로가 바람직하다.

[0094] 조성물이 대상체로의 투여를 위한 형태인 경우, 이는 의도된 투여 부위와 등장성이 되도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 용액이 비경구 투여를 위한 형태인 경우, 이는 혈액과 등장성일 수 있다. 조성물은 전형적으로 무균이다. 특정 구현예에서, 이는 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 달성될 수 있다. 특정 구현예에서, 비경구 조성물은 일반적으로 멸균 접근 포트를 갖는 용기, 예를 들어 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 바늘에 의해 뚫릴 수 있

는 마개를 갖는 바이알, 또는 사전-충전 주사기 내에 놓인다. 특정 구현예에서, 조성물은 즉시 사용 가능한 형태로 보관될 수 있다.

[0095] 본 개시의 조성물은 항-TSLP 항체를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-TSLP 항체는 서열 번호 2의 아미노산 29 내지 159에 제시된 TSLP 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다. 가슴샘 기질 림포포이에틴(TSLP)은 전-염증 자극에 반응하여 생성되는 상피 세포-유래 사이토카인이며, 주로 수지상 세포(문헌[Gilliet, J Exp Med. 197:10591067, 2003]; 문헌[Soumelis, Nat Immunol. 3:673-680, 2002]; 문헌[Reche, J Immunol. 167:336-343, 2001], 비만 세포(문헌[Allakhverdi, J Exp Med. 204:253-258, 2007]) 및 CD34+ 전구체 세포 상에서 그 활성을 통해 알러지성 염증 반응을 유도한다. 문헌[Swedin et al., Pharmacol Ther 169: 13-34(2017)]. TSLP는 인터류킨(IL)-7 수용체 알파(IL-7Rα) 사슬 및 공통 γ 사슬-유사 수용체(TSLPR)로 이루어진 이종이량체성 수용체를 통해 신호를 전달한다(문헌[Pandey, Nat Immunol. 1:5964, 2000]; 문헌[Park, J Exp Med. (192):659-669, 2000] 참조).

[0096] 인간 TSLP mRNA(문헌[Brightling et al., J Allergy Clin Immunol 121:5-10 quiz 1-2(2008); Ortega et al., NEJM 371:1198-1207(2014)]) 및 단백질 수준(문헌[Ortega et al., (2014), 상기 문헌])은 대조군과 비교하여 천식 개체의 기도에서 증가하고, 이 발현의 크기는 질환 중증도와 상관관계가 있다 (문헌[Brightling et al, (2008), 상기 문헌] 참조). 최근의 연구는 인간 TSLP 유전자좌에서의 단일 뉴클레오티드 다형성과 천식, 아토피 천식 및 기도 과민성으로부터의 보호의 연관성을 실증하여, TSLP 유전자 발현의 차별적 조절이 질환 민감성에 영향을 줄 수 있음을 제시하였다. (문헌[To et al., BMC Public Health 12: 204(2012); XOLAIR®(omalizumab): Highlights of Prescribing Information 2016.]) (https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf.로부터); (문헌[Bleecker et al., The Lancet 388: 2115-2127(2016)] 참조). 이러한 데이터는 TSLP 표적화가 천식에 관여하는 다수의 생물학적 경로를 억제할 수 있음을 제시한다.

[0097] TSLP의 이전의 비-임상적 연구는, TSLP가 기도 상피 세포 또는 기질 세포로부터 방출된 후, 이것이 비만 세포, 수지상 세포, 및 T 세포를 활성화하여 Th2 사이토카인(예를 들어, IL-4/13/5)을 방출시킴을 제시하였다. 최근에 공개된 인간 데이터는 중증 천식에서의 조직 TSLP 유전자 및 단백질 발현, Th2 유전자 지표 스코어, 및 조직 호산구 사이의 양호한 상관관계를 실증하였다. 따라서, 항-TSLP 표적 치료법은 Th2-유형 염증을 갖는 천식 환자에서 효과적일 수 있다(문헌[Shikotra et al, J Allergy Clin Immunol. 129(1):104-11, 2012] 참조).

[0098] 다른 연구로부터의 데이터는 TSLP가 기도 평활근과 비만 세포 사이의 크로스토크(crosstalk)와 같은 Th2 비의존성 경로를 통해 기도 염증을 촉진할 수 있음을 제시한다(문헌[Allakhverdi et al, J Allergy Clin Immunol. 123(4):95860, 2009]; Shikotra 등의 *상기* 문헌 참조). 또한 TSLP는 T 세포의 Th-17-사이토카인 생성 세포로의 분화 유도를 촉진할 수 있으며, 그 결과로 보다 중증인 천식에서 일반적으로 보이는, 생성된 호중구성 염증이 증가한다(문헌[Tanaka et al, Clin Exp Allergy. 39(1):89-100, 2009] 참조). 이러한 데이터 및 다른 도출 증거는 TSLP의 차단이 Th2 사이토카인(IL-4/13/5)이 관여되는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 생물학적 경로를 억제하는 역할을 할 수 있음을 제시한다.

[0099] TSLP에 특이적인 항체가 중증 천식, 호산구성 천식, 비-호산구성/저-호산구성 천식 및 본원에 기재된 다른 형태의 천식을 포함하는 천식의 치료에 유용함이 고려된다.

[0100] 표적 항원, 예를 들어 TSLP에 결합하는 항체 및 항체 변이체 또는 단편과 같은 특이적 결합제는 본 발명의 방법에서 유용하다. 한 구현예에서, 특이적 결합제는 항체이다. 항체는 단일클론 항체(MAb); 재조합 항체; 키메라 항체; 인간화 항체, 예컨대 상보성-결정 영역(CDR)-그래프팅 항체; 인간 항체; 단쇄 항체를 포함하는 항체 변이체; 및/또는 이중특이적 항체; 뿐만 아니라 이의 단편; 변이체; 또는 유도체일 수 있다. 항체 단편은 관심 폴리펩티드 상의 에피토프에 결합하는 항체의 부분을 포함한다. 이러한 단편의 예는 전장 항체의 효소적 절단에 의해 생성된 Fab 및 F(ab') 단편을 포함한다. 다른 결합 단편은 재조합 DNA 기법, 예컨대 항체 가변 영역을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 재조합 플라스미드의 발현에 의해 생성된 것들을 포함한다.

[0101] 단일클론 항체는 치료제 또는 진단제로서 사용하기 위해 변형될 수 있다. 일 구현예는 중쇄(H chain) 및/또는 경쇄(L chain)의 일부가 특정 종으로부터 유래되거나 또는 특정 항체 클래스 또는 하위클래스에 속하는 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 또는 이에 대해 상동성인 한편, 사슬(들)의 나머지는 또 다른 종으로부터 유래되거나 또는 또 다른 항체 클래스 또는 하위클래스에 속하는 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 이에 대해 상동성인 "키메라" 항체이다. 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 이러한 항체의 단편도 포함된다. 미국 특허 제4,816,567호; 문헌[Morrison et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. 81:6851-55]을 참고한다.

[0102] 또 다른 구현예에서, 단일클론 항체는 "인간화" 항체이다. 비-인간 항체를 인간화하는 방법은 당분야에 잘 알려져 있다. 미국 특허 제5,585,089호 및 제5,693,762호를 참고한다. 일반적으로, 인간화 항체는 비-인간인 공급원으로부터 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 인간화는 예를 들어 당분야에 기재된 방법을 사용하여, 인간 항체의 상응하는 영역을, 설치류의 상보성-결정 영역의 적어도 일부분으로 치환함으로써 수행될 수 있다(문헌[Jones et al., 1986, Nature 321:522-25]; 문헌[Riechmann et al., 1998, Nature 332:323-27]; 문헌[Verhoeyen et al., 1988, Science 239:1534-36] 참조).

[0103] TSLP에 결합하는 인간 항체 및 항체 변이체(항체 단편을 포함함)도 본 개시에 포괄된다. 내인성 면역글로불린 생성의 부재 하에 인간 항체 레퍼토리를 생성할 수 있는 트랜스제닉 동물(예를 들어, 마우스)을 사용하여, 임의로 담체에 콘쥬게이션된, 폴리펩티드 항원(즉, 적어도 6개의 연접 아미노산을 가짐)을 이용한 면역화에 의해 그러한 항체가 생성된다. 예를 들어, 문헌[Jakobovits et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:2551-55]; 문헌[Jakobovits et al., 1993, Nature 362:255-58]; 문헌[Bruggermann et al., 1993, Year in Immuno. 7:33]을 참고한다. 또한 PCT 출원 제PCT/US96/05928호 및 제PCT/US93/06926호를 참고한다. 추가의 방법은 미국 특허 제5,545,807호, 국제 특허 출원 제PCT/US91/245호 및 제PCT/GB89/01207호, 그리고 유럽 특허 제546073B1호 및 제546073A1호에 기재되어 있다. 또한 인간 항체는 본원에 기재된 바와 같이 숙주 세포에서의 재조합 DNA의 발현에 의해, 또는 하이브리도마 세포에서의 발현에 의해 생성될 수 있다.

[0104] 키메라, CDR 그래프팅, 및 인간화 항체 및/또는 항체 변이체는 전형적으로 재조합 방법에 의해 생성된다. 항체를 암호화하는 핵산은 본원에 기재된 물질 및 절차를 사용하여 숙주 세포 내에 도입되고 발현된다. 바람직한 구현예에서, 항체는 포유류 숙주 세포, 예컨대 CHO 세포에서 생성된다. 단일클론(예를 들어, 인간) 항체는 본원에 기재된 바와 같이 숙주 세포에서의 재조합 DNA의 발현에 의해 또는 하이브리도마 세포에서의 발현에 의해 생성될 수 있다.

[0105] 본 발명의 방법에서 유용한 항체 및 항체 변이체(항체 단편을 포함함)는 (A) (i) 서열 번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 서열; (ii) 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 서열; 및 (iii) 서열 번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및 (B) (i) 서열 번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 서열; (ii) 서열 번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 서열; 및 (iii) 서열 번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항-TSLP 항체를 포함한다.

[0106] 또한 (A) (i) 서열 번호 12와 적어도 80%(예를 들어, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 95% 초과) 동일한 아미노산 서열; (ii) 서열 번호 11과 적어도 80%(예를 들어, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 95% 초과) 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열; (iii) 서열 번호 11로 이루어진 폴리뉴클레오티드의 상보체와 중등도로 엄격한 조건 하에 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 경쇄 가변 도메인; 및 (B) (i) 서열 번호 10과 적어도 80%(예를 들어, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 95% 초과) 동일한 아미노산 서열; (ii) 서열 번호 9와 적어도 80%(예를 들어, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 95% 초과) 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열; (iii) 서열 번호 9로 이루어진 폴리뉴클레오티드의 상보체와 중등도로 엄격한 조건 하에 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 가변 도메인; 또는 (C) (A)의 경쇄 가변 도메인 및 (A)의 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체 또는 항체 변이체가 고려되며, 항체 또는 항체 변이체는 서열 번호 2의 아미노산 29 내지 159에 제시된 바와 같은 TSLP 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다.

[0107] 예시적인 경우에, 항-TSLP 항체는 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 또는 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0108] 테제펠루맙은 (A) (i) 서열 번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 서열; (ii) 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 서열; 및 (iii) 서열 번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및 (B) (i) 서열 번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 서열; (ii) 서열 번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 서열, 및 (iii) 서열 번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 갖는 예시적 항-TSLP 항체이다.

[0109] 테제펠루맙은 또한 다음:

[0110] (A) (i) 서열 번호 12와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열;

[0111] (ii) 서열 번호 11과 적어도 80% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열;

[0112] (iii) 서열 번호 11로 이루어진 폴리뉴클레오티드의 상보체에 중등도로 엄격한 조건 하에 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 경쇄 가변 도메인; 및

[0113] (B) (i) 서열 번호 10과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열;

[0114] (ii) 서열 번호 9와 적어도 80% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열;

[0115] (iii) 서열 번호 9로 이루어진 폴리뉴클레오티드의 상보체에 중등도로 엄격한 조건 하에 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 가변 도메인; 또는

[0116] (C) (A)의 경쇄 가변 도메인 및 (B)의 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0117] 다른 예시적인 항-TSLP 항체는 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 제WO2017/042701호, 제WO2016/142426호, 제WO2010/017468호, 미국 특허 출원 공개 제US2012/0020988호, 및 미국 특허 제8,637,019호를 참고한다. 예시적인 양태에서, 항-TSLP 항체는 이들 공보 중 하나에 개시된 항체이다.

[0118] 다양한 구현예에서, 항-TSLP 항체 또는 이의 항체 변이체는 2가이며, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 단일클론 항체, 재조합 항체, 항원-결합 항체 단편, 단쇄 항체, 단량체성 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, Fab 단편, IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체, 및 IgG4 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예시적인 양태에서, 항-TSLP 항체는 IgG2 항체이다.

[0119] 다양한 구현예에서, 항-TSLP 항체 변이체는 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, Fab 단편, 단일 도메인 항체, scFv로 이루어진 군으로부터 선택되며, 용량은 결합 부위가 2가 항체에 의해 투약되는 것들과 등몰이도록 조정된다. 예시적인 양태에서, 항체의 두 결합 부위는 TSLP에 대해 동일한 결합을 갖는다.

[0120] 항체 또는 항체 변이체가 IgG2 항체임이 고려된다. 인간 IgG2 불변 영역에 대한 예시적인 서열은 본원에 참조로 포함된 Uniprot 데이터베이스로부터 Uniprot 번호 P01859로 입수 가능하다. 다른 항체 중쇄 및 경쇄 불변 영역에 대한 서열 정보를 포함하는 정보도 Uniprot 데이터베이스뿐만 아니라 항체 조작 및 생성 분야에 잘 알려진 다른 데이터베이스를 통하여 공개적으로 입수 가능하다.

[0121] 특정 구현예에서, 항체의 유도체는 사량체성 글리코실화 항체를 포함하며, 글리코실화 부위의 수 및/또는 유형은 모 폴리펩티드의 아미노산 서열과 비교하여 변경되었다. 특정 구현예에서, 변이체는 본래의 단백질보다 더 많거나 더 적은 수의 N-결합 글리코실화 부위를 포함한다. 대안적으로, 이 서열을 제거하는 치환은 기존의 N-결합 탄수화물 사슬을 제거할 것이다. N-결합 탄수화물 사슬의 재배열이 또한 제공되며, 하나 이상의 N-결합 글리코실화 부위(전형적으로, 자연 발생 부위)가 제거되고, 하나 이상의 새로운 N-결합 부위가 생성된다. 추가의 바람직한 항체 변이체는 시스테인 변이체를 포함하며, 하나 이상의 시스테인 잔기가 모 아미노산 서열과 비교하여 결실되거나 또 다른 아미노산(예를 들어, 세린)을 치환한다. 시스테인 변이체는 항체가 불용성 봉입체의 단리 후와 같이 생물학적으로 활성인 입체형태로 재폴딩되어야 할 때 유용할 수 있다. 시스테인 변이체는 일반적으로 본래의 단백질보다 더 적은 시스테인 잔기를 갖고, 전형적으로 쌍을 이루지 않은 시스테인으로부터 야기되는 상호작용을 최소화하기 위해 짝수를 갖는다.

[0122] 이러한 치환이 요망되는 때에 원하는 아미노산 치환이(보존적이건 비-보존적이건 간에) 당업자에 의해 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 인간 TSLP에 대한 항체의 중요한 잔기를 식별하기 위해, 또는 본원에 기재된 인간 TSLP에 대한 항체의 친화도를 증가시키거나 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0123] 특정 구현예에 따르면, 바람직한 아미노산 치환은 (1) 단백분해에 대한 민감성을 감소시키고/시키거나, (2) 산화에 대한 민감성을 감소시키고/시키거나, (3) 단백질 복합체를 형성하기 위하여 결합 친화도를 변경시키고/시키거나, (4) 결합 친화도를 변경시키고/시키거나, (4) 이러한 폴리펩티드에 대한 다른 물리화학적 또는 기능적 특성을 부여하거나 변형시키는 것들이다. 특정 구현예에 따르면, 단일 또는 다중 아미노산 치환(특정 구현예에서, 보존적 아미노산 치환)은 자연 발생 서열에서 (특정 구현예에서, 분자간 접촉을 형성하는 도메인(들) 밖의 폴리펩티드의 부분에서) 이루어질 수 있다. 특정 구현예에서, 보존적 아미노산 치환은 전형적으로, 모 서열의 구조적 특징을 실질적으로 변화시킬 수 없다(예를 들어, 대체 아미노산은 모 서열에서 나타나는 나선을 파괴하는 경향이 없거나, 모 서열의 특징인 다른 유형의 이차 구조를 손상시키는 경향이 없어야 한다). 당분야에서 인식되는 폴리펩티드의 이차 및 삼차 구조의 예는 문헌[Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991))]; 및 문헌[Thornton et al.

Nature 354:105 (1991)]에 기재되어 있으며, 각각 본원에 참조로 포함된다.

[0124] 전술한 내용과 일치하게, 일부 양태에서, 본 개시의 조성물은 약 110 mg/mL 내지 약 140 mg/mL 항-TSLP 항체(예를 들어, 테제펠루맙), 약 0.01%(w/v) ± 0.005%(w/v) 폴리소르베이트 80, 약 2.4%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) L-프롤린, 및 약 20 mM 내지 약 28 mM 아세테이트를 포함하고, 조성물의 점도는 약 20 cP 미만(예를 들어, 15 cP)이고 pH는 약 5.5 미만, 임의로 약 5.2이다. 임의로, 항-TSLP 항체는 (A) (i) 서열 번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 서열; (ii) 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 서열; 및 (iii) 서열 번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및 (B) (i) 서열 번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 서열; (ii) 서열 번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 서열, 및 (iii) 서열 번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 예시적인 경우에서, 조성물은 약 110 mg/mL의 항-TSLP 항체, 예를 들어 테제펠루맙, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트 80, 약 2.4%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) L-프롤린, 및 약 20 mM 내지 약 28 mM 아세테이트(예를 들어, 약 22 mM 내지 약 26 mM, 약 24 mM 내지 약 26 mM)를 포함하고, 조성물의 pH는 약 5.2이고, 항-TSLP 항체는 임의로 (A) (i) 서열 번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 서열; (ii) 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 서열; 및 (iii) 서열 번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및 (B) (i) 서열 번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 서열; (ii) 서열 번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 서열, 및 (iii) 서열 번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 대안적인 경우에서, 조성물은 약 140 mg/mL의 항-TSLP 항체, 예를 들어 테제펠루맙, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트 80, 약 2.5%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) L-프롤린, 및 약 20 mM 내지 약 28 mM 아세테이트(예를 들어, 약 24 mM 내지 약 26 mM, 약 25 mM 내지 약 26 mM)를 포함하고, 여기서 조성물의 pH는 약 5.2이고, 항-TSLP 항체는 임의로 (A) (i) 서열 번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 서열; (ii) 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 서열; 및 (iii) 서열 번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및 (B) (i) 서열 번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 서열; (ii) 서열 번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 서열, 및 (iii) 서열 번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 조성물은 110 mg/mL의 항-TSLP 항체, 24 mM의 아세테이트, 2.5%(w/v)의 L-프롤린 및 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 80(pH 5.2)을 포함한다. 다양한 구현예에서, 조성물은 110 mg/mL의 항-TSLP 항체, 10 mM의 아세테이트, 3.0%(w/v)의 L-프롤린 및 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 80(pH 5.2)을 포함한다.

[0125] 제조 방법

[0126] 본 개시의 조성물의 제조 방법이 본원에 추가로 제공된다. 따라서, 약 24 cP 미만의 점도를 갖고 약 200 mg/mL 미만(약 100 mg/mL 내지 약 180 mg/mL)의 항-TSLP 항체, 계면활성제 및 완충제를 포함하는 안정한 액체 조성물의 제조 방법이 추가로 제공된다. 예시적인 구현예에서, 방법은 하기 단계들을 포함한다: (i) 제1 농도의 항체, 아세테이트 및 프롤린을 포함하는 제1 용액을 아세테이트 및 프롤린을 포함하는 완충제와 조합하여 약 110 mg/mL 내지 약 140 mg/mL 테제펠루맙, 프롤린 및 아세테이트를 포함하는 용액을 수득하는 단계 및 (ii) 약 0.01%(w/v) ± 0.005%(w/v) 계면활성제의 최종 농도를 달성하도록 용액에 계면활성제를 첨가하는 단계. 예시적인 양태에서, 안정한 액체 조성물은 약 110 mg/mL 또는 약 140 mg/mL의 항-TSLP 항체를 포함한다. 일부 양태에서, 프롤린이 있는 안정한 액체 조성물의 점도는 프롤린이 없는 액체 조성물에 비해 감소된다. 예를 들어, 일부 경우에 안정한 액체 제형의 점도는 약 20 cP 미만이다. 예시적인 양태에서, 약 200 mM 내지 약 300 mM 프롤린(예를 들어, 약 220 mM 내지 약 280 mM, 약 245 mM 내지 약 275 mM, 약 255 mM 내지 약 265 mM, 또는 약 260 mM)을 포함하는 용액이 제1 용액과 조합된다. 임의로, 프롤린은 L-프롤린이다. 일부 양태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80 또는 폴리소르베이트 20이다. 예시적인 경우에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80이고 PS80의 최종 농도는 약 0.01%(w/v)이다. 예시적인 양태에서, 완충제는 빙초산으로 제조되고, 임의로, 수산화나트륨의 첨가 시 표적 pH에 도달한다. 다양한 경우에서, 완충제는 약 1 mM 내지 약 30 mM 아세테이트, 임의로, 약 5 mM 내지 약 15 mM 아세테이트를 포함한다. 다양한 양태에서, 완충제의 pH는 안정한 액체 조성물의 pH와 동일하다. 예시적인 경우에서, 안정한 액체 조성물의 pH는 약 5.2이다. 예시적인 구현예에서, 항-TSLP 항체는 테제펠루맙이다.

[0127] **제조 물품, 주사기, 및 바이알**

[0128] 본 개시는, 임의로, 약 0.5 mL 내지 약 5 mL(예를 들어, 약 0.5 mL 내지 약 4.5 mL, 약 0.5 mL 내지 약 4 mL, 약 0.5 mL 내지 약 3.5 mL, 약 0.5 mL 내지 약 3 mL, 약 0.5 mL 내지 약 2.5 mL, 약 0.5 mL 내지 약 2 mL, 약

0.5 mL 내지 약 1.5 mL, 약 0.5 mL 내지 약 1 mL, 약 1 mL 내지 약 5 mL, 약 1.5 mL 내지 약 5 mL, 약 2 mL 내지 약 5 mL, 약 2.5 mL 내지 약 5 mL, 약 3 mL 내지 약 5 mL, 약 3.5 mL 내지 약 5 mL, 약 4 mL 내지 약 5 mL, 약 4.5 mL 내지 약 5 mL)의 조성물을 포함하는, 본원에 개시된 조성물 중 임의의 하나를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 다양한 양태에서, 제조 물품은 약 0.64 mL 내지 2.09 mL의 본원에 개시된 조성물 중 임의의 하나를 포함한다. 임의로, 제조 물품은 약 1.91 mL의 현재 개시된 조성물 중 임의의 하나를 포함한다. 임의로, 조성물은 약 100 mg/mL 내지 약 280 mg/mL 항-TSLP 항체(예를 들어, 테제펠루맙)를 포함한다. 다양한 양태에서, 조성물은 약 110 mg/mL 내지 약 140 mg/mL 항-TSLP 항체(예를 들어, 테제펠루맙), 약 0.01%(w/v) ± 0.005%(w/v) 폴리소르베이트 80, 약 2.4%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) L-프롤린, 및 약 20 mM 내지 약 28 mM 아세테이트를 포함하고, 조성물의 점도는 약 20 cP 미만(예를 들어, 15 cP)이고 pH는 약 5.5 미만, 임의로 약 5.2이다.

[0129] 본 개시는, 임의로, 약 0.5 mL 내지 약 5 mL(예를 들어, 약 0.5 mL 내지 약 4.5 mL, 약 0.5 mL 내지 약 4 mL, 약 0.5 mL 내지 약 3.5 mL, 약 0.5 mL 내지 약 3 mL, 약 0.5 mL 내지 약 2.5 mL, 약 0.5 mL 내지 약 2 mL, 약 0.5 mL 내지 약 1.5 mL, 약 0.5 mL 내지 약 1 mL, 약 1 mL 내지 약 5 mL, 약 1.5 mL 내지 약 5 mL, 약 2 mL 내지 약 5 mL, 약 2.5 mL 내지 약 5 mL, 약 3 mL 내지 약 5 mL, 약 3.5 mL 내지 약 5 mL, 약 4 mL 내지 약 5 mL, 약 4.5 mL 내지 약 5 mL)의 조성물을 포함하는, 본원에 개시된 조성물 중 임의의 하나를 포함하는 사전충전형 주사기(PFS) 또한 제공한다. 다양한 양태에서, PFS는 약 0.64 mL 내지 2.09 mL의 본원에 개시된 조성물 중 임의의 하나를 포함한다. 임의로, PFS는 약 1.91 mL의 본원에 개시된 조성물 중 임의의 하나를 포함한다. 임의로, 조성물은 약 100 mg/mL 내지 약 280 mg/mL 항-TSLP 항체(예를 들어, 테제펠루맙)를 포함한다. 다양한 양태에서, 조성물은 약 110 mg/mL 내지 약 140 mg/mL 항-TSLP 항체(예를 들어, 테제펠루맙), 약 0.01%(w/v) ± 0.005%(w/v) 폴리소르베이트 80, 약 2.4%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) L-프롤린, 및 약 20 mM 내지 약 28 mM 아세테이트를 포함하고, 조성물의 점도는 약 20 cP 미만(예를 들어, 15 cP)이고 pH는 약 5.5 미만, 임의로 약 5.2이다.

[0130] 임의로, 약 0.5 mL 내지 약 5 mL(예를 들어, 약 0.5 mL 내지 약 4.5 mL, 약 0.5 mL 내지 약 4 mL, 약 0.5 mL 내지 약 3.5 mL, 약 0.5 mL 내지 약 3 mL, 약 0.5 mL 내지 약 2.5 mL, 약 0.5 mL 내지 약 2 mL, 약 0.5 mL 내지 약 1.5 mL, 약 0.5 mL 내지 약 1 mL, 약 1 mL 내지 약 5 mL, 약 1.5 mL 내지 약 5 mL, 약 2 mL 내지 약 5 mL, 약 2.5 mL 내지 약 5 mL, 약 3 mL 내지 약 5 mL, 약 3.5 mL 내지 약 5 mL, 약 4 mL 내지 약 5 mL, 약 4.5 mL 내지 약 5 mL)의 조성물을 포함하는, 본원에 개시된 조성물 중 임의의 하나를 포함하는 바이알이 또한 제공된다. 다양한 양태에서, 바이알은 약 0.64 mL 내지 2.09 mL의 본원에 개시된 조성물 중 임의의 하나를 포함한다. 임의로, 바이알은 약 1.91 mL의 본원에 개시된 조성물 중 임의의 하나를 포함한다. 임의로, 조성물은 약 100 mg/mL 내지 약 280 mg/mL 항-TSLP 항체(예를 들어, 테제펠루맙)를 포함한다. 다양한 양태에서, 조성물은 약 110 mg/mL 내지 약 140 mg/mL 항-TSLP 항체(예를 들어, 테제펠루맙), 약 0.01%(w/v) ± 0.005%(w/v) 폴리소르베이트 80, 약 2.4%(w/v) 내지 약 2.8%(w/v) L-프롤린, 및 약 20 mM 내지 약 28 mM 아세테이트를 포함하고, 조성물의 점도는 약 20 cP 미만(예를 들어, 15 cP)이고 pH는 약 5.5 미만, 임의로 약 5.2이다.

[0131] **키트**

[0132] 본 개시는 또한 본원에 개시된 임의의 방법 또는 구현예를 지시하거나 개시하는 패키지 삽입물, 패키지 라벨, 지침, 또는 기타 라벨링과 함께 본원에 기재된 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시는 단회-용량 투여 단위를 생성하기 위한 키트를 제공한다. 본 개시의 특정 구현예에서, 단일 및 다중 챔버 사전충전형 주사기(예를 들어, 액체 주사기)를 함유하는 키트가 포함된다.

[0133] **사용 방법**

[0134] 본 개시는 또한 인간 항-TSLP 단일클론 항체를 필요로 하는 대상체를 치료하기 위한, 본원에 기술된 의약의 제조에 있어서, 테제펠루맙, 또는 또 다른 인간 항-TSLP 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 부분의 용도를 제공한다.

[0135] 대상체에서 염증성 질환을 치료하는 방법이 본원에서 고려된다. 예시적인 구현예에서, 방법은 약 100 mg/mL 초과의 항-TSLP 항체, 계면활성제, 프롤린, 및 완충제를 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 멸균 약제학적 조성물이다.

[0136] 본원에 사용된 바와 같이, "염증성 질환"은 면역계가 신체 자신의 세포 또는 조직을 공격함으로써 유발되는 비정상적인 염증이 관여되는 의학적 질병을 지칭하며, 이는 만성 통증, 발적, 부종, 경직 및 정상 조직에 대한 손상을 초래할 수 있다. 염증성 질환은 예를 들어 천식, 만성 위 궤양, 결핵, 치주염, 부비동염, 활성 간염, 강직

성 척추염, 류마티스 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 크론병, 궤양성 결장염, 골관절염, 죽상경화, 전신 홍반성 루푸스, 아토피 피부염, 호산구성 식도염(EoE), 비용종, 만성 자발성 두드러기, Ig 유도 질환(예컨대, IgA 신병증 및 루푸스 신염), 호산구성 위염, 비용종이 없는 만성 부비동염, 특발성 폐 섬유증(IPF) 등을 포함한다. 예시적인 양태에서, 염증성 질환은 천식, 아토피 피부염, 또는 COPD이다. 예시적인 양태에서, 염증은 천식이고, 일부 경우에, 천식은 중증 천식, 호산구성 천식, 비호산구성 천식, 또는 저호산구 천식이다. 놀랍게도, 항-TSLP 항체를 이용한 치료가, 고 호산구 집단에서와 같이 무 호산구/저 호산구 집단에서 천식 증상을 감소시키는 데 효과적임이 본원에서 밝혀졌다. 일부 양태에서, 방법은 대상체에서 천식 악화의 빈도를 감소시킨다.

[0137] 고 Th2 천식 프로파일 또는 저 Th2 천식 프로파일을 갖는 대상체에서 천식을 치료하는 방법도 본원에서 고려된다. 본원에 개시된 항체로서 TSLP 단백질이 이의 수용체 복합체에 결합하는 것을 억제하는 TSLP 길항제는 저 호산구성 천식 집단을 효과적으로 치료할 것으로 고려된다. 유사하게, TSLP가 그의 수용체 복합체에 결합하는 것을 억제하는 TSLP 길항제는 저 Th2 천식 집단을 치료하는 데 효과적일 것으로 고려된다.

[0138] 본원에서, 본 개시의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 저호산구 천식을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 항-TSLP 항체를 포함하는 본 개시의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 저 Th2 프로파일을 특징으로 하는 천식을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 고려된다. 다양한 구현예에서, 항체는 테제펠루맙 또는 본 기술분야에 기재된 또 다른 항-TSLP 항체이다. 예시적인 항-TSLP 항체는 본원에 참조로 포함된 WO 2017/042701, WO 2016/142426, WO 2010/017468, US 20170066823, US 20120020988 및 US 8637019에 기재된 항체를 포함한다. 항-TSLP 항체 또는 항체 변이체를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)을 치료하는 방법이 또한 고려된다.

[0139] 대상체는 인간임이 고려된다. 대상체는 성인, 청소년 또는 아동일 수 있다.

[0140] 치료용 항체(또는 항체 변이체) 조성물은 여러 부위에서 환자에 전달될 수 있다. 다회 투여는 동시에 주어질 수 있거나, 소정 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 특정 사례에서, 치료 조성물의 연속 유동을 제공하는 것이 유익하다. 추가 치료법은 기간 기준으로, 예를 들어, 매시간, 매일, 매주, 2주마다, 3주마다, 매월, 또는 더 긴 간격으로 투여될 수 있다.

[0141] 다양한 구현예에서, 주어진 투여형에서, 2개의 TSLP 결합 부위를 갖는 2가 항체와 같은 치료제의 양은 치료법이 투여되는 개체의 체격뿐만 아니라 치료받는 장애의 특징에 따라 달라질 수 있다.

[0142] 예시적인 치료에서, 조성물은 1일 용량당 약 70 mg 내지 약 280 mg 범위 내 용량의 항-TSLP 항체 또는 항체 변이체를 제공한다. 예를 들어, 제공되는 용량은 약 70 mg, 210 mg 또는 280 mg일 수 있다. 다양한 구현예에서, 항-TSLP 항체 또는 항체 변이체를 포함하는 조성물은 용량당 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 10, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270 또는 280 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 이러한 농도는 단회 투여형 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다. 상기 용량은 2주마다 또는 4주마다 주어진다. 다양한 구현예에서, 항-TSLP 항체 또는 항체 변이체는 2주마다 또는 4주마다 70 mg의 단회 용량으로 투여된다. 다양한 구현예에서, 항-TSLP 항체 또는 항체 변이체는 2주마다 또는 4주마다 210 mg의 단회 용량으로 투여된다. 다양한 구현예에서, 약 100 mg/mL 초과의 항-TSLP 항체를 포함하는 조성물은 2주마다 또는 4주마다의 간격으로 대상체에게 투여된다.

[0143] 항체 변이체에 있어서, 항체 변이체의 양은 그 용량 내에 있는 TSLP 결합 부위의 수가 상기 기재된 정규 2가 항체와 등몰수의 TSLP 결합 부위를 갖도록 하는 것이어야 한다.

[0144] 항-TSLP 항체 또는 항체 변이체를 포함하는 본 개시의 조성물이 적어도 4개월, 6개월, 9개월, 1년 이상의 기간 동안 2주마다 또는 4주마다 투여됨이 고려된다. 다양한 구현예에서, 투여는 피하 또는 정맥내 투여이다. 다양한 구현예에서, 투여는 피하 투여이다.

[0145] 항-TSLP 항체 또는 항체 변이체를 이용한 치료는 대상체의 혈액, 객담, 기관지폐포액, 또는 폐에서 호산구를 감소시키는 것으로 예상된다. 또한, 투여는 대상체의 세포 수를 고 Th2 집단으로부터 저 Th2 집단으로 이동시키는 것으로 고려된다. 추가로, 항-TSLP 항체의 투여는 노력성 호기량(FEV), FEV1 가역성, 노력성 폐활량(FCV), FeNO, 천식 조절 설문-6 스코어 및 AQLQ(S)+12 스코어로 이루어진 군으로부터 선택되는, 대상체에서의 천식의 척도를 하나 이상 개선시킴이 고려된다.

[0146] 천식의 진단 및 평가의 척도는 다음을 포함한다:

[0147] 표준화 단회 호흡 호기 산화질소 분율(FeNO)(문헌[American Thoracic Society; ATS, Am J Respir Crit Care

Med. 171(8):912-30, 2005]) 검사를 이용하여 평가되는 기도 염증. 예를 들어, 대상체는 NIOX MINO® Airway Inflammation Monitor를 통하여 총 폐용량까지 흡기하고, 그 후 10초 동안 50 mL/초로 호기한다(시각적 및 청각적 신호에 의해 보조됨).

[0148] 폐활량 측정은 ATS/유럽 호흡기 학회(European Respiratory Society; ERS) 지침에 따라 수행된다(문헌[Miller et al, Eur Respir J. 26(1):153-61, 2005]). 예를 들어, 다수의 노력성 호기 활동(3회 이상, 8회 이하)가 각각의 폐활량 측정 세션에서 수행되며, ATS/ERS 용인성 및 재현성 기준을 충족시키는 2개의 최선의 활동이 기록된다. 최선의 활동은 최고 FEV1을 기반으로 할 것이다. 2개의 최선의 활동의 최대 FEV1이 분석에 이용될 것이다. 절대 측정치(FEV1 및 FVC의 경우) 및 예상 정상값의 백분율 둘 모두가 적절한 기준값을 이용하여 기록될 것이다. 최고 FVC는 또한(활동이 최고 FEV1을 생성하지 않았음에도 불구하고) 발생한 활동에 상관 없이 기록될 것이다.

[0149] 기관지확장제 후(BD 후) 폐활량 측정 검사는 대상체가 BD 전 폐활량 측정을 수행한 후 평가된다. 최대 기관지확장은 SABA, 예컨대 알부테롤(90 μg의 계량된 용량) 또는 살부타몰(100 μg의 계량된 용량) 또는 최대 총 8회의 퍼프를 위한 스페이서 장치와 동등한 것을 사용하여 유도된다(문헌[Sorkness et al, J Appl Physiol. 104(2):394-403, 2008] 참조). 4, 6, 또는 8회의 퍼프 후 수득되는 BD 전 및 BD 후 최고 FEV1은 가역성 결정 및 분석에 사용된다. 가역성 알고리즘은 다음과 같다:

[0150] 가역성% = (BD 후 FEV1- BD 전 FEV1) × 100/BD 전 FEV1

[0151] 피크 호기 유속(PEFR)에 대한 가정에서의 최대 유속 검사는, 제2 방문(제-4주)의 아침으로부터 제64주까지 피크 유속기를 사용하여 아침 기상시에, 그리고 취침 시간 전 저녁에 일일 2회 수행되었다. 가능할 경우, 보행시 폐기능 측정치는 SABA 응급 약물의 마지막 용량으로부터 적어도 6시간 후에 취해져야 한다.

[0152] 천식 일일 일지에는 다음과 같은 일일 평가가 포함된다: 천식 증상; 응급 약물의 흡입; 응급 약물 사용을 필요로 하는 천식으로 인한 야간 기상, 천식-관련 활성의 제약, 천식-관련 스트레스, 및 배경 복약 순응도. 천식 일일 일지는 아침 및 저녁마다 완료된다. ePRO 장치에는 천식의 악화의 징후를 대상체에게 경고하기 위한 트리거가 있을 것이다.

[0153] 천식 조절 설문(ACQ) 6은 천식 증상(즉, 야간 기상, 기상시의 증상, 활동의 제약, 숨가쁨, 천명) 및 응급 기관지확장제의 매일 사용 및 FEV1을 평가하는 환자-보고 설문이다(문헌[Juniper et al, Oct 1999]). ACQ-6은 원래의 ACQ 스코어로부터 FEV1 측정치를 제외한 단축 버전의 ACQ이다. 질문들은 동등하게 가중되며, 0(전적으로 제어됨) 내지 6(심하게 비제어됨)으로 스코어링된다. 평균 ACQ 스코어는 응답의 평균이다. 0.75 이하의 평균 스코어는 잘 제어된 천식을 나타내며, 0.75 내지 1.5의 스코어는 부분적으로 제어된 천식을 나타내며, 1.5 초과의 스코어는 비제어된 천식을 나타낸다(문헌[Juniper et al, Respir Med. 100(4):616-21, 2006] 참조). 적어도 0.5의 개별 변화는 임상적으로 유의한 것으로 간주된다(문헌[Juniper et al, Respir Med. 99(5):553-8, 2005] 참조).

[0154] 천식 환자의 삶의 질에 대한 설문(표준화)(AQLQ[S])+12(AQLQ(S)+12)는 천식 환자가 경험하는 HRQoL을 측정하는 32개 항목의 설문이다(문헌[Juniper et al, Chest. 115(5):1265-70, May 1999] 참조). 설문은 4개의 별개의 도메인(증상, 활동 제약, 정서적 기능, 및 환경 자극)을 포함한다. 대상체는 이전의 2주간의 경험을 회상하고, 7(손상 없음) 내지 1(심각한 손상)의 범위의 7점 척도로 32개 질문 각각을 스코어링하라는 요청을 받는다. 전체 스코어는 모든 질문에 대한 평균 응답으로 계산된다. 4개의 개별 도메인 스코어(증상, 활동 제약, 정서적 기능, 및 환경 자극)는 각각의 도메인의 질문에 대한 응답의 평균이다. 0.5의 개별 도메인 스코어 및 전체 스코어 둘 모두의 개별적인 개선은 최소로 중요한 변화로 식별되었으며, 1.5 이상의 스코어 변화는 큰 유의한 변화로 식별되었다(문헌[Juniper et al, J Clin Epidemiol. 47(1):81-7, 1994] 참조).

[0155] 천식의 개선은 다음 중 하나 이상으로 측정될 수 있다: AER(연간 악화율)의 감소, 천식으로 인한 입원/천식에 있어서의 중증 악화의 감소, (항-TSLP 항체를 이용한 치료의 시작 후) 최초 천식 악화까지의 시간의 기준선으로부터의 변화(증가), 치료 과정, 예를 들어, 52주에 걸쳐 하나 이상의 천식 악화 또는 중증 악화를 갖는 대상체의 비율의 위약 대비 감소, FEV1 및 FVC(기관지확장제 전 및 기관지 확장제 후)의 기준선으로부터의 변화(증가), 혈액 또는 객담중 호산구(또는 생검 또는 BAL 유체가 수득된 경우 폐 호산구)의 기준선으로부터의 변화(감소), FeNO의 기준선으로부터의 변화(감소), IgE의 기준선으로부터의 변화(감소), ACQ 및 변이체, AQLQ 및 변이체, SGRQ, 및 천식 증상 일지를 포함하는 PRO에 의해 측정되는 바와 같은 천식 증상의 개선 및 제어, 응급 약물 사용의 변화(감소), 전신 코르티코스테로이드의 사용의 감소, 혈액에서의 Th2/Th1 세포 비의 감소. 대부분의/모

든 이러한 척도는 전체 집단 및 하위 집단(고 및 저 호산구(250개 이상: 고; 250개 미만: 저), 알러지성 및 비-알러지성, 고 및 저 Th2, (중간값과 비교하여) 고 및 저 페리오스틴, 및 고 및 저 FeNO(24 이상 또는 24 미만)을 포함)에서의 것이어야 한다.

[0156] 치료는 또한 천식 증상 일지에 의해 측정되는 바와 같이 하나 이상의 천식 증상을 개선시킨다. 증상은 주간 및 야간 증상 빈도 및 중증도, 활동 회피 및 제약, 천식-관련 스트레스 및 피로뿐만 아니라 천식용 응급 약물의 사용), 및 FEV_1을 제외한 천식 조절 설문(ACQ-6)에 의해 측정되는 바와 같은 천식 제어의 기타 척도를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0157] 다양한 구현예에서, 항-TSLP 항체를 포함하는 본 개시의 조성물을 이용한 치료는 항-TSLP 항체를 수여받지 않은 대상체와 비교하여 천식 악화까지의 시간을 지연시킨다.

[0158] 또한, 소염제 또는 천식 치료법을 포함하지만 이에 한정되지 않는 본원에 기술된 제2 제제를 갖는 항체 조성물과 같은 다중 제제의 투여가 본 개시에서 고려된다.

[0159] 그러나, 다양한 구현예에서, 투여는 대상체에서 공동 투여되는 치료법의 빈도 또는 수준을 감소시킴이 고려된다. 예시적인 공동 투여 치료법은 흡입 코르티코스테로이드(ICS), 지속성 β2 작용제(LABA), 류코트리엔 수용체 길항제[LTRA], 지속성 항-무스카린제[LAMA], 크로몬, 단기 작용성 β2 작용제(SABA), 및 테오필린 또는 경구 코르티코스테로이드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 다양한 구현예에서, 투여는 코르티코스테로이드 치료법에 대한 필요성을 없앤다.

[0160] 다음 실시예는 예시를 위하여 제공된 것으로, 본 발명의 범위를 제한하고자 의도된 것이 아니다.

[0161] 실시예

[0162] 본원에 제시된 실시예 전반에 걸쳐, 하기 약어가 사용된다: DF, 정용여과; PS80, 폴리소르베이트 80; PS20, 폴리소르베이트 20; SEC, 크기 배제 크로마토그래피, CEX, 양이온 교환 크로마토그래피, rCE, 감소된 모세관 전기영동, F#, 제형 번호. 추가로, 이들 실시예 전반에 걸쳐, 테제펠루맙을 포함하는 최종 제형을 제조하는 데 사용된 DF 완충제의 조성물뿐만 아니라 최종 제형의 구성요소의 추정 농도가 제공된다. 분석된 최종 제형의 특정 구성요소의 최종 농도(예를 들어, 임의로 보관 후, 안정성, 점도에 대해)는 짝이온의 존재 또는 부재에 따라 DF 또는 투석 완충제의 농도와 상이하다. 짝이온이 없는 경우, 제형은 낮은 이온 강도를 갖는다. 이러한 경우, 아세테이트는 테제펠루맙과 공동-농축되어, 최종 제형은 DF 또는 투석 완충제의 농도와 비교하여, 더 높은 농도의 아세테이트를 포함하도록 한다. 예를 들어, 10 mM 아세테이트를 포함하는 DF 완충제의 사용은 DF 완충제도 최종 제형도 짝이온(예컨대, HCl)을 포함하지 않고 이에 따라 낮은 이온 강도를 갖는 경우, 110 mg/mL 테제펠루맙을 포함하는 제형(pH 5.2)에서 약 20 mM 내지 약 28 mM(예컨대, 약 25 mM) 아세테이트를 야기한다. 유사하게, 10 mM 아세테이트를 포함하는 DF 완충제는 짝이온(예를 들면, HCl) 없이 140 mg/mL 테제펠루맙을 포함하는 제형(pH 5.2)에서 약 20 mM 내지 약 28 mM(예를 들면, 약 25 mM)의 아세테이트를 야기한다. 짝이온(예를 들어, HCl)이 존재하는 경우, 아세테이트는 테제펠루맙과 공동-농축되지 않으므로 DF 완충제의 아세테이트 농도와 최종 조성물의 아세테이트 농도는 일반적으로 동등하다. 추가로, 부형제는 부피상 제외될 수 있거나, 비특이적 상호작용에 의해 영향 받을 수 있다. 예를 들어, 110 mg/mL 테제펠루맙 제형에서, 프롤린 농도는 DF 완충제에 나타낸 것보다 최대 약 16.67% 더 낮을 수 있고, 140 mg/mL 테제펠루맙 제형에서, 프롤린 농도는 DF 완충제에 나타낸 것보다 최대 약 10% 내지 약 13.3% 더 낮을 수 있다. 전술한 내용에 비추어, 하기 실시예 전반에 걸쳐, 최종 제형의 구성요소의 농도는 위에 기재된 부형제 제외 및 아세테이트 공동-농축 효과를 고려하여 제공된다.

[0163] 실시예 1

[0164] 이 실시예는 고농도 테제펠루맙 제형을 제조하는 예시적인 방법을 설명한다.

[0165] 고농도 테제펠루맙 제형은 실험실 규모의 접선 유동 여과(TFF) 시스템을 포함하는 방법을 사용하여 제조되었다. 본 방법에서, 70 mg/mL 테제펠루맙을 함유하는 초기 저농도 용액을 정용여과(DF) 완충제를 사용하여 정용여과를 통한 완전한 완충제 교환에 적용하였다. 하기 실시예에서 달리 언급되지 않는 한, 정용여과 완충제는 약 10 mM 아세테이트 및 약 3%(w/v) L-프롤린을 포함하였다. 수산화나트륨을 사용하여 DF 완충제 pH로 적정된 빙초산을 사용하여 정용여과 완충제을 제조했다. 정용여과 완충제의 pH는 제형의 표적 pH에 따라 다양했다. 완충제 교환 단계 후, 테제펠루맙 용액을 표적 테제펠루맙 농도 이상인 테제펠루맙 농도로 농축시켰다. 필요한 경우, 농축된 테제펠루맙 용액을 희석 완충제를 사용하여 표적 테제펠루맙 농도로 희석하였다. 하기 실시예에서 달리 언급되지 않는 한, 희석 완충제는 정용여과 완충제의 동일한 조성물을 포함하고 약 10 mM 아세테이트 및 약 3%(w/v)

L-프롤린을 포함하였으며, 달리 명시되지 않는 한 표적 pH는 5.2였다. 희석 단계 후, 계면활성제가 첨가되었다. 일부 경우에, 계면활성제는 폴리소르베이트 80(PS80)이었고, 일부 경우에 PS80은 0.01%(w/v)의 최종 PS80 농도로 각 제형에 첨가되었다. 다른 경우에, 계면활성제는 폴리소르베이트 20(PS20)이었고, PS20은 0.004%(w/v) 내지 0.015%(w/v)의 최종 농도로 각 제형에 첨가되었다.

[0166] 고농도 제형을 제품 품질을 평가하는 데 사용되는 다양한 검정에 의해 점도, 보관 시 안정성 또는 이의 조합에 대해 시험하였다. 점도는 회전 점도계를 사용하여 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 측정되었으며 보고된 점도 값은 약 900 l/s 내지 약 1000 l/s의 전단 속도이다. 달리 언급되지 않는 한, 점도는 계면활성제의 부재 하에 측정되었다. 안정성을 위해 각 제형의 샘플을 용기에 채운 후 약 -30 내지 40℃의 온도에서 최대 36개월 동안 보관했다(예를 들면, 약 -30℃에서 36개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 24개월, 약 25℃에서 6개월, 약 30℃에서 2개월, 약 40℃에서 1 내지 3개월). 다양한 보관 시점에서 제형의 안정성을 결정하기 위해 샘플을 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 통해 시험하였다. 제형에 대한 주요 피크의 백분율을 보고하고 표시된 보관 기간 후에 남아 있는 테제펠루맙(단량체 형태)의 양을 반영했다.

[0167] 실시예 2

[0168] 이 실시예는 상이한 부형제가 제형의 점도에 미치는 영향의 초기 평가를 설명한다.

[0169] 단백질(테제펠루맙) 농도의 함수로서 수크로스 및 L-프롤린이 제형 점도에 미치는 영향을 평가하기 위해, 이들 부형제 중 하나를 포함하는 2가지 시리즈의 테제펠루맙 제형을 다양한 농도의 테제펠루맙으로 제조하였다. 각 시리즈의 테제펠루맙 농도는 약 50 mg/mL 내지 > 200 mg/mL의 범위였다. 프롤린-함유 제형은 실시예 1에 본질적으로 기재된 바와 같이 제조되었으며, 여기서 DF 완충제는 약 10 mM 아세테이트 및 3%(w/v) L-프롤린을 포함하고 4.5의 pH(NaOH로 적정됨)를 가졌다. 프롤린-함유 제형에는 계면활성제를 첨가하지 않았다. 70 mg/mL 테제펠루맙을 함유하는 초기 저농도 용액은 수크로스를 포함했기 때문에, 수크로스-함유 제형을 제조하기 위해 정용여과를 통한 완충제 교환 단계를 수행할 필요가 없었다. 수크로스-함유 제형은 초기 저농도 용액을 더 높은 농도로 농축시킨 후 약 10 mM 아세테이트, 약 9.0%(w/v) 수크로스를 포함하는 pH 5.2의 희석 완충제로 희석하여 제조했다. 희석 완충제는 수산화나트륨을 사용하여 pH 5.2로 적정된 빙초산을 사용하여 제조했다. 수크로스-함유 제형에는 계면활성제를 첨가하지 않았다.

[0170] 각 시리즈의 각 제형의 샘플을 실시예 1에 본질적으로 기재된 바와 같이 점도에 대해 시험하고, 그 결과를 하기 표 1에 제공한다.

[0171] [표 1]

	테제펠루맙 농도 (mg/mL)	20°C 에서의 점도 (cP)
프롤린	51.54	2.41
수크로스	52.17	3.96
프롤린	66.08	3.3
수크로스	72.36	5.11
프롤린	109.98	6.68
수크로스	110.82	12.82
수크로스	137.27	29
프롤린	141.09	16.29
수크로스	150.02	40.41
프롤린	151.02	23.99
수크로스	171.34	79.29
프롤린	188.19	74.58
수크로스	193.07	184.56
프롤린	208	124
수크로스	221.05	448.44

[0172]

[0173] 결과는 또한 도 1a에 그래프로 표시된다. 본 도면은 단백질(테제펠루맙) 농도의 함수로서 프롤린-함유 제형의 점도를 나타내는 그래프를 제공한다. 각 수크로스-함유 제형의 점도는 비교를 위해 그래프에 표시된다. 도 1a에 도시한 바와 같이, 테제펠루맙 농도가 100 mg/mL를 초과하는 경우 수크로스 제형의 점도가 급격히 증가하는 반면, 테제펠루맙을 L-프롤린과 함께 제형화하는 경우 점도 곡선이 이동된다. 약 110 mg/mL 내지 약 180 mg/mL 범위 내의 농도에서 프롤린 및 테제펠루맙을 포함하는 제형은 유사한 테제펠루맙 농도를 포함하는 수크로스 제형의 점도의 약 절반인 점도를 나타내었다.

[0174] 이 실시예는 프롤린-함유 제형이 수크로스-함유 제형에 비해 유의한 더 낮은 점도를 나타냄을 입증하였다.

[0175] 실시예 3

[0176] 이 실시예는 고농도 테제펠루맙 제형의 점도 및 안정성에 대한 상이한 부형제의 효과를 설명한다.

[0177] 프롤린은 고농도 테제펠루맙 제형에서 유의한 점도-감소 효과를 입증했다. 그러나, 단백질 안정성에 미치는 영향은 잘 이해되지 않았다. 수크로스 제형은 물질 준비의 어려움으로 인해 고농도 안정성 연구에서 대조군으로 사용할 수 없었기 때문에, 프롤린 제형의 안정성을 또 다른 일반적으로 사용되는 부형제인 소르비톨을 포함하는 제형의 안정성과 비교하였다.

[0178] 약 130 mg/mL의 고농도 테제펠루맙 제형을 실시예 1에 본질적으로 기재된 바와 같이 제조하였다. 소르비톨-함유 제형의 경우, DF 완충제는 약 5%(w/v) 소르비톨 및 약 10 mM 아세테이트를 포함하였다. 프롤린-함유 제형의 경우, DF 완충제는 약 3%(w/v) L-프롤린 및 약 10 mM 아세테이트를 포함하였다. 각 DF 완충제를 수산화나트륨을 사용하여 pH 4.6으로 적정하였다. 희석 완충제는 pH를 제외하고는 DF 완충제와 동일하였다. 각 제형에, PS20을 0.01%(w/v)의 최종 농도로 첨가하였다.

[0179] 각 제형의 샘플을 실시예 1에 본질적으로 기재된 바와 같이 점도에 대해 시험하였다. 프롤린-함유 제형은 소르

비톨을 포함하는 제형과 비교하여 더 낮은 용액 점도를 나타내는 것으로 관찰되었다. 25℃에서, 프롤린-함유 제형의 점도는 동일한 조건 하에 15.3 cP의 점도를 나타내는 소르비톨 제형과 비교하여 10.2 cP였다.

[0180] 3가지 보관 조건 중 하나에서 각 제형의 샘플을 실시예 1에 본질적으로 기재된 바와 같이 안정성에 대해 시험하였다: (A) 40℃에서 최대 3개월 동안 유리 주사기 내에서, (B) 2℃ 내지 8℃에서 약 24개월 동안 유리 주사기 내에서, 또는 (C) 30℃에서 최대 24개월 동안 유리 주사기 내에서. 테제펠루맙의 물리적 안정성(즉, 응집)을 모니터링하기 위해 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 수행했다. 프롤린-함유 제형은 소르비톨 대조군과 비교하여 보관 온도 범위에 걸쳐 허용 가능한 안정성을 입증했다. 결과는 도 1b에 도시되어 있다. 도 1b에 도시된 바와 같이, 프롤린-함유 테제펠루맙 제형의 물리적 안정성은 소르비톨-함유 제형만큼 우수하였다. 냉동 또는 냉장 온도에서 24개월 보관 후, 주요 피크는 98% 초과로 존재했다.

[0181] 실시예 4

[0182] 이 실시예는 프롤린-함유 테제펠루맙 제형에서 부형제 염의 효과를 기재한다.

[0183] 염이 고농도 항체 제형에 부여하는 이점은 다른 사람들에 의해 입증되었다. 염은 응집을 유도하는 단백질-단백질(항체-항체) 상호작용을 방해하는 방패 역할을 한다고 가정되었다. 염은 또한 점도를 감소시키는 것으로 여겨진다. 염의 첨가가 L-프롤린의 점도 저하 효과를 개선하는지를 연구하기 위해, 2% 내지 3% L-프롤린 및 130 mg/mL 테제펠루맙을 포함하는 3가지 제형이 부형제 염의 존재 또는 부재 하에 제조되었다. 본 연구에서 테스트된 염에는 칼슘 아세테이트(25 mM) 및 마그네슘 아세테이트(25 mM)가 포함되었다. 각각의 제형은 실시예 1에 본질적으로 기재된 바와 같이 제조되었고, 각 제형을 제조하기 위해 사용된 DF 완충제는 표 2에 제시되어 있다. PS20이 0.01%(w/v)의 최종 농도로 각 제형에 첨가되었다.

[0184] [표 2]

[0185]

염	프롤린 %(w/v)	아세테이트	pH
25 mM 칼슘 아세테이트	2	15 mM	5.0
25 mM 마그네슘 아세테이트	2	15 mM	5.0
없음	3	10 mM	4.6

[0186] DF 완충제를 NaOH를 사용하여 언급된 pH로 적정하였다.

[0187] 각 제형의 샘플은 40℃에서 최대 3개월 동안 유리 주사기에 보관되었다. 크기 배제 크로마토그래피(SEC)는 테제펠루맙의 물리적 안정성(즉, 응집)을 모니터링하기 위해 보관 0, 0.5, 1, 2 및 3개월에 수행되었다. 결과는 도 2에 도시되어 있다. 도 2에 도시된 바와 같이, 프롤린-함유 테제펠루맙 제형의 물리적 안정성(즉, 응집)은, 염을 함유하지 않은 제형에 비해 칼슘 아세테이트 또는 마그네슘 아세테이트의 존재 하에 감소하였다. 3개월 보관 후, 칼슘 아세테이트 또는 마그네슘 아세테이트를 포함하지 않는 제형은 주요 피크의 95% 초과를 나타내었고, 염 중 하나를 포함하는 제형은 주요 피크의 94% 미만을 나타내었고, 이는 항체의 5% 이상이 불안정화되거나 분해되었음을 나타낸다.

[0188] 각 제형의 육안 검사 또한 수행되었다. 칼슘 아세테이트 및 마그네슘 아세테이트를 포함하는 각각의 제형은 염이 없는 프롤린을 포함하는 제형에 비해 더 탁하거나 흐렸다.

[0189] 각 제형의 샘플의 점도는 실시예 1에 본질적으로 기재된 바와 같이 측정되었고, 염(칼슘 아세테이트 및 마그네슘 아세테이트)의 첨가는 점도를 감소시키는 것으로 입증되었다.

[0190] 염의 첨가는 고농도 테젤펠루맙 제형의 점도를 감소시켰지만, 염의 첨가는 테제펠루맙 제형의 안정성을 감소시켰다. 본 연구의 결과는 고농도 항체 제형에 염을 첨가하는 것이 단백질 응집을 감소시키는 것으로 알려져 있다는 점을 감안할 때, 놀랍고 예상치 못한 것이었다.

[0191] 실시예 5

[0192] 이 실시예는 상이한 테제펠루맙 제형의 안정성에 대한 계면활성제 및 pH의 효과를 입증한다.

[0193] 110 mg/mL 테제펠루맙을 포함하는 제1 시리즈의 고농도 테제펠루맙 제형을 실시예 1에 본질적으로 기재된 바와 같이 제조하였다. 각 제형을 제조하는 데 사용된 DF 완충제는 표 3에 기재되어 있다. 테제펠루맙은 표시된 대로

두 로트(로트 A 또는 로트 B) 중 하나로부터 공급되었다. 실시예 1에 기재된 바와 같이, 계면활성제, 폴리소르베이트 20(PS20) 또는 폴리소르베이트 80(PS80)을 약 0.005%(w/v) 내지 약 0.015%(w/v) 범위의 농도로 제형에 첨가하였다. 제형의 pH는 4.9 내지 5.4까지 다양했다.

[0194] [표 3]

[0195]

예상 최종 제형*	DF 완충제 조성물
110 mg/mL 테제펠루맙, 로트 A, 2.75%(w/v) ± 0.25%(w/v) L-프롤린, 21 mM ± 1 mM 아세테이트, pH 5.2, 0.01%(w/v) PS20	3%(w/v) L-프롤린, 10 mM 아세테이트, pH 4.5
110 mg/mL 테제펠루맙, 로트 A, 2.75%(w/v) ± 0.25%(w/v) L-프롤린, 21 mM ± 1 mM 아세테이트, pH 5.2, 0.01%(w/v) PS80	3%(w/v) L-프롤린, 10 mM 아세테이트, pH 4.5
110 mg/mL 테제펠루맙, 로트 A, 2.75%(w/v) ± 0.25%(w/v) L-프롤린, 21 mM ± 1 mM 아세테이트, pH 5.2, 0.01%(w/v) PS20	3%(w/v) L-프롤린, 10 mM 아세테이트, pH 4.5
110 mg/mL 테제펠루맙, 로트 A, 2.75%(w/v) ± 0.25%(w/v) L-프롤린, 21 mM ± 1 mM 아세테이트, pH 5.2, 0.005%(w/v) PS20	3%(w/v) L-프롤린, 10 mM 아세테이트, pH 4.5
110 mg/mL 테제펠루맙, 로트 A, 2.75%(w/v) ± 0.25%(w/v) L-프롤린, 21 mM ± 1 mM 아세테이트, pH 5.2, 0.015%(w/v) PS20	3%(w/v) L-프롤린, 10 mM 아세테이트, pH 4.5
110 mg/mL 테제펠루맙, 로트 B, 2.75%(w/v) ± 0.25%(w/v) L-프롤린, 21 mM ± 1 mM 아세테이트, pH 4.9, 0.005%(w/v) PS20	3%(w/v) L-프롤린, 15 mM 아세테이트, pH 4.1
110 mg/mL 테제펠루맙, 로트 B, 2.75%(w/v) ± 0.25%(w/v) L-프롤린, 21 mM ± 1 mM 아세테이트, pH 5.2, 0.01%(w/v) PS20	3%(w/v) L-프롤린, 10 mM 아세테이트, pH 4.5
110 mg/mL 테제펠루맙, 로트 B, 2.75%(w/v) ± 0.25%(w/v) L-프롤린, 21 mM ± 1 mM 아세테이트, pH 5.4, 0.015%(w/v) PS20	3%(w/v) L-프롤린, 10 mM 아세테이트, pH 5.0

[0196]

[0197] PS20 또는 PS80을 기록된 최종 농도까지 첨가하였다. * 표시가 없는 한 유리 주사기에 보관하였다. 완충제를 NaOH를 사용하여 최종 pH로 적정하였다.

[0198] 각 제형의 샘플을 컨테이너(유리 주사기 또는 바이알)에 채우고 최대 24개월 동안 2 내지 8℃에서 보관했다. SEC는 2 내지 8℃에서 0, 3, 6, 12, 24개월 보관에서 각 제형의 안정성을 결정하기 위해 수행되었다. 도 3은 표시된 제형에 대한 테제펠루맙의 주요 피크%를 도시한다. 도 3에 도시한 바와 같이, 다양한 pH에 걸쳐 PS20 또는 PS80을 포함하는 각 제형은, 24개월 보관 후, 단백질 안정성을 입증했다. 제형 간의 주요 피크%의 시작 수준의 차이는 사용된 테제펠루맙의 로트 변동성 때문일 수 있다.

[0199] 실시예 6

[0200] 이 실시예는 냉동 온도에서 보관된 테제펠루맙 제형의 안정성을 입증한다.

[0201] 3개의 로트의 테제펠루맙이 대규모로 제조되었으며, 각각은 약 140 mg/mL 테제펠루맙을 포함한다. 간단히, 세포 배양 및 정제 후, 물질은 한외여과/정용여과(UF/DF)에 의해 최종 제형으로 정용여과된다. 정용여과 동안 사용된 완충제는 10 mM 아세테이트(아세트산 유래), 260 mM L-프롤린이며, 수산화나트륨을 사용하여 pH 4.5로 적정되었다. 완충제 교환 후, 물질은 180 mg/mL로 과농축되고 10 mM 아세테이트(아세트산 유래), 260 mM L-프롤린을 사용하여 140 mg/mL 테제펠루맙으로 희석되고, 수산화나트륨으로 pH 4.5로 적정되었다. 최종 물질은 폴리소르베이트 80을 첨가하여 0.01%(w/v)의 최종 농도를 달성함으로써 제조되었다. 마지막으로, 물질을 여과하고 -30℃에서

장기간 보관했다.

[0202] 각각에 대한 설명은 표 4에 기재되어 있다.

[0203] [표 4]

[0204]

로트	예상 최종 제형*	DF 완충제 조성물
1	140 mg/mL 테제펠루맙, 2.65%(w/v) ± 0.05%(w/v) L-프롤린, 24 mM ± 1 mM 아세테이트, pH 5.2, 0.01%(w/v) PS80	3%(w/v) L-프롤린, 10 mM 아세테이트, pH 4.5
2	140 mg/mL 테제펠루맙, 2.65%(w/v) ± 0.05%(w/v) L-프롤린, 24 mM ± 1 mM 아세테이트, pH 5.2, 0.01%(w/v) PS80	3%(w/v) L-프롤린, 10 mM 아세테이트, pH 4.5
3	140 mg/mL 테제펠루맙, 2.65%(w/v) ± 0.05%(w/v) L-프롤린, 24 mM ± 1 mM 아세테이트, pH 5.2, 0.01%(w/v) PS80	3%(w/v) L-프롤린, 10 mM 아세테이트, pH 4.5

[0205] PS80을 기록된 최종 농도까지 첨가하였다. DF 완충제를 NaOH를 사용하여 표적 pH로 적정하였다.

[0206] 각각의 샘플을 컨테이너(일회용 시스템(Single use system(SUS)) 백)에 채우고 최대 36개월 동안 -30℃에서 보관했다. SEC는 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 및 36개월 보관 후 각 제형의 안정성을 결정하기 위해 수행되었다. 도 4는 각 로트에 대한 테제펠루맙의 주요 피크%를 도시한다. 도 4에 도시된 바와 같이, 각 로트에 대해 -30℃에서 36개월 보관 후, 주요 피크는 99% 초과로 존재했다. 테제펠루맙 로트는 -30℃에서 보관 후, 탁월한 안정성을 입증했다. 프롤린은 동결 방지제로 알려져 있지 않기 때문에, 이러한 결과는 놀랍고 예상치 못한 것이었다. 또한, -30℃에서 원하는 안정성을 달성하기 위해 추가 부형제(예컨대, 수크로스, 소르비톨)가 필요하지 않다는 것이 놀랍다.

[0207] 실시예 7

[0208] 이 실시예는 다양한 시간 및 온도에서 보관한 후, 테제펠루맙 제형의 상이한 로트의 안정성을 입증한다.

[0209] 여러 로트의 테제펠루맙이 대규모로 제조되었으며, 각각은 약 110 mg/mL 테제펠루맙을 포함한다. 간략하게, -30℃에서 보관된 140 mg/mL 테제펠루맙을 포함하는 벌크 테제펠루맙을 해동하고, 10 mM 아세테이트(아세트산 유래), 3%(w/v) L-프롤린, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트 80를 사용하여 110 mg/mL 테제펠루맙으로 희석하고, 수산화나트륨을 사용하여 5.2로 적정한다. 희석 후, 물질을 여과하고 유리 바이알 또는 주사기에 채웠다.

[0210] 140 mg/mL 테제펠루맙을 포함하는 농축 테제펠루맙 용액을 10 mM 아세테이트 및 3.0%(w/v) 프롤린을 사용하여 110 mg/mL 테제펠루맙으로 희석하고, PS80을 0.01%(w/v)의 최종 농도로 첨가하였다. 각 제형은 5.2의 최종 pH를 가졌다.

[0211] 첫 번째 일련의 연구에서, 로트의 테제펠루맙 제형의 부피(1.91 mL)를 2.25 mL의 부피 용량을 갖는 유리 사전충전형 주사기(PFS)에 넣고 표 5에 요약된 바와 같이 상이한 조건 하에 수평 방향으로 보관하였다.

[0212] 다른 일련의 연구에서, 로트 유래의 테제펠루맙 제형의 부피(0.64mL 내지 2.09 mL, 예를 들어, 1.91 mL)를 13 mm 밀봉 및 13 mm 마개가 있는 5cc 유리 바이알에 넣었다. 채워진 바이알은 표 6에 요약된 바와 같이 상이한 조건 하에 보관되었다.

[0213] 종합적으로, 테제펠루맙 제형의 여러 로트를 다양한 보관 시간 및 온도에서 보관하였고 이러한 조건은 표 7에 요약되어 있다.

[0214] [표 5]

연구 #	최대 보관 시간 (개월)	보관 온도(°C)	도
1	1	40	5a
2	2	30	5b
3	6	25	6a
4	36	2 내지 8C	6b
5	36	-30	4

[0215]

[0216] 다양한 보관 시점 및 다양한 보관 온도에서 제형의 안정성을 결정하기 위해 보관 물질의 샘플을 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 통해 시험했다. 테제펠루맙의 주요 피크의 백분율은 표시된 도면에 도시된다. 종합적으로, 도 4, 도 5a, 도 5b, 도 6a 및 도 6b는 테제펠루맙이 다양한 조건 하에 보관 후 물리적으로 안정한 상태를 유지함을 입증한다. 종합하면, 테제펠루맙 제형의 안정성은 -30 내지 40℃ 범위의 온도에서 최대 36개월 동안 입증되었다. 스트레스 보관 조건 하에서도, 1개월 보관 후 주요 피크는 94% 이상이 존재했다(도 5a).

[0217] 실시예 8

[0218] 이 실시예는 아세테이트, 프롤린 및 PS80을 포함하는 테제펠루맙 제형에 대한 보관 조건의 효과를 입증한다.

[0219] 테제펠루맙 제형의 상이한 온도 및 상이한 시간에서의 보관시 안정성에 대한 영향을 연구하고 제형의 견고성을 평가하기 위해, 아세테이트, 프롤린, 폴리소르베이트 80 및 약 110 mg/ml의 테제펠루맙을 포함하는 15개의 제형을 만든 다음, 모의 수송 테스트를 거쳤다.

[0220] 각 제형에 대해, 140 mg/mL의 테제펠루맙을 포함하는 초기 용액을 고유한 정용여과(DF) 완충제에 대해 투석하여 완전한 완충제 교환을 달성했다. 완충제 교환 후, 용액을 표적 테제펠루맙 농도로 농축하고, 필요에 따라 희석 완충제를 사용하여 희석하였다. 달리 명시되지 않는 한, 희석 완충제는 DF 완충제와 동일하였다. 농축(또는 농축 및 희석) 후, 계면활성제를 첨가하였다.

[0221] 연구에 사용된 각 제형(또는 언급된 경우 완충제)의 표적 및 최종(측정) 조성물은 각각 표 6 및 표 7에 도시되어 있다.

[0222] [표 6]

[0223] 견고성 연구를 위한 표적 pH 및 부형제 농도

제형 번호	pH	단백질 (mg/mL)	아세테이트 (mM)[a]	L-프롤린 (% w/v)[a]	폴리소르베이트 80(%w/v)
1(정적)[b]	5.2	110	10	3.0	0.010
2	5.2	110	10	3.0	0.010
3	5.2	110	10	3.0	0.010
4	4.9	99	10	2.7	0.010
5	5.5	99	10	2.7	0.010
6	4.9	99	10	3.3	0.010
7	5.5	99	10	3.3	0.010
8	4.9	121	10	2.7	0.010
9	5.5	121	10	2.7	0.010
10	4.9	121	10	3.3	0.010
11	5.5	121	10	3.3	0.010
12	5.2	110	20	3.0	0.010

[0224]

13	5.2	110	10	3.0	0.010
14	5.2	110	10	3.0	0.005
15	5.2	110	10	3.0	0.015

[0225]

[0226] [a] i き* 俱* 沈* ㅅㄴ 做 倦 ㄱ 俱* 捉* じ쌕.

[0227] [b] 烝* 床* ? 荷

[0228] [표 7]

[0229] 견고성 연구를 위한 측정된 pH 및 부형제 농도

제형 번호	pH	단백질 (mg/mL)	아세테이트 (mM)	L-프롤린 (% w/v)[a]	L-프롤린 (mM)[a]	폴리소르베이트 80(%w/v)
1(정적)[b]	5.2	110.3	24.5	2.4	206	0.009
2	5.2	112.0	24.5	2.5	217	0.009
3	5.2	110.6	24.5	2.4	205	0.008
4	5.0	101.3	25.6	2.2	192	0.008
5	5.5	99.9	20.1	1.8	157	0.010
6	5.0	100.0	27.2	2.9	254	0.008
7	5.5	99.2	20.6	2.7	231	0.008
8	5.1	119.3	28.7	2.1	185	0.008
9	5.5	119.5	22.0	2.0	175	0.009
10	5.1	122.3	29.2	2.8	240	0.009
11	5.5	118.4	22.1	2.6	227	0.009
12	5.2	115.4	31.3	1.9	161	0.009
13	5.2	119.7	23.4	2.3	199	0.010
14	5.2	121.0	23.5	2.4	206	0.005
15	5.2	120.3	23.4	2.4	207	0.015

[0230]

[0231] [a] % w/v | mM C L-죙* 捉* 완裙.

[0232] [b] 烝* 床* ? 荷

[0233] 제형을 제품 품질을 평가하는 데 사용되는 다양한 검정에 의해 보관 시 안정성 또는 이의 조합에 대해 시험하였다. 사전충전형 주사기(PFS)와 바이알 둘 모두에 대해 분석을 수행했다. 제형 1 내지 15를 비교하여 시간 경과에 따른 단백질 안정성에 대한 단백질 농도, pH, 아세테이트, L-프롤린 및 PS80 농도의 조합된 효과를 분석했다. 제품 품질 지표를 평가하기 위해 통계 분석을 수행했다: SE UHPLC(HMW 및 주요 피크), CEX-UHPLC(산성, 주요, 및 염기성 피크), 및 rCE SDS(HC+LC). 다양한 보관 시점에서 제형의 안정성을 결정하기 위해 샘플을 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 및 CEX를 통해 시험했다. 각 제형에 대한 고분자량(HMW) 종의 백분율 및 주요 피크의 백분율을 보고하였다. 주요 피크 백분율은 나타낸 보관 기간 후 남아있는 테제펠루맙(단량체 형태)의 양을 반영했다. 모세관 전기영동-나트륨 도데실 설페이트(CE-SDS)를 비환원(nrCE-SDS) 또는 환원 조건(rCE-SDS) 하에 변성된 단백질 크기 변이체의 분리에 사용한다. rCE-SDS 하에, 중쇄% 및 경쇄%의 합이 측정되었다.

[0234] 각각의 시점에 대해 시점 0으로부터 피크 백분율의 변화에 기반한 분석이 수행되었다. 안정성을 위해, 각 제형의 샘플을 용기에 채운 후 약 2-8℃ 내지 약 25℃의 온도에서 6개월(예를 들어, 1주, 2주, 4주, 3개월, 6개월)까지, 또는 약 40℃의 온도에서 1개월까지 보관하였다.

[0235] SEC 및 CEX 결과는 도 7 내지 도 9에 도시한다. SEC 결과는 주요 피크(단량체)(도 7a, 7b) 및 고분자량(HMW) 종(도 8a, 8b)에 대한 백분율(%)로 보고되었다. CEX 결과는 주요 피크(도 9a, 9b)에 대한 백분율(%)로 보고되었다. rCE-SDS 결과는 중쇄 + 경쇄(HC + LC)에 대한 %로 보고되었다(도 10a, 10b). 2℃ 내지 8℃에서 6개월 동안 보관한 샘플은 약간의 변화만 보였다.

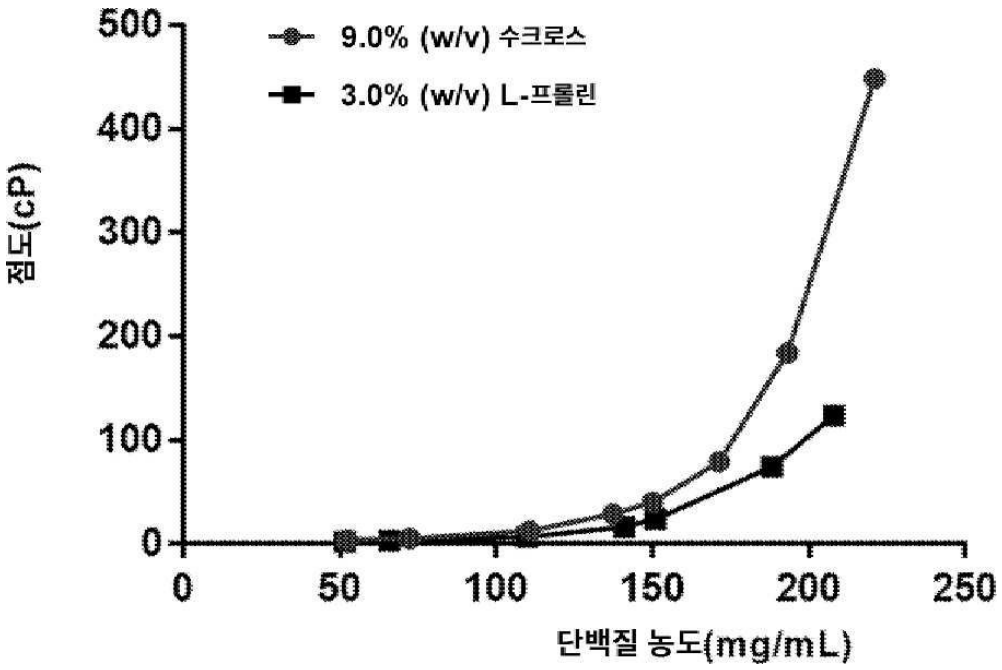
[0236] 입자 형성은 또한 HIAC(고정확도 액체 입자 계수) 및 마이크로 플로우 이미징(MFI)에 의해 측정되었다. 2℃ 내지 8℃에서 눈에 보이지 않는 입자 경향이 관찰되지 않았으며 대부분의 입자는 재료를 보관하는 데에 사용된 1차 용기와 관련된 것으로 결정되었다. 제형에서 가시적인 단백질성 입자는 관찰되지 않았다.

[0237] 연구에서는 25℃에서 6개월 동안 보관된 샘플의 pH 및 아세테이트 농도에 대한 분해의 통계적으로 유의한 의존성을 언급했지만, 관찰된 전체 변화는 시간으로 인한 분해 속도에 비해 미미했다. 의약품 제형은 pH, 단백질 농도, 폴리소르베이트 80, 아세테이트 및 프롤린의 양이 각각 중심점 주변에서 변할 때 제형 조성물의 사소한 변화에 대해 견고하다. 예상대로, 15개의 제형 모두는 권장 보관 온도인 2 내지 8℃에서 6개월 동안 보관했을 때 물리적, 화학적으로 안정했다. 단백질 농도, 아세테이트 및 프롤린 농도, pH, 및 폴리소르베이트 80 농도 및 보관 용기와 같은 매개변수의 변화는 유의한 영향을 나타내지 않았다.

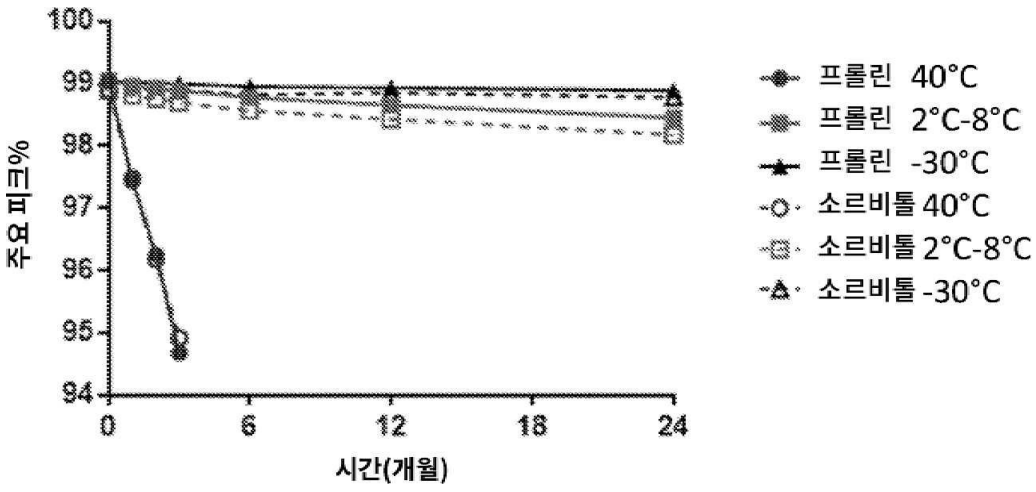
[0238] 상기 예시적 실시예에 제시된 바와 같은 본 발명의 다수의 변경 및 변화가 당업자에게 일어날 것으로 예상된다. 따라서, 첨부된 청구범위에서 나타나는 바와 같은 제약만이 본 발명에 적용되어야 한다.

도면

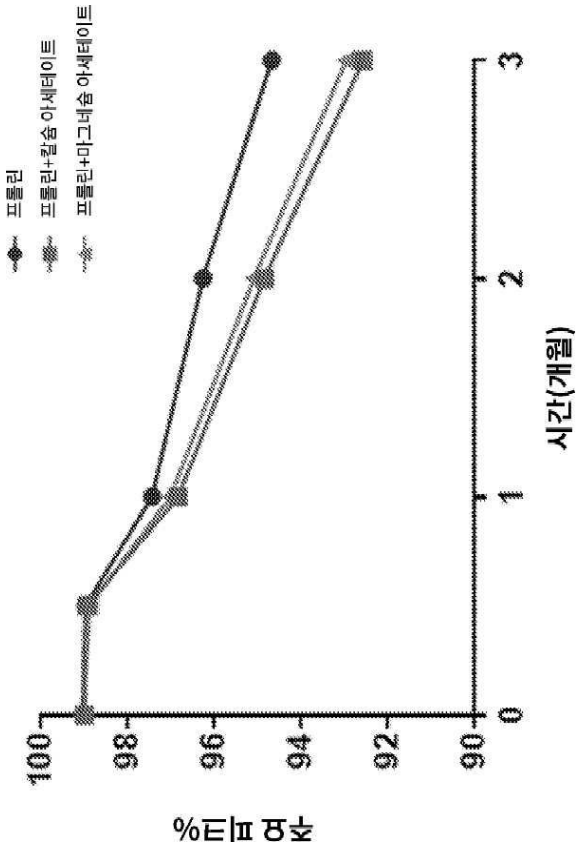
도면1a



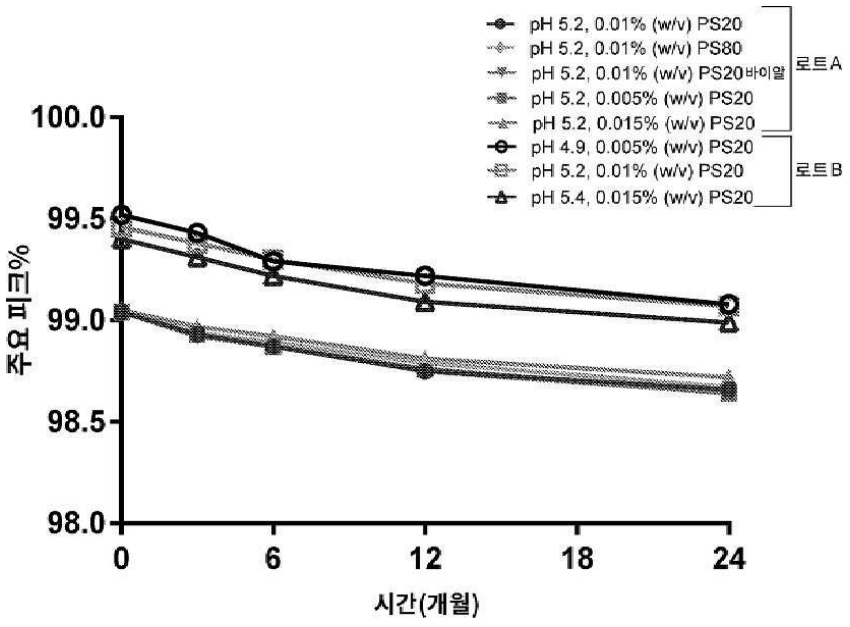
도면1b



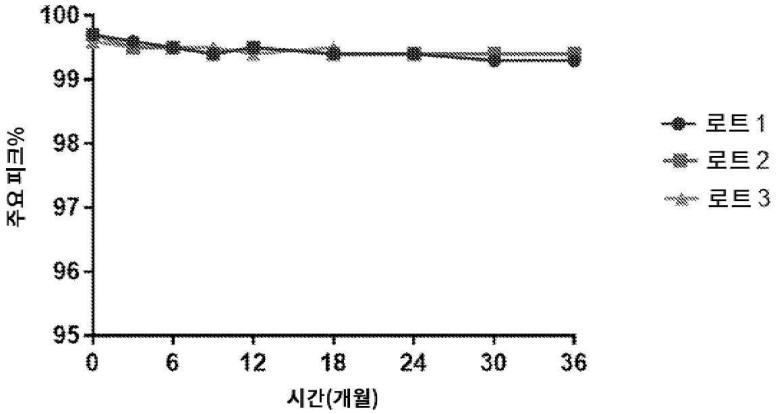
도면2


프롤린
프롤린+칼슘 아세테이트
프롤린+마그네슘 아세테이트
시간(개월)
주요 피크%

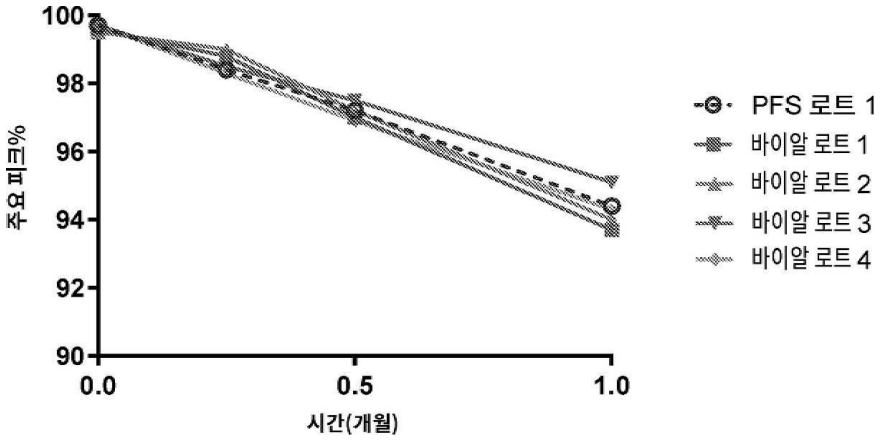
도면3


pH 5.2, 0.01% (w/v) PS20
pH 5.2, 0.01% (w/v) PS80
pH 5.2, 0.01% (w/v) PS20 바이알
pH 5.2, 0.005% (w/v) PS20
pH 5.2, 0.015% (w/v) PS20
pH 4.9, 0.005% (w/v) PS20
pH 5.2, 0.01% (w/v) PS20
pH 5.4, 0.015% (w/v) PS20
로트A
로트B
주요 피크%
시간(개월)

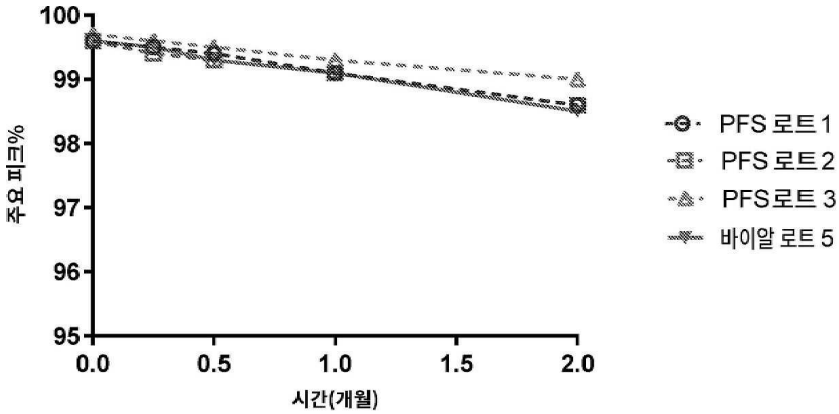
도면4



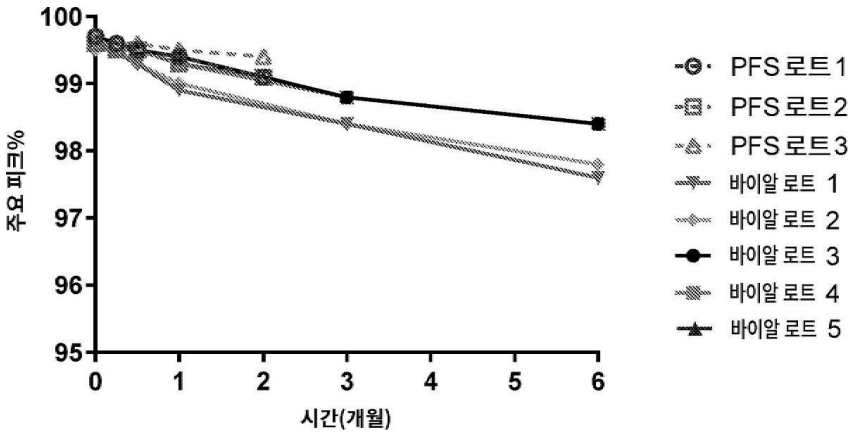
도면5a



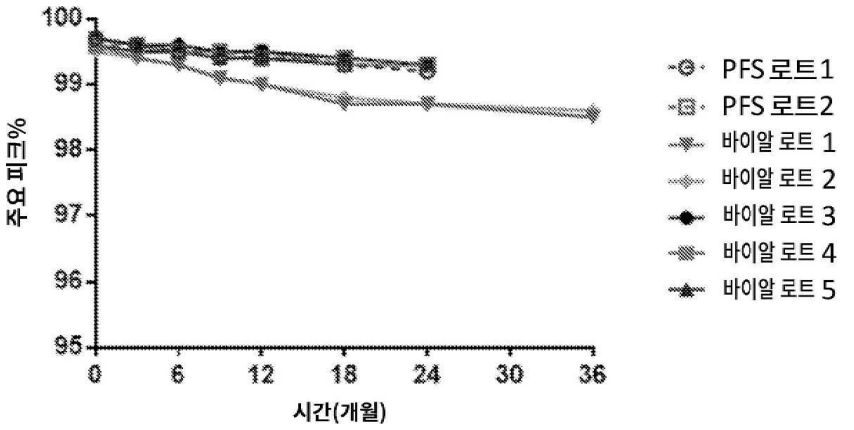
도면5b



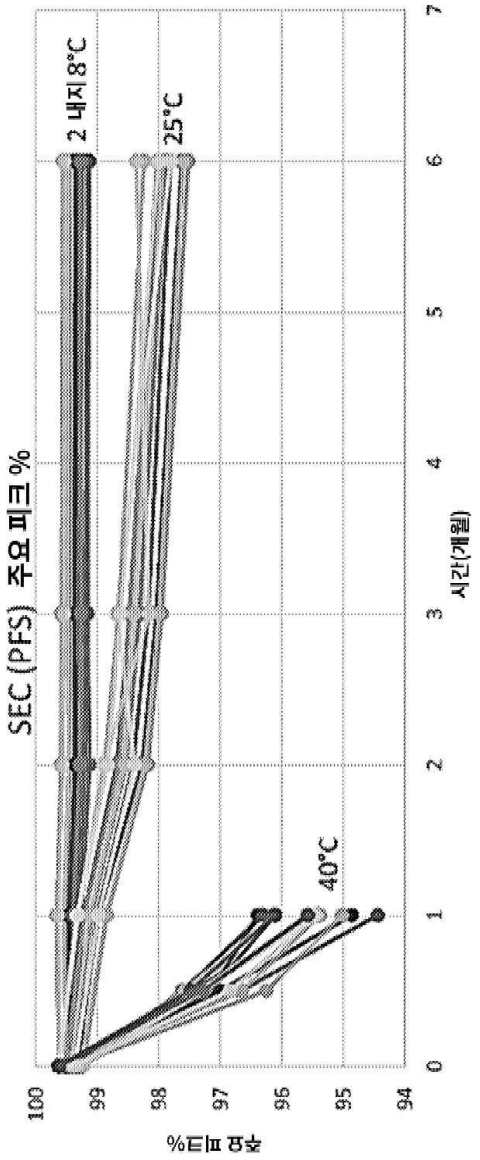
도면6a


100
99
98
97
96
95
주요 피크%
0
1
2
3
4
5
6
시간(개월)
PFS 로트1
PFS 로트2
PFS 로트3
바이알 로트 1
바이알 로트 2
바이알 로트 3
바이알 로트 4
바이알 로트 5

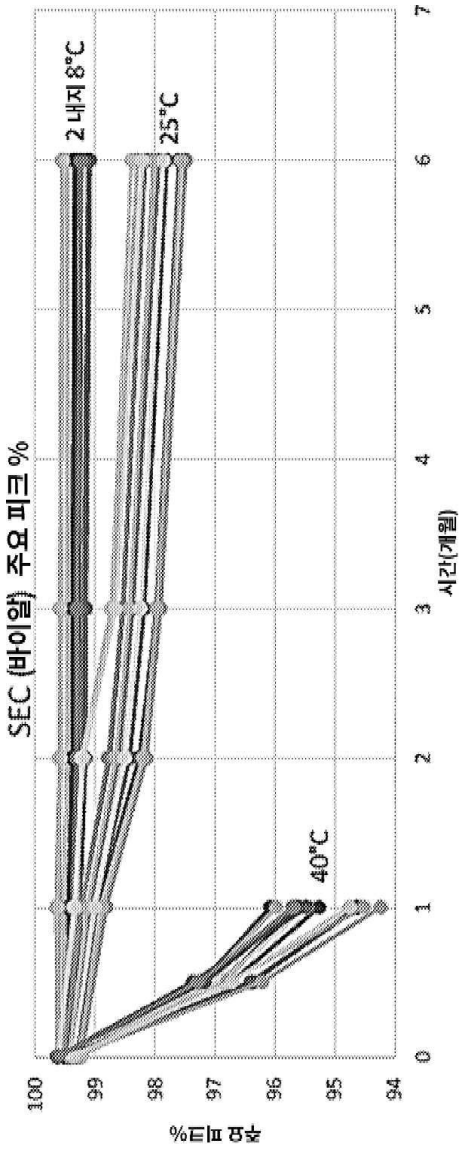
도면6b


100
99
98
97
96
95
주요 피크%
0
6
12
18
24
30
36
시간(개월)
PFS 로트1
PFS 로트2
바이알 로트 1
바이알 로트 2
바이알 로트 3
바이알 로트 4
바이알 로트 5

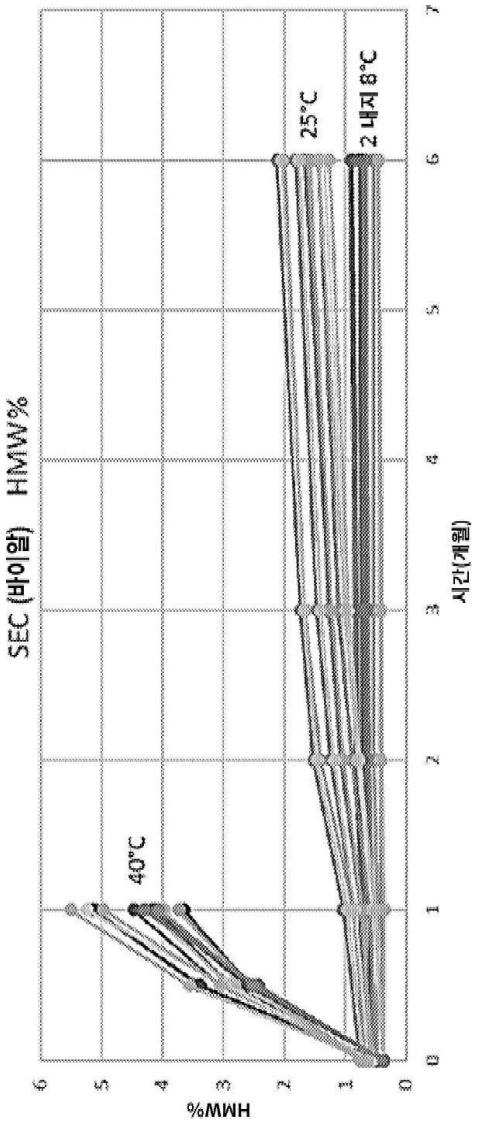
도면7a


SEC (PFS) 주요 피크 %
주요 피크%
100
99
98
97
96
95
94
0
1
2
3
4
5
6
7
시간(개월)
2 내지 8°C
25°C
40°C

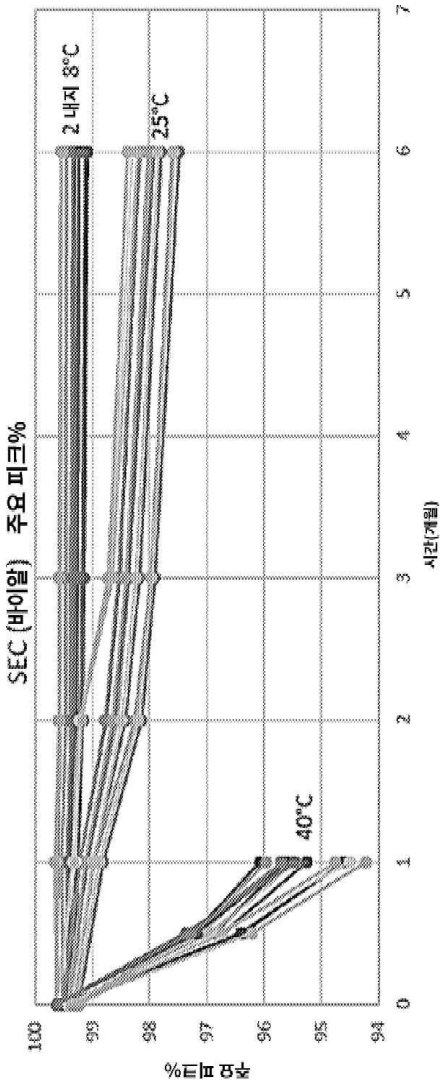
도면7b



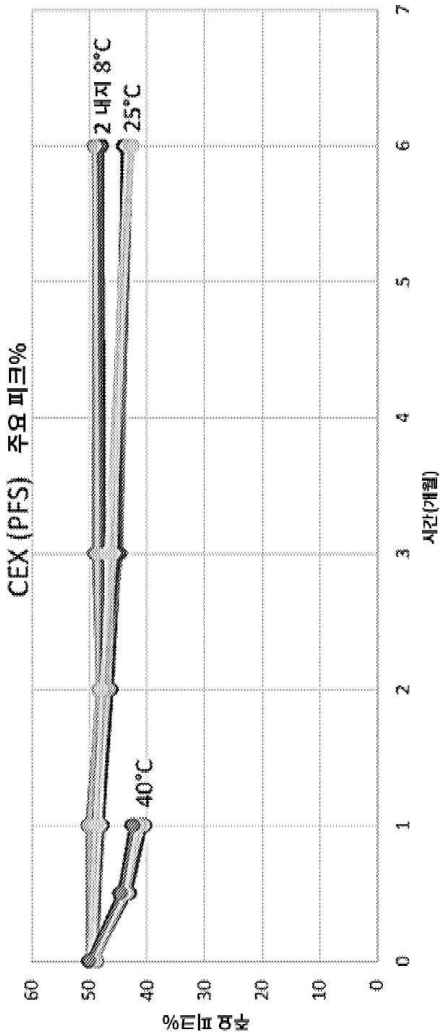
도면8a



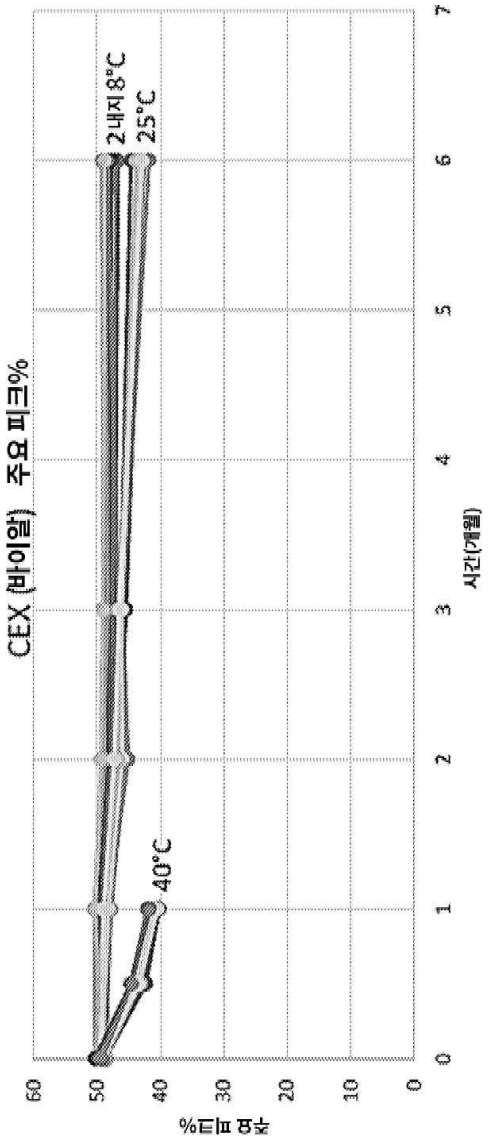
도면8b


SEC (바이알) 주요 피크%
주요 피크%
100
99
98
97
96
95
94
0
1
2
3
4
5
6
7
시간(개월)
2 내지 8°C
25°C
40°C

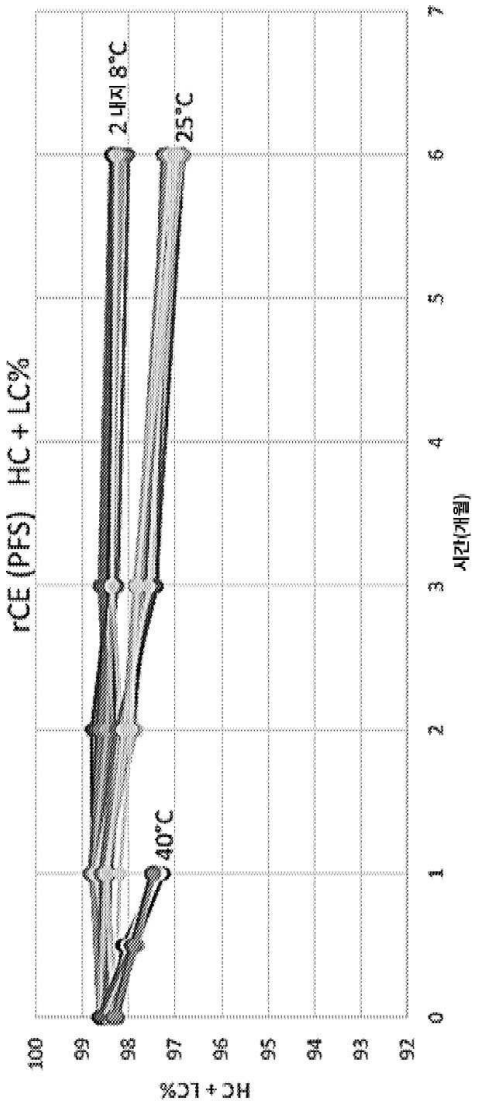
도면9a


CEX (PFS) 주요 피크%
주요 피크%
0
10
20
30
40
50
60
0
1
2
3
4
5
6
7
시간(개월)
2 내지 8°C
25°C
40°C

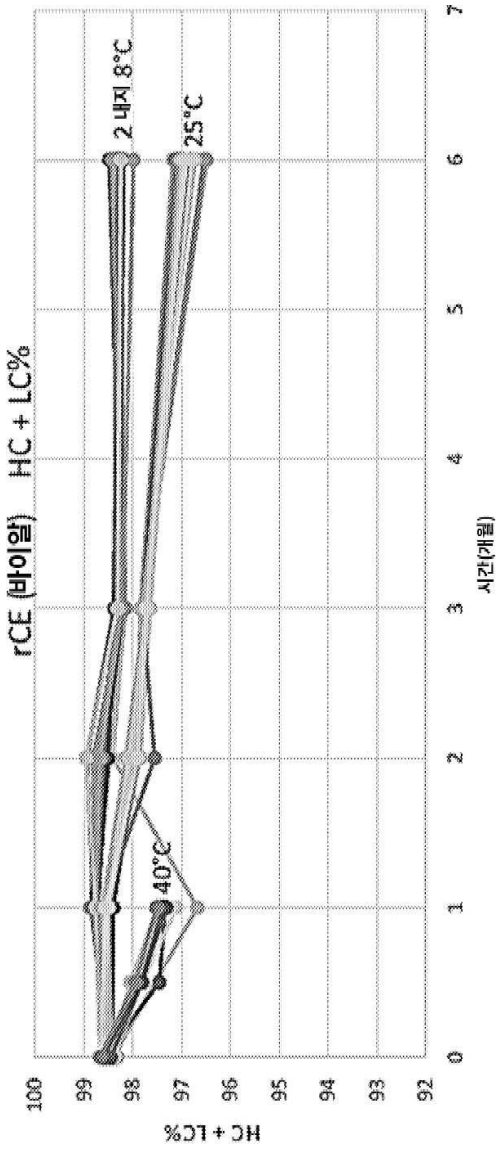
도면9b


CEX (바이알) 주요 피크%
주요 피크%
시간(개월)
2내지8°C
25°C
40°C
0
10
20
30
40
50
60
0
1
2
3
4
5
6
7

도면10a


rCE (PFS) HC + LC%
HC + LC%
100
99
98
97
96
95
94
93
92
0
1
2
3
4
5
6
7
시간(개월)
2 내지 8°C
25°C
40°C

도면10b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Amgen Inc.

<120> FORMULATIONS OF HUMAN ANTI-TSLP ANTIBODIES AND METHODS OF USING THE SAME

<130> 32053/55238

<150> US 62/978,201

<151> 2020-02-18

<160> 14

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 743

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220><221> misc_feature

<223> TSLP

<220><221> CDS

<222> (200)..(676)

<400> 1

gcagccagaa agctctggag catcagggag actccaactt aaggcaacag catgggtgaa 60

taagggcttc ctgtggactg gcaatgagag gcaaaacctg gtgcttgagc actggcccct 120

aaggcaggcc ttacagatct cttacactcg tggtgggaag agtttagtgt gaaactgggg 180

tggaattggg tgtccacgt atg ttc cct ttt gcc tta cta tat gtt ctg tca 232

Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser

1 5 10

gtt tct ttc agg aaa atc ttc atc tta caa ctt gta ggg ctg gtg tta 280

Val Ser Phe Arg Lys Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu

15 20 25

act tac gac ttc act aac tgt gac ttt gag aag att aaa gca gcc tat 328

Thr Tyr Asp Phe Thr Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr

30 35 40

ctc agt act att tct aaa gac ctg att aca tat atg agt ggg acc aaa 376

Leu Ser Thr Ile Ser Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys

45 50 55

agt acc gag ttc aac aac acc gtc tct tgt agc aat cgg cca cat tgc 424

Ser Thr Glu Phe Asn Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys

60 65 70 75

ctt act gaa atc cag agc cta acc ttc aat ccc acc gcc ggc tgc gcg 472

Leu Thr Glu Ile Gln Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala

80 85 90

tcg ctc gcc aaa gaa atg ttc gcc atg aaa act aag gct gcc tta gct 520

Ser Leu Ala Lys Glu Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu Ala

95 100 105

atc tgg tgc cca ggc tat tcg gaa act cag ata aat gct act cag gca 568
Ile Trp Cys Pro Gly Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala
110 115 120

atg aag aag agg aga aaa agg aaa gtc aca acc aat aaa tgt ctg gaa 616
Met Lys Lys Arg Arg Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu
125 130 135

caa gtg tca caa tta caa gga ttg tgg cgt cgc ttc aat cga cct tta 664
Gln Val Ser Gln Leu Gln Gly Leu Trp Arg Arg Phe Asn Arg Pro Leu
140 145 150 155

ctg aaa caa cag taaaccatct ttattatggt catatttcac agcccaaaat 716
Leu Lys Gln Gln

aaatcatctt tattaagtaa aaaaaaa 743

<210> 2
<211> 159
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 2

Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser Val Ser Phe Arg Lys
1 5 10 15
Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu Thr Tyr Asp Phe Thr
20 25 30
Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr Leu Ser Thr Ile Ser
35 40 45
Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys Ser Thr Glu Phe Asn
50 55 60
Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln
65 70 75 80
Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu
85 90 95
Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu Ala Ile Trp Cys Pro Gly

100 105 110

Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Arg

115 120 125

Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val Ser Gln Leu

130 135 140

Gln Gly Leu Trp Arg Arg Phe Asn Arg Pro Leu Leu Lys Gln Gln

145 150 155

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> LCDR1

<400> 3

Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Ser Val His

1 5 10

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> LCDR2

<400> 4

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> LCDR3

<400> 5

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val

1 5 10

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> HCDR1

<400> 6

Thr Tyr Gly Met His

1 5

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> HCDR2

<400> 7

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> HCDR3

<400> 8

Ala Pro Gln Trp Glu Leu Val His Glu Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 9

<211> 366

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Heavy Chain VH

<400> 9

cagatgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcaga acctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaacactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc accagagaca attccaagaa cactctgaat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagcccct 300

cagtgggagc tagttcatga agcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360

tcttca 366

<210> 10

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Heavy Chain VH

<400> 10

Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Pro Gln Trp Glu Leu Val His Glu Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 11

<211> 325

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Light Chain VL

<400> 11

tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacct tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcatggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggg cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtatttcgg 300

cggagggacc aagctgaccg tccta 325

<210> 12

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Light Chain VL

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Trp Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Gly Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 13

Asp Tyr Trp Met His

1 5

<210> 14

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 14

His Ile Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro

1 5 10 15

Val Lys Gly