I836745

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I836745 B**

**(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 21 日**

(21)申請案號：111144658 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 12 月 16 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61K47/12 (2006.01)*
*A61K47/18 (2006.01)* *A61K47/10 (2006.01)*
*A61K9/08 (2006.01)* *A61P11/06 (2006.01)*

(30)優先權：2015/12/18 日本 2015-246826

(71)申請人：美商上游生物公司 (美國) UPSTREAM BIO, INC. (US)
美國

(72)發明人：池田恵 IKEDA, MEGUMI (JP) ；筑紫亮儀 CHIKUSHI, AKINORI (JP)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW 201536806A US 8758747B2

WO 2003/072060A2

期刊 荒川力 バイオ医薬品開発におけるアルギニンの貢献 YAKUGAKU ZASSHI 130.6 2010 793-800

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：5 共 73 頁

(54)名稱

# 含有抗人類ＴＳＬＰ受體抗體之醫藥組成物

(57)摘要

提供抑制脫醯胺體或氧化體等化學修飾體、或分解物或多聚體之生成而成的含有安定之抗人類 TSLP 受體抗體而成的醫藥組成物。

前述醫藥組成物，係含有抗人類 TSLP 受體抗體、製藥學上所容許之緩衝劑、精胺酸或其製藥學上所容許之鹽、及界面活性劑而成。

Provided is a stable pharmaceutical composition, comprising an anti-human TSLP receptor antibody, capable of inhibiting the generation of chemically modified substances, such as deamidated forms and oxidized forms, or decomposition products or multimers. The pharmaceutical composition comprises an anti-human TSLP receptorantibody, a pharmaceutically acceptable buffer, arginine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a surfactant.

I836745

公告本

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

含有抗人類ＴＳＬＰ受體抗體之醫藥組成物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING ANTI-HUMAN TSLP RECEPTOR ANTIBODY

【中文】

提供抑制脫醯胺體或氧化體等化學修飾體、或分解物或多聚體之生成而成的含有安定之抗人類 TSLP 受體抗體而成的醫藥組成物。

前述醫藥組成物，係含有抗人類 TSLP 受體抗體、製藥學上所容許之緩衝劑、精胺酸或其製藥學上所容許之鹽、及界面活性劑而成。

【英文】

Provided is a stable pharmaceutical composition, comprising an anti-human TSLP receptor antibody, capable of inhibiting the generation of chemically modified substances, such as deamidated forms and oxidized forms, or decomposition products or multimers. The pharmaceutical composition comprises an anti-human TSLP receptor antibody, a pharmaceutically acceptable buffer, arginine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a surfactant.

【代表圖】

【本案指定代表圖】無

【本代表圖之符號簡單說明】無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

含有抗人類ＴＳＬＰ受體抗體之醫藥組成物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING ANTI-HUMAN TSLP RECEPTOR ANTIBODY

【技術領域】

[0001] 本發明係關於含有抗人類 TSLP 受體抗體而成之安定的醫藥組成物。又，本發明係關於含有抗人類 TSLP 受體抗體而成之安定的高濃度醫藥組成物者。

【先前技術】

[0002] 特異性結合於人類 TSLP（thymic stromal lymphopoietin）受體，而阻礙經由人類 TSLP 受體之人類 TSLP 的作用之單株抗體，已知有用於人類 TSLP 及人類 TSLP 受體與形成病態相關連的各種疾病之預防及／或治療（例如氣喘之預防及／或治療）（專利文獻 1）。

[0003] 作為抗人類 TSLP 受體抗體，於專利文獻 1 中，揭示完全人類型 T7-27，且揭示會阻礙藉由 TSLP 所誘發之 TARC（thymus and activation-regulated chemokine）mRNA 的表現及 MDC（macrophage-derived chemokine）蛋白質的產生，又，揭示於猿猴蛔蟲抗原致敏模式中會抑

制過敏反應等。

[0004] 另一方面，近年來各種抗體醫藥被開發，實際被提供於醫療現場。抗體醫藥多為藉由靜脈內投與或皮下投與等而投藥，因此於醫療現場，係以液劑、或冷凍乾燥製劑等之非經口醫藥組成物的形態提供。非經口醫藥組成物，係以直接對體內投與為前提，因此安定的醫藥品製劑為必要。

[0005] 又，由製劑上的觀點而言，作為投與路徑，係假定靜脈內投與或皮下投與，因而作為同一醫藥品製劑的情況時，若考慮到用以皮下投與之用量時，則醫藥品製劑期望為高濃度製劑。

[0006] 但是，含有高濃度之抗體的溶液中，係有可能發生包含不溶性凝集物及／或可溶性凝集物之形成的不良現象之可能性。該不溶性凝集物及可溶性凝集物，係由於抗體分子之締合，而於溶液狀態下形成。又，液劑在長期間保管時，亦可能因天門冬醯胺殘基之脫醯胺，而使抗體分子之生理活性降低。

[0007] 作為關於高濃度抗體及蛋白質製劑之技術，已知有關於安定的低濁度之液體製劑的發明，其係含有100~260mg/mL 量之蛋白質或抗體、50~200mmol/L 量之精胺酸鹽酸鹽、10~100mmol/L 量之組胺酸、0.01~0.1%量之聚山梨醇酯而成，於 pH5.5~7.0 之範圍內，具備約 50cs 或未達其之動黏度，且為 200mOsm/kg~450mOsm/kg 範圍之滲透壓（專利文獻 2）。但是，專利文獻 2 中未記載或暗

示關於抗人類 TSLP 受體抗體。

[0008] 再者，專利文獻 3 中，雖揭示關於含有抗 TSLP 抗體之安定的醫藥組成物之發明（專利文獻 3），但並非關於抗 TSLP 受體抗體者。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[0009]

[專利文獻 1] 國際公開第 2015/020193 號

[專利文獻 2] 國際公開第 2004/091658 號

[專利文獻 3] 國際公開第 2014/031718 號

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

[0010] 本發明之目的，為提供含有抗人類 TSLP 受體抗體之完全人類型 T7-27 而成的安定之醫藥組成物。

詳細而言，本發明之目的，係提供含有抗人類 TSLP 受體抗體之完全人類型 T7-27，且例如（i）抑制因熱而增大的脫醯胺體或氧化體等之化學修飾體、或分解物或多聚體的生成而成之醫藥組成物；（ii）抑制因添加精胺酸而促進之氧化體的生成而成之醫藥組成物；（iii）抑制物理壓力後所增大之微粒子的生成而成之醫藥組成物；或（iv）抑制界面活性劑之濃度高時會增大之氧化體的生成而成之醫藥組成物。

[用以解決課題之手段]

[0011] 本發明者等人，發現藉由於精胺酸溶液中將抗人類 TSLP 受體抗體之完全人類型 T7-27 予以製劑化，可配製安定之醫藥組成物（後述實施例 2）；又，發現藉由將溶液之 pH 調整至適切的範圍、或使用各種緩衝劑成分，可配製安定之醫藥組成物（後述實施例 1、3 及 4）；又，發現藉由使用界面活性劑、或調整抗體濃度等，可提供更加安定之醫藥組成物（後述實施例 5）等，而完成了本發明。

[0012] 亦即，本發明係關於

[1]一種安定之醫藥組成物，其含有抗人類 TSLP 受體抗體、製藥學上所容許之緩衝劑、精胺酸或其製藥學上所容許之鹽、及界面活性劑而成，且含有以下之（1）及/或（2），作為該抗人類 TSLP 受體抗體：

（1）包含由序列編號 1 表示之胺基酸序列所成之重鏈及由序列編號 3 表示之胺基酸序列所成之輕鏈的抗人類 TSLP 受體抗體、

（2）由藉由（1）之抗人類 TSLP 受體抗體的轉譯後修飾所產生之抗體的胺基酸序列所成之抗人類 TSLP 受體抗體；

[2]如[1]之醫藥組成物，其中製藥學上所容許之緩衝劑，為選自由磷酸、檸檬酸、乙酸、琥珀酸、組胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、乳酸、馬來酸、三羥甲基胺基甲烷

（trometamol）、及葡萄糖酸所成之群的 1 種或 2 種以上；

[3]如[1]或[2]之醫藥組成物，其中製藥學上所容許之緩衝劑為磷酸；

[4]如[1]~[3]中任一項之醫藥組成物，其中製藥學上所容許之緩衝劑的濃度為 5~100mmol/L；

[5]如[1]~[4]中任一項之醫藥組成物，其中醫藥組成物為液劑或冷凍乾燥製劑或噴霧乾燥製劑；

[6]如[5]之醫藥組成物，其中醫藥組成物為液劑；

[7]如[5]之醫藥組成物，其中醫藥組成物為液劑時，該液劑之 pH 為 5~6；或者，為冷凍乾燥製劑或噴霧乾燥製劑時，將該製劑以水再溶解時，該溶解液之 pH 為 5~6；

[8]如[7]之醫藥組成物，其中醫藥組成物為液劑，且該液劑之 pH 為 5~6；

[9]如[1]~[8]中任一項之醫藥組成物，其中精胺酸或其製藥學上所容許之鹽的濃度，為 700mmol/L 以下；

[10]如[1]~[9]中任一項之醫藥組成物，其中界面活性劑為選自由聚山梨醇酯及泊洛沙姆（poloxamer）188 所成之群的 1 種或 2 種以上；

[11]如[1]~[10]中任一項之醫藥組成物，其中界面活性劑為聚山梨醇酯 80；

[12]如[1]~[11]中任一項之醫藥組成物，其中界面活性劑之量，為 0.001~1%（w/v）；

[13]如[1]~[12]中任一項之醫藥組成物，其中界面活性劑之量，為0.01~0.2%（w/v）；

[14]如[5]~[13]中任一項之醫藥組成物，其中醫藥組成物為液劑時，抗人類TSLP受體抗體之量，為0.007~2mmol/L；或者，為冷凍乾燥製劑或噴霧乾燥製劑時，將該製劑以水再溶解時，該溶解液之抗人類TSLP受體抗體之量，為0.007~2mmol/L；

[15]如[1]~[14]中任一項之醫藥組成物，其中將醫藥組成物予以保存時，分解物及多聚體各為10%以下；或者化學修飾體為50%以下；

[16]如[1]之醫藥組成物，其含有包含由序列編號1表示之胺基酸序列所成之重鏈及由序列編號3表示之胺基酸序列所成之輕鏈的抗人類TSLP受體抗體；

[17]如[1]之醫藥組成物，其含有由藉由包含由序列編號1表示之胺基酸序列所成之重鏈及由序列編號3表示之胺基酸序列所成之輕鏈的抗人類TSLP受體抗體之轉譯後修飾所產生的抗體之胺基酸序列所成之抗人類TSLP受體抗體；

[18]如[1]之醫藥組成物，其含有包含由序列編號1之胺基酸編號1至447的胺基酸序列所成之重鏈及由序列編號3表示之胺基酸序列所成之輕鏈的抗人類TSLP受體抗體；

[19]如[1]之醫藥組成物，其含有包含由序列編號1表示之胺基酸序列所成之重鏈及由序列編號3表示之胺基酸

序列所成之輕鏈的抗人類 TSLP 受體抗體、以及包含由序列編號 1 之胺基酸編號 1 至 447 的胺基酸序列所成之重鏈及由序列編號 3 表示之胺基酸序列所成之輕鏈的抗人類 TSLP 受體抗體。

[發明之效果]

[0013] 依照本發明，可提供含有抗人類 TSLP 受體抗體之完全人類型 T7-27 而成的安定之醫藥組成物；詳而言之，可提供一種安定之醫藥組成物，其含有抗人類 TSLP 受體抗體，該抗人類 TSLP 受體抗體係抑制脫醯胺體或氧化體等之化學修飾體、或分解物或多聚體之生成、或微粒子之生成而成。

【圖式簡單說明】

[0014]

[圖 1-1] 表示實施例 1 中得到之 SEC、IEC 之評估結果（SEC 多聚體）。

[圖 1-2] 表示實施例 1 中得到之 SEC、IEC 之評估結果（SEC 分解物）。

[圖 1-3] 表示實施例 1 中得到之 SEC、IEC 之評估結果（IEC 主要波峰）。

[圖 2] 表示實施例 2 中得到之 SEC 之評估結果。

[圖 3-1] 表示實施例 3 中得到之磷酸添加處方群中，精胺酸及 pH 之效果。

[圖 3-2] 表示實施例 3 中得到之組胺酸添加處方群中，精胺酸及 pH 之效果。

[圖 4-1] 表示實施例 5 中得到之 HIC 之評估結果。

[圖 4-2] 表示實施例 5 中得到之 HIC 之評估結果。

[圖 5] 表示實施例 6 中得到之黏度之評估結果。

【實施方式】

[0015] 本說明書中，「安定」，意指對例如熱、光、溫度、及／或濕度為安定。例如，意指將醫藥組成物於特定條件下保存後，前述醫藥組成物中所含有的雜質，例如脫醯胺體或氧化體等之化學修飾體、或分解物或多聚體為某特定量以下。關於量而言，係藉由自動分析法測定以 SEC 所檢測之多聚體波峰、分解物波峰的面積，除以包含主要波峰之全波峰面積的總和；又，係藉由自動分析法測定以 IEC 所檢測之主要波峰的面積，除以包含主要波峰以外之全波峰面積的總和；又，係藉由以自動積分法測定以 HIC 所檢測之親水性波峰的面積，除以包含主要波峰之全波峰面積的總和，藉此，以百分率（%）的形式來規定。此處，主要波峰係指活性本體之波峰。

[0016] 前述化學修飾體，為抗體分子之序列中的一部分受到化學修飾所生成之構造體。化學修飾體之量，就其一態樣而言，係規定為 0~70%，就其他態樣而言係規定為 0~50%。

[0017] 前述脫醯胺體，為抗體分子之胺基殘基的一

部分受到脫醯胺反應之化學修飾體。脫醯胺體之測定方法，只要為可測定之方法則無特殊限制。前述測定方法，例如包含離子交換層析法等。脫醯胺體之量，就其一態樣而言，係規定為 0~70%、就其他態樣而言係規定為 0~50%、進而就其他態樣而言係規定為 0~30%。

[0018] 前述氧化體，為抗體分子之序列中的一部分被氧化之化學修飾體。氧化體之測定方法，只要為可測定之方法，則無特殊限制。前述測定方法，例如包含疏水性相互作用層析法、離子交換層析法等。氧化體之量，就其一態樣而言，係規定為 0~70%、就其他態樣而言係規定為 0~50%。

[0019] 前述分解物，為抗體分子的一部分脫離所生成之片段體。分解物之測定方法，只要為可測定之方法，則無特殊限制。前述測定方法，例如包含尺寸篩除層析法、凝膠電泳法、毛細管電泳法、動態光散射法、光遮蔽粒子計數法、流式顯微影像（Micro-flow imaging）法等。分解物之量，就其一態樣而言，係規定為 0~10%、就其他態樣而言係規定為 0~5%。

[0020] 前述多聚體，為抗體分子複數個聚集所生成之複合體。多聚體之測定方法，只要為可測定之方法，則無特殊限制。前述測定方法，例如包含尺寸篩除層析法、凝膠電泳法、毛細管電泳法、動態光散射法、光遮蔽粒子計數法、流式顯微影像法等。多聚體之量，就其一態樣而言，係規定為 0~10%、就其他態樣而言係規定為 0~5%。

[0021] 又，「安定」，意指前述雜質之量於冷藏溫度（2~8℃）下至少 6 個月、較佳為 1 年、更佳為 2 年；或於室溫（22~28℃）下至少 3 個月、較佳為 6 個月、更佳為 1 年；或於 40℃保存下至少 1 週、較佳為 2 週被抑制。例如，於 5℃下 2 年保存後之多聚體量及分解物量各為 10%以下、較佳為 5%以下、更佳為 3%以下；或於 25℃下 3 個月保存後之多聚體量及分解物量各為 10%以下、較佳為 5%以下、更佳為 3%以下；或於 40℃下 1 週保存後之多聚體量及分解物量各為 5%以下、較佳為 3%以下。

[0022] 本說明書中，「約」，意指關於數字上的變數而使用時，一般而言係實驗誤差內（例如對於平均為 95%信賴區間內）或表示值之±10%內的任一較大之變數值及變數之全部值。惟，未伴隨有「約」之數值時，亦以該解釋來規定。

[0023] 抗體係存在有 IgG、IgM、IgA、IgD、及 IgE 之 5 個類型（class）。抗體分子之基本構造，係各類型共通地由分子量 5 萬~7 萬之重鏈與 2 萬~3 萬之輕鏈所構成。重鏈通常由包含約 440 個之胺基酸的多肽鏈所構成，各類型係具有特徵性構造，對應於 IgG、IgM、IgA、IgD、IgE 而稱作 Igγ、Igμ、Igα、Igδ、Igε。進一步地，於 IgG 係存在有 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 之次類型（subclass），各自所對應之重鏈係稱為 Igγ1、Igγ2、Igγ3、Igγ4。輕鏈通常由包含約 220 個胺基酸之多肽鏈所構成，已知有 L 型與 K 型 2 種，各自稱作 Igλ、Igκ。抗

體分子之基本構造的多肽構成，係由分別相同的 2 條重鏈及 2 條輕鏈，藉由雙硫鍵（S-S 結合）及非共價鍵而結合，分子量為 15 萬~19 萬。2 種輕鏈不管與何種重鏈均可成對。個別的抗體分子，經常由相同的 2 條輕鏈與相同的 2 條重鏈所形成。

[0024] 鏈內 S-S 鍵，於重鏈有四個（μ、ε 鏈有五個）、於輕鏈有二個，每 100~110 個胺基酸殘基係成為一個環狀域（loop），在各環狀域間該立體構造類似，係稱為構造單位或結構域（domain）。不管重鏈、輕鏈的位於胺基末端（N 末端）之結構域，均為即使來自同種動物之同一類型（次類型）的標本，其胺基酸序列亦並非一定，而稱作可變區域，各結構域分別稱為重鏈可變區域及輕鏈可變區域。較可變區域靠近羧基末端（C 末端）側之胺基酸序列，於各個類型或次類型係大致恆定，而稱為恆定區域。

[0025] 於細胞表現抗體時，已知抗體於轉譯後會受到修飾。胺基酸殘基被變更之轉譯後修飾的例子，可列舉將重鏈 C 末端之離胺酸以羧肽酶切斷、重鏈及輕鏈 N 末端之麩醯胺或麩胺酸之焦麩胺醯化所造成的修飾為焦麩胺酸之修飾等，於各種抗體中，已知會產生重鏈 C 末端之離胺酸缺失或重鏈 N 末端之麩醯胺的大部分被修飾為焦麩胺酸（Journal of Pharmaceutical Sciences、2008、Vol.97、p.2426）。又，於該領域亦已知如此之 N 末端的焦麩胺醯化或 C 末端離胺酸缺失所為之轉譯後修飾對抗體活性不會

造成影響（Analytical Biochemistry、2006、Vol.348、p.24-39）。

[0026] 本發明之醫藥組成物，含有以下之（1）及／或（2）之抗人類 TSLP 受體抗體，作為抗人類 TSLP 受體抗體。

（1）包含由序列編號 1 表示之胺基酸序列所成之重鏈、及由序列編號 3 表示之胺基酸序列所成之輕鏈的抗人類 TSLP 受體抗體、

（2）由包含由序列編號 1 表示之胺基酸序列所成之重鏈及由序列編號 3 表示之胺基酸序列所成之輕鏈的抗人類 TSLP 受體抗體之轉譯後修飾所產生的抗體之胺基酸序列所成的抗人類 TSLP 受體抗體。（國際公開第 2015/020193 號）

[0027] 於 1 個實施形態中，前述（2）之抗人類 TSLP 受體抗體的轉譯後修飾，為重鏈可變區域 N 末端之焦麩胺醯化及／或重鏈 C 末端之離胺酸缺失。例如，作為前述（2）之抗人類 TSLP 受體抗體，可列舉包含由序列編號 1 之胺基酸編號 1 至 447 的胺基酸序列所成之重鏈、及由序列編號 3 表示之胺基酸序列所成之輕鏈的抗人類 TSLP 受體抗體。

[0028] 於 1 個實施形態中，本發明之醫藥組成物，含有：包含由序列編號 1 表示之胺基酸序列所成之重鏈、及由序列編號 3 表示之胺基酸序列所成之輕鏈的抗人類 TSLP 受體抗體；以及包含由序列編號 1 之胺基酸編號 1

至 447 的胺基酸序列所成之重鏈、及由序列編號 3 表示之胺基酸序列所成之輕鏈的抗人類 TSLP 受體抗體。

[0029] 本發明所用之抗人類 TSLP 受體抗體，可基於本說明書揭示之抗人類 TSLP 受體抗體之重鏈及輕鏈的序列資訊，由所屬技術領域中具有通常知識者使用該領域中公知之方法而容易地製作。本發明所用之抗人類 TSLP 受體抗體之製作方法，可列舉國際公開第 2015/020193 號所揭示的方法。

[0030] 一單位醫藥組成物（製劑）中之抗體量，例如就其一態樣而言係含有 0.001mg~1000mg、就其他態樣而言係含有 0.01mg~100mg。再者，前述之各下限與各上限，可依期望任意地組合。

[0031] 醫藥組成物為固體狀態（例如冷凍乾燥製劑、噴霧乾燥製劑等）的情況時，作為抗體量，例如就其一態樣而言係含有 0.001mg~1000mg、就其他態樣而言係含有 0.01mg~100mg。再者，前述之各下限與各上限，可依期望任意地組合。

使用時溶解時的液量，例如，就其一態樣而言為 0.1mL~100mL、就其他態樣而言為 1mL~10mL。再者，前述之各下限與各上限，可依期望任意地組合。

[0032] 醫藥組成物為液體狀態（液劑）的情況時，作為抗體濃度，例如就其一態樣而言係含有 1mg/mL~300mg/mL（約 0.007mmol/L~2mmol/L）、就其他態樣而言係含有 1mg/mL~200mg/mL（約 0.007mmol/L~1mmol/L

）、就再其他態樣而言係含有 1mg/mL~100mg/mL（約 0.007mmol/L~0.7mmol/L）、就又再其他態樣而言係含有 10mg/mL~50mg/mL（約 0.07mmol/L~0.3mmol/L）。再者，前述之各下限與各上限，可依期望任意地組合。

作為用量，例如就其一態樣而言係包含 0.001mg~1000mg、就其他態樣而言係包含 0.01mg~100mg。再者，前述之各下限與各上限，可依期望任意地組合。

[0033] 作為適應症，係包含人類 TSLP 及人類 TSLP 受體與形成病態相關連的各種疾病之預防及／或治療、例如包含氣喘之預防及／或治療。

[0034] 本發明所用之「製藥學上所容許之緩衝劑」，只要係於製藥學上所容許，且於溶液狀態下，可將該溶液之 pH 調整為所期望之 pH 範圍內者，則無特殊限制。

[0035] 具體而言，pH 例如就其一態樣而言為 5~6、就其他態樣而言為 5.0~6.0。緩衝劑為磷酸或其鹽時，較佳為 5.5~5.7；緩衝劑為組胺酸或其鹽時，較佳為 5.3~6.0。

就 pH 而言，當醫藥組成物為液劑時係指該液劑之 pH、當醫藥組成物為冷凍乾燥製劑或噴霧乾燥製劑時，係指該製劑於水中再溶解時的該溶解液之 pH。

[0036] 作為緩衝劑成分，例如，就其一態樣而言，係包含磷酸（鈉或鉀）、檸檬酸、乙酸、琥珀酸、組胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、乳酸、馬來酸、三羥甲基胺基甲

烷、葡萄糖酸、或該等之製藥學上所容許之鹽等。就其他態樣而言，係包含磷酸、或其製藥學上所容許之鹽（鈉鹽或鉀鹽）。就再其他態樣而言，係包含磷酸二氫鈉。

緩衝劑成分，可適當適量使用 1 種或 2 種以上。

[0037] 緩衝劑之濃度，只要為可將 pH 調整為所期望之 pH 範圍內的量，則無特殊限制。具體而言，例如，就其一態樣而言為 5~100mmol/L、就其他態樣而言為 5~70mmol/L、就再其他態樣而言為 5~50mmol/L。

[0038] 若為藉由注射用水所溶解之溶液狀態（液劑）的情況時，緩衝劑之量，例如就其一態樣而言為每 1mL 為 0.1~100mg、就其他態樣而言為 0.1~50mg；或者若為藉由冷凍乾燥等而成為固體狀態（冷凍乾燥製劑、噴霧乾燥製劑）的情況時，例如，以注射用水 1mL 再溶解後之量，就其一態樣而言為 5~100mmol/L、就其他態樣而言為 5~70mmol/L、就再其他態樣而言為 5~50mmol/L。

[0039] 本發明所用之「精胺酸或其製藥學上所容許之鹽」，只要係製藥學上所容許之精胺酸或其鹽，則無特殊限制。精胺酸或其鹽，為具有使抗人類 TSLP 受體抗體安定化之功能者。例如包含 L-精胺酸、L-精胺酸鹽酸鹽。

[0040] 精胺酸或其製藥學上所容許之鹽的量，就其一態樣而言為 150mg/mL（約 700mmol/L）以下（惟，無添加除外）、就其他態樣而言為 100mg/mL（約 500mmol/L）以下（惟，無添加除外）、就再其他態樣而言為 45mg/mL（約 210mmol/L）以下（惟，無添加除

外）。抗人類 TSLP 受體抗體為 30mg/mL（約 0.2mmol/L）時，由滲透壓的觀點而言，在確保等張性上，以 30mg/mL（約 140mmol/L）為適宜。無添加除外之下限值，可列舉例如 10mg/mL（約 50mmol/L）以上。再者，前述之下限與各上限，可依期望任意地組合。

[0041] 以注射用水所溶解之溶液狀態（液劑）的情況時，例如，每 1mL，就其一態樣而言為 150mg 以下（惟，無添加除外）、就其他態樣而言為 100mg 以下（惟，無添加除外）、就再其他態樣而言為 45mg 以下（惟，無添加除外）；或者藉由冷凍乾燥等而為固體狀態（冷凍乾燥製劑）的情況時，例如，以注射用水再溶解後，精胺酸濃度就其一態樣而言為 150mg/mL（約 700mmol/L）以下（惟，無添加除外）、就其他態樣而言為 100mg/mL（約 500mmol/L）以下（惟，無添加除外）、就再其他態樣而言為 45mg/mL（約 210mmol/L）以下（惟，無添加除外）。抗人類 TSLP 受體抗體為 30mg/mL 時，由滲透壓之觀點而言，在確保等張性上，以約 140mmol/L 為適宜。

[0042] 本發明所用之界面活性劑，只要係製藥學上所容許，且具有界面活性作用者，則無特殊限制。

具體而言，係包含例如非離子性界面活性劑，例如單辛酸山梨醇酐、單月桂酸山梨醇酐、及單棕櫚酸山梨醇酐等之山梨醇酐脂肪酸酯；單辛酸甘油、單肉豆蔻酸甘油、及單硬脂酸甘油等之甘油脂肪酸酯；單硬脂酸十甘油酯、

二硬脂酸十甘油酯、及單亞麻油酸十甘油酯等之聚甘油脂肪酸酯；單月桂酸聚氧乙烯山梨醇酐、單油酸聚氧乙烯山梨醇酐、單硬脂酸聚氧乙烯山梨醇酐、單棕櫚酸聚氧乙烯山梨醇酐、三油酸聚氧乙烯山梨醇酐、及三硬脂酸聚氧乙烯山梨醇酐等之聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯；四硬脂酸聚氧乙烯山梨醇、及四油酸聚氧乙烯山梨醇等之聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯；單硬脂酸聚氧乙烯甘油酯等之聚氧乙烯甘油脂肪酸酯；二硬脂酸聚乙二醇等之聚乙二醇脂肪酸酯；聚氧乙烯月桂基醚等之聚氧乙烯烷基醚；聚氧乙烯聚氧丙烯二醇醚、聚氧乙烯聚氧丙烯丙基醚、及聚氧乙烯聚氧丙烯鯨蠟基醚等之聚氧乙烯聚氧丙烯烷基醚；聚氧乙烯壬基苯基醚等之聚氧乙烯烷基苯基醚；聚氧乙烯蓖麻油、及聚氧乙烯硬化蓖麻油（聚氧乙烯氫化蓖麻油）等之聚氧乙烯硬化蓖麻油；聚氧乙烯山梨醇蜜蠟等之聚氧乙烯蜜蠟衍生物；聚氧乙烯羊毛脂等之聚氧乙烯羊毛脂衍生物；聚氧乙烯脂肪酸醯胺，

例如聚氧乙烯十八烷醯胺等之具有 6~18 之 HLB 的界面活性劑；陰離子性界面活性劑，例如鯨蠟基硫酸鈉、月桂基硫酸鈉、及油基硫酸鈉等之具有 C10~C18 烷基的烷基硫酸鹽；聚氧乙烯月桂基硫酸鈉等之所添加的環氧乙烷單位之平均莫耳數為 2~4，且烷基之碳原子數為 10~18 的聚氧乙烯烷基醚硫酸鹽；磺琥珀酸月桂基鈉等之具有 C8~C18 烷基的磺琥珀酸烷基鹽；卵磷脂、及甘油磷脂質等之天然界面活性劑；鞘磷脂（sphingomyelin）等之神經

鞘磷脂質（sphingophospholipid）；以及 C12~C18 脂肪酸之蔗糖酯。

界面活性劑，可適當選擇 1 種或 2 種以上來使用。

[0043] 界面活性劑，就其一態樣而言，為聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、或聚氧乙烯聚氧丙烯烷基醚；就其他態樣而言，為聚山梨醇酯（例如 20、21、40、60、65、80、81、或 85）、或 Pluronic 型界面活性劑；就再其他態樣而言，為聚山梨醇酯（例如 20 或 80）、或泊洛沙姆 188（Pluronic F68）；進而就再其他態樣而言，包含聚山梨醇酯 20 或 80。

[0044] 界面活性劑之量，就其一態樣而言為 0.001~1%（w/v）、就其他態樣而言為 0.005~0.5%（w/v）、就再其他態樣而言為 0.01~0.2%（w/v）。再者，前述之各下限與各上限，可依期望任意地組合。

[0045] 本發明之醫藥組成物，可將溶液填充於容器，作為液劑形態提供；又，可將溶液藉由冷凍乾燥法或噴霧乾燥法，作為冷凍乾燥製劑或噴霧乾燥製劑等之非經口醫藥組成物的形態提供。較佳為液劑。

[0046] 本發明之醫藥組成物中，可依期望適當添加懸浮劑、溶解輔助劑、等張化劑、保存劑、抗吸附劑、賦形劑、無痛化劑、含硫還原劑、抗氧化劑等之醫藥品添加物。

[0047] 懸浮劑可列舉例如甲基纖維素、羥基乙基纖維素、阿拉伯膠、龍膠粉末、羧基甲基纖維素鈉、聚氧乙

烯山梨醇酐單月桂酸酯等。

[0048] 溶解輔助劑可列舉例如聚氧乙烯硬化蓖麻油、菸鹼酸醯胺、聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、聚乙二醇、蓖麻油脂肪酸乙酯等。

[0049] 等張化劑可列舉例如氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣等。

[0050] 保存劑可列舉例如對羥安息香酸甲酯、對羥安息香酸乙酯、山梨酸、酚、甲酚、氯甲酚、苄醇等。

[0051] 抗吸附劑可列舉例如人類血清白蛋白、卵磷脂、葡聚糖、環氧乙烷·環氧丙烷共聚物、羥基丙基纖維素、甲基纖維素、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚乙二醇等。

[0052] 賦形劑可列舉例如檸檬酸鈉水合物、木糖醇等。

[0053] 無痛化劑可列舉例如肌醇、利多卡因等。

[0054] 含硫還原劑可列舉例如 N-乙醯基半胱胺酸、N-乙醯基升半胱胺酸、硫辛酸、硫二乙二醇、硫乙醇胺、硫甘油、硫代山梨醇、硫代乙醇酸及其鹽、硫代硫酸鈉、麩胱甘肽、碳原子數 1~7 之硫代烷酸等具有硫氫基者等。

[0055] 抗氧化劑可列舉例如異抗壞血酸、二丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚、α-生育酚、乙酸生育酚、L-抗壞血酸及其鹽、L-抗壞血酸棕櫚酸酯、L-抗壞血酸硬脂酸酯、亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、没食子酸三戊酯、没食子酸丙酯、或乙二胺四乙酸二鈉（EDTA）、焦磷酸鈉、偏磷酸鈉等之鉗合劑。

[0056] 各種醫藥品添加物，可於可達成本發明之所期望效果之量的範圍適當適量使用。

[0057] 本發明之醫藥組成物之製造方法，包含對於以含有抗人類 TSLP 受體抗體、及精胺酸或其製藥學上所容許之鹽為特徵，且進一步含有其他成分之組成物，藉由本身公知之製造方法，製造含有抗人類 TSLP 受體抗體之完全人類型 T7-27 的安定之醫藥組成物的方法。

[0058] 填充本發明之醫藥組成物之容器，可依使用目的來選擇。例如包含如小玻璃瓶、安瓿、注射器般之規定容量的形狀者；如瓶般之大容量的形狀者。就其一態樣而言係包含注射器（包含可拋棄式注射器）。藉由於該注射器中預先填充溶液，作為預填充注射器溶液製劑的形態提供，則於醫療現場不需溶解操作等之操作，期待迅速的對應。

[0059] 關於容器之材質可列舉玻璃、塑膠等。又，就容器內之表面處理而言，亦可施以聚矽氧塗覆處理、硫處理、各種低鹼處理等。藉由實施此等之處理，期待提供更加安定之醫藥組成物。

[實施例]

[0060] 以下舉出比較例、實施例、及試驗例，以更詳細說明本發明，但本發明不被此等所限定解釋。

實施例、比較例、及試驗例中使用之抗人類 TSLP 受體抗體，為藉由國際公開第 2015/020193 號記載之製法或

根據其之方法所製造之抗體，其具體的製作程序示於參考例中。

再者，表中之「-」表示未添加。

[0061]

《參考例：完全人類型抗人類 TSLP 受體抗體之完全人類型 T7-27 之製作》

編碼本實施例中使用之完全人類型抗人類 TSLP 受體抗體之完全人類型 T7-27（以下，亦有略記為抗體 A 者）的重鏈之鹼基序列示於序列編號 2、被其所編碼之胺基酸序列示於序列編號 1、編碼該抗體的輕鏈之鹼基序列示於序列編號 4、被其所編碼之胺基酸序列示於序列編號 3。

[0062] 遵照國際公開第 2015/020193 號，構築插入有抗體 A 之重鏈與輕鏈兩基因的 GS 載體（Lonza 公司）。進一步地，藉由對 CHOK1SV 細胞（Lonza 公司）轉染，取得抗體之安定表現株，使抗體表現。將培養上清以蛋白質 A 管柱（GE Healthcare Japan 公司）及離子交換層析純化，得到完全人類型抗體之純化抗體。分析純化之抗體 A 的胺基酸修飾之結果，推測純化抗體之大部分，產生了重鏈 C 末端之離胺酸的缺失。

[0063]

《實施例 1：最佳 pH 之選定所致的安定化效果》

對於含有抗體 A 之液劑，評估 pH 對製劑之安定化所造成的影響。

[0064] 本探討當中，為了評估 pH 之效果，係配製試

樣 No.A1~No.A5 之評估試樣。各評估試樣之處方係如以下之表 1-1 所述。

[0065]

[表1-1]

| 成分 | 功能 | A1 (/1mL) | A2 (/1mL) | A3 (/1mL) | A4 (/1mL) | A5 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗體 A | 活性成分 | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] |
| 檸檬酸 | 緩衝劑 | 3.84 mg [20 mM] | 3.84 mg [20 mM] | 3.84 mg [20 mM] | — | — |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | — | — | — | 7.16 mg [20 mM] | 7.16 mg [20 mM] |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] |
| 聚山梨醇酯 80 | 界面活性劑 | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 4.0 | 調整為 pH 5.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 7.0 |
| NaOH | pH調整劑 | | | | | |

[0066] 為了評估液劑之安定性，進行各試樣之熱加速試驗（40℃2 週及 25℃4 週保存）。然後，藉由尺寸篩除層析法（SEC）、離子交換層析法（IEC）來評估熱加速前後之抗體品質。分析條件係如以下所述。

[0067]

[尺寸篩除層析法（SEC）]

於 HPLC 系統連接 G3000 SWXL SEC 用管柱（東曹），使 10mmol/L 磷酸、500mmol/L NaCl pH6.8 組成之移動相以 0.5mL/min 之流速流動。樣品係設為以蛋白質量換算而言成為 50μg 之注入量（例：10mg/mL 時為 5.0μL），分析時間為 30 分鐘，檢測係於 UV280nm 實

施。管柱溫度設為 30℃、樣品溫度設為 5℃。

[0068]

[離子交換層析法（IEC）]

於 HPLC 系統連接 Propac WCX10 IEC 用管柱（Dionex），於移動相 A 線路係連接 20mmol/L MES pH6.0；於移動相 B 線路係連接 20mmol/L MES、500mmol/L NaCl pH6.0 組成之移動相，以 1mL/min 之流速流動。樣品係以移動相 A 稀釋為 1mg/mL，注入 10μL。應用表 1-2 之 IEC 梯度程序。檢測係於 UV280nm 實施。管柱溫度設為 40℃、樣品溫度設為 5℃。

[0069]

[表1-2]

| 時間 (分) | 移動相B% |
|---|---|
| 0 | 15 |
| 5 | 15 |
| 55 | 30 |
| 55.1 | 100 |
| 65 | 100 |
| 65.1 | 15 |
| 80 | 15 |

[0070] 藉由自動分析法測定以 SEC 所檢測之多聚體、分解物，及以 IEC 所檢測之主要波峰的面積，求出其量（%）。關於量，係藉由自動分析法測定以 SEC 所檢測之多聚體波峰、分解物波峰的面積，除以包含主要波峰之

全波峰面積的總和；又，藉由自動分析法測定以 IEC 所檢測之主要波峰的面積，除以包含主要波峰以外之全波峰面積的總和，藉此，以百分率（%）的形式來規定。此處，主要波峰係指活性本體之波峰。

[0071] 本實施例中得到之 SEC、IEC 之評估結果係如圖 1-1、圖 1-2、圖 1-3 所示。就 SEC 多聚體而言，除了 40℃2 週保管品以外，特別有越高 pH 越增加之傾向（圖 1-1）。另一方面，就 SEC 分解物而言，特別有越低 pH 側越增加之傾向（圖 1-2）。就 IEC 主要波峰而言，於 pH5~6 附近之減少最少，為最安定（圖 1-3）。綜合判斷以上結果，可確認 pH5~6 附近為最佳 pH。

[0072]

《實施例 2：精胺酸所致之多聚體的增加抑制效果》

對於含有抗體 A 之液劑，評估精胺酸所致之多聚體的增加抑制效果。

[0073] 本探討中，配製精胺酸之添加量不同的試樣 No.B1~No.B4。各評估試樣之處方係如以下之表 2-1 所述。

[0074]

[表2-1]

| 成分 | 功能 | B1 (/1mL) | B2 (/1mL) | B3 (/1mL) | B4 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | — | 29.49 mg [140 mM] | 44.24 mg [210 mM] | 58.98 mg [280 mM] |
| HCl | pH 調整劑 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 |
| NaOH | pH調整劑 | | | | |

[0075] 對於所配製之表 2-1 的各試樣，使用旋轉管柱濃縮，配製 B1-2~B1-4、B2-2~B2-4、B3-2~B3-4、B4-2~B4-4 之各試樣。各試樣之處方係如表 2-2 所示。

[0076]

[表2-2]

| 成分 | 功能 | B1-2 (/1mL) | B2-2 (/1mL) | B3-2 (/1mL) | B4-2 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 120 mg [約0.8 mM] | 77 mg [約0.5 mM] | 74 mg [約0.5 mM] | 67 mg [約0.4 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | — | 29.49 mg [140 mM] | 44.24 mg [210 mM] | 58.98 mg [280 mM] |

| 成分 | 功能 | B1-3 (/1mL) | B2-3 (/1mL) | B3-3 (/1mL) | B4-3 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 189 mg [約1.3 mM] | 151 mg [約1.0 mM] | 161 mg [約1.1 mM] | 144 mg [約1.0 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | — | 29.49 mg [140 mM] | 44.24 mg [210 mM] | 58.98 mg [280 mM] |

| 成分 | 功能 | B1-4 (/1mL) | B2-4 (/1mL) | B3-4 (/1mL) | B4-4 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 231 mg [約1.5 mM] | 221 mg [約1.5 mM] | 210 mg [約1.4 mM] | 195 mg [約1.3 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | — | 29.49 mg [140 mM] | 44.24 mg [210 mM] | 58.98 mg [280 mM] |

[0077]

《比較例 1》

配製含有苯海拉明、甘露醇、海藻糖、甘胺酸之試樣No.B5~No.B8。各評估試樣之處方係如以下之表 2-3 所述。

[0078]

[表2-3]

| 成分 | 功能 | B5 (/1mL) | B6 (/1mL) | B7 (/1mL) | B8 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] |
| 菸鹼醯胺 | 安定化劑 | 17.10 mg [140 mM] | — | — | — |
| 甘露醇 | 安定化劑 | — | 43.72 mg [240 mM] | — | — |
| 海藻糖 ($2H_2O$) | 安定化劑 | — | — | 90.80 mg [240 mM] | — |
| 甘胺酸 | 安定化劑 | — | — | — | 10.51 mg [140 mM] |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 |
| NaOH | pH調整劑 | | | | |

[0079] 對於所配製之表 2-3 的各試樣，使用旋轉管柱濃縮，配製 B5-2~B5-4、B6-2~B6-4、B7-2~7-4、B8-2~B8-4 之各試樣。各試樣之處方係如表 2-4 所示。

[0080]

[表2-4]

| 成分 | 功能 | B5-2 (/1mL) | B6-2 (/1mL) | B7-2 (/1mL) | B8-2 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 149 mg [約1.0 mM] | 97 mg [約0.6 mM] | 77 mg [約0.5 mM] | 101 mg [約0.7 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] |
| 菸鹼醯胺 | 安定化劑 | 17.10 mg [140 mM] | — | — | — |
| 甘露醇 | 安定化劑 | — | 43.72 mg [240 mM] | — | — |
| 海藻糖 ($2H_2O$) | 安定化劑 | — | — | 90.80 mg [240 mM] | — |
| 甘胺酸 | 安定化劑 | — | — | — | 10.51 mg [140 mM] |

| 成分 | 功能 | B5-3 (/1mL) | B6-3 (/1mL) | B7-3 (/1mL) | B8-3 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 195 mg [約1.3 mM] | 161 mg [約1.1 mM] | 151 mg [約1.0 mM] | 191 mg [約1.3 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] |
| 菸鹼醯胺 | 安定化劑 | 17.10 mg [140 mM] | — | — | — |
| 甘露醇 | 安定化劑 | — | 43.72 mg [240 mM] | — | — |
| 海藻糖 ($2H_2O$) | 安定化劑 | — | — | 90.80 mg [240 mM] | — |
| 甘胺酸 | 安定化劑 | — | — | — | 10.51 mg [140 mM] |

| 成分 | 功能 | B5-4 (/1mL) | B6-4 (/1mL) | B7-4 (/1mL) | B8-4 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 212 mg [約1.4 mM] | 192 mg [約1.3 mM] | 170 mg [約1.1 mM] | 204 mg [約1.4 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] |
| 菸鹼醯胺 | 安定化劑 | 17.10 mg [140 mM] | — | — | — |
| 甘露醇 | 安定化劑 | — | 43.72 mg [240 mM] | — | — |
| 海藻糖 ($2H_2O$) | 安定化劑 | — | — | 90.80 mg [240 mM] | — |
| 甘胺酸 | 安定化劑 | — | — | — | 10.51 mg [140 mM] |

[0081] 藉由尺寸篩除層析法（SEC）評估此等各試樣。分析條件係如以下所述。

[0082]

[尺寸篩除層析法]

於 HPLC 系統連接 G3000 SWXL SEC 用管柱（東曹），使 10mmol/L 磷酸、500mmol/L NaCl pH6.8 組成之移動相以 0.5mL/min 之流速流動。於濃縮性探討當中，樣品係設為以蛋白質量換算而言成為 100μg 之注入量。分析時間為 30 分鐘，檢測係於 UV280nm 實施。管柱溫度設定為 30℃、樣品溫度設定為 20℃。

[0083] 藉由自動分析法測定以 SEC 所檢測之多聚體波峰的面積，求出其量（%）。關於量，係藉由自動分析法測定以 SEC 所檢測之多聚體波峰的面積，藉由除以包含主要波峰之全波峰面積的總和，以百分率（%）的形式來規定。此處，主要波峰係指活性本體之波峰。

[0084] 本實施例及比較例中得到之 SEC 之評估結果（多聚體波峰%之增加部分）係如圖 2 所示。於含有精胺酸之處方（B2、B2-2~B2-4、B3、B3-2~B3-4、B4、B4-2~B4-4）中，伴隨主藥濃度之增加的多聚體增加，係顯著被抑制。另一方面，於不含精胺酸之處方（B1、B1-2~B1-4）；或含有菸鹼醯胺、甘露醇、海藻糖、甘胺酸之處方（B5、B5-2~B5-4、B6、B6-2~B6-4、B7、B7-2~B7-4、B8、B8-2~B8-4）中，伴隨主藥濃度增加之多聚體增加，係未被抑制。由本結果，可確認精胺酸所致之主藥濃度增

加時的多聚體增加抑制效果。

[0085] 精胺酸濃度之不同所致之對多聚體增加抑制效果的影響，並未被觀察到（B2、B2-2~B2-4、B3、B3-2~B3-4、B4、B4-2~B4-4）。

[0086]

《實施例 3：精胺酸、組胺酸、pH 所致之 HIC 親水性波峰的增加促進效果》

對於含有抗體 A 之液劑，評估精胺酸、組胺酸、pH 對 HIC 親水性波峰的增加所造成之影響。

[0087] 本探討當中，為了評估精胺酸、組胺酸、pH 之影響，係配製試樣 No.C1~No.C9 之評估試樣。各評估試樣之處方係如以下之表 3-1 所述。

[0088]

[表3-1]

| 成分 | 功能 | C1 (/1mL) | C2 (/1mL) | C3 (/1mL) | C4 (/1mL) | C5 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | — | — | 7.16 mg [20 mM] | 7.16 mg [20 mM] | 7.16 mg [20 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | — | — | — |
| 檸檬酸 | 緩衝劑 | — | — | — | — | — |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | — | 29.49 mg [140 mM] | — | 29.49 mg [140 mM] | — |
| 山梨醇 | 安定化劑 | — | — | — | — | — |
| 聚山梨醇酯80 | 界面活性劑 | — | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) | — | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) | — |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 7.0 |
| NaOH | pH調整劑 | | | | | |

| 成分 | 功能 | C6 (/1mL) | C7 (/1mL) | C8 (/1mL) | C9 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | 7.16 mg [20 mM] | — | — | 7.16 mg [20 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | — | — | — | — |
| 檸檬酸 | 緩衝劑 | — | 3.84 mg [20 mM] | 3.84 mg [20 mM] | — |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | — | — |
| 山梨醇 | 安定化劑 | — | — | 43.72 mg [240 mM] | 43.72 mg [240 mM] |
| 聚山梨醇酯 80 | 界面活性劑 | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 7.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 |
| NaOH | pH調整劑 | | | | |

[0089] 為了評估液劑之安定性，進行各試樣之保管安定性試驗（5℃ 5 個月保存）。然後，藉由疏水性相互作用層析法（HIC）評估保管後之抗體品質。分析條件係如以下所述。

[0090]

[疏水性相互作用層析法（HIC）]

於 HPLC 系統連接 2 支 ProPac HIC-10 HIC 用管柱（Dionex），於移動相 A 線路係連接 800mmol/L 硫酸銨、20mmol/L 磷酸鈉 pH7.0；於移動相 B 線路係連接 20mmol/L 磷酸鈉 pH7.0 組成之移動相，以 0.8mL/min 之流速流動。樣品係以移動相 A 稀釋為 1mg/mL，注入 50μL。應用表 3-2 之 HIC 梯度程序。檢測係於 UV280nm 實施。管柱溫度設為 30℃、樣品溫度設為 25℃。

[0091]

**[表3-2]**

| 時間 (分) | 移動相B% |
|---|---|
| 0 | 0 |
| 2 | 0 |
| 47 | 20 |
| 49 | 20 |
| 54 | 100 |
| 56 | 0 |
| 66 | 0 |

[0092] 藉由自動分析法測定以 HIC 所檢測之氧化體指標即親水性波峰的面積，求出其量（%）。關於量，係藉由自動積分法測定以 HIC 所檢測之親水性波峰的面積，藉由除以包含主要波峰之全波峰面積的總和，以百分率（%）的形式來規定。此處，主要波峰係指活性本體之波峰。

[0093] 本實施例中得到之 HIC 之評估結果如表 3-3 所示。

[0094]

[表3-3]

| 試樣No. | ＨＩＣ親水性波峰 (%) |
|---|---|
| C1 | 23.30 |
| C2 | 26.40 |
| C3 | 19.18 |
| C4 | 23.84 |
| C5 | 19.70 |
| C6 | 40.72 |
| C7 | 23.34 |
| C8 | 21.07 |
| C9 | 20.70 |

[0095] 於精胺酸添加處方（C2、C4、C6、C7）中，相較於非添加（C3、C5）及山梨醇添加處方（C8、C9）而言，觀察到 HIC 親水性波峰的增加促進傾向。

[0096] 又，於 pH7.0 之精胺酸添加處方（C6）中，

相較於 pH6.0 之精胺酸添加處方（C4）而言，觀察到 HIC 親水性波峰的增加促進傾向。

[0097] 又，於組胺酸添加處方（C1）中，相較於磷酸添加處方（C3）而言，觀察到 HIC 親水性波峰的增加促進傾向。

[0098]

《實施例 4：實驗計畫法之處方探討》

對於含有抗體 A 之液劑，針對 pH 及精胺酸濃度來探討處方。

[0099] 本探討當中，為了評估精胺酸及 pH 之效果，基於實驗計畫法，配製試樣 No.D1~No.D18 之評估試樣。各評估試樣之處方係如以下之表 4-1、表 4-2 所述。

[0100]

[表4-1]

| 成分 | 功能 | D1 (/1mL) | D2 (/1mL) | D3 (/1mL) | D4 (/1mL) | D5 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 10 mg [約0.07 mM] | 50 mg [約0.3 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 50 mg [約0.3 mM] | 10 mg [約0.07 mM] |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | 7.16 mg [20 mM] | 7.16 mg [20 mM] | 7.16 mg [20 mM] | 7.16 mg [20 mM] | 7.16 mg [20 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | — | — | — | — | — |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | 58.98 mg [280 mM] | 58.98 mg [280 mM] | — | — | 58.98 mg [280 mM] |
| 聚山梨醇酯80 | 界面活性劑 | — | — | 0.40 mg [0.31 mM] (0.04 w/v%) | — | 0.40 mg [0.31 mM] (0.04 w/v%) |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 6.5 | 調整為 pH 5.5 | 調整為 pH 6.5 | 調整為 pH 6.5 | 調整為 pH 5.5 |

| 成分 | 功能 | D6 (/1mL) | D7 (/1mL) | D8 (/1mL) | D9 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 50 mg [約0.3 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 50 mg [約0.3 mM] | 10 mg [約0.07 mM] |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | 7.16 mg [20 mM] | 7.16 mg [20 mM] | 7.16 mg [20 mM] | — |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | — | — | — | 3.10 mg [20 mM] |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | — | — | 58.98 mg [280 mM] | 58.98 mg [280 mM] |
| 聚山梨醇酯80 | 界面活性劑 | 0.40 mg [0.31 mM] (0.04 w/v%) | — | 0.40 mg [0.31 mM] (0.04 w/v%) | — |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 5.5 | 調整為 pH 5.5 | 調整為 pH 6.5 | 調整為 pH 6.0 |

[0101]

[表4-2]

| 成分 | 功能 | D10 (/1mL) | D11 (/1mL) | D12 (/1mL) | D13 (/1mL) | D14 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗體 A | 活性成分 | 50 mg [約0.3 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 50 mg [約0.3 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 50 mg [約0.3 mM] |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | — | — | — | — | — |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | 58.98 mg [280 mM] | — | — | 58.98 mg [280 mM] | — |
| 聚山梨醇酯 80 | 界面活性劑 | — | 0.40 mg [0.31 mM] (0.04 w/v%) | — | 0.40 mg [0.31 mM] (0.04 w/v%) | 0.40 mg [0.31 mM] (0.04 w/v%) |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 5.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 5.0 | 調整為 pH 5.0 |

| 成分 | 功能 | D15 (/1mL) | D16 (/1mL) | D17 (/1mL) | D18 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗體 A | 活性成分 | 10 mg [約0.07 mM] | 50 mg [約0.3 mM] | 30 mg [約0.2 mM] | 30 mg [約0.2 mM] |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | — | — | 7.16 mg [20 mM] | — |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | — | 3.10 mg [20 mM] |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | — | 58.98 mg [280 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] |
| 聚山梨醇酯80 | 界面活性劑 | — | 0.40 mg [0.31 mM] (0.04 w/v%) | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 5.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 5.5 |

[0102] 為了評估溶液製劑之安定性，係進行各試樣之熱加速試驗（40℃1 週保存）。然後，藉由尺寸篩除層析法（SEC）、離子交換層析法（IEC）、疏水性相互作用層析法（HIC）來評估熱加速前後之抗體純度。分析條件係如以下所述。

[0103]

[尺寸篩除層析法（SEC）]

於 HPLC 系統連接 G3000 SWXL SEC 用管柱（東曹），使 20mmol/L 磷酸、1mol/L NaCl pH6.5 組成之移動相以 0.5mL/min 之流速流動。樣品係設為以蛋白質量換算而言成為 50μg 之注入量。分析時間為 40 分鐘、檢測係於 UV280nm 實施。管柱溫度設為 30℃、樣品溫度設為 5℃。

[0104]

[離子交換層析法（IEC）]

於 HPLC 系統連接 Propac WCX10 IEC 用管柱（Dionex），於移動相 A 線路係連接 25mmol/L 磷酸 pH6.0；於移動相 B 線路係連接 25mmol/L 磷酸、500mmol/L NaCl pH6.0 組成之移動相，以 1mL/min 之流速流動。樣品係以移動相 A 稀釋為 1mg/mL，注入 10μL。分析時間為 80 分鐘，應用表 4-3 之 IEC 梯度程序。檢測係於 UV280nm 實施。管柱溫度設為 35℃、樣品溫度設為 5℃。

[0105]

[表4-3]

| 時間 (分) | 移動相B% |
|---|---|
| 0 | 10 |
| 5 | 10 |
| 55 | 35 |
| 55.1 | 100 |
| 65 | 100 |
| 65.1 | 10 |
| 80 | 10 |

[0106]

[疏水性相互作用層析法（HIC）]

於 HPLC 系統連接 2 支 ProPac HIC-10 HIC 用管柱（Dionex），於移動相 A 線路係連接 800mmol/L 硫酸銨、20mmol/L 磷酸鈉 pH7.0；於移動相 B 線路係連接 20mmol/L 磷酸鈉 pH7.0 組成之移動相，以 0.8mL/min 之流速流動。樣品係以移動相 A 稀釋為 1mg/mL，注入 50μL。應用表 4-4 之 HIC 梯度程序。檢測係於 UV280nm 實施。管柱溫度設為 30℃、樣品溫度設為 25℃。

[0107]

[表4-4]

| 時間 (分) | 移動相B% |
|---|---|
| 0 | 0 |
| 2 | 0 |
| 47 | 20 |
| 49 | 20 |
| 54 | 100 |
| 56 | 0 |
| 66 | 0 |

[0108] 藉由自動分析法測定以 SEC 所檢測之多聚體、分解物；及以 IEC 所檢測之主要波峰；及以 HIC 所檢測之親水性波峰的面積，求出其量（%）。關於量，係藉由自動分析法測定以 SEC 所檢測之多聚體波峰、分解物波峰的面積，除以包含主要波峰之全波峰面積的總和；又，藉由自動分析法測定以 IEC 所檢測之主要波峰的面積，除以包含主要波峰以外之全波峰面積的總和；又，藉由自動積分法測定以 HIC 所檢測之親水性波峰的面積，除以包含主要波峰之全波峰面積的總和，藉此，以百分率（%）的形式來規定。此處，主要波峰係指活性本體之波峰。

[0109] 本實施例中得到之 SEC、IEC、HIC 之評估結果如表 4-5 所示。

[0110]

[表4-5]

| 試樣No. | SEC 多聚體 % | | SEC 分解物 % | | IEC 主要波峰 % | | HIC 親水性波峰 % | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 保存前 | 40℃ 1W | 保存前 | 40℃ 1W | 保存前 | 40℃ 1W | 保存前 | 40℃ 1W |
| D1 | 2.18 | 1.56 | 1.12 | 1.90 | 59.30 | 55.85 | 14.83 | 22.51 |
| D2 | 2.06 | 1.40 | 1.11 | 2.07 | 60.34 | 57.98 | 15.14 | 17.76 |
| D3 | 2.78 | 2.41 | 1.10 | 1.71 | 60.99 | 54.46 | 15.58 | 20.20 |
| D4 | 3.41 | 3.88 | 1.07 | 1.68 | 60.15 | 55.16 | 15.05 | 17.38 |
| D5 | 1.98 | 1.22 | 1.09 | 1.97 | 60.28 | 57.44 | 15.96 | 22.55 |
| D6 | 2.68 | 2.37 | 1.10 | 1.78 | 60.41 | 56.11 | 15.64 | 17.08 |
| D7 | 2.13 | 1.54 | 1.13 | 1.85 | 59.68 | 55.39 | 15.20 | 15.68 |
| D8 | 2.40 | 1.92 | 1.11 | 1.89 | 60.07 | 55.42 | 15.81 | 28.49 |
| D9 | 2.14 | 1.23 | 1.20 | 1.74 | 59.67 | 59.40 | 15.43 | 17.70 |
| D10 | 1.92 | 1.17 | 1.36 | 3.16 | 59.90 | 57.08 | 15.42 | 16.57 |
| D11 | 2.01 | 1.04 | 1.17 | 1.65 | 59.48 | 58.54 | 15.97 | 21.07 |
| D12 | 2.35 | 1.67 | 1.15 | 1.73 | 60.04 | 56.96 | 15.26 | 17.65 |
| D13 | 1.88 | 0.90 | 1.19 | 3.06 | 58.93 | 54.89 | 16.35 | 25.35 |
| D14 | 2.09 | 1.23 | 1.29 | 2.22 | 59.18 | 54.72 | 15.79 | 17.35 |
| D15 | 1.90 | 0.92 | 1.26 | 1.98 | 59.16 | 54.91 | 15.40 | 15.60 |
| D16 | 2.20 | 1.51 | 1.18 | 1.92 | 59.03 | 57.39 | 15.96 | 21.46 |
| D17 | 2.25 | 1.84 | 1.19 | 1.78 | 59.01 | 56.49 | 15.78 | 20.13 |
| D18 | 2.12 | 1.31 | 1.17 | 2.35 | 58.97 | 56.16 | 15.77 | 18.02 |

[0111] 又，基於本結果，進行要因篩選之統計解析，使用實驗計畫法軟體 Design-Expert（Stat-Ease,Inc.製品），算出表示各指標之貢獻度的 p 值，結果示於表 4-6。

[0112]

[表4-6]

磷酸緩衝劑處方：

| | SEC 多聚體 % | SEC 分解物 % 增加 | IEC 主要波峰 % 減少 | HIC 親水性波峰 % 增加 |
|---|---|---|---|---|
| 抗體 A 濃度 | 0.0262 | 0.0996 | 0.0370 | 0.4252 |
| 聚山梨醇酯 80 濃度 | 0.3347 | 0.1273 | NA | 0.1011 |
| pH | 0.0377 | 0.0025 | 0.0027 | NA |
| 精胺酸濃度 | 0.8577 | 0.0044 | 0.0157 | 0.2734 |

組胺酸緩衝劑處方：

| | SEC 多聚體 % | SEC 分解物 % 增加 | IEC 主要波峰 % 減少 | HIC 親水性波峰 % 增加 |
|---|---|---|---|---|
| 抗體 A 濃度 | 0.0262 | 0.0996 | 0.0370 | 0.4252 |
| 聚山梨醇酯 80 濃度 | 0.3347 | 0.1273 | NA | 0.1011 |
| pH | 0.0377 | 0.0025 | 0.0027 | NA |
| 精胺酸濃度 | 0.8577 | 0.0044 | 0.0157 | 0.2734 |

＊NA：未評估

[0113] 由本結果，對於安定性指標之 SEC、IEC、HIC 的全部評估項目，針對對於安定化效果之貢獻大的精胺酸濃度、pH，使用實驗計畫法軟體 Design-Expert（Stat-Ease,Inc.製品），解析使滿足度最大化之範圍，結果示於圖 3-1（磷酸添加處方群）、圖 3-2（組胺酸添加處方群）。

[0114] 由本結果，暗示於磷酸添加處方時，係在 pH5.5~5.7、精胺酸濃度 0（惟，無添加除外）~210mmol/L；於組胺酸添加處方時，係在 pH5.3~6.0、精胺酸濃度 0（惟，無添加除外）~210mmol/L 之範圍時為安定。

[0115]

《實施例 5：界面活性劑所致之不溶性微粒子的生成抑制》

對於含有抗體 A 之液劑，評估界面活性劑所致之壓力負荷後的不溶性微粒子之生成抑制效果。

[0116] 本探討當中，為了評估界面活性劑之聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 20、泊洛沙姆 188（Pluronic F68）的效果，係配製試樣 No.E1~No.E18 之評估試樣。各評估試樣之處方係如以下之表 5-1、表 5-2 所述。

[0117]

[表5-1]

| 成分 | 功能 | E1 (/1mL) | E2 (/1mL) | E3 (/1mL) | E4 (/1mL) | E5 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] |
| 聚山梨醇酯80 | 界面活性劑 | — | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) | 0.50 mg [0.38 mM] (0.05 w/v%) | 1.00 mg [0.76 mM] (0.10 w/v%) | 2.00 mg [1.53 mM] (0.20 w/v%) |
| 聚山梨醇酯20 | 界面活性劑 | — | — | — | — | — |
| **Poloxamer** 188 | 界面活性劑 | — | — | — | — | — |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 |

| 成分 | 功能 | E6 (/1mL) | E7 (/1mL) | E8 (/1mL) | E9 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 30 mg [約0.2 mM] | 30 mg [約0.2 mM] | 30 mg [約0.2 mM] | 30 mg [約0.2 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] |
| 聚山梨醇酯80 | 界面活性劑 | — | 0.20 mg [0.15 mM] (0.02 w/v%) | 0.50 mg [0.38 mM] (0.05 w/v%) | 1.00 mg [0.76 mM] (0.10 w/v%) |
| 聚山梨醇酯20 | 界面活性劑 | — | — | — | — |
| **Poloxamer** 188 | 界面活性劑 | — | — | — | — |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 |

[0118]

[表5-2]

| 成分 | 功能 | E10 (/1mL) | E11 (/1mL) | E12 (/1mL) | E13 (/1mL) | E14 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗體 A | 活性成分 | 30 mg [約0.2 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 30 mg [約0.2 mM] | 10 mg [約0.07 mM] | 10 mg [約0.07 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] |
| 聚山梨醇酯 80 | 界面活性劑 | 2.00 mg [1.53 mM] (0.20 w/v%) | — | — | — | — |
| 聚山梨醇酯 20 | 界面活性劑 | — | 0.20 mg [0.16 mM] (0.02 w/v%) | 0.20 mg [0.16 mM] (0.02 w/v%) | — | — |
| **Poloxamer** 188 | 界面活性劑 | — | — | — | 0.20 mg [0.02 mM] (0.02 w/v%) | 0.50 mg [0.06 mM] (0.05 w/v%) |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 |

| 成分 | 功能 | E15 (/1mL) | E16 (/1mL) | E17 (/1mL) | E18 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗體 A | 活性成分 | 10 mg [約0.07 mM] | 30 mg [約0.2 mM] | 30 mg [約0.2 mM] | 30 mg [約0.2 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] |
| 聚山梨醇酯 80 | 界面活性劑 | — | — | — | — |
| 聚山梨醇酯 20 | 界面活性劑 | — | — | — | — |
| **Poloxamer** 188 | 界面活性劑 | 1.00 mg [0.12 mM] (0.10 w/v%) | 0.20 mg [0.02 mM] (0.02 w/v%) | 0.50 mg [0.06 mM] (0.05 w/v%) | 1.00 mg [0.12 mM] (0.10 w/v%) |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 |

[0119] 為了評估液劑之安定性，係實施各試樣之壓力負荷試驗。對於各試樣，實施-80℃⇔5℃循環的冷凍融解3次後，施加150rpm 24小時之振盪，於1,000 lux 24小時之條件實施保管。然後，藉由光遮蔽粒子計數法評估壓力負荷後之試樣中的不溶性微粒子數。

[0120]

[光遮蔽粒子計數法]

於1.5mL塑膠管中置入0.7mL之樣品，以真空乾燥機於25℃ 75Torr之條件脫氣2小時。脫氣後，使用HIAC實驗室型液中粒子計數器，Tare容積設為0.2mL、Sampling容積設為0.2mL、Run次數設為2次（惟，最初之測定係捨棄），實施測定。

[0121] 又，為了評估界面活性劑濃度及主藥濃度對蛋白質造成的影響，對於試樣E1~E10，係將試樣於25℃保管4週，使用保管後之樣品以疏水性相互作用層析法（HIC）進行評估。

[0122]

[疏水性相互作用層析法（HIC）]

於HPLC系統連接2支ProPac HIC-10 HIC用管柱（Dionex），於移動相A線路係連接800mmol/L硫酸銨20mmol/L磷酸鈉pH7.0；於移動相B線路係連接20mmol/L磷酸鈉pH7.0組成之移動相，以0.8mL/min之流速流動。樣品係以移動相A稀釋為1mg/mL，注入50μL。應用表5-3之HIC梯度程序。檢測係於UV280nm

實施。管柱溫度設為 30℃、樣品溫度設為 25℃。

[0123]

[表5-3]

| 時間 (分) | 移動相B% |
|---|---|
| 0 | 0 |
| 2 | 0 |
| 47 | 20 |
| 49 | 20 |
| 54 | 100 |
| 56 | 0 |
| 66 | 0 |

[0124] 藉由自動分析法測定以 HIC 所檢測之親水性波峰的面積，求出其量（%）。關於量，係藉由自動積分法測定以 HIC 所檢測之親水性波峰的面積，藉由除以包含主要波峰之全波峰面積的總和，以百分率（%）的形式來規定。此處，主要波峰係指活性本體之波峰。

[0125] 本實施例中得到之不溶性微粒子數之評估結果係示於表 5-4。與有無添加界面活性劑無關地，觀察到壓力負荷後之不溶性微粒子數的增加，但於添加了界面活性劑之全部試樣中，不溶性微粒子數的增加被抑制。

[0126]

[表5-4]

| 試樣No. | 緩衝劑／<br>添加劑／<br>pH | 主藥濃度 | 界面活性劑／<br>添加濃度 | 壓力<br>負荷前<br>(個/mL) | 壓力<br>負荷後<br>(個/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| E1 | 20 mM 組胺酸／<br>140 mM 精胺酸／<br>pH 6.0 | 10 mg/mL | 聚山梨醇酯 80/0% | 190 | 23285 |
| E2 | | | 聚山梨醇酯 80/0.02% | 195 | 3065 |
| E3 | | | 聚山梨醇酯 80/0.05% | 105 | 640 |
| E4 | | | 聚山梨醇酯 80/0.10% | 225 | 780 |
| E5 | | | 聚山梨醇酯 80/0.20% | 140 | 935 |
| E6 | | 30 mg/mL | 聚山梨醇酯 80/0% | 180 | 22145 |
| E7 | | | 聚山梨醇酯 80/0.02% | 45 | 2480 |
| E8 | | | 聚山梨醇酯 80/0.05% | 65 | 790 |
| E9 | | | 聚山梨醇酯 80/0.10% | 65 | 720 |
| E10 | | | 聚山梨醇酯 80/0.20% | 90 | 335 |
| E11 | | 10 mg/mL | 聚山梨醇酯 20/0.02% | 505 | 990 |
| E12 | | 30 mg/mL | 聚山梨醇酯 20/0.02% | 150 | 1190 |
| E13 | | 10 mg/mL | Poloxamer 188/0.02% | 385 | 965 |
| E14 | | | Poloxamer 188/0.05% | 115 | 1075 |
| E15 | | | Poloxamer 188/0.10% | 125 | 845 |
| E16 | | 30 mg/mL | Poloxamer 188/0.02% | 135 | 4630 |
| E17 | | | Poloxamer 188/0.05% | 85 | 1500 |
| E18 | | | Poloxamer 188/0.10% | 185 | 2750 |

[0127] 本實施例中得到之 HIC 之評估結果係示於圖 4-1 及圖 4-2。關於含有聚山梨醇酯 80 之試樣，伴隨著聚山梨醇酯 80 濃度之增加，觀察到 HIC 親水性波峰增加之傾向。另一方面，關於主藥濃度 30mg/mL 之試樣（圖 4-2），相較於主藥濃度 10mg/mL 之試樣（圖 4-1）而言，HIC 親水性波峰之增加被抑制。

[0128]

《實施例 6：精胺酸所致之黏度減低》

對於含有抗體 A 之液劑，評估精胺酸所致之黏度的減低效果。

[0129] 本探討當中，為了評估精胺酸於液劑之黏度的效果，係配製試樣 No.F1~No.F12 之評估試樣。各評估試樣之處方係如以下之表 6-1 所述。

[0130]

[表6-1]

| 成分 | 功能 | F1 (/1mL) | F2 (/1mL) | F3 (/1mL) | F4 (/1mL) | F5 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 150 mg [約1.0 mM] | 120 mg [約0.8 mM] | 90 mg [約0.6 mM] | 150 mg [約1.0 mM] | 120 mg [約0.8 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | — | — |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | — | — | — | 7.16 mg [20 mM] | 7.16 mg [20 mM] |
| 檸檬酸 | 緩衝劑 | — | — | — | — | — |
| 琥珀酸 | 緩衝劑 | — | — | — | — | — |
| L-精胺酸 HCl | 安定化劑 | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 |
| NaOH | pH調整劑 | | | | | |

| 成分 | 功能 | F6 (/1mL) | F7 (/1mL) | F8 (/1mL) | F9 (/1mL) | F10 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 90 mg [約0.6 mM] | 150 mg [約1.0 mM] | 120 mg [約0.8 mM] | 90 mg [約0.6 mM] | 150 mg [約1.0 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | — | — | — | — | — |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | 7.16 mg [20 mM] | — | — | — | — |
| 檸檬酸 | 緩衝劑 | — | 3.84 mg [20 mM] | 3.84 mg [20 mM] | 3.84 mg [20 mM] | — |
| 琥珀酸 | 緩衝劑 | — | — | — | — | 2.36 mg [20 mM] |
| L-精胺酸 HCl | 安定化劑 | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 |
| NaOH | pH調整劑 | | | | | |

| 成分 | 功能 | F11 (/1mL) | F12 (/1mL) |
|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 120 mg [約0.8 mM] | 90 mg [約0.6 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | — | — |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | — | — |
| 檸檬酸 | 緩衝劑 | — | — |
| 琥珀酸 | 緩衝劑 | 2.36 mg [20 mM] | 2.36 mg [20 mM] |
| L-精胺酸 HCl | 安定化劑 | 29.49 mg [140 mM] | 29.49 mg [140 mM] |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 |
| NaOH | pH調整劑 | | |

[0131]

《比較例 2》

為了評估精胺酸及 pH 之效果，係配製精胺酸非添加（試樣 No.F13~No.F27）及低 pH（試樣 No.F19~No.F21）之評估試樣。各評估試樣之處方係如以下之表 6-2 所述。

[0132]

[表6-2]

| 成分 | 功能 | F13 (/1mL) | F14 (/1mL) | F15 (/1mL) | F16 (/1mL) | F17 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 150 mg [約1.0 mM] | 120 mg [約0.8 mM] | 90 mg [約0.6 mM] | 150 mg [約1.0 mM] | 120 mg [約0.8 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | 3.10 mg [20 mM] | — | — |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | — | — | — | 7.16 mg [20 mM] | 7.16 mg [20 mM] |
| 檸檬酸 | 緩衝劑 | — | — | — | — | — |
| 琥珀酸 | 緩衝劑 | — | — | — | — | — |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 |
| NaOH | pH調整劑 | | | | | |

| 成分 | 功能 | F18 (/1mL) | F19 (/1mL) | F20 (/1mL) | F21 (/1mL) | F22 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 90 mg [約0.6 mM] | 150 mg [約1.0 mM] | 120 mg [約0.8 mM] | 90 mg [約0.6 mM] | 150 mg [約1.0 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | — | — | — | — | — |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | 7.16 mg [20 mM] | — | — | — | — |
| 檸檬酸 | 緩衝劑 | — | 3.84 mg [20 mM] | 3.84 mg [20 mM] | 3.84 mg [20 mM] | 3.84 mg [20 mM] |
| 琥珀酸 | 緩衝劑 | — | — | — | — | — |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 5.0 | 調整為 pH 5.0 | 調整為 pH 5.0 | 調整為 pH 6.0 |
| NaOH | pH調整劑 | | | | | |

| 成分 | 功能 | F23 (/1mL) | F24 (/1mL) | F25 (/1mL) | F26 (/1mL) | F27 (/1mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗體A | 活性成分 | 120 mg [約0.8 mM] | 90 mg [約0.6 mM] | 150 mg [約1.0 mM] | 120 mg [約0.8 mM] | 90 mg [約0.6 mM] |
| L-組胺酸 | 緩衝劑 | — | — | — | — | — |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | — | — | — | — | — |
| 檸檬酸 | 緩衝劑 | 3.84 mg [20 mM] | 3.84 mg [20 mM] | — | — | — |
| 琥珀酸 | 緩衝劑 | — | — | 2.36 mg [20 mM] | 2.36 mg [20 mM] | 2.36 mg [20 mM] |
| HCl | pH調整劑 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 | 調整為 pH 6.0 |
| NaOH | pH調整劑 | | | | | |

[0133] 對於所配製之表 6-1 及表 6-2 的各試樣，藉由動態光散射法（DLS）評估黏度。

[0134]

[動態光散射法（DLS）]

使用 DynaPro Platereader（Wyatt），於 50、60、65、70、75%甘油溶液中添加聚苯乙烯粒子，由所得到之表觀的粒子半徑，製成黏度-表觀的粒子半徑之標準曲線。之後，於高濃度樣品中添加聚苯乙烯粒子，測定表觀之半徑，由甘油溶液之標準曲線算出黏度。

[0135] 作為黏度之範圍，係期望控制為 1000mPa·s 以下、較佳為 100mPa·s 以下、更佳為 20mPa·s 以下。

[0136] 本實施例及比較例中得到之黏度之評估結果係示於表 6-3 及圖 5。關於添加了精胺酸之試樣，伴隨主藥濃度增加之黏度的增加係被抑制。

[0137] 另一方面，未觀察到 pH 對黏度之影響。

[0138]

[表6-3]

| 試樣No. | 主藥濃度 | 緩衝劑／pH | 添加劑 | 黏度 (mPa·s) |
|---|---|---|---|---|
| F13 | 150 mg/mL | 20 mM L-組胺酸 ／pH 6 | — | 18.4 |
| F14 | 120 mg/mL | | | 11.4 |
| F15 | 90 mg/mL | | | 7.5 |
| F1 | 150 mg/mL | | 140 mM 精胺酸-HCl | 17.7 |
| F2 | 120 mg/mL | | | 8.7 |
| F3 | 90 mg/mL | | | 5.7 |
| F16 | 150 mg/mL | 20 mM 磷酸 ／pH 6 | — | 28.4 |
| F17 | 120 mg/mL | | | 11.3 |
| F18 | 90 mg/mL | | | 6.3 |
| F4 | 150 mg/mL | | 140 mM 精胺酸-HCl | 16.2 |
| F5 | 120 mg/mL | | | 9.7 |
| F6 | 90 mg/mL | | | 5.0 |
| F19 | 150 mg/mL | 20 mM 檸檬酸 ／pH 5 | — | 22.8 |
| F20 | 120 mg/mL | | | 11.4 |
| F21 | 90 mg/mL | | | 5.3 |
| F22 | 150 mg/mL | 20 mM 檸檬酸 ／pH 6 | | 22.2 |
| F23 | 120 mg/mL | | | 9.8 |
| F24 | 90 mg/mL | | | 5.7 |
| F7 | 150 mg/mL | | 140 mM 精胺酸-HCl | 18.1 |
| F8 | 120 mg/mL | | | 10.7 |
| F9 | 90 mg/mL | | | 5.7 |
| F25 | 150 mg/mL | 20 mM 檸檬酸 ／pH 6 | — | 16.2 |
| F26 | 120 mg/mL | | | 8.2 |
| F27 | 90 mg/mL | | | 4.8 |
| F10 | 150 mg/mL | | 140 mM 精胺酸-HCl | 17.9 |
| F11 | 120 mg/mL | | | 11.1 |
| F12 | 90 mg/mL | | | 6.9 |

[0139]

《實施例 7：安定性評估》

對於含有抗體 A 之液劑，評估安定性。評估試樣之處方係如以下之表 7-1 所述。評估試樣，係藉由於培養及純化後對該處方進行緩衝液交換，將所得之蛋白質藥液以含有自表 7-1 記載之處方中去除抗體 A 之成分的溶液進行稀釋配製後，以 0.22μm 過濾器過濾，對小玻璃瓶填充後，進行加蓋及捲封而配製。

[0140]

[表7-1]

| 成分 | 功能 | G1 (/1mL) |
|---|---|---|
| 抗體 A | 活性成分 | 30 mg<br>[約0.21 mM] |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | 0.82 mg<br>[2 mM] (pH 5.7) |
| $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ | 緩衝劑 | 2.76 mg<br>[18 mM] (pH 5.7) |
| L-精胺酸·HCl | 安定化劑 | 29.49 mg<br>[140 mM] |
| 聚山梨醇酯 80 | 界面活性劑 | 0.20 mg<br>[0.15 mM]<br>(0.02 w/v%) |

[0141] 為了評估液劑之安定性，係進行各試樣之保管安定性試驗（-20℃ 12 個月及 5℃ 12 個月）。然後，藉由尺寸篩除層析法（SEC）、離子交換層析法（IEC）、疏水性相互作用層析法（HIC）評估保管前後之抗體品質。分析條件係如以下所述。

[0142]

[尺寸篩除層析法（SEC）]

於 HPLC 系統連結 1 支 TSK guard column SWXL（東曹）及 2 支 G3000 SWXL SEC 用管柱（東曹）來進行連接，使 20mmol/L 磷酸、1mol/L NaCl pH6.5 組成之移動相以 0.5mL/min 之流速流動。樣品係設為以蛋白質量換算而言成為 50μg 之注入量。分析時間為 60 分鐘、檢測係於 UV280nm 實施。管柱溫度設為 30℃、樣品溫度設為 5℃。

[0143]

[離子交換層析法（IEC）]

於 HPLC 系統連接 MabPac SCX10 IEC 用管柱（Thermo），於移動相 A 線路係連接 25mmol/L MES pH6.0；於移動相 B 線路係連接 25mmol/L MES、500mmol/L NaCl pH6.0 組成之移動相，以 1mL/min 之流速流動。樣品係以移動相 A 稀釋為 1mg/mL，注入 10μL。分析時間為 70 分鐘，應用表 7-2 之 IEC 梯度程序。檢測係於 UV280nm 實施。管柱溫度設為 35℃、樣品溫度設為 5℃。

[0144]

[表7-2]

| 時間 (分) | 移動相B% |
|---|---|
| 0 | 15 |
| 5 | 15 |
| 50 | 30 |
| 50.1 | 100 |
| 60 | 100 |
| 60.1 | 15 |
| 70 | 15 |

[0145]

[疏水性相互作用層析法（HIC）]

於 HPLC 系統連接 2 支 ProPac HIC-10 HIC 用管柱（Dionex），於移動相 A 線路係連接 800mmol/L 硫酸銨、20mmol/L 磷酸鈉 pH7.0；於移動相 B 線路係連接 20mmol/L 磷酸鈉 pH7.0 組成之移動相，以 0.8mL/min 之流速流動。樣品係以移動相 A 稀釋為 1mg/mL，注入 50μL。應用表 7-3 之 HIC 梯度程序。檢測係於 UV280nm 實施。管柱溫度設為 30℃、樣品溫度設為 25℃。

[0146]

[表7-3]

| 時間 (分) | 移動相B% |
|---|---|
| 0 | 0 |
| 2 | 0 |
| 47 | 20 |
| 49 | 20 |
| 54 | 100 |
| 56 | 0 |
| 66 | 0 |

[0147] 藉由自動分析法測定以 SEC 所檢測之多聚體、分解物、及以 IEC 所檢測之主要波峰、以 HIC 所檢測之親水性波峰的面積，求出其量（%）。關於量，係藉由自動分析法測定以 SEC 所檢測之多聚體波峰、分解物波峰的面積，除以包含主要波峰之全波峰面積的總和；又，藉由自動分析法測定以 IEC 所檢測之主要波峰的面積，除以包含主要波峰以外之全波峰面積的總和；又，藉由自動積分法測定以 HIC 所檢測之親水性波峰的面積，除以包含主要波峰之全波峰面積的總和，藉此，以百分率（%）的形式來規定。此處，主要波峰係指活性本體之波峰。

[0148] 本實施例中得到之 SEC、IEC、HIC 之評估結果係示於表 7-4。本處方中，-20℃ 12 個月及 5℃ 12 個月保管品，於各指標中之品質均在適宜的範圍內，可確認本處方為安定。

[0149]

[表7-4]

| 評估指標 | 保管條件 | | |
|---|---|---|---|
| | 初期品 | －２０℃<br>１２個月 | ５℃<br>１２個月 |
| ＳＥＣ多聚體％ | 0.68 | 0.94 | 1.81 |
| ＳＥＣ分解物％ | 1.07 | 0.76 | 1.91 |
| ＩＥＣ主要波峰％ | 69.36 | 67.94 | 58.76 |
| ＨＩＣ親水性波峰％ | 11.24 | 11.70 | 26.49 |

[產業上之可利用性]

[0150] 依照本發明，可提供含有抗人類 TSLP 受體抗體而成的安定之醫藥組成物，詳細而言，可提供含有抑制脫醯胺體或氧化體等化學修飾體、或分解物或多聚體之生成而成的抗人類 TSLP 受體抗體的安定之醫藥組成物。

以上，依特定態樣說明了本發明，但所屬技術領域中具有通常知識者所顯而易知的方法改變或改良係包含於本發明之範圍中。

[序列表自由文本]

[0151] 以下序列表之數字標題<223>中，係記載「Artificial Sequence」之說明。序列表之序列編號 2 及 4 表示之鹼基序列，分別為抗人類 TSLP 受體抗體之重鏈及輕鏈的鹼基序列，序列編號 1 及 3 表示之胺基酸序列，分別為經序列編號 2 及 4 所編碼之重鏈及輕鏈的胺基酸序列。

【序列表】

<110> 日商安斯泰來製藥股份有限公司(Astellas Pharma Inc.)

<120> 含有抗人類TSLP受體抗體之醫藥組成物

<130> A16025-999

<140>
<141> 2016-12-16

<150> JP 2015-246826
<151> 2015-12-18

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> H-chain of anti-human TSLP Receptor antibody

<400> 1

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Ser
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Val
35 40 45

Ser Ser Val Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

```
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Val Lys Glu Gly Gly Ser Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
    290                 295                 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
            340                 345                 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
        355                 360                 365

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

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

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

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

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

<210> 2
<211> 1347
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> H-chain gene of anti-human TSLP Receptor antibody

<400> 2
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttcgc agctctgcca tgcattgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gactgaaatg ggtctcaagt gttagtggca gtggtgctgg aacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca atcccaagaa tacactgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccgtat attattgtgt gaaagaaggg 300

ggcagccggg gttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcctcc 360

accaagggcc catcggtctt cccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420

gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480

tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 540

tactccctta gtagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagttga gcccaaatct 660

tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 720

gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 780

acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 900

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 960

aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1020

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc 1080

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1140

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1200

tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1260

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1320

agcctctccc tgtctccggg taaatga 1347

<210> 3
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> L-chain of anti-human TSLP Receptor antibody

<400> 3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Leu Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 4

<211> 645
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> L-chain gene of anti-human TSLP Receptor antibody

<400> 4
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagtccct gatctatact gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatcttt atcctccgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acggactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種pH為5至6之液體醫藥組成物，其包含：

濃度1 mg/mL至300 mg/mL的抗人類TSLP受體抗體；

濃度5至100 mmol/L的製藥學上所容許之緩衝劑；

濃度700 mmol/L以下的精胺酸或其製藥學上所容許之鹽；以及

以0.001至1% (w/v)之量存在的界面活性劑，

其中該抗人類TSLP受體抗體包含具有SEQ ID NO：1之胺基酸序列之重鏈、或具有帶有轉譯後修飾之SEQ ID NO：1之胺基酸序列之重鏈、及具有SEQ ID NO：3之胺基酸序列之輕鏈，

其中該重鏈之該轉譯後修飾為具有SEQ ID NO：1之胺基酸序列之該重鏈C末端之離胺酸缺失、或該重鏈可變區域N末端之焦麩胺醯化，以及

其中該製藥學上所容許之緩衝劑不含磷酸。

【請求項2】如請求項1之組成物，其中該精胺酸或其製藥學上所容許之鹽為精胺酸鹽酸鹽。

【請求項3】如請求項2之組成物，其中該精胺酸鹽酸鹽的濃度為約500 mmol/L以下。

【請求項4】如請求項3之組成物，其中該精胺酸鹽酸鹽的濃度為約210 mmol/L以下。

【請求項5】如請求項1之組成物，其中該精胺酸或其製藥學上所容許之鹽不超過210 mmol/L。

【請求項6】如請求項1之組成物，其中該製藥學上所容許之緩衝劑係選自由檸檬酸、乙酸、琥珀酸、組胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、乳酸、馬來酸、三羥甲基胺基甲烷(trometamol)、及葡萄糖酸所組成之群組。

【請求項7】如請求項6之組成物，其中該製藥學上所容許之緩衝劑係組胺酸。

【請求項8】如請求項7之組成物，其中該組胺酸的濃度為5至70 mmol/L。

【請求項9】如請求項7之組成物，其中該組胺酸的濃度為5至50 mmol/L。

【請求項10】如請求項1之組成物，其中該界面活性劑係聚山梨醇酯或泊洛沙姆(poloxamer)188。

【請求項11】如請求項10之組成物，其中該聚山梨醇酯係聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80。

【請求項12】如請求項11之組成物，其中該聚山梨醇酯係聚山梨醇酯20。

【請求項13】如請求項11之組成物，其中該聚山梨醇酯係聚山梨醇酯80。

【請求項14】如請求項1之組成物，其中該界面活性劑之濃度為0.005%至0.5% (w/v)。

【請求項15】如請求項1之組成物，其中該界面活性劑之濃度為0.01%至0.2% (w/v)。

【請求項16】如請求項1之組成物，其中該抗體係以1 mg/mL至200 mg/mL的濃度存在。

【請求項17】如請求項1之組成物，其中該液體醫藥組成物包含：

濃度1 mg/mL至200 mg/mL的該抗人類TSLP受體抗體；

濃度不超過210 mmol/L的該精胺酸或其製藥學上所容許之鹽；

以0.01至0.2% (w/v)之量存在的該界面活性劑，其中該界面活性劑係聚山梨醇酯80；以及

該製藥學上所容許之緩衝劑係濃度5至50 mmol/L的組氨酸。

【請求項18】如請求項17之組成物，其中該精胺酸的製藥學上所容許之鹽為精胺酸鹽酸鹽。

【請求項19】如請求項1之組成物，其中該組成物之pH為5.5至5.7。

【請求項20】如請求項1之組成物，其用於治療人類的氣喘。

# 【發明圖式】

圖 1-1

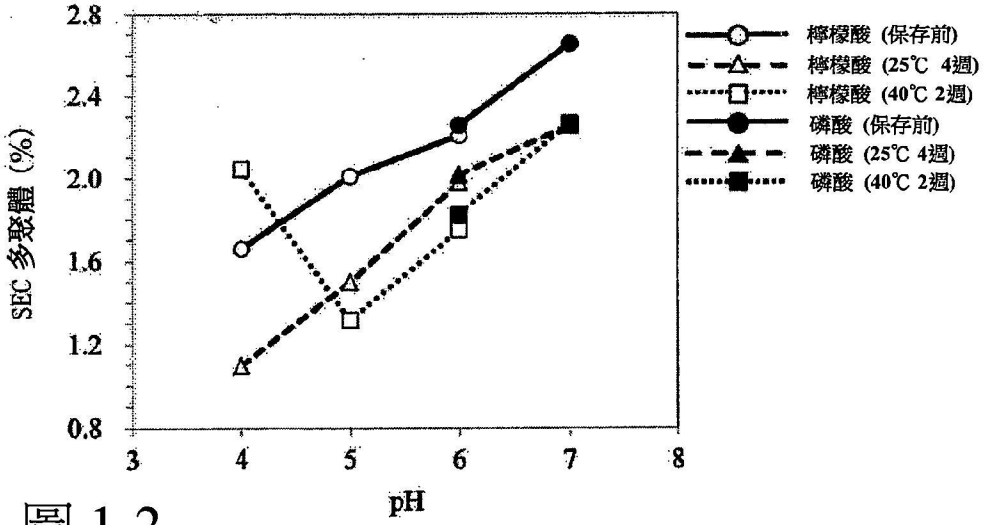



圖 1-2

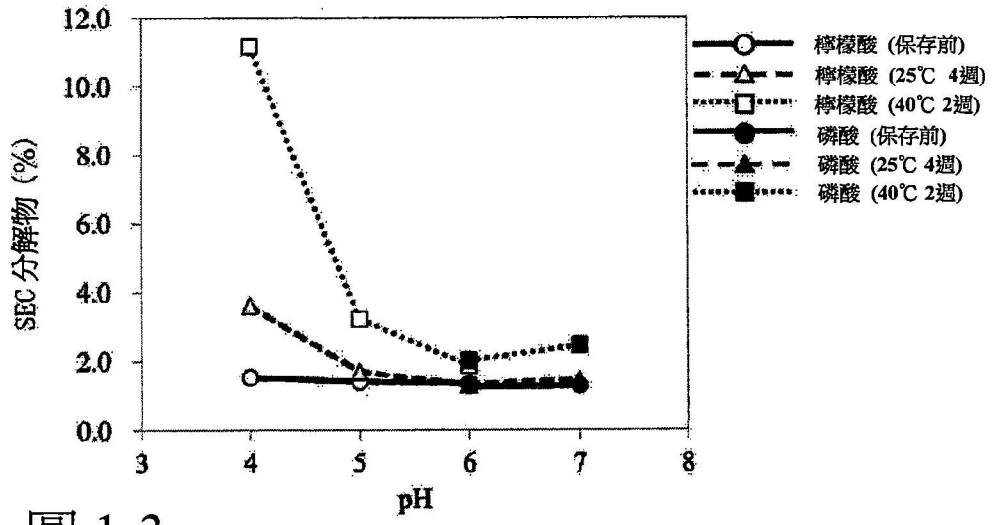



圖 1-3

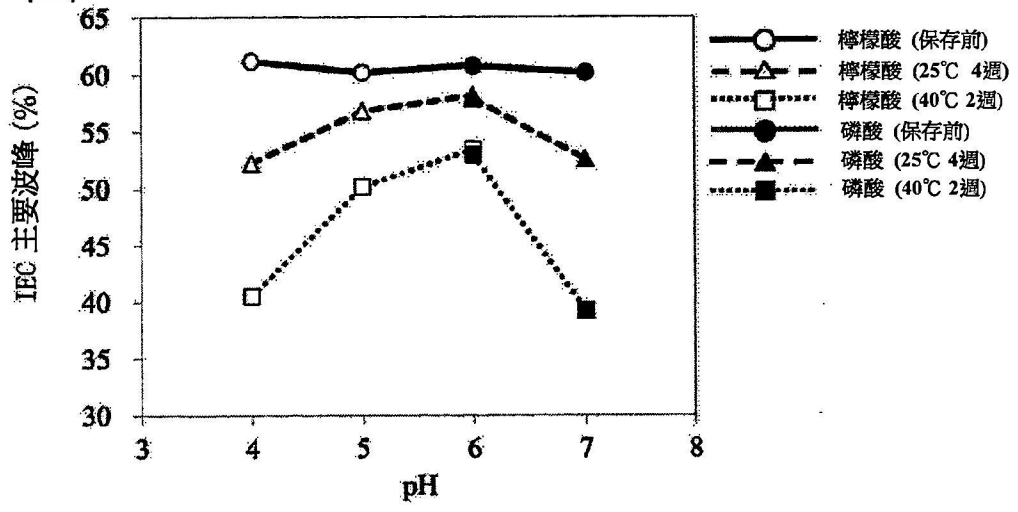


圖 2

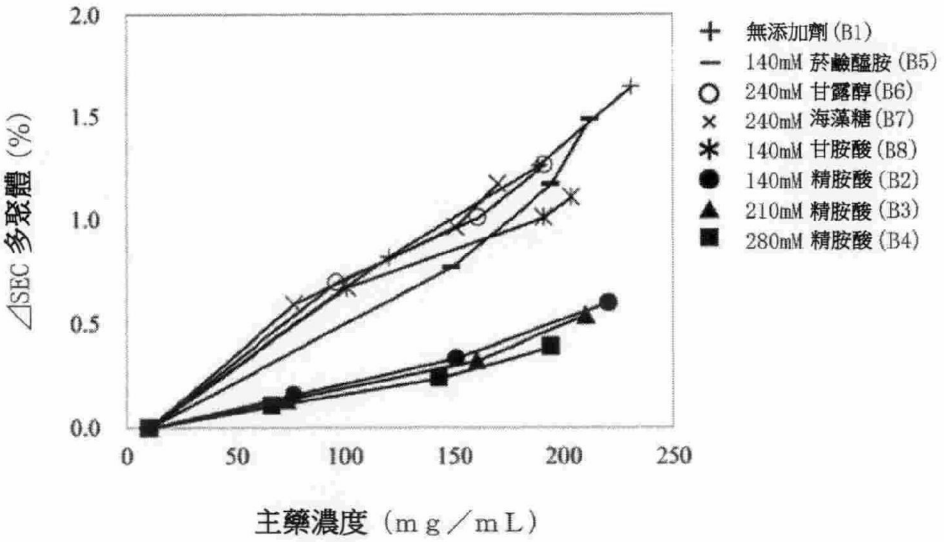

2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
△SEC 多聚體（%）
0
50
100
150
200
250
主藥濃度（mg／mL）
無添加劑 (B1)
140mM 菸鹼醯胺 (B5)
240mM 甘露醇 (B6)
240mM 海藻糖 (B7)
140mM 甘胺酸 (B8)
140mM 精胺酸 (B2)
210mM 精胺酸 (B3)
280mM 精胺酸 (B4)

圖 3-1

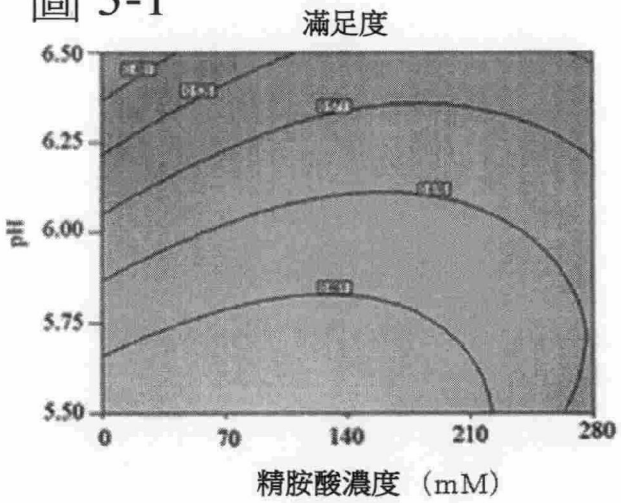

滿足度
6.50
6.25
6.00
5.75
5.50
pH
0
70
140
210
280
精胺酸濃度（mM）

圖 3-2

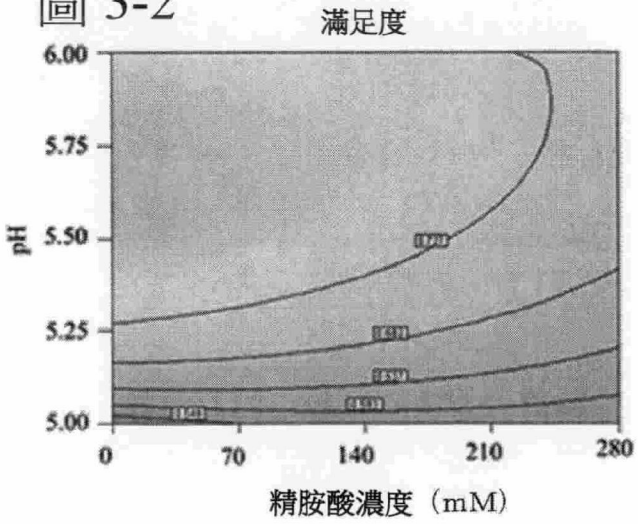

滿足度
6.00
5.75
5.50
5.25
5.00
pH
0
70
140
210
280
精胺酸濃度（mM）

圖 4-1

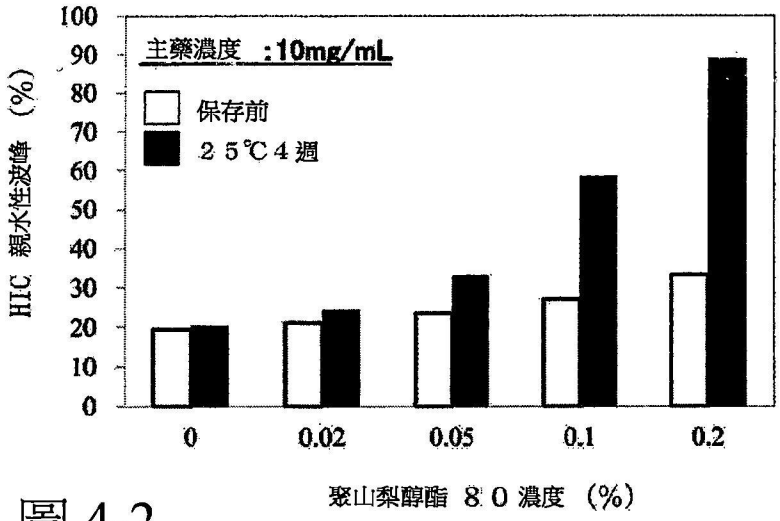

主藥濃度 :10mg/mL
保存前
２５℃４週
HIC 親水性波峰 （%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
0.02
0.05
0.1
0.2
聚山梨醇酯 ８０ 濃度 （%）

圖 4-2

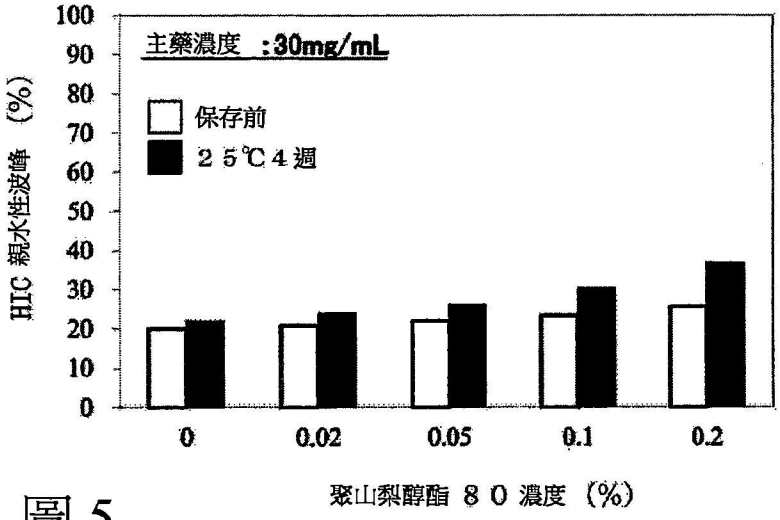
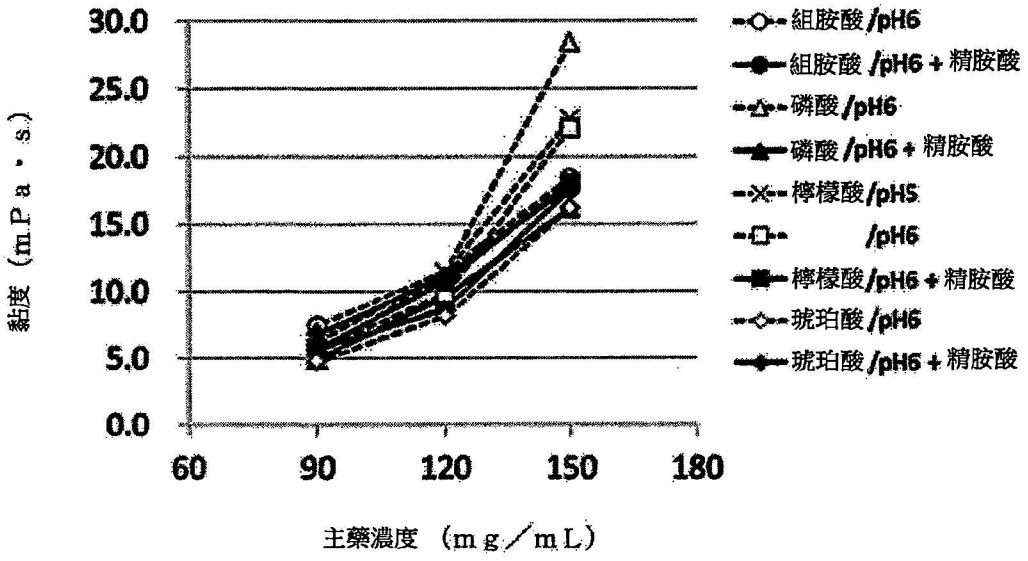

主藥濃度 :30mg/mL
保存前
２５℃４週
HIC 親水性波峰 （%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
0.02
0.05
0.1
0.2
聚山梨醇酯 ８０ 濃度 （%）

圖 5


黏度（mPa・s）
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
60
90
120
150
180
主藥濃度 （ｍｇ／ｍＬ）
組胺酸 /pH6
組胺酸 /pH6 + 精胺酸
磷酸 /pH6
磷酸 /pH6 + 精胺酸
檸檬酸 /pH5
/pH6
檸檬酸 /pH6 + 精胺酸
琥珀酸 /pH6
琥珀酸 /pH6 + 精胺酸