



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0159947
(43) 공개일자 2022년12월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/22 (2017.01)
A61K 47/26 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/39591 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7022845
(22) 출원일자(국제) 2020년12월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년07월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/063452
(87) 국제공개번호 WO 2021/113739
국제공개일자 2021년06월10일
(30) 우선권주장
62/944,082 2019년12월05일 미국(US)

(71) 출원인
사노피-아벤티스 유.에스. 엘엘씨
미국 뉴저지주 08807 브릿지워터 코포레이트 드라이브 55
(72) 발명자
발렛, 토마스
미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 코포레이트 드라이브 55 메일 코드 55에이-525 사노피 내
방가리, 키타
미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 코포레이트 드라이브 55 메일 코드 55에이-525 사노피 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 임근실

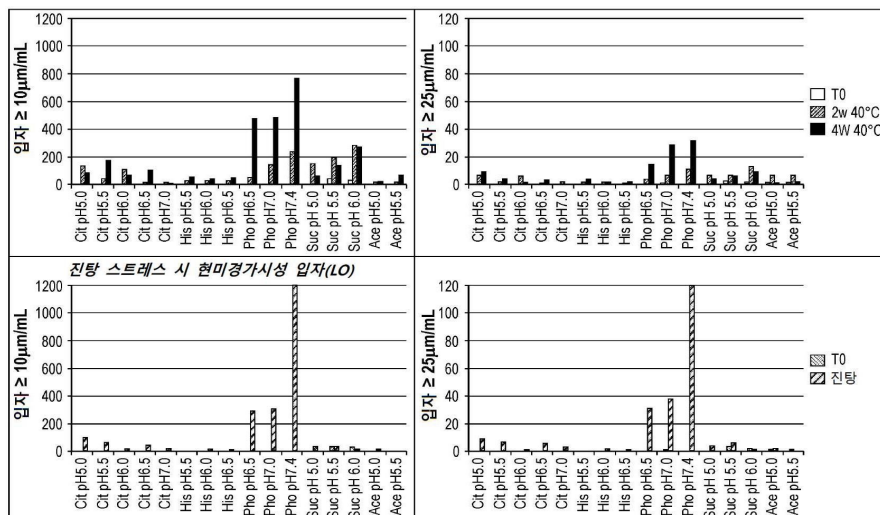
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 피하 투여를 위한 항-CD38 항체의 제형

(57) 요약

항-CD38 항체의 제형을 필요로 하는 대상체에게 피하 투여하기에 적합한 항-CD38 항체의 제형이 제공된다. 본 제형은 고농도의 항체, 점도 감소제, 안정화제, 완충제 및 계면활성제를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 용액의 점도는 최대 25 mPa·s이고, 용액의 pH는 5.9 내지 7.0이다. 특정 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 이사투시맵(Isatuximab)이다. 제형은 인간에서 다발성 골수종을 비롯한 CD38⁺ 혈액 악성종양, 및 자가면역 및 염증성 질환을 치료하는 데 사용될 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 47/22 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/06 (2018.01)

C07K 16/2896 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

(72) 발명자

차리, 라비

미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 코퍼레이트 드라
이브 55 메일 코드 55에이-525 사노피 내

윌레, 실뱅

프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54 사노피 내

페레즈-라미레즈, 베르나르도

미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 코퍼레이트 드라
이브 55 메일 코드 55에이-525 사노피 내

필리페, 바스코

미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 코퍼레이트 드라
이브 55 메일 코드 55에이-525 사노피 내

명세서

청구범위

청구항 1

100 mg/mL 이상의 항-CD38 항체를 포함하는 제형으로서,

항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,

제형은 점도 감소제, 안정화제, 완충제, 및 계면활성제를 포함하며,

제형은 pH가 5.9~7.0이고 점도가 20℃에서 최대 25 mPa·s인, 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 점도 감소제는 90~150 mM Arg-C1인, 제형.

청구항 3

제2항에 있어서, 점도 감소제는 90~125 mM Arg-C1인, 제형.

청구항 4

제2항에 있어서, 점도 감소제는 110 mM Arg-C1인, 제형.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제는 폴록사머(Poloxamer) 188인, 제형.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188인, 제형.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제는 히스티딘인, 제형.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제는 9 mM 히스티딘인, 제형.

청구항 9

제1항에 있어서, 점도 감소제는 90~150 mM Lys-Ac인, 제형.

청구항 10

제9항에 있어서, 점도 감소제는 125 mM Lys-Ac인, 제형.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80인, 제형.

청구항 12

제11항에 있어서, 계면활성제는 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80인, 제형.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함하는, 제형.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함하는, 제형.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 안정화제는 수크로스인, 제형.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스인, 제형.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, pH는 5.9~7.0인, 제형.

청구항 18

제17항에 있어서, pH는 6.2~6.3인, 제형.

청구항 19

140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함하는 제형으로서,

항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,

제형은 9 mM 히스티딘, 110 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.4%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며,

제형은 pH가 6.2~6.3이고 점도가 20℃에서 최대 14 mPa·s인, 제형.

청구항 20

140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함하는 제형으로서,

항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,

제형은 125 mM Lys-Ac, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며,

제형은 pH가 6.2이고 점도가 20℃에서 최대 14 mPa·s인, 제형.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 피하 투여에 적합한, 제형.

청구항 22

제21항에 있어서, 피하 투여는 대용량 피하 투여인, 제형.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체의 VH는 서열 번호 7에 나타난 아미노산 서열을 포함하고, 항-CD38 항체의 VL은 서열 번호 8에 나타난 아미노산 서열을 포함하는, 제형.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체는 이사투시맵(Isatuximab)인, 제형.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 제형의 치료적 유효량을 포함하는 멸균 용기를 포함하는 패키징된 제약 제품.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 제형의 치료적 유효량을 포함하는 장치.

청구항 27

제26항에 있어서, 장치는 주사기, 주사기 드라이버, 및 주입 펌프(제형을 포함함)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 장치.

청구항 28

제27항에 있어서, 주사기는 사전 충전된 주사기인, 장치.

청구항 29

CD38⁺ 세포의 존재 또는 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제8항 또는 제13항 내지 제19항 중 어느 한 항의 제형의 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 제형은 피하 투여되는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, CD38⁺ 세포의 존재 또는 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 CD38⁺ 혈액 악성종양인, 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, CD38⁺ 세포의 존재 또는 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 자가면역 또는 염증성 질환 또는 병태인, 방법.

청구항 32

CD38⁺ 혈액 악성종양을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제8항 또는 제13항 내지 제19항 중 어느 한 항의 제형의 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 제형은 피하 투여되는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함하며,

항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,

제형은 9 mM 히스티딘, 110 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.4%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며,

제형은 pH가 6.2 또는 6.3이고 점도가 20℃에서 최대 14 mPa·s인, 방법

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 제형은 피하 주입으로 투여되는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 피하 주입은 대용량 피하 주입인, 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 대상체는 인간이고 대용량 피하 주입은 5 내지 10 mL인, 방법.

청구항 37

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, $CD38^+$ 혈액 악성종양은 다발성 골수종인, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 다발성 골수종은 재발성/불응성 다발성 골수종인, 방법.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 코르티코스테로이드, 프로테아좀 억제제, 면역조절 약물, 화학요법 약물, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 화학요법 약물은 시타라빈, 다우노루비신, 다우노마이신, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 이다루비신, 미토산트론, 겐투주맙, 클로파라빈, 클라드리빈, 히드록시우레아, 에토포시드, 펠팔란, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 프로테아좀 억제제는 카르필조밋, 보르테조밋, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 42

제39항에 있어서, 면역조절 약물은 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 43

제39항에 있어서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 2019년 12월 5일자로 출원된 미국 가출원 제62/944,082호에 대한 우선권을 주장하며, 그 전체 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본 출원에는 ASCII 형식으로 전자 제출되었고 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 서열 목록이 포함된다. 2020년 12월 4일자로 생성된 상기 ASCII 사본의 파일명은 712533_SA9-295PC_ST25.txt 이고, 용량은 9,675바이트이다.

[0005]

본 발명은 질환의 치료에 유용한 항체의 제형에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 이는 다발성 골수종을 비롯한 암과, $CD38^+$ 세포가 역할을 하는 다른 질환 및 병태를 치료하기 위한 피하 투여에 사용하기에 적합한 항- $CD38$ 항체의 제형에 관한 것이다.

[0006]

$CD38$ 은 긴 C-말단 세포외 도메인 및 짧은 N-말단 세포질 도메인을 갖는 45 kD의 II형 막관통 당단백질이다. $CD38$ 단백질은 이기능성 엑토포효소(ectoenzyme)로서, NAD^+ 가 환형 ADP-리보스(cADPR)로 전환되는 것을 촉매할 뿐만 아니라 cADPR를 ADP-리보스로 가수분해할 수 있다.

[0007]

$CD38$ 은 많은 혈액 악성종양 및 다양한 혈액 악성종양 유래의 세포주에서 상향조절된다. 게다가, 혈액학적 시스템의 원시 다능성 줄기 세포 대부분은 $CD38^-$ 이다. 혈액 악성종양에서의 $CD38$ 발현 및 만성 림프성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia; CLL)에서의 병 진행에 대한 이의 상관관계가 $CD38$ 을 항체 치료를 위한 매력적

인 표적으로 만든다.

- [0008] CD38⁺ 세포는 또한 류마티스 관절염 및 홍반성 루푸스와 같은 많은 자가면역 질환, 및 지질다당류(LPS)- 또는 패혈증-유도된 급성 신장 손상을 비롯한 다양한 다른 질환 및 병태와 관련이 있는 것으로 보고되었다(문헌[Shu B et al., *Cell Signal* (2018) 42: 249-58]).
- [0009] CD38을 특이적으로 인식하는 항-CD38 항체는 예를 들어 국제 특허 출원 W02006/099875에서 이전에 설명되었다. 그러나 이러한 항체는 단일 제제로서 사용되고 CD38⁺ 발현 세포와 함께 인큐베이션될 때 아포토시스를 유도하지 못한다.
- [0010] 단클론 항-CD38 항체는 국제 특허 출원 W02008/047242에 기술되었다.
- [0011] 시타라빈, 빈크리스틴, 시클로포스파미드 및 멜팔란과 같은 세포독성제와 조합된 이들 특이적 항-CD38 항체의 사용은 국제 특허 출원 W02010/061357, W02010/061358, W02010/061359 및 W02010/061360에 보고되었다
- [0012] 국제 특허 출원 W02015/066450, W02012/076663, 및 W02014/089416, W02014/159911에는 또한 38SB19의 인간화 버전(SAR650984 또는 이사특시맵(Isatuximab)으로도 알려짐)의 사용이 기술되어 있다. 재발성/불응성 다발성 골수종 환자의 치료를 위한 포말리도마이드 및 텍사메타손과 조합된 이사특시맵의 3상 임상 시험(NCT02990338)이 최근 1차 종료점인 무진행 생존 기간 연장을 충족하였다.

발명의 내용

- [0013] 본 발명의 일 양태는 대상체에 대한 피하 투여에 적합한 항-CD38 항체의 제형에 관한 것이다. 유리하게는, 본원에 개시된 제형은 대량 피하 주입을 포함하는 주입 또는 주사에 의한 피하 투여에 적합하다. 제형은 CD38-발현 세포를 특징으로 하는 질환 또는 병태의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 질환 및 병태는 CD38을 발현하는 고형 종양, 예컨대 전립선암, 다양한 혈액 악성종양, 예컨대 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma; NHL), 다발성 골수종(multiple myeloma; MM), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia; AML), 급성 림프모구성 백혈병(B 세포 ALL) 및/또는 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia; CLL)을 제한 없이 포함한다. 이러한 질환 및 병태에는 추가로, 류마티스 관절염 및 전신성 홍반성 루푸스를 비롯한 자가면역 질환, 및 지질다당류(LPS)- 또는 패혈증-유도된 급성 신장 손상이 제한 없이 포함된다.
- [0014] 특정 실시 형태에서, 본 발명은 고농도의 항체, 5.9~7.0의 pH, 및 20℃에서 최대 25 mPa·s의 점도를 포함하는 항-CD38 항체의 제형에 관한 것이다.
- [0015] 특정 실시 형태에서, 본 발명은 100 mg/mL 이상의 항-CD38 항체, 점도 감소제, 안정화제, 완충제, 및 계면활성제를 포함하는 제형에 관한 것이며, 여기서, 제형은 pH가 5.9~7.0이고 점도가 20℃에서 최대 25 mPa·s이다.
- [0016] 본 발명의 일 양태는 100 mg/mL 이상의 항-CD38 항체를 포함하는 제형에 관한 것이며, 여기서,
- [0017] 항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1-3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR2-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4-6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,
- [0018] 제형은 점도 감소제, 안정화제, 완충제, 및 계면활성제를 포함하며,
- [0019] 제형은 pH가 5.9~7.0이고 점도가 20℃에서 최대 25 mPa·s이다.
- [0020] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Arg-C1이다.
- [0021] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~125 mM Arg-C1이다.
- [0022] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 110 mM Arg-C1이다.
- [0023] 특정 실시 형태에서, 계면활성제는 폴록사머 188이다.
- [0024] 특정 실시 형태에서, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188이다.
- [0025] 특정 실시 형태에서, 완충제는 히스티딘이다.
- [0026] 특정 실시 형태에서, 완충제는 9 mM 히스티딘이다.
- [0027] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Lys-Ac이다.

- [0028] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 125 mM Lys-Ac이다.
- [0029] 특정 실시 형태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트(Polysorbate) 80이다.
- [0030] 특정 실시 형태에서, 계면활성제는 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80이다.
- [0031] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함한다.
- [0032] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함한다.
- [0033] 특정 실시 형태에서, 안정화제는 수크로스이다.
- [0034] 특정 실시 형태에서, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이다.
- [0035] 특정 실시 형태에서, pH는 5.9~7.0이다.
- [0036] 특정 실시 형태에서, pH는 5.9~6.5이다.
- [0037] 본 발명의 일 양태는 140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함하는 제형에 관한 것이며, 여기서, 항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,
- [0038] 제형은 9 mM 히스티딘, 110 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.4%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며,
- [0039] 제형은 pH가 6.2이고 점도가 20℃에서 최대 14 mPa·s이다.
- [0040] 본 발명의 일 양태는 140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함하는 제형에 관한 것이며, 여기서, 항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,
- [0041] 제형은 125 mM Lys-Ac, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며,
- [0042] 제형은 pH가 6.2이고 점도가 20℃에서 최대 14 mPa·s이다.
- [0043] 특정 실시 형태에서, 제형은 대량 피하 주입을 포함하는 주입 또는 주사에 의한 피하 투여에 적합하다.
- [0044] 특정 실시 형태에서, 항-CD38 항체의 VH는 서열 번호 7에 나타낸 아미노산 서열을 포함하고, 항-CD38 항체의 VL은 서열 번호 8에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.
- [0045] 특정 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 이사투시맙이다.
- [0046] 본 발명의 일 양태는 치료적 유효량의 본 발명의 제형을 포함하는 멸균 용기를 포함하는 패키징된 제약 제품에 관한 것이다.
- [0047] 본 발명의 일 양태는 치료적 유효량의 본 발명의 제형을 포함하는 장치에 관한 것이다.
- [0048] 특정 실시 형태에서, 장치는 예를 들어 주사기, 주사기 드라이버, 및 주입 펌프(제형을 포함함)일 수 있다.
- [0049] 특정 실시 형태에서, 주사기는 사전 충전된 주사기이다.
- [0050] 본 발명의 일 양태는 CD38⁺ 세포의 존재 또는 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 본 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 제형을 투여하는 단계를 포함하고, 제형은 피하 투여된다.
- [0051] 특정 실시 형태에서, CD38⁺ 세포의 존재 또는 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 CD38⁺ 혈액 악성종양이다.
- [0052] 특정 실시 형태에서, CD38⁺ 세포의 존재 또는 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 자가면역 또는 염증성 질환 또는 병태이다.
- [0053] 본 발명의 일 양태는 CD38⁺ 혈액 악성종양을 치료하는 방법으로서, 본 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 제형을 투여하는 단계를 포함하고, 제형은 피하 투여된다.

- [0054] 본 발명의 일 양태는 $CD38^{+}$ 혈액 악성종양을 치료하는 방법으로서, 본 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 100 mg/mL 이상의 항-CD38 항체를 포함하는 항-CD38 항체 제형의 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,
- [0055] 항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,
- [0056] 제형은 점도 감소제, 안정화제, 완충제, 및 계면활성제를 포함하며,
- [0057] 제형은 pH 가 5.5~7.0이고 점도가 20℃에서 최대 25 mPa·s이며, 제형은 피하 투여된다.
- [0058] 본 발명의 일 양태는 $CD38^{+}$ 혈액 악성종양을 치료하는 방법이며, 본 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함하는 항-CD38 제형의 유효량을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0059] 항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,
- [0060] 제형은 9 mM 히스티딘, 110 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.4%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며,
- [0061] 제형은 pH가 6.2이고 점도가 20℃에서 최대 14 mPa·s이며, 제형은 피하 투여된다.
- [0062] 특정 실시 형태에서, 본 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함하는 제형의 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서,
- [0063] 항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,
- [0064] 제형은 9 mM 히스티딘, 110 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.4%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며,
- [0065] 제형은 pH가 6.3이고 점도가 20℃에서 최대 14 mPa·s이며, 제형은 피하 투여된다.
- [0066] 특정 실시 형태에서, 제형은 피하 주입에 의해 투여된다.
- [0067] 특정 실시 형태에서, 제형은 피하 주입에 의해 투여된다.
- [0068] 특정 실시 형태에서, 피하 주입은 예를 들어 > 2 mL 내지 30 mL의 내용량 피하 주입이다.
- [0069] 특정 실시 형태에서, $CD38^{+}$ 혈액 악성종양을 치료하는 방법은 $CD38^{+}$ 혈액암 치료에 적합한 하나 이상의 추가 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 다른 제제는 예를 들어 코르티코스테로이드(예를 들어, 텍사메타손), 화학요법 약물, 프로테아좀 억제제, 면역조절 약물, 또는 이들의 조합이다.
- [0070] 특정 실시 형태에서, 화학요법 약물은 예를 들어, 시타라빈, 다우노루비신, 다우노마이신, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 이다루비신, 미토산트론, 겐투주맙, 클로파라빈, 클라드리빈, 히드록시우레아, 에토포시드, 암사크린, FLT3 억제제, 에컨대 길테리티닙, 5-아자시티딘, 테시타빈, 멜팔란, 시클로포스파미드, 또는 이들의 조합이다.
- [0071] 특정 실시 형태에서, 면역조절 약물은 예를 들어, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 또는 포말리도마이드, 또는 이들의 조합이다.
- [0072] 특정 실시 형태에서, 프로테아좀 억제제는 예를 들어 익사조밋, 카르필조밋, 또는 보르테조밋, 또는 이들의 조합이다.
- [0073] 특정 실시 형태에서, $CD38^{+}$ 혈액 악성종양을 치료하는 방법은 본원에 정의된 피하 투여용으로 제형화된 이사특시맙, 및 예를 들어 면역조절 약물 또는 프로테아좀 억제제 와 같은 상이한 부류의 화합물로부터의 2가지 이상의 추가 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0074] 특정 실시 형태에서, $CD38^{+}$ 혈액 악성종양은 다발성 골수종이다.
- [0075] 특정 실시 형태에서, 다발성 골수종은 재발성/불응성 다발성 골수종이다. 일부 실시 형태에서, 환자는 레날리도

마이드 및 프로테아좀 억제제를 비롯하여 다발성 골수종에 대해 이전에 2가지 이상의 요법을 받았고, 마지막 요법 시에 또는 마지막 요법의 완료 후에 질환 진행을 보였다.

도면의 간단한 설명

[0076]

도 1은 표시된 완충제 시스템에서 이사투시맙의 열 스트레스(상단 패널) 및 진탕 스트레스(하단 패널) 후 $\geq 10 \mu\text{m}$ 및 $\geq 25 \mu\text{m}$ 의 현미경가시성(sub-visible) 입자의 수를 도시한 일련의 그래프이다. 2w 40°C, 40°C에서 2주; 4w 40°C, 40°C에서 4주; Cit, 시트레이트 완충제; His, 히스티딘 완충제; Pho, 포스페이트 완충제; Ace, 아세테이트 완충제.

도 2는 40°C에서 열 스트레스 시 가용성 응집체(크기 배제 크로마토그래피(SE-HPLC)를 사용하여 측정된 바와 같은 고분자량 응집체(HMW))의 백분율을 도시한 그래프이다. 2w 40°C, 40°C에서 2주; 4w 40°C, 40°C에서 4주; Cit, 시트레이트 완충제; His, 히스티딘 완충제; Pho, 포스페이트 완충제; Ace, 아세테이트 완충제.

도 3은 표시된 값의 pH 및 농도를 갖는 히스티딘 완충제에서 40°C에서 열 스트레스 시 크기 배제 크로마토그래피(SE-HPLC)를 사용하여 측정된 바와 같은 가용성 응집체(고분자량 응집체(HMW))의 백분율을 도시한 그래프이다. 1M 40°C, 40°C에서 1개월.

도 4는 표시된 값의 pH 및 농도를 갖는 히스티딘 완충제에서 40°C에서 진탕 스트레스 시 약한 양이온 교환 분석을 사용하여 측정된 바와 같은 산성 형태의 이사투시맙의 백분율을 도시한 그래프이다. 1M 40°C, 40°C에서 1개월.

도 5는 표시된 농도에서 아르기닌-HCl pH 6.0 중 200 mg/mL 이사투시맙의 점도를 도시한 그래프이다.

도 6a는 아르기닌-HCl 완충제, pH 6.3의 소정 범위의 농도에 걸쳐 150 mg/mL 이사투시맙의 점도를 도시한 그래프이다. 삽도는 더 높은 농도의 아르기닌-HCl에서의 상세도를 보여준다.

도 6b는 아르기닌-HCl 완충제, pH 6.3의 소정 범위의 농도에 걸친 180 mg/mL 이사투시맙의 점도를 도시한 그래프이다. 삽도는 더 높은 농도의 아르기닌-HCl에서의 상세도를 보여준다.

도 7a는 150 mM 아르기닌-HCl 완충제에서 소정 범위의 pH에 걸쳐 150 mg/mL 이사투시맙의 점도를 도시한 그래프이다.

도 7b는 200 mM 아르기닌-HCl 완충제에서 소정 범위의 pH에 걸쳐 150 mg/mL 이사투시맙의 점도를 도시한 그래프이다.

도 8은 pH 5.5, 5.9, 6.2 및 7.0(T = 20°C)에서 mAb 농도의 함수로서 플로팅된 점도를 도시한 그래프이다. 피팅: Mooney 기반 방정식.

도 9는 mAb 농도 126, 140, 147 및 154 g/L(T = 20°C)에서 pH의 함수로서 플로팅된 점도를 도시한 그래프이다.

도 10은 mAb 농도 126, 143 및 154 g/L(pH = 6.2)에서 온도의 함수로서 플로팅된 점도를 도시한 그래프이다.

도 11은 mAb 농도 142 및 152 g/L(pH = 5.9)에서 온도의 함수로서 플로팅된 점도를 도시한 그래프이다.

도 12는 mAb 농도 140 g/L(pH = 6.2, T = 20°C)에서 아르기닌 농도의 함수로서 플로팅된 점도를 도시한 그래프이다.

도 13은 제형 F4-1 내지 F4-16(각각 실행 1 ~ 실행 16, n=2, 평균)에서 이사투시맙의 HP-SEC 분석을 사용하여 검출된 상대적인 단량체 함량을 도시한 그래프이다; T0: 무처리, T-mech: 기계적 스트레스, T-5xFT: 5회 동결/해동 사이클, T-1m_40°C: 40°C에서 1개월.

도 14는 제형 F10-1 내지 F10-16(각각 실행 1 ~ 실행 16, n=2, 평균)에서 이사투시맙의 HP-SEC 분석을 사용하여 검출된 상대적인 단량체 함량을 도시한 그래프이다; T0: 무처리, T-mech: 기계적 스트레스, T-5xFT: 5회 동결/해동 사이클, T-1m_40°C: 40°C에서 1개월.

도 15는 제형 F4-1 내지 F4-16(각각 실행 1 ~ 실행 16, n=2, 평균)에서 이사투시맙의 HP-SEC 분석을 사용하여 검출된 모든 응집체(HMW)의 상대적인 함량을 도시한 그래프이다; T0: 무처리, T-mech: 기계적 스트레스, T-5xFT: 5회 동결/해동 사이클, T-1m_40°C: 40°C에서 1개월.

도 16은 제형 F10-1 내지 F10-16(각각 실행 1 ~ 실행 16, n=2, 평균)에서 이사투시맙의 HP-SEC 분석을 사용하

여 검출된 모든 응집체(HMW)의 상대적인 함량을 도시한 그래프이다; T0: 무처리, T-mech: 기계적 스트레스, T-5xFT: 5회 동결/해동 사이클, T-1m_40℃: 40℃에서 1개월.

도 17은 제형 F4-1 내지 F4-16(각각 실행 1 ~ 실행 16, n=2, 평균)에서 이사특시맵의 HP-SEC 분석을 사용하여 검출된 모든 단편(LMW)의 상대적인 함량을 도시한 그래프이다; T0: 무처리, T-mech: 기계적 스트레스, T-5xFT: 5회 동결/해동 사이클, T-1m_40℃: 40℃에서 1개월.

도 18은 제형 F10-1 내지 F10-16(각각 실행 1 ~ 실행 16, n=2, 평균)에서 이사특시맵의 HP-SEC 분석을 사용하여 검출된 모든 단편(LMW)의 상대적인 함량을 도시한 그래프이다; T0: 무처리, T-mech: 기계적 스트레스, T-5xFT: 5회 동결/해동 사이클, T-1m_40℃: 40℃에서 1개월.

도 19는 이사특시맵 제형 F4-1 내지 F4-16(각각 실행 1 ~ 실행 16, n=2, 평균)의 모세관 등전점(cIEF) 분석으로부터 얻은 산성 피크 함량을 도시한 그래프이다; T0: 무처리, T-1m_40℃: 40℃에서 1개월.

도 20은 제형 F10-1 내지 F10-16(각각 실행 1 ~ 실행 16, n=2, 평균)에서 이사특시맵의 cIEF 분석으로부터 얻은 산성 피크 함량을 도시한 그래프이다; T0: 무처리, T-1m_40℃: 40℃에서 1개월.

도 21은 40℃/75% 상대 습도에서 1개월 보관 후 제형 F4-1 내지 F4-16 및 F10-1 내지 F10-16(각각 실행 1 ~ 실행 16, n=2, 평균)에서 이사특시맵의 cIEF 분석으로부터 얻은 단량체 피크 함량의 상대적인 면적의 손실[%]을 도시한 그래프이다.

도 22는 실시예 5에 기술된 바와 같은 표시된 이사특시맵 제형 또는 NaCl 대조군이 피하 주입된 미니피그에서의 혈장 코르티솔을 도시한 그래프이다.

도 23은 실시예 5에 기술된 바와 같은 표시된 이사특시맵 제형 또는 NaCl 대조군이 피하 주입된 미니피그에서의 혈장 물질 P를 도시한 그래프이다.

도 24는 실시예 6에 기술된 바와 같이 I군의 개별 미니피그 1 내지 5에서 시간 경과에 따른 이사특시맵의 혈청 농도를 도시한 그래프이다.

도 25는 실시예 6에 기술된 바와 같이 II군의 개별 미니피그 6 내지 10에서 시간 경과에 따른 이사특시맵의 혈청 농도를 도시한 그래프이다.

도 26은 실시예 6에 기술된 바와 같이 III군의 개별 미니피그 11 내지 15에서 시간 경과에 따른 이사특시맵의 혈청 농도를 도시한 그래프이다.

도 27은 실시예 6에 기술된 바와 같이 IV군의 개별 미니피그 16 내지 20에서 시간 경과에 따른 이사특시맵의 혈청 농도를 도시한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0077]

대상체에 대한 피하 투여에 적합한 항-CD38 항체의 제형이 본원에 제공된다. 유리하게는, 본원에 개시된 제형은 대량 피하 주입을 포함하는 주입 또는 주사에 의한 피하 투여에 적합하다. 제형은 CD38-발현 세포를 특징으로 하는 질환 또는 병태의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 질환 및 병태에는 다양한 혈액 악성종양, 예컨대 비호지킨 림프종(NHL), 다발성 골수종(MM), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프모구성 백혈병(B 세포 ALL) 및/또는 만성 림프구성 백혈병(CLL)이 제한 없이 포함된다. 이러한 질환 및 병태에는 추가로, 류마티스 관절염 및 전신성 홍반성 루푸스를 비롯한 자가면역 질환, 및 지질다당류(LPS)- 또는 패혈증-유도된 급성 신장 손상이 제한 없이 포함된다. 특정 실시 형태에서, 본원에 제공된 제형은 고농도의 항체, 5.5~7.0의 pH, 및 20℃에서 최대 25 mPa·s의 점도를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 제형은 수성 제형이다.

[0078]

"혈액 악성종양"은 혈액, 골수, 및 림프절에 영향을 미치는 유형의 암이다. 이들 세 가지는 면역 체계를 통해 진밀하게 연결되어 있어, 이들 세 가지 중 하나에서 발생하는 질환은 나머지에서 발생할 수 있다. 혈액 악성종양은 비호지킨 림프종(NHL)(예를 들어, 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma; BL) 및 T 세포 림프종(T-cell lymphoma; TCL) 포함), 다발성 골수종(MM), 만성 림프구성 백혈병(CLL)(예를 들어, B 세포 성 림프구성 백혈병(B-CLL) 및 모발상 세포 백혈병(hairy cell leukemia; HCL)와 같음), B 및 T 세포 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 호지킨 림프종(Hodgkin's Lymphoma; HL), 및 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia; CML)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 혈액 악성종양은 CD38⁺ 혈액 악성종양이다.

- [0079] 그러므로 "CD38⁺ 혈액 악성종양"은 상기 기술된 바와 같은 혈액 악성종양이며, 여기서 암성 세포는 CD38을 발현한다. CD38⁺ 세포는 또한 류마티스 관절염 및 전신성 홍반성 루푸스를 비롯한 많은 자가면역 및 염증성 질환 및 장애, 및 LPS- 또는 패혈증-유도된 급성 신장 손상을 비롯한 다른 질환에 관여하는 것으로 보고되어 있다.
- [0080] CD38⁺ 혈액 악성종양에는 B 세포 비호지킨 림프종(NHL), 다발성 골수종(MM), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(B 세포 ALL) 및/또는 만성 림프구성 백혈병(CLL)이 포함된다. 일부 실시 형태에서, CD38⁺ 혈액 악성종양은 MM이다. 일부 실시 형태에서, CD38⁺ 혈액 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 다발성 골수종이다.
- [0081] "항체"는 두 중쇄가 디설피드 결합에 의해 서로 연결되고 각 중쇄가 디설피드 결합에 의해 경쇄에 연결된 천연 항체 또는 통상적인 항체일 수 있다. 두 가지 유형의 경쇄, 람다(λ) 및 카파(κ)가 있다. 항체 분자의 기능적 활성을 결정하는 하기 5가지의 주요 중쇄 클래스(또는 이소타입)가 있다: IgM, IgG, IgA, IgD, 및 IgE. 또한, 면역글로불린 하위클래스(또는 하위이소타입), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2는 잘 특성화되어 있으며, 기능적 전문화를 제공하는 것으로 공지되어 있다. 각각의 사슬은 별개의 서열 도메인을 함유한다. 경쇄는 두 개의 도메인 또는 영역인 가변 도메인(VL) 및 불변 도메인(CL)을 포함한다. 중쇄는 4개의 도메인, 하나의 가변 도메인(VH), 및 3개의 불변 도메인(CH1, CH2 및 CH3, CH로 총칭됨)을 포함한다. 경쇄(VL) 및 중쇄(VH) 둘 다의 가변 영역은 항원에 대한 결합 인식 및 특이성을 결정한다. 경쇄(VL) 및 중쇄(CH)의 불변 영역 도메인은 항체 사슬 회합, 분비, 경태반 이동성, 보체 결합 및 Fc 수용체(FcR)와의 결합과 같은 중요한 생물학적 특성을 부여한다. Fv 단편은 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄의 가변부를 포함하는 면역글로불린의 Fab 단편의 N 말단 부분이다. 항체의 특이성은 항체 결합 부위와 항원 결정기 사이의 구조적인 상보성에 있다. 항체 결합 부위는 주로 초가변 영역 또는 상보성 결정 영역(CDR)으로부터 유래하는 잔기들로 이루어진다. 때때로, 비초가변 영역 또는 프레임워크 영역(FR)으로부터의 잔기들은 전반적인 도메인 구조에 영향을 미치고, 따라서 결합 부위에 영향을 미친다.
- [0082] "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 천연 면역글로불린 결합 부위의 천연 Fv 영역의 결합 특이성 및 친화성을 함께 규정하는 아미노산 서열을 지칭한다. 면역글로불린의 경쇄 및 중쇄 각각은 각각 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3로 표기되는 3개의 CDR을 갖는다. 따라서, 통상적인 항체의 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 V 영역 각각으로부터의 CDR 세트를 포함하는, 6개의 CDR을 포함한다.
- [0083] 면역글로불린 경쇄 또는 중쇄와 관련된 CDR/FR 정의는 카바트(Kabat) 정의에 근거하여 제공된다([worlwideweb.bioinf.org.uk/abs/](http://www.worlwideweb.bioinf.org.uk/abs/)).
- [0084] 항체는 또한 비-천연 항체, 예를 들어 단클론 항체, 키메라 항체, 또는 인간화 항체일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "단클론 항체" 또는 "mAb"는 특정 항원에 대해 유도되는 단일 아미노산 조성의 항체 분자를 지칭하며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 단클론 항체는 B 세포의 단일 클론 또는 하이브리도마에 의해 생산될 수 있지만, 또한 재조합 항체일 수 있다(즉, 단백질 공학에 의해 생산될 수도 있다).
- [0085] 용어 "인간화 항체"는 처음에 전체적으로 또는 부분적으로 비-인간 기원이며 인간에서의 면역 반응을 피하거나 최소화하기 위해 특정 아미노산, 예를 들어 중쇄 및 경쇄의 프레임워크 영역 내 특정 아미노산을 대체하도록 변형된 항체를 지칭한다. 인간화 항체의 불변 도메인은 예를 들어 인간 CH 및 CL 도메인일 수 있다. 일 실시 형태에서, 인간화 항체는 인간 기원의 불변 도메인을 가진다.
- [0086] 일부 실시 형태에서, 본 발명에 따른 항-CD38 항체는 서열 번호 1로 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 4로 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 5로 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 6으로 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄를 포함한다.

CDR-H1 DYWMQ (서열 번호 1)
 CDR-H2 TIYPGDGDTGYAQKFQG (서열 번호 2)
 CDR-H3 GDYYGSNSLDY (서열 번호 3)
 CDR-L1 KASQDVSTVVA (서열 번호 4)
 CDR-L2 SASYRYI (서열 번호 5)
 CDR-L3 QQHYSPPYT (서열 번호 6)

[0087]

[0088]

일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 7로 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함한다.

[0089]

일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 8로 나타난 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다.

[0090]

일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 7로 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열 번호 8로 나타난 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다.

QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKQRPGQGLEWIGTIYPG
 DGDGTGYAQKFQKGATLTADKSSKTVYMHLSLASEDSAVYYCARGDYYGSNSLD
 YWGQGTSTVTVSS
 (서열 번호 7)

DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQKPGQSPRRLIYSASYRYI
 GVPDRFTGSGAGTDFTFITSSVQAEDLAVYYCQQHYSPPYTFGGGTKLEIKR
 (서열 번호 8)

[0091]

[0092]

일부 실시 형태에서, 본 발명에 따른 항-CD38 항체는 이사특시맵이다. 이사특시맵의 중쇄(HC)는 서열 번호 9로 나타난 아미노산 서열을 포함하고, 이사특시맵의 경쇄(LC)는 서열 번호 10으로 나타난 아미노산 서열을 포함한다.

QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKQRPGQGLEWIGTIYPG
 DGDGTGYAQKFQKGATLTADKSSKTVYMHLSLASEDSAVYYCARGDYYGSNSLD
 YWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
 SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
 PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
 QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS
 LSLSPGK
 (서열 번호 9)

[0093]

DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQKPGQSPRRLIYSASYRYI
 GVPDRFTGSGAGTDFTFITSSVQAEDLAVYYCQQHYSPPYTFGGGTKLEIKRTVAA
 PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
 KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
 (서열 번호 10)

[0094]

- [0095] 일부 실시 형태에서, 항체는 재발성 및/또는 불응성 다발성 골수종(MM)을 포함한 MM과 같은 $CD38^{+}$ 혈액 악성종양 또는 MM에 대한 하나 이상의 이전 요법을 받은 MM 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 것이다.
- [0096] 본 발명의 문맥에서, 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 병태, 또는 이러한 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 예방하거나, 이의 진행을 역전, 완화, 저해하는 것을 의미한다. 특정 실시 형태에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 병태, 또는 이러한 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 진행을 역전, 완화, 또는 저해하는 것을 의미한다.
- [0097] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 " $CD38^{+}$ 혈액 악성종양을 치료하는"은 $CD38^{+}$ 악성 종양 세포의 성장 및/또는 상기 $CD38^{+}$ 종양으로부터의 전이의 진행의 저해를 의미한다. 또한, 그러한 치료는 종양 성장의 퇴행, 즉, 측정 가능한 종양의 크기의 감소를 초래할 수 있다.
- [0098] 본 발명의 문맥에서 항체의 "치료적 유효량"은 본원에서 개시된 바와 같이 상기 $CD38^{+}$ 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 항체의 양을 의미한다.
- [0099] 특정 실시 형태에서, 대상체에게 피하 투여되는 항체의 치료적 유효량은 용량당 항체 500 mg 내지 2000 mg 범위의 용량이다.
- [0100] 특정 실시 형태에서, 대상체에게 투여되는 항체의 상기 치료적 유효량은 용량당 항체 1000 mg이다. 특정 실시 형태에서, 대상체에게 투여되는 항체의 상기 치료적 유효량은 용량당 항체 1400 mg이다. 특정 실시 형태에서, 대상체에게 투여되는 항체의 상기 치료적 유효량은 용량당 항체 1600 mg이다.
- [0101] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 포유동물을 지칭한다. 특정 실시 형태에서, "대상체"라는 용어는 인간을 지칭한다.
- [0102] 본 발명의 항체는 주 1회(QW), 2주에 1회(Q2W), 또는 주 1회와 2주에 1회의 조합으로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항체는 4주마다 1회 투여된다.
- [0103] 예를 들어, 항체는 500 mg 내지 1400 mg 범위의 용량으로 4주 동안 주 1회 (사이클 1), 이어서 격주로 1회(예를 들어, 각 후속 4주 사이클의 제1일 및 제15일에)로 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0104] 일부 실시 형태에서, 1000 mg의 항체가 4주 동안 주 1회 대상체에게 투여되고(사이클 1), 그 후 1000 mg의 항체가 각 후속 4주 사이클의 제1일 및 제15일에 대상체에게 투여된다.
- [0105] 일부 실시 형태에서, 1000 mg의 항체가 격주로 1회 대상체에게 투여된다.
- [0106] 일부 실시 형태에서, 1400 mg의 항체가 4주 동안 주 1회 대상체에게 투여되고(사이클 1), 그 후 1400 mg의 항체가 각 후속 4주 사이클에 대해 제1일 및 제15일에 투여된다.
- [0107] 일부 실시 형태에서, 1400 mg의 항체가 격주로 1회 대상체에게 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항체는 1주 또는 2주 투여 각각의 사이에 간격을 갖는 간헐적 프로그램에 따라 투여될 수 있으며, 이는 이전 투여에 대한 내성에 따라 1 내지 2주 연장될 수 있다.
- [0108] 본원에서 사용되는 바와 같이, "사이클"은 달력의 4주, 즉 28일을 지칭한다. "주 1회" 투여는 7일에 1회를 의미한다. "2주에 1회" 투여는 14일에 1회를 의미한다. 사이클당 1회 또는 4주마다 1회 투여는 28일마다 1회를 의미한다.
- [0109] 일부 실시 형태에서, 항체 투여 사이클의 수는 2 내지 50, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 45, 50 사이클일 수 있다.
- [0110] 본 발명의 제형
- [0111] 본 발명은 항- $CD38$ 항체의 특정 제형을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 제형은 액체 제형이다. 특정 실시 형태에서, 이러한 제형(항체 제형)은 항- $CD38$ 항체를 사용한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하기에 적합하다.
- [0112] 유리하게는, 본 발명의 제형은 대량 피하 주입을 포함하는 주입 또는 주사에 의해 대상체에게 피하 투여될 수 있다.
- [0113] 특정 실시 형태에서, 본 발명은 고농도의 항체, 5.5~7.0의 pH, 및 20℃에서 최대 25 mPa·s의 점도를 포함하는

항-CD38 항체의 제형에 관한 것이다.

- [0114] 특정 실시 형태에서, 본 발명은 100 mg/mL 이상의 항-CD38 항체, 점도 감소제, 안정화제, 완충제, 및 계면활성제를 포함하는 제형에 관한 것으로, 여기서 제형은 pH가 5.5 내지 5.5~7.0이고 점도가 20℃에서 최대 25 mPa·s이다.
- [0115] 일부 실시 형태에서, 100 mg/mL 이상의 항-CD38 항체를 포함하는 항체의 제형이 제공되며, 여기서
- [0116] 항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,
- [0117] 제형은 점도 감소제, 안정화제, 완충제, 및 계면활성제를 포함하며,
- [0118] 제형은 pH가 5.5~7.0이고 점도가 20℃에서 최대 25 mPa·s이다.
- [0119] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함한다.
- [0120] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함한다.
- [0121] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Arg-C1이다.
- [0122] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~130 mM Arg-C1이다.
- [0123] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 110 mM Arg-C1이다.
- [0124] 특정 실시 형태에서, 안정화제는 수크로스이다.
- [0125] 특정 실시 형태에서, 수성 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Arg-C1, 및 수크로스를 포함한다.
- [0126] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Arg-C1, 및 수크로스를 포함한다.
- [0127] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~130 mM Arg-C1, 및 수크로스를 포함한다.
- [0128] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 110 mM Arg-C1, 및 수크로스를 포함한다.
- [0129] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~130 mM Arg-C1, 및 수크로스를 포함한다.
- [0130] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 110 mM Arg-C1, 및 수크로스를 포함한다.
- [0131] 특정 실시 형태에서, 제형은 2%(w/v) 수크로스를 포함한다.
- [0132] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Arg-C1, 및 2%(w/v) 수크로스를 포함한다.
- [0133] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~130 mM Arg-C1, 및 2%(w/v) 수크로스를 포함한다.
- [0134] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 110 mM Arg-C1, 및 2%(w/v) 수크로스를 포함한다.
- [0135] 특정 실시 형태에서, 제형은 계면활성제를 포함한다.
- [0136] 특정 실시 형태에서, 계면활성제는 폴록사머 188이다.
- [0137] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Arg-C1이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이다.
- [0138] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Arg-C1이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이다.
- [0139] 특정 실시 형태에서, 용액은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 폴록사머 188을 포함한다.
- [0140] 특정 실시 형태에서, 용액은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 폴록사머 188을 포함한다.
- [0141] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~130 mM Arg-C1이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이다.

- [0142] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 110 mM Arg-C1이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이다.
- [0143] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~125 mM Arg-C1이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이다.
- [0144] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 110 mM Arg-C1이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이다.
- [0145] 특정 실시 형태에서, 용액은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~125 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 폴록사머 188을 포함한다.
- [0146] 특정 실시 형태에서, 용액은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 110 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 폴록사머 188을 포함한다.
- [0147] 특정 실시 형태에서, 용액은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~125 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 폴록사머 188을 포함한다.
- [0148] 특정 실시 형태에서, 용액은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 110 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 폴록사머 188을 포함한다.
- [0149] 특정 실시 형태에서, 제형은 0.4%(w/v) 폴록사머 188을 포함한다.
- [0150] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Arg-C1이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188이다.
- [0151] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Arg-C1이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188이다.
- [0152] 특정 실시 형태에서, 용액은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.4%(w/v) 폴록사머 188을 포함한다.
- [0153] 특정 실시 형태에서, 용액은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.4%(w/v) 폴록사머 188을 포함한다.
- [0154] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~125 mM Arg-C1이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188이다.
- [0155] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 110 mM Arg-C1이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188이다.
- [0156] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~125 mM Arg-C1이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188이다.
- [0157] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 110 mM Arg-C1이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188이다.
- [0158] 특정 실시 형태에서, 용액은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~125 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.4%(w/v) 폴록사머 188을 포함한다.
- [0159] 특정 실시 형태에서, 용액은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 110 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.4%(w/v) 폴록사머 188을 포함한다.
- [0160] 특정 실시 형태에서, 용액은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~125 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.4%(w/v) 폴록사머 188을 포함한다.
- [0161] 특정 실시 형태에서, 용액은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 110 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.4%(w/v) 폴록사머 188을 포함한다.
- [0162] 특정 실시 형태에서, 제형은 완충제를 포함한다.
- [0163] 특정 실시 형태에서, 완충제는 히스티딘이다.

- [0164] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Arg-C1이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이고, 완충제는 히스티딘이다.
- [0165] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Arg-C1이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이고, 완충제는 히스티딘이다.
- [0166] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Arg-C1이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188이고, 완충제는 히스티딘이다.
- [0167] 특정 실시 형태에서, 용액은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 0.4%(w/v) 폴록사머 188, 및 히스티딘을 포함한다.
- [0168] 특정 실시 형태에서, 용액은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 0.4%(w/v) 폴록사머 188, 및 히스티딘을 포함한다.
- [0169] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~125 mM Arg-C1이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이고, 완충제는 히스티딘이다.
- [0170] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 110 mM Arg-C1이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이고, 완충제는 히스티딘이다.
- [0171] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~125 mM Arg-C1이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이고, 완충제는 히스티딘이다.
- [0172] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 110 mM Arg-C1이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이고, 완충제는 히스티딘이다.
- [0173] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~125 mM Arg-C1이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188이고, 완충제는 히스티딘이다.
- [0174] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 110 mM Arg-C1이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188이고, 완충제는 히스티딘이다.
- [0175] 특정 실시 형태에서, 용액은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~125 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 0.4%(w/v) 폴록사머 188, 및 히스티딘을 포함한다.
- [0176] 특정 실시 형태에서, 용액은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 110 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 0.4%(w/v) 폴록사머 188, 및 히스티딘을 포함한다.
- [0177] 특정 실시 형태에서, 용액은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~125 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 0.4%(w/v) 폴록사머 188, 및 히스티딘을 포함한다.
- [0178] 특정 실시 형태에서, 용액은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 110 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 0.4%(w/v) 폴록사머 188, 및 히스티딘을 포함한다.
- [0179] 특정 실시 형태에서, 완충제는 9 mM 히스티딘이다.
- [0180] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Arg-C1이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이고, 완충제는 9 mM 히스티딘이다.
- [0181] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Arg-C1이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이고, 완충제는 9 mM 히스티딘이다.
- [0182] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Arg-C1이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188이고, 완충제는 9 mM 히스티딘이다.
- [0183] 특정 실시 형태에서, 용액은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 0.4%(w/v) 폴록사머 188, 및 9 mM의 히스티딘을 포함한다.
- [0184] 특정 실시 형태에서, 용액은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 0.4%(w/v) 폴록사머 188, 및 9 mM 히스티딘을 포함한다.
- [0185] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~125 mM Arg-C1이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머

188이고, 완충제는 9 mM 히스티딘이다.

- [0186] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 110 mM Arg-Cl이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이고, 완충제는 9 mM 히스티딘이다.
- [0187] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~125 mM Arg-Cl이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이고, 완충제는 9 mM 히스티딘이다.
- [0188] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 110 mM Arg-Cl이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 폴록사머 188이고, 완충제는 9 mM 히스티딘이다.
- [0189] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~125 mM Arg-Cl이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188이고, 완충제는 9 mM 히스티딘이다.
- [0190] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 110 mM Arg-Cl이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188이고, 완충제는 9 mM 히스티딘이다.
- [0191] 특정 실시 형태에서, 용액은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~125 mM Arg-Cl, 2%(w/v) 수크로스, 0.4%(w/v) 폴록사머 188, 및 9 mM 히스티딘을 포함한다.
- [0192] 특정 실시 형태에서, 용액은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 110 mM Arg-Cl, 2%(w/v) 수크로스, 0.4%(w/v) 폴록사머 188, 및 9 mM 히스티딘을 포함한다.
- [0193] 특정 실시 형태에서, 용액은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~125 mM Arg-Cl, 2%(w/v) 수크로스, 0.4%(w/v) 폴록사머 188, 및 9 mM 히스티딘을 포함한다.
- [0194] 특정 실시 형태에서, 용액은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 110 mM Arg-Cl, 2%(w/v) 수크로스, 0.4%(w/v) 폴록사머 188, 및 9 mM 히스티딘을 포함한다.
- [0195] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Lys-Ac이다.
- [0196] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 125 mM Lys-Ac이다.
- [0197] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Lys-Ac, 및 수크로스를 포함한다.
- [0198] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Lys-Ac, 및 수크로스를 포함한다.
- [0199] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 125 mM Lys-Ac, 및 수크로스를 포함한다.
- [0200] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 125 mM Lys-Ac, 및 수크로스를 포함한다.
- [0201] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Lys-Ac, 및 2%(w/v) 수크로스를 포함한다.
- [0202] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Lys-Ac, 및 2%(w/v) 수크로스를 포함한다.
- [0203] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 125 mM Lys-Ac, 및 2%(w/v) 수크로스를 포함한다.
- [0204] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 125 mM Lys-Ac, 및 2%(w/v) 수크로스를 포함한다.
- [0205] 특정 실시 형태에서, 제형은 계면활성제를 포함한다.
- [0206] 특정 실시 형태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다.
- [0207] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Lys-Ac이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다.
- [0208] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Lys-Ac, 수크로스, 및 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0209] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Lys-Ac, 수크로스, 및 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0210] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Lys-Ac이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다.

- [0211] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Lys-Ac, 2%(w/v) 수크로스, 및 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0212] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Lys-Ac, 2%(w/v) 수크로스, 및 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0213] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 125 mM Lys-Ac이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다.
- [0214] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 125 mM Lys-Ac, 수크로스, 및 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0215] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 125 mM Lys-Ac, 수크로스, 및 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0216] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 125 mM Lys-Ac이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다.
- [0217] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 125 mM Lys-Ac, 2%(w/v) 수크로스, 및 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0218] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 125 mM Lys-Ac, 2%(w/v) 수크로스, 및 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0219] 특정 실시 형태에서, 계면활성제는 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80이다.
- [0220] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Lys-Ac이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80이다.
- [0221] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Lys-Ac, 수크로스, 및 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0222] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Lys-Ac, 수크로스, 및 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0223] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Lys-Ac이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80이다.
- [0224] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Lys-Ac, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0225] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 90~150 mM Lys-Ac, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0226] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 125 mM Lys-Ac이고, 안정화제는 수크로스이고, 계면활성제는 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80이다.
- [0227] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 125 mM Lys-Ac, 수크로스, 및 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0228] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 125 mM Lys-Ac, 수크로스, 및 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0229] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 125 mM Lys-Ac이고, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이고, 계면활성제는 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80이다.
- [0230] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체, 125 mM Lys-Ac, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0231] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체, 125 mM Lys-Ac, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0232] 특정 실시 형태에서, 제형의 pH는 5.9~7.0이다.

- [0233] 특정 실시 형태에서, 제형의 pH는 5.9~6.5이다.
- [0234] 특정 실시 형태에서, 제형의 pH는 6.2이다.
- [0235] 일부 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함하며, 여기서 항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,
- [0236] 제형은 9 mM 히스티딘, 110 mM Arg-Cl, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.4%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서
- [0237] 제형은 pH가 6.2~6.3이고 점도가 20℃에서 최대 14 mPa · s이다.
- [0238] 본 발명의 일 양태는 140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함하는 제형에 관한 것으로, 여기서 항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,
- [0239] 제형은 125 mM Lys-Ac, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.04(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며,
- [0240] 제형은 pH가 6.2이고 점도가 20℃에서 최대 14 mPa · s이다.
- [0241] 상기 양태 및 실시 형태 각각에 따라, 특정 실시 형태에서, 항-CD38 항체의 VH는 서열 번호 7에 나타난 아미노산 서열을 포함한다.
- [0242] 상기 양태 및 실시 형태 각각에 따라, 특정 실시 형태에서, 항-CD38 항체의 VL은 서열 번호 8에 나타난 아미노산 서열을 포함한다.
- [0243] 상기 양태 및 실시 형태 각각에 따라, 특정 실시 형태에서, 항-CD38 항체의 VH는 서열 번호 7에 나타난 아미노산 서열을 포함하고, 항-CD38 항체의 VL은 서열 번호 8에 나타난 아미노산 서열을 포함한다.
- [0244] 상기 양태 및 실시 형태 각각에 따라, 특정 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 이사특시맵이다.
- [0245] 상기 양태 및 실시 형태 각각에 따라, 제형은 추가로 물, 예를 들어 주사용수(water for injection; WFI)를 명시된 농도의 다른 성분을 달성하기에 충분한 양으로 포함한다.
- [0246] 상기 양태 및 실시 형태 각각에 따라, 특정 실시 형태에서, 제형은 피하 투여에 적합하다. 예를 들어, 제형은 멸균될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 제형의 성분을 조합하여 용액을 형성한 다음, 용액을 멸균 여과하여 멸균 제형을 제공할 수 있다.
- [0247] 특정 실시 형태에서, 완성된 제형에는 용존 산소가 실질적으로 없다. 예를 들어, 제형은 질소 가스로 평형화된 다음 질소 분위기 하에 밀봉될 수 있다.
- [0248] 또한 상기 양태 및 실시 형태 각각에 따라, 특정 실시 형태에서 제형은 안정성 개선을 위한 적어도 하나의 추가 부형제 또는 성분, 예를 들어, 보존제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0249] *패키징된 제약 제품*
- [0250] 본 발명의 일 양태는 단위 용량의 본 발명의 제형을 포함하는 멸균 용기를 포함하는 패키징된 제약 제품에 관한 것이다. 적합한 멸균 용기는 바이알, 앰플, 병, 팩, 파우치, 사전 충전된 주사기, 주사기 드라이버, 주입 펌프, 및 주사기 드라이버 및/또는 주입 펌프와 함께 사용하기에 적합한 용기를 제한 없이 포함한다. 적합한 용기에는 일회용 용기 및 다회용 용기가 포함된다. 특정 실시 형태에서, 용기는 일회용 용기, 예를 들어 단위 용량에 해당하는 양의 항체를 함유하는 바이알이다.
- [0251] 본원에서 사용되는 바와 같이 주사기 드라이버는 주사기의 내용물이 원하는 속도로 전달되도록 주사기의 플런저와 맞물리고 축방향으로 전방 및/또는 후방으로 구동하도록 구성되고 배열된 기계식 또는 공압식 장치를 지칭한다. 주사기 드라이버는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 제한 없이 미국 특허 제5,064,413호, 제5,449,345호, 제5,954,695호, 제6,428,509호, 제6,645,177호, 제7,195,610호, 제8,231,576호, 및 제8,814,830호에 개시된 장치를 포함하며, 이들 모두의 내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0252] 주입 펌프는 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 Baxter Colleague CXE 용적측정 주입 펌프 및 **Cané Crono**

펌프를 포함한다.

- [0253] 본 발명의 일 양태는 치료적 유효량의 본 발명의 제형을 포함하는 장치에 관한 것이다. 특정 실시 형태에서, 장치는 예를 들어 주사기, 주사기 드라이버, 및 주입 펌프(제형을 포함함)일 수 있다. 특정 실시 형태에서, 주사기는 사전 충전된 주사기이다.
- [0254] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체 제형은 고정 부피 형식으로 제공된다. 이러한 제형은 예를 들어 바이알 또는 앰플 내에 또는 그로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체 제형은 약 10 mL 내지 약 20 mL의 부피로 제공된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체 제형은 약 10 mL 내지 약 15 mL의 부피로 제공된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체 제형은 약 10 mL 내지 약 12.5 mL의 부피로 제공된다. 예를 들어, 140 mg/mL의 항체를 포함하는 제형의 실시 형태에서, 10 mL의 이러한 제형을 함유하는 바이알은 1400 mg의 항체를 함유한다.
- [0255] *치료 방법*
- [0256] 본 발명의 제형은 $CD38^{+}$ 세포의 존재 또는 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 이러한 질환 또는 병태는 $CD38^{+}$ 혈액 악성종양, 자가면역 질환 또는 병태, 염증성 질환 또는 병태, 및 LPS- 또는 패혈증-유도된 신장 손상 또는 기능장애를 제한 없이 포함할 수 있다. 본 방법은 일반적으로 이를 필요로 하는 대상체에게 본원에 제공된 제형화된 항체의 유효량을 투여하는 단계를 수반하며, 여기서 투여는 선택적으로 대용량(예를 들어, 10 mL 이상) 피하 주입에 의한 피하 주입 또는 주사에 의한 것이다. 특정 실시 형태에서, 대상체는 인간이다.
- [0257] 본 발명의 일 양태는 $CD38^{+}$ 혈액 악성종양의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 100 mg/mL 이상의 항-CD38 항체를 포함하는 제형의 유효량을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서
- [0258] 항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,
- [0259] 제형은 점도 감소제, 안정화제, 완충제, 및 계면활성제를 포함하며,
- [0260] 제형은 pH가 5.7~7.0이고 점도가 20°C에서 최대 25 mPa·s이며, 여기서 투여는 피하 투여이다.
- [0261] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Arg-C1이다.
- [0262] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~130 mM Arg-C1이다.
- [0263] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 110 mM Arg-C1이다.
- [0264] 특정 실시 형태에서, 계면활성제는 폴록사머 188이다.
- [0265] 특정 실시 형태에서, 계면활성제는 0.4%(w/v) 폴록사머 188이다.
- [0266] 특정 실시 형태에서, 완충제는 히스티딘이다.
- [0267] 특정 실시 형태에서, 완충제는 9 mM 히스티딘이다.
- [0268] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 90~150 mM Lys-Ac이다.
- [0269] 특정 실시 형태에서, 점도 감소제는 125 mM Lys-Ac이다.
- [0270] 특정 실시 형태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트(Polysorbate) 80이다.
- [0271] 특정 실시 형태에서, 계면활성제는 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80이다.
- [0272] 특정 실시 형태에서, 제형은 125~155 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함한다.
- [0273] 특정 실시 형태에서, 제형은 140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함한다.
- [0274] 특정 실시 형태에서, 안정화제는 수크로스이다.
- [0275] 특정 실시 형태에서, 안정화제는 2%(w/v) 수크로스이다.

- [0276] 특정 실시 형태에서, 제형의 pH는 5.9~7.0이다.
- [0277] 특정 실시 형태에서, 제형의 pH는 5.9~6.5이다.
- [0278] 특정 실시 형태에서, 제형의 pH는 6.2이다.
- [0279] 특정 실시 형태에서, 제형의 pH는 6.3이다.
- [0280] 본 발명의 일 양태는 $CD38^{+}$ 혈액 악성종양의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함하는 제형의 유효량을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서
- [0281] 항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,
- [0282] 제형은 9 mM 히스티딘, 110 mM Arg-C1, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.4%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며,
- [0283] 제형은 pH가 6.2이고 점도가 20℃에서 최대 14 mPa·s이며,
- [0284] 여기서 투여는 피하 투여이다.
- [0285] 본 발명의 일 양태는 $CD38^{+}$ 혈액 악성종양의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함하는 제형의 유효량을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서
- [0286] 항-CD38 항체는 각각 서열 번호 1~3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 각각 서열 번호 4~6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 3개의 CDR인 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,
- [0287] 제형은 125 mM Lys-Ac, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며,
- [0288] 제형은 pH가 6.2이고 점도가 20℃에서 최대 14 mPa·s이며,
- [0289] 여기서 투여는 피하 투여이다.
- [0290] 상기 방법 각각에 따른 특정 실시 형태에서, 피하 투여는 하나 이상의 피하 주사를 포함한다.
- [0291] 상기 방법 각각에 따른 특정 실시 형태에서, 피하 투여는 하나 이상의 피하 주입을 포함한다.
- [0292] 상기 방법 각각에 따른 특정 실시 형태에서, 피하 투여는 하나 이상의 대용량 피하 주입을 포함한다. 본원에 사용된 "대용량 주입"은 5 mL 이상의 주입 부피를 지칭한다. 특정 실시 형태에서, "대용량 주입"은 약 5~10 mL, 약 10~15 mL, 약 15~20 mL, 약 20~25 mL, 또는 약 25~30 mL의 주입 부피를 지칭한다. 일 실시 형태에서, "대용량 주입"은 약 5~10 mL의 주입 부피를 지칭한다. 일 실시 형태에서, "대용량 주입"은 약 10~15 mL의 주입 부피를 지칭한다. 일 실시 형태에서, "대용량 주입"은 약 15~20 mL의 주입 부피를 지칭한다. 일 실시 형태에서, "대용량 주입"은 약 20~25 mL의 주입 부피를 지칭한다. 일 실시 형태에서, "대용량 주입"은 약 25~30 mL의 주입 부피를 지칭한다.
- [0293] 놀랍게도 인간에서 $CD38^{+}$ 혈액 악성종양을 포함하여, $CD38^{+}$ 세포의 존재 및/또는 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하기 위해서 치료적 유효량의 항-CD38 항체, 예컨대 이사특시맙의 전신 전달을 달성하는 데 본원에 제공된 조성물의 대용량 주입이 효과적이라는 것이 확인되었다. 놀랍게도, 본원에서 제공되는 항체 제형은 히알루로니다제와 같은 분산제의 부재 하에 미니피그에 피하 투여될 때 89% 이상의 생체이용률을 나타냈다. 따라서, 생물학적 분산제를 포함하지 않는 제형이 본원에 제공된다. 대안적인 실시 형태에서, 하나 이상의 생물학적 분산제를 추가로 포함하는 제형이 본원에 제공된다.
- [0294] 실시예 6에 개시된 바와 같이, 미니피그에 30분의 기간에 걸쳐 1800 mg/동물의 이사특시맙을 단회 정맥내(IV) 주입 후, 전체 672시간 투여 후 샘플링 기간에 걸친 평균 AUC(AUC_{last})는 364,000 hr*μg/mL이었다. 0.5, 1 또는 2 mL/min의 유량 하에 미니피그에 1806 mg/동물의 이사특시맙을 단회 피하(SC) 주입 후, 전체 672시간 투여 후 샘플링 기간에 걸친 평균 AUC(AUC_{last})는 각각 326,000, 565,000 및 369,000 hr*μg/mL이었다. 또한, 0.5 내지 2

mL/min의 유량으로 SC 주입에 의해 1806 mg/동물(140 mg/mL 용액)의 용량으로 제공될 때 미니피그에서 이사톡시맙의 절대 SC 생체이용률은 89% 이상이었다.

- [0295] 본원에서 사용되는 바와 같이, "대상체" 및/또는 "이를 필요로 하는 대상체"는 CD38+ 혈액 악성종양을 갖거나 CD38+ 혈액 악성종양을 갖는 것으로 의심되는 개체이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "대상체"는 또한 환자를 지칭할 수 있다.
- [0296] 본 발명에 따른 개체는 남성 또는 여성일 수 있다.
- [0297] 일부 실시 형태에서, 대상체는 CD38-발현 혈액 악성종양을 치료하기에 적합한 하나 이상의 제제 또는 요법으로 이전에 치료를 받은 적이 있다. 이전의 항암 요법은 예를 들어 코르티코스테로이드(예를 들어, 텍사메타손), 화학요법 약물, 프로테아좀 억제제, 면역조절 약물, 방사선 요법, 골수 및/또는 줄기 세포 이식, 및 면역요법일 수 있다.
- [0298] "화학요법 약물"은 예를 들어 혈액 악성종양을 치료하는 데 사용되는 세포독성제로서, 시타라빈(시토신 아라비노사이드 또는 ara-C) 및 안트라사이클린 약물(예컨대, 다우노루비신 및/또는 다우노마이신, 독소루비신 및 리포솜 독소루비신, 이다루비신, 및 미톡산트론), 겐투주맙, 클로파라빈, 클라드리빈, 히드록시우레아, 에토포시드, 암사크린, FLT3-억제제, 및 탈메틸화제(5-아자시티딘 및 데시타빈), 멜팔란, 시클로포스파미드, 및 빈크리스틴을 제한 없이 포함한다.
- [0299] 프로테아좀 억제제는 예를 들어 보르테조밐, 카르필조밐, 및 익사조밐을 포함한다. 면역조절 약물에는 예를 들어 탈리도마이드, 레날리도마이드, 및 포말리도마이드가 포함된다.
- [0300] "방사선요법" 또는 "방사선"은 암 세포를 제거하기 위해 사용되는 고에너지 방사선을 지칭한다. 방사선요법은 골수 또는 말초 혈액 줄기 세포 이식 전에 사용될 수 있다.
- [0301] "골수 및/또는 줄기 세포 이식"은 고용량의 화학요법 약물 및/또는 방사선요법에 의해 파괴된 줄기 세포를 복구하는 것을 목적으로 하는 세포 이식을 지칭한다. 줄기 세포의 원천은 골수, 말초 혈액 또는 제대혈을 포함한다. 이식된 줄기 세포의 원천에 따라, 과정은 골수 이식(bone marrow transplant; BMT) 또는 말초 혈액 줄기 세포 이식(peripheral blood stem cell transplant; PBSCT) 또는 제대혈 이식(umbilical cord blood transplant; UCBT)으로 구분될 수 있다. 게다가, 골수 및/또는 줄기 세포 이식은 자가 줄기 세포 이식 및/또는 동종이계 이식을 지칭할 수 있다.
- [0302] "자가 이식"에서, 대상체는 치료(고용량의 화학요법 약물 및/또는 방사선)를 받는 동안, 대상체 자신의 줄기 세포를 대상체의 골수 또는 말초 혈액으로부터 꺼내고, 냉동, 및 보관한다. "퍼징(purging)"으로 칭해지는 과정을 사용하여 샘플에서 임의의 암세포를 제거하기 위해 시도할 수 있다. 그 후 줄기 세포는 치료 후 대상체의 혈액 내로 재주입된다.
- [0303] "동종이계 이식"은 매칭된 기증자로부터의 이식이다. 동종이계 골수 이식의 장점은 기증자로부터의 이식 세포가 백혈병 세포를 외래 물질로서 탐지하여 이들을 제거할 수 있는 새로운 면역 체계를 확립할 수 있다는 것이다. 동종이계 이식의 단점은 매치되는 기증자가 한정되며 부작용이 있다는 것이다.
- [0304] "면역요법"은 대상체의 면역 체계를 자극하여 질환의 원인이 되는 악성 종양 세포를 공격하는 것을 지칭한다. 이는 예를 들어, 암 백신을 투여하여 대상체의 면역화를 통해 실행될 수 있으며, 이 경우 대상체 자신의 면역 체계가 종양 세포를 파괴될 표적으로서 인식하도록 훈련되거나, 약물로서 치료적 항체의 투여를 통해 실행될 수 있으며, 이 경우 치료적 항체로 종양 세포를 파괴하도록 대상체의 면역 체계가 동원된다.
- [0305] 본 발명의 문맥에서, 대상체는 혈액 악성종양에 대해 이전에 치료받았을 수 있으나, 재발하였고/하였거나 불응성이었다.
- [0306] 일부 실시 형태에서, 대상체는 다발성 골수종을 앓고 있다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 재발성 및 불응성 다발성 골수종을 갖는다.
- [0307] "재발성"은 이전에 치료되었고 진행되어 추가 치료의 개시가 필요하지만 원발성 불응성 또는 재발성 불응성 질환에 대한 기준을 충족하지 않는 혈액 악성종양과 같은 질환 또는 병태를 지칭한다.
- [0308] "불응성"은 1차 또는 구제 요법 중에 반응이 없거나(최소한의 반응을 달성하지 못하거나 치료 중 진행성 질환이 발병됨), 마지막 요법 후 60일 이내에 진행되는 질환 또는 병태를 지칭한다.

- [0309] 재발성 불응성 질환은 구체 요법 중에 반응하지 않거나(예를 들어, 1차 요법으로 치료한 후 투여된 요법이 실패한 경우) 현재 질환 과정이 진행되기 전의 어떤 시점에서 최소 반응 또는 그 이상을 달성한 환자에서 마지막 요법의 60일 이내에 진행되는 질환이다.
- [0310] 원발성 불응성 질환은 어떤 치료로도 최소 반응 또는 그 이상을 달성한 적이 없는 환자에서 반응하지 않는 질환이다.
- [0311] 일부 실시 형태에서, 대상체는 이전에 보르테조미드 및/또는 레날리도마이드로 치료받은 적이 있다.
- [0312] 일부 실시 형태에서, 대상체는 이전에 자가 줄기 세포 이식(autologous stem cell transplant; ASCT)을 받은 적이 있다.
- [0313] 일부 실시 형태에서, 대상체는 자가 이식 후 6 개월 이내에 재발하였다.
- [0314] *투여량 및 투여*
- [0315] 일부 실시 형태에서, 본원에서 제공되는 제형화된 항체는 환자에게 투여되는 항체의 양이 신체 크기 또는 체중에 기초하여 조정되지 않도록 "균일 용량(flat dose)"으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 균일 용량은 1000~1800 mg의 항체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 균일 용량은 1000 mg이다. 일부 실시 형태에서, 균일 용량은 1400 mg이다.
- [0316] 일부 실시 형태에서, 고정 용량의 항체와 같이 제형화된 항체는 환자에게 고정 부피로 투여된다 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체 제형은 약 10 내지 약 20 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체 제형은 약 10 내지 약 15 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체 제형은 약 10 mL 내지 약 12.5 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체 제형은 약 10 mL 내지 약 11 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체 제형은 약 10 mL 내지 약 10.5 mL의 부피로 투여된다.
- [0317] 일부 실시 형태에서, 본원에서 제공되는 제형화된 항체의 용량은 약 10 내지 약 60분에 걸쳐 피하 투여된다. 일부 실시 형태에서, 제형화된 항체의 용량은 약 20 내지 약 40분에 걸쳐 피하 투여된다. 일부 실시 형태에서, 제형화된 항체의 용량은 약 10분에 걸쳐 피하 투여된다. 일부 실시 형태에서, 제형화된 항체의 용량은 약 20분에 걸쳐 피하 투여된다. 일부 실시 형태에서, 제형화된 항체의 용량은 약 30분에 걸쳐 피하 투여된다. 일부 실시 형태에서, 제형화된 항체의 용량은 약 40분에 걸쳐 피하 투여된다. 일부 실시 형태에서, 제형화된 항체의 용량은 약 50분에 걸쳐 피하 투여된다. 일부 실시 형태에서, 제형화된 항체의 용량은 약 60분에 걸쳐 피하 투여된다.
- [0318] 일부 실시 형태에서, 피하 투여는 항체의 특정 주입 속도로 발생한다. 예를 들어, 제형은 상당한 누출 또는 상당한 불편 없이 최소 시간에 원하는 용량의 완전한 전달을 달성하기에 적합한 속도로 피하 투여될 수 있다. 이러한 속도는 예를 들어 약 0.1 mL/min 내지 약 1.5 mL/min의 범위일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대략적인 주입 속도는 0.8 mL/min이다. 일부 실시 형태에서, 속도는 1 mL/min이다. 일부 실시 형태에서, 속도는 1.2 mL/min이다. 일부 실시 형태에서, 속도는 1.5 mL/min이다.
- [0319] 일부 실시 형태에서, 초기 주입 속도는 전체 주입 기간 동안 유지될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 주입 속도는 주입 기간 동안 위 또는 아래로, 또는 위와 아래 모두로 조정될 수 있다.
- [0320] 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 단독으로 투여된다. 다른 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 CD38⁺ 혈액암 치료에 적합한 또 다른 제제와 함께 투여된다. 일부 실시 형태에서, 다른 제제는 코르티코스테로이드(예를 들어, 텍사메타손), 화학요법 약물, 프로테아좀 억제제, 면역조절 약물, 또는 이들의 조합이다.
- [0321] CD38⁺ 혈액암 치료에 적합한 또 다른 제제와 함께 투여되는 경우, 항-CD38 항체 및 다른 제제(들)는 동시에 또는 별개로(예를 들어, 일정 기간에 걸쳐 순차적으로) 투여될 수 있다. 항-CD38 항체 및 다른 제제(들)는 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 항-CD38 항체 및 기타 제제(들)가 동일한 투여 경로로 투여되는 경우, 이들은 동일하거나 상이한 투여 부위에 의해 투여될 수 있다.
- [0322] 텍사메타손과 같은 코르티코스테로이드는 다양한 염증성 병태, 자가면역 병태, 및 알러지성 병태를 치료하는 데 사용된다. 이것은 또한 직접 제제(예를 들어, 다발성 골수종에서)로서 또는 다른 제제(예를 들어, 면역조절 약물, 화학요법 약물, 및 프로테아좀 억제제)와 조합되어 암 치료에 사용된다. 텍사메타손과 같은 코르티코스테로이드는 화학요법 약물(들)의 부작용(예를 들어, 오심 및 염증)을 중화하는 데 사용될 수도 있다. 텍사메타손과

같은 코르티코스테로이드는 항체 주입으로 인한 주입 반응(infusion reactions; IR)의 잠재적 위험 및/또는 중증도를 감소시키기 위한 예비 약물로도 사용될 수 있다. 텍사메타손은 일반적으로 경구 투여된다.

[0323] 포말리도마이드는 골수종 세포 성장을 촉진할 수 있는 골수 미세 환경으로부터 기질 지지체를 차단하여 다발성 골수종 세포 성장 및 생존을 억제하는 다중 세포 효과를 갖는 탈리도마이드 유사체 및 면역조절 약물이다. 또한, 포말리도마이드에는 자연 살해(NK) 세포를 자극하고 조절 T 세포를 억제하여 골수종 세포에 대한 면역 반응을 향상시키는 강력한 면역 조절 효과가 있다. 포말리도마이드는 일반적으로 경구 투여된다.

[0324] 본 발명의 맥락에서, 의사는 질환 반응을 평가하고 이에 따라 투여 요법을 조정할 수 있다.

[0325] 다른 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 하나 이상의 생물학적 분산제와 함께 투여된다. 생물학적 분산제와 함께 투여되는 경우, 항-CD38 항체 및 다른 제제(들)는 동시에 또는 개별적으로(예를 들어, 일정 기간에 걸쳐 순차적으로) 투여될 수 있다. 항-CD38 항체 및 다른 제제(들)는 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 항-CD38 항체 및 기타 제제(들)가 동일한 투여 경로로 투여되는 경우, 이들은 동일하거나 상이한 투여 부위에 의해 투여될 수 있다.

[0326] 항체를 투여하기 전에 대상체는 단클론 항체 투여로 전형적으로 관찰되는 주입 반응(IR)의 위험 및/또는 중증도를 감소시키기 위한 예비 약물을 받는다. 예비 약물은 예를 들어 몬테루카스트(Montelukast), 아세트아미노펜(Acetaminophen), 라니티딘(Ranitidine), 디페닐드라마민(Diphenhydramine), 텍사메타손, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상체가 본원에 기재된 바와 같은 항체의 4회 연속 투여 후에 IR을 경험하지 않는 경우, 예비 약물이 중단될 수 있다.

[0327] "질환 반응"은 혈액 악성종양 및 병기에 대한 표준 기준에 따라 결정될 수 있다. 혈액 악성종양, 구체적으로 CD38⁺ 혈액 악성종양의 질환 반응을 평가하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 질환 반응을 평가하는 방법에는 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태 및 국제 골수종 작업 그룹 반응 기준과 같은 수행 상태 평가가 포함된다(각각, 문헌[Oken, et al., *Am. J. Clin. Oncol.* 1982;5(6):649-655] 및 문헌[Kumar, et al., *Lancet Oncol.* 2016;Oncol. 2016;17(8):328-346] 참조). 질환 반응을 평가하는 방법은 또한 질환 마커의 정량화, 골수 생검 및/또는 흡인, 형질세포종의 방사선 이미지, 뼈 골격 조사, M-단백질 정량화(혈청 및/또는 24시간 소변) 및 혈청 유리 경색 수준 또는 소변 경색 수준, 혈청 β 2-마이크로글로불린, 림프절 생검, 방사선 종양 평가(X선, 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔, PET 스캔, 또는 자기 공명 영상(MRI)에 의한), 및 모세포 계수를 포함하는 혈액 계수를 포함할 수 있다. 이 평가 방법의 목록은 비제한적인 것으로 이해되어야 한다.

[0328] 질환 반응의 평가로부터 수득된 결과에 근거하여, 질환 반응은 그 후 기저 질환을 위한 표준 기준에 따라 계층화되고 완전 반응(complete response) 또는 완전 관해(complete remission; CR), 부분 반응(partial response; PR), 안정적 질환(stable disease; SD), 또는 진행성 질환(progressive disease; PD)으로 분류될 수 있다.

[0329] 반응 평가와 관련하여 사용되는 "마커"에는 C-반응성 단백질(C-reactive protein; CRP), 종양 괴사 인자 알파(tumor necrosis factor alpha; TNF- α), IL-6, IL-1 β , 또는 IFN과 같은 혈청 및/또는 혈장 마커가 포함될 수 있다. 마커는 또한 CD38과 같은 세포 표면 마커를 포함할 수 있다.

[0330] 다발성 골수종을 가진 대상체에서 질환 반응을 평가하는 기술에는 예를 들어 골수 생검 및/또는 흡인, 형질세포종의 방사선 영상화, 뼈 골격 조사, M-단백질 정량화, 및 혈청 β 2-마이크로글로불린의 측정이 포함된다.

[0331] 질환 반응 평가는 순환 종양 세포(말초 혈액)에서의 수용체 밀도 및 수용체 점유율, 골수 내의 모세포 및 혈장 세포에서의 수용체 밀도 및 수용체 점유율, 및 인간 항-약물 항체(anti-drug antibody; ADA)의 수준을 추가로 포함할 수 있다.

[0332] 본 발명에 인용된 모든 특허 및 공개된 특허 출원의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0333] 본 발명은 하기 비제한적 실시예를 참조하여 추가로 이해될 것이다. 실시예가 예시의 목적으로 그리고 본 발명의 특정 실시 형태를 기술하기 위해 아래에 제시되었다. 청구범위의 범위는 본원에 제시된 실시예에 의해 어떠한 방식으로든 제한되지 않는다.

[0334] 실시예

[0335] 하기 실시예는 본 발명의 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 존재하며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 것의 범주를 제한하고자 하는 것이 아니다. 사용된 수(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력하였다.

[0336] 실시예 1 - 초기 스크리닝

[0337] 초기 제형 개발 활동은 완충제-pH 시스템, 열 안정화제, 계면활성제 및 점도 감소제의 스크리닝을 포함하여서 피하 주사에 적합한 오스몰랄 농도 및 점도를 유지하면서 이사특시맙과 상용성이고 그의 안정성을 향상시키는 부형제 및 이들의 조합을 확인하였다.

[0338] 완충제 및 pH 시스템의 선택

[0339] 완충제와 pH 시스템을 확인하기 위해 16가지 상이한 완충제-pH 시스템에서 이사특시맙의 안정성을 평가하였다. 완충제-pH 시스템(표 1)은 관심 있는 pH 범위에서 완충 용량을 기준으로 테스트하였다.

[0340] [표 1]

테스트한 완충제-pH 시스템

완충제	pH	pKa
시트레이트 10 mM	5.0	4.8~6.4
시트레이트 10 mM	5.5	
시트레이트 10 mM	6.0	
시트레이트 10 mM	6.5	
시트레이트 10 mM	7.0	
히스티딘 10 mM	5.5	6.0
히스티딘 10 mM	6.0	
히스티딘 10 mM	6.5	
포스페이트 10 mM	6.5	7.2
포스페이트 10 mM	7.0	
포스페이트 10 mM	7.4	
숙시네이트 10 mM	5.0	4.2~5.6
숙시네이트 10 mM	5.5	
숙시네이트 10 mM	6.0	
아세테이트 10 mM	5.0	4.8
아세테이트 10 mM	5.5	

[0341]

[0342] 완충제-pH 시스템은 5 mg/mL의 농도의 이사특시맙의 액체 제형에서 진탕 및 열 스트레스 시 가시적 입자 및 현미경가시성 입자 및 가용성 응집체(고분자량 중 HMW)의 형성 측면에서 이사특시맙의 응집에 대한 영향과 관련하여 평가하였다.

[0343] 표 2에 나타난 바와 같이, 가시적 입자로의 이사특시맙의 응집은 pH 및 완충제 시스템에 의존하는 것으로 밝혀졌다. pH 5.5 내지 6.5 범위의 히스티딘 완충제 시스템이 진탕 스트레스 하에 최고의 안정성을 보였고(스트레스 후 더 적은 가시적 입자를 보임), pH 5.0 내지 7.0 내의 시트레이트 완충제 시스템과 pH 5.5, 6.5 및 7.0의 시트레이트 완충제가 열 스트레스 하에 최고의 안정성을 보였다(2주의 스트레스 후 더 적은 가시적 입자를 보임). 흥미롭게도 pH 6.5~7.4 범위의 포스페이트 완충제 시스템은 1주의 열 스트레스 후에 최고의 열 안정성을 보였지만, 2주의 열 스트레스 후에는 여러 개의 가시적 입자를 보였고 테스트한 모든 완충제 시스템의 진탕 스트레스 하에서 이사특시맙에 대해 최저의 안정성을 보였다.

[0344] [표 2]

육안 검사

완충제	pH	T0	진탕	1 주 40°C	2 주 40°C
시트레이트 10 mM	5.0	0	++	0	+
시트레이트 10 mM	5.5	0	++	0	0
시트레이트 10 mM	6.0	0	++	+	+
시트레이트 10 mM	6.5	0	++	0	0
시트레이트 10 mM	7.0	0	++	0	0
히스티딘 10 mM	5.5	0	+	+	++
히스티딘 10 mM	6.0	0	+	+	++
히스티딘 10 mM	6.5	0	+	0	++
포스페이트 10 mM	6.5	0	+++	0	++
포스페이트 10 mM	7.0	0	+++	0	++
포스페이트 10 mM	7.4	0	+++	+	++
숙시네이트 10 mM	5.0	0	++	++	++
숙시네이트 10 mM	5.5	0	++	++	++
숙시네이트 10 mM	6.0	0	+	++	++
아세테이트 10 mM	5.0	0	++	+	+
아세테이트 10 mM	5.5	0	++	++	++

0 : 가시적 입자 없음
 + : 약간의 가시적 입자
 ++ : 여러 개의 가시적 입자
 +++ : 많은 가시적 입자

[0345]

[0346] $\geq 10 \mu\text{m}$ 및 $\geq 25 \mu\text{m}$ 의 현미경가시성 입자의 수를 진탕 스트레스 및 열 스트레스 후 광차폐법(light obscuration; LO)으로 측정하였다. 도 1에 나타난 바와 같이, 진탕 및 열 스트레스 하에서 포스페이트 완충제는 최고 수준의 현미경가시성 입자를 나타냈다. 히스티딘 및 아세테이트 완충제 시스템은 최저 수준의 현미경가시성 입자를 제공하였으며, 이는 이사특시맵의 더 높은 안정성을 나타낸다.

[0347] 가용성 응집체(HMW)를 다양한 pH의 시트레이트, 히스티딘, 포스페이트, 숙시네이트, 및 아세테이트 완충제에서 열 스트레스 후 크기 배제 크로마토그래피(SE-HPLC)에 의해 관찰하였다. 도 2에 나타난 바와 같이, 시트레이트, 포스페이트, 및 숙시네이트 완충제 시스템은 가용성 응집체의 더 높은 증가를 보였고, pH가 높을수록 가용성 응집체(HMW) 함량이 높음을 보여주는 일반적인 경향이 관찰되었다. 이것은 7.0 초과의 pH에서 특히 유의하였다. 진탕 스트레스는 가용성 응집체에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

[0348] 이사특시맵 안정성에 대한 pH의 영향을 수크로스 및 폴리소르베이트 80의 존재 하에 히스티딘 완충액에서 추가로 연구하였다. 표 3에 나타난 제형에서 5 mg/mL 농도의 이사특시맵을 40°C에서 1개월 동안 인큐베이션하고 HMW를 SE-HPLC로 측정하였다.

[0349] [표 3]

테스트한 완충제-pH 시스템

프로토타입 기준물	조성			
	완충제	pH	수크로스 % (w/v)	PS80 % (w/v)
His 10 mM pH 6.5	히스티딘 10 mM	6.5	10	0.02
His 10 mM pH 6.0	히스티딘 10 mM	6.0	10	0.02
His 20 mM pH 6.5	히스티딘 20 mM	6.5	10	0.02
His 20 mM pH 6.0	히스티딘 20 mM	6.0	10	0.02

[0350]

[0351] HMW를 SE-HPLC에 의해 관찰하였다. 도 3에 나타난 바와 같이, pH 6.5와 비교하여 pH 6.0의 히스티딘 완충제에서

40℃에서의 1개월의 열 스트레스 후 가용성 응집체(HMW)가 더 적었다.

[0352] 이사특시맵의 산성 이소형의 수준을 40℃에서 1개월 동안 표 3에 나타낸 제형에서 5 mg/mL 이사특시맵의 인큐베이션 후 WCX(약한 양이온 교환)에 의해 측정하였다. 도 4에 나타낸 바와 같이, pH 6.0에서 히스티딘 제형은 40℃에서 1개월 후 pH 6.5와 비교하여 산성 형태의 이사특시맵 수준의 더 적은 증가를 보였다.

[0353] 이러한 결과는 pH와 완충제 시스템이 이사특시맵의 안정성에 영향을 미치며, 대략 pH 6.0의 pH가 pH 6.5보다 더 안정적임을 보여주었다.

[0354] **점도 감소 부형제의 선택**

[0355] 이사특시맵의 피하 전달을 가능하게 하기 위해, 점도 감소 부형제를 사용하는 다양한 제형화 조건을 테스트하여 20℃에서 점도가 25 cP 미만인 고농도가 개발될 수 있는지 여부를 결정하였다.

[0356] 항체를 농축하고 테스트 제형으로 제형화하였다. 생성된 제형의 단백질 농도를 SoloVPE 기기를 사용하여 분광학적으로 확인하고, 최종 용액의 pH를 측정하였다.

[0357] [표 4]

점도 연구에서 테스트한 제형

완충제	pH	수크로스 % w/v	Arg-Cl mM	기타	농도 mg/ml	점도 mP.s (cP)
10 mM 히스티딘	5.73	0	200	-	150	21.5
10 mM 히스티딘	5.75	0	200	-	150	19.5
10 mM 히스티딘	5.44	0	150	-	150	39.0
10 mM 히스티딘	5.46	0	200	-	150	31.2
10 mM 히스티딘	5.11	2	150	-	155	102.0
10 mM 히스티딘	5.10	2	200	-	151	60.8
10 mM 히스티딘	5.31	2	150	-	154	57.0
10 mM 히스티딘	5.34	2	200	-	155	37.3
10 mM 히스티딘	5.82	2	200	-	152	21.0
10 mM 히스티딘	5.62	2	150	-	151	19.0
10 mM 히스티딘	5.21	2	150	-	152	94.0
10 mM 히스티딘	5.05	2	200	-	152	68.0
10 mM 히스티딘	5.39	2	150	-	155	38.0
10 mM 히스티딘	5.37	2	200	-	152	45.0
10 mM 히스티딘	6.17	2	100	-	153	19.0

[0358]

완충제	pH	수크로스 % w/v	Arg-Cl mM	기타	농도 mg/ml	점도 mP.s (cP)
10 mM 히스티딘	6.13	2	150	-	147	13.4
10 mM 히스티딘	6.35	2	200	-	154	11.7
10 mM 히스티딘	6.85	2	100	-	150	11.0
10 mM 히스티딘	6.93	2	150	-	148	9.6
10 mM 히스티딘	6.99	2	200	-	152	9.7
10 mM 히스티딘 아세트레이트	6.20	2	100*	-	153	23.7
10 mM 히스티딘 아세트레이트	6.16	2	150*	-	154	20.0
10 mM 히스티딘 아세트레이트	6.17	2	200*	-	153	18.0
10 mM 히스티딘	6.30	0	0	-	150	59.0
10 mM 히스티딘	6.31	2	0	-	150	60.0
10 mM 히스티딘	6.35	2	50	-	150	23.6
10 mM 히스티딘	6.36	2	100	-	150	16.1
10 mM 히스티딘	6.34	2	150	-	150	14.5
10 mM 히스티딘	6.35	2	200	-	150	12.4
10 mM 히스티딘	6.25	0	0	-	180	242.0
10 mM 히스티딘	6.38	2	0	-	180	121.0
10 mM 히스티딘	6.34	2	50	-	180	60.0
10 mM 히스티딘	6.35	2	100	-	180	32.5
10 mM 히스티딘	6.37	2	150	-	180	32.5

[0359]

완충제	pH	수크로스 % w/v	Arg-Cl mM	기타	농도 mg/ml	점도 mP.s (cP)
10 mM 히스티딘	6.36	2	200	-	180	25.5
10 mM 히스티딘	6.36	2	0	150 mM 리신	150	10.8
10 mM 히스티딘	4.7	2	0	150 mM 프롤린	150	369
10 mM 숙시네이트	5.77	2	150	-	150	21.7
10 mM 숙시네이트	5.85	2	150	-	150	18.7
10 mM 포스페이트 -트리스	5.42	2	150	-	150	32.8
10 mM 포스페이트 -트리스	4.98	2	150	-	150	128
Water	5.97	2	150	-	150	17
10 mM 히스티딘	4.96	2	0	200 mM 프롤린	150	357
10 mM 히스티딘	6.03	0	0	150 mM NaCl	150	27.2
10 mM 히스티딘	7.07	0	0	-		21

*: 제형은 아르기닌-Cl 보다는 아르기닌-아세테이트를 사용함

[0360]

[0361]

모든 샘플의 점도를 RheoSense Initium 기기에서 20℃에서 자동 방법을 사용하여 측정하였다. 이것은 기기가 센서에 대한 바람직한 압력 범위에서 작동하도록 적절한 전단 속도를 자동으로 결정한다. 전단 속도가 10,000 s⁻¹을 초과하지 않았기 때문에, 전단 박화와 같은 비뉴턴 효과는 무시할 수 있는 것으로 간주된다.

[0362]

도 5는 0, 50, 100 및 200 mM L-아르기닌-Cl의 존재 하에 pH 6.0에서 200 mg/mL 이사투시맙 용액의 점도(cP)를 나타낸다. 예비 측정은 아르기닌-Cl이 농도 의존적 방식으로 효과적인 점도 감소 부형제임을 나타내며, 아르기닌-Cl 농도 증가는 점도 감소와 상관관계가 있었다.

[0363]

다양한 pH의 40가지가 넘는 상이한 제형에 대해, 다양한 농도의 이사투시맙에 대한 점도 감소제를 테스트하였다. 결과를 표 4에 나타낸다.

[0364]

10 mM 히스티딘 및 2% 수크로스의 존재 하에 2가지 농도의 이사투시맙, 150 mg/mL(도 6a) 및 180 mg/mL(도 6b)에 대해 점도에 대한 아르기닌-Cl 농도의 영향을 도 6a 및 도 6b에 나타낸다.

[0365]

아르기닌-Cl의 농도에 더하여, 이사투시맙의 점도에 대한 pH의 현저한 영향이 관찰되었다. 도 7a 및 도 7b는 150 mM 아르기닌-Cl(도 7a) 및 200 mM 아르기닌-Cl(도 7b)에 대한 pH의 함수로서의 점도를 나타낸다.

[0366]

놀랍게도, 도 7a 및 도 7b에 나타난 결과는 점도와 pH 사이의 역 관계, 즉 점도 증가가 pH 감소와 관련되었음을 보여주었다. pH ≤ 5.7에서 점도가 급격히 증가하였다. 이 역 관계는 단백질 용액에 대해 전형적으로 예상되고 관찰되는 것과 반대이다. 또한, 이러한 예상치 못한 영향은 항체 농도가 증가함에 따라 더욱 증폭되었다(도 8).

[0367]

100 mM 이상의 아르기닌-Cl 농도는 150 mg/mL 이사투시맙의 점도를 20 cP 미만까지 감소시키고 180 mg/mL 이사투시맙의 점도를 40 cP 미만까지 감소시키는 것으로 나타났다. 또한, pH는 5.7 미만의 pH에 대해 점도가 급격히 증가하는 것으로 입증된 바와 같이, 점도에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이와 동시에, 이사투시맙의 안정성에 대한 pH의 영향을 고려해야 한다. 도 3 및 도 4에 나타난 바와 같이, 6.0에 가까운 pH 값의 히스티딘 완충제 시스템은 pH 6.5의 완충제 시스템과 비교하여 1개월의 열 스트레스 후 HMW가 더 적었다.

[0368]

실시예 2 - 점도 연구

[0369]

현재 다루고 있는 실시예 1에 기술된 연구의 결과를 이용하여, 그리고 피하 투여에 잠재적으로 적합한 고농도(예를 들어, 100 mg/mL 이상)의 이사투시맙을 함유하는 제형에 도달하는 것을 목표로, 다수의 제형을 제조하고

더 상세하게 연구하였다. 단백질 농도, pH, 점도 감소제의 농도, 및 온도와 같은 다양한 파라미터가 용액 내 단백질의 점도에 영향을 미칠 수 있다. 제형 점도에 대한 단백질 농도, pH, 아르기닌 농도의 영향을 평가하기 위해 여러 실험을 수행하였다. 표 5는 테스트한 파라미터와 값의 범위를 보여준다. 또한, 완제 의약품이 냉장 조건($5 \pm 3^{\circ}\text{C}$)에서 보관될 것이라는 점을 고려하여 온도의 영향을 조사하였다.

[표 5]

점도 연구

파라미터	목표 제형화 값	조사된 범위
단백질 농도	140 mg/mL	126~154 mg/mL
pH	6.2	5.5~7.0
아르기닌 농도*	110 mM	90~150 mM

* 고정된 pH 6.2 및 mAb 농도 140 mg/mL 에서 조사됨

mAb 용액이 제조 공정에서 고유한, 항체 농도 또는 점도 감소제 농도 또는 pH의 변동을 나타내는 경우를 포함하여 20°C 에서 25 cP 미만의 점도를 달성하기 위해 목표 농도를 140 mg/mL로 설정하였다. 실제로, 각 부형제의 실제 조성구분과 목표 조성 사이의 이러한 변동은 Donnan 효과로 인해 UF/DF에서 또는 부형제 칭량에 있어서의 정확성으로 인한 배합 단계 중에 또는 최종 완제 의약품에서 부형제 수준에 영향을 줄 수 있는 기타 제조 단계(예를 들어, 여과) 중에 일반적으로 관찰된다.

고농도의 mAb의 용액은 높은 점도를 나타내는 경향이 있다. 20°C 에서 점도가 25 mPa·s 미만인 고농도 이사특시맵 액체 제형이 개발될 수 있는지 여부를 결정하기 위해 점도 감소제로서 아르기닌을 선택하였다.

이 연구는 세 가지 아암(arm)에서 수행하였다. 첫 번째 아암은 간격이 넓은 pH와 농도를 조사하였다. 두 번째 아암은 미세한 pH와 농도를 조사하였다. 세 번째 아암은 아르기닌 농도를 조사하였다.

연구의 첫 번째 아암에서는, 점도에 대한 이사특시맵 농도, pH, 및 온도의 영향을 연구하였다. 이 연구 아암을 위해 7가지 제형을 준비하였다. 자세한 조성을 측정된 값과 함께 표 6에 나타낸다.

[표 6]

제형의 이사특시맵 농도 (C_{mab}) 및 pH에 대한 값이 측정된 제형

mAb (mg/mL)	아르기닌-Cl (mM)	pH	히스티딘 (mM)	수크로스 %(w/v)	P188 %(w/v)
126	113	6.2	9	2	0.4
142	112	5.9	9	2	0.4
143	112	6.2	9	2	0.4
142	112	6.5	9	2	0.4
141	112	6.8	9	2	0.4
152	111	5.9	9	2	0.4
154	111	6.2	9	2	0.4

0.4%(w/v)의 P188의 농도는 계면활성제가 없는 제형과 비교하여 긍정적인 안정성 효과를 나타냈다. 2% 농도의 수크로스는 등장성에 가까운 오스몰랄 농도를 유지하면서 충분한 안정성을 허용하였다.

연구의 두 번째 아암에서는, 20°C 에서 점도에 대한 이사특시맵 농도와 pH의 영향을 연구하였다. 총 32가지 제형을 제조하였다. 4가지 목표 농도의 항체(126, 140, 147, 및 154 g/L)와 8가지 목표 pH 값(5.5, 5.7, 5.9, 6.2, 6.5, 6.7, 6.9, 7.0)의 용액을 제조하였다. 자세한 조성을 측정된 값과 함께 표 7에 나타낸다.

[0380] [표 7]

제형의 이사특시맵 농도 (C_{mab}) 및 pH에 대한 값이 측정된 제형

mAb (mg/mL)	아르기닌-Cl (mM)	pH	히스티딘 (mM)	수크로스 %(w/v)	P188 %(w/v)
124.6	112	5.5	9	2	0.4
131	111	5.7	9	2	0.4
129.4	111	5.9	9	2	0.4
127.3	111	6.2	9	2	0.4
125.1	112	6.6	9	2	0.4
126.5	111	6.7	9	2	0.4
124.4	112	6.9	9	2	0.4
125.6	112	7.0	9	2	0.4
141.4	110	5.5	9	2	0.4
139.5	110	5.7	9	2	0.4
141.7	110	5.9	9	2	0.4
140.5	110	6.2	9	2	0.4
140.3	110	6.5	9	2	0.4
140.1	110	6.7	9	2	0.4
138.7	110	6.9	9	2	0.4
137.4	110	7.0	9	2	0.4
147.5	109	5.6	9	2	0.4
150	109	5.7	9	2	0.4
148.6	109	5.9	9	2	0.4
147.8	109	6.2	9	2	0.4
147.2	109	6.5	9	2	0.4
148.6	109	6.7	9	2	0.4
148.2	109	6.9	9	2	0.4
144.4	110	7.0	9	2	0.4
157.6	108	5.5	9	2	0.4
156.3	108	5.7	9	2	0.4
155.8	108	5.9	9	2	0.4
157.4	108	6.2	9	2	0.4
156.1	108	6.5	9	2	0.4
155.8	108	6.7	9	2	0.4
157.5	108	6.9	9	2	0.4
159.5	108	7.1	9	2	0.4

[0381]

[0382] 연구의 세 번째 아암에서, 아르기닌 농도는 90 mM과 150 mM 사이에서 다양하였다. 5가지 제형의 자세한 조성을, 입수가 가능한 경우 측정된 값과 함께 표 8에 나타낸다.

[0383] [표 8]

연구 아암 3에서 기준 용액 (스파이킹 전)에 대한 제형 (안정성 및 점도에 대한 아르기닌 농도의 영향의 연구)

mAb (mg/mL)	아르기닌 -Cl (mM)	pH	히스티딘 (mM)	수크로스 % (w/v)	P188 % (w/v)
140	93	6.2	9	2	0.4
141	101	6.2	9	2	0.4
141	117	6.2	9	2	0.4
140	127	6.2	9	2	0.4
144	150	6.2	9	2	0.4

[0384]

[0385] 연구의 아암 1에 대해, 모든 샘플의 점도를 5, 10, 15, 20, 25 및 30℃에서 Rheosense m-VROC 점도계에서 결정하였다. 각 샘플 및 각 온도에 대해, 유량은 최대 유량의 50%에서 선택하였으며, 이는 250 내지 2500s⁻¹의 전단 속도를 초래하였다. 모든 샘플에 대해 뉴턴 거동을 가정하였다.

[0386] 연구의 아암 2에 대해, 모든 샘플의 점도를 20℃에서 Rheosense m-VROC 점도계에서 결정하였다. 각 샘플에 대해, 유량은 프레이밍 단계 동안 기기에 의해 결정된 최대 유량의 50%에서 선택하였다. 이것은 250 내지 2500s⁻¹의 전단 속도를 초래하였다. 모든 샘플에 대해 뉴턴 거동을 가정하였다.

[0387] 연구의 아암 3에 대해, 모든 샘플의 점도를 20℃에서 Rheosense m-VROC 점도계에서 결정하였다. 각 샘플에 대해, 유량은 프레이밍 단계 동안 기기에 의해 결정된 최대 유량의 50%에서 선택하였다. 이것은 1200 내지 1600s⁻¹의 전단 속도를 초래하였다. 모든 샘플에 대해 뉴턴 거동을 가정하였다.

[0388] 농도의 함수로서의 점도

[0389] pH 5.5에서, 점도는 126 mg/mL 농도에서의 16 mPa·s로부터 154 mg/mL에서의 54 mPa·s까지 증가하였다. pH 7.0에서, 점도는 상기 농도 범위에서 5.8 mPa·s로부터 11 mPa·s까지 증가하였다. 모든 조건에 대해, 데이터를 Mooney 방정식을 사용하여 피팅하였다.

$$\frac{\eta}{\eta_{\text{solv}}} = \exp\left(\frac{[\eta]c}{1 - \frac{K}{S}[\eta]c}\right)$$

[0390]

[0391] 여기서 η_{solv} 는 용매의 점도이고, $[\eta]$ 는 단백질의 고유 점도이고, K 는 "밀집 계수(crowding factor)"이고, S 는 "형상 계수(shape factor)"이다. 피팅 파라미터는 $[\eta]$ 및 K/S 였다. $\eta_{\text{solv}} = 1.26 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 에 대해 고정 값을 사용하였으며, 이는 20℃에서 제형화 완충제의 점도에 해당한다.

[0392] 도 8에 나타난 바와 같이, 이사특시맵 용액의 점도는 mAb 농도가 증가함에 따라 증가하였다.

[0393] pH의 함수로서의 점도

[0394] 도 9는 아암 2에서 m-VROC로 얻은 데이터를 나타내며, 점도는 이사특시맵의 5가지 농도(126, 140, 147 및 154 mg/mL)에 대한 pH의 함수로서 플로팅되어 있다. 도 9에 나타난 바와 같이, 이사특시맵 용액의 점도는 pH가 증가함에 따라 감소하였다.

[0395] pH 6.2에서, 점도는 테스트한 항체의 농도 범위에 걸쳐 25 mPa·s 미만이었다. 점도는 5.9 이상의 모든 pH 값에 대해 25 mPa·s 미만이었다. 그러나 조사된 더 낮은 pH 값(5.5 및 5.7)에서, 점도는 147 g/L 이상의 mAb 농도에 대해 25 mPa·s보다 더 높았다.

[0396] 온도의 함수로서의 점도

[0397] 아암 1에서, 조사된 제형의 점도를 5 내지 30℃의 온도의 함수로서 측정하였다. 도 10 및 도 11에 나타난 바와 같이, 점도는 온도가 증가함에 따라 감소하였다. Arrhenius 피팅을 사용하여, 제형의 활성화 에너지를 결정하였다(표 9). 상기 값을 Mooney 방정식을 이용한 20℃에서의 데이터의 피팅과 조합하여 사용하여 이론치를 계산하였다. 도 10에 나타난 바와 같이, 모델은 실험 데이터와 일치하였다.

[0398] [표 9]

아암 1의 다양한 제형에 대한 활성화 에너지

이사특시맵 농도 (g/L)	pH	활성화 에너지 (kJ/mol)
126	6.2	22.7
142	5.9	27.1
143	6.2	23.1
142	6.5	23.6
141	6.8	24.0
152	5.9	31.6
154	6.2	26.7

[0399]

[0400] 활성화 에너지는 이사특시맵 농도가 증가함에 따라 증가하였다. 활성화 에너지는 pH 5.9 내지 6.2에서 감소하였다. 더 적은 정도로, 활성화 에너지는 pH 6.2 내지 6.8에서 증가하였다. 용액에서 움직이기 위해, mAb는 이웃으로부터 탈출해야 하므로 여기에서 E_a 로 정의된 최소 에너지가 필요하다. mAb가 이 에너지를 획득할 수 있는 확률은 Boltzmann 법칙에 따라 $\exp(-E_a/RT)$ 에 비례하므로 mAb의 가동성에 반비례하는 점도는 식, 점도 = $\exp(+E_a/RT)$ 를 따른다.

[0401] mAb 농도가 143 및 126 mg/mL인 pH 6.2의 제형의 경우, 점도는 5~30℃의 온도 범위에 걸쳐 25 mPa·s 미만으로 유지되었다. 154 mg/mL에서, 5℃에서 기록된 값은 25 mPa·s보다 약간 높았다.

[0402] pH 5.9의 제형의 경우, 142 mg/mL에서 이사특시맵의 점도는 5℃에서 약 25 mPa·s였다.

[0403] **아르기닌 농도의 함수로서의 점도**

[0404] 예비 연구에 따르면 150 mg/mL의 이사특시맵 제형(계면활성제 없음)의 경우 점도가 0 내지 100 mM의 아르기닌에서 60 mPa·s로부터 16 mPa·s까지 감소하였으며, 100 내지 200 mM의 아르기닌에서 단지 12 mPa·s까지 떨어진 것으로 나타났다.

[0405] 본 연구에서, 90, 100, 115, 125 및 150 mM의 지점에서 90 내지 150 mM의 아르기닌 농도를 테스트하였다. 점도는 아르기닌 농도가 증가함에 따라 감소하였다(도 12). 값은 11 mPa·s로부터 9 mPa·s까지 감소하여, 예비 연구에서 얻은 추세가 확인되었다.

[0406] 연구된 아르기닌 농도 범위(90~50 mM)에서 점도는 2 mPa·s 미만으로 다양하였다.

[0407] **실시예 4 - 안정성**

[0408] 이 실시예는 2세트의 제형이 5℃에서의 안정성 연구와 40℃/75% 상대 습도에서의 가속화된 안정성 연구, 및 동결-해동 및 진탕 스트레스 테스트 연구를 거친 일련의 안정성 연구를 기술한다.

[0409] 테스트된 제형은 표 10 및 표 11에 요약되어 있다.

[0410] [표 10]

F4-1 내지 F4-16

제형	단백질 농도 (mg/mL)	pH	아르기닌-HCl 농도 (mM)	수크로스 농도 (mg/mL)	P188 농도 (mg/mL)
1*	140	6.2	125	20	4.0
2	140	6.5	145	16	3.0
3	140	6.2	125	20	4.0
4	140	5.9	105	24	5.0
5	154	6.2	105	16	5.0
6	140	6.2	125	20	4.0
7	126	6.2	145	24	3.0
8	154	5.9	125	24	3.0
9	140	6.2	125	20	4.0
10	126	6.5	125	16	5.0
11	154	5.9	145	20	5.0
12	126	6.5	105	20	3.0
13	140	6.2	125	20	4.0
14	154	6.5	145	24	4.0
15	126	5.9	105	16	4.0
16	140	6.2	125	20	4.0

*1은 가속화된 연구의 일부로 테스트됨.

[0411]

[0412] [표 11]

F10-1 내지 F10-16

제형	단백질 농도 (mg/mL)	pH	리신 아세테이트 농도 (mM)	수크로스 농도 (mg/mL)	PS80 농도 (mg/mL)
1*	140	6.2	125	20	0.4
2	140	6.5	145	16	0.3
3	140	6.2	125	20	0.4
4	140	5.9	105	24	0.5
5	154	6.2	105	16	0.5
6	140	6.2	125	20	0.4
7	126	6.2	145	24	0.3
8	154	5.9	125	24	0.3
9	140	6.2	125	20	0.4
10	126	6.5	125	16	0.5
11	154	5.9	145	20	0.5
12	126	6.5	105	20	0.3
13	140	6.2	125	20	0.4
14	154	6.5	145	24	0.4
15	126	5.9	105	16	0.4
16	140	6.2	125	20	0.4

*1은 가속화된 연구의 일부로 테스트됨.

[0413]

[0414] 동결-해동 스트레스는 Epsilon1-6CC 동결-해동 유닛(Martin Christ GmbH, 독일 오스테로데 소재)을 사용하여 수행하였다. 샘플에 동결-해동 스트레스를 적용하였다.

[0415] 각 제형(F4 및 F10)의 1개의 바이알을 동결 건조기에 넣고 사이클을 다음 파라미터에 따라 실행하였다: 속도, 0.1℃/분; 동결 온도, -30℃; 해동 온도, 25℃; 사이클 수, 5; 및 유지 온도 시간, 60분. 5회 사이클 후 샘플을 가시적 입자에 대해 검사하고 균질화하였다.

[0416] 각 제형의 1개의 바이알을 수평 진탕 플랫폼(IKA, KS4000 IC)에 올려 놓고 25℃ 및 300 rpm에서 21일 동안 스트레스를 가하였다. T-mech 샘플을 T-1개월 시점과 함께 분석하였다.

[0417] 샘플의 오스몰랄 농도는 Gonotec Osmomat 3000(Gonotec, 독일 베를린 소재)을 이용하여 빙점 강하법으로 측정하였다. 기기 작동 전에 Milli-Q 물과 300 및 400 mOsmol/kg의 2가지 오스몰랄 농도 표준을 포함하는 3점 보정을 수행하였다.

- [0418] 단백질 농도는 Tecan Safire2 플레이트 판독기(Tecan Austria GmbH, 오스트리아 그뢰디히 소재)에서 96웰 플레이트(Corning Incorporation, 미국 뉴욕주 소재)에서 수행한 UV 분광법에 의해 결정하였다. 샘플을 150 mg/mL 용액으로부터 1 mg/mL의 단백질 농도까지 중량 측정법으로 희석하였다. 희석 계수를 저울 인쇄물로부터 계산하였다. 각 데이터 포인트에 대해, 200 μ L 용액으로 채워진 3개의 웰($n = 3$)을 측정하여 측정 오류를 최소화하였다. 측정 셀의 온도는 25°C로 설정하였다. 희석 완충액을 블랭크 스펙트럼으로 측정하였다. 측정 후, 280 nm에서 얻은 흡광도 값을 경로 길이에 대해 보정하고 해당 블랭크로 차감하였다. 280 nm에서 계산된 몰 흡광 계수(ϵ_{molar}) 224,320 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 를 흡광 계수(ϵ) 계산에 사용하였다. 1.548 $\text{mL mg}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 의 계산된 흡광 계수(ϵ)를 사용하여 280 nm에서의 흡광도 값을 기준으로 단백질 농도를 결정하였다.
- [0419] 유럽 약전(8판, 모노그래프 2.9.20)에 따라 약 3750 lux에서 백색 배경 앞에서 5초 동안 및 흑색 배경 앞에서 5초 동안 부드러운 수동 방식형 교반 하에 바이알을 가시적 입자의 존재 또는 부재에 대해 검사하였다. 검사는 훈련된 두 명의 검사자가 독립적으로 수행하였다.
- [0420] 관찰된 가시적 입자를 분류하기 위해, "Deutscher Arzneimittel-Codex"(DAC 2006)에 기초한 숫자 점수를 사용하였다(0, 5초 이내에 가시적인 입자가 없음, 1, 5초 이내에 가시적인 약간의 입자, 2, 5초 이내에 중간 수의 가시적인 입자, 10, 직접적으로 가시적인 많은 수의 입자). 제품에 고유하지 않을 가능성이 있는 섬유 유사 구조 및 입자는 숫자 점수로 설명되지 않는다.
- [0421] **고성능 크기 배제 크로마토그래피(HP-SEC)**
- [0422] 샘플 분석 전에, HP-SEC 컬럼의 성능은 BioRad 겔 여과 표준물(티로글로불린, 감마 글로불린, 오브알부민, 미오글로빈, 및 비타민 B12 포함)로 테스트하였다. 표준물은 동결건조된 물질을 500 μ L의 Milli-Q 물에 용해시킨 다음 이동상에 10배 희석하여 준비하였다(최종 단백질 농도 3.6 mg/mL). 시스템 적합성 테스트는 겔 여과 표준물(BioRad)을 주입하여 각 시퀀스를 시작할 때 수행하고 감마 글로불린 및 오브알부민 피크 사이의 USP 분해능을 계산하여 평가하였다. 50 mg/mL 스톱 샘플을 40 μ L의 스톱 용액과 160 μ L의 용액 A(아세트오니트릴이 없는 이동상)의 혼합에 의해 1.5 mL 폴리프로필렌 튜브(Eppendorf)에서 5배 희석하여, 10.0 mg/mL의 단백질 농도를 생성하였다.
- [0423] 가속화된 안정성/스트레스 테스트 중에 잠재적으로 형성될 수 있는 더 큰 불용성 입자에 의한 HP-SEC 컬럼의 막힘을 방지하기 위해, 샘플을 희석 후 18,000 rcf에서 5분 동안 원심분리하고 상청액을 HPLC 바이알로 옮겼다. 샘플을 볼텍싱하고 분석할 때까지 오토샘플러에서 5°C에서 보관하였다.
- [0424] HP-SEC 분석에 다음 파라미터를 사용하였다:
- [0425] 기기: Ultimate 3000 (Dionex)
- [0426] 컬럼: 비결정형 실리카 컬럼 ProSEC 300S; 300mm
- [0427] 시큐리티 가드(Security guard): 가드 컬럼 50 mm x 7.5 mm
- [0428] 유량: 0.3 mL/분
- [0429] 이동상: 90%의 100 mM 포스페이트, pH 7.2, 300 mM NaClO₄ + 10% ACN
- [0430] 검출: 280 nm 및 214 nm에서 UV
- [0431] 컬럼 오븐: 25°C
- [0432] 샘플 냉각: 5~8°C
- [0433] 주입 부피: 5.0 mg/mL 샘플의 경우 10 μ L, 블랭크 및 SEC 표준물의 경우 10 μ L
- [0434] 분석 시간: 90분
- [0435] **모세관 등전점 집중법(cIEF)**
- [0436] PrinCE Microinjector(Convergent Bioscience, 캐나다 토론토 소재)에 커플링된 iCE280 기기에서 이미징 모세관 등전점 집중법(cIEF)을 수행하였다. 통상적인 cIEF에서 실행되는 바와 같이 고정된 검출 지점을 지나서 집중된 분자 종을 용출하는 대신에, 이미징 cIEF에서 분자는 전체 IEF 모세관에 걸쳐 검출된다. 이를 수행하기 위해, 280 nm 파장의 UV 광을 UV 투명 모세관에 집중시키고, CCD(Charge-Coupled Device) 카메라의 도움으로

일정한 간격으로 이미지를 캡처하였다.

- [0437] 분석에 앞서, 기기 사용설명서에 따라 용융 실리카 코팅(FC) 카트리지를 설치하였다. 애노드 저장소는 0.08 M 인산(0.1% 메틸셀룰로오스 중, 전해질 키트, ProteinSimple)으로, 그리고 캐소드 저장소는 0.1 M 수산화나트륨(0.1% 메틸셀룰로오스 중, 전해질 키트, ProteinSimple)으로 채웠다. 시스템의 성능은 헤모글로빈 표준물(iCE280 System Suitability Kit, ProteinSimple)을 측정하여 체크하였다. 헤모글로빈 표준물 용액의 등전점 집중법을 제조사에 따라 수행하였다(사전 집중법: 1500 V에서 1분, 집중법: 3000 V에서 4.5분).
- [0438] 20개의 샘플에 대한 마스터 믹스는 2360 μ L의 Milli-Q 물, 1400 μ L의 1% 메틸셀룰로오스, 160 μ L의 Pharmalyte pH 3~10, 20 μ L의 pI 마커 7.05 및 20 μ L의 pI 마커 9.50을 혼합하여 제조하였다. 마스터 믹스를 볼텍싱에 의해 균질화하고 5,000 rcf에서 잠시 원심분리하였다. 혼합물을 0.45 μ m 주사기 PVDF 여과 유닛(Millex-GV, Millipore)로 여과하였다.
- [0439] 샘플을 20 μ L의 스톱 용액(C = 50 mg/mL)과 30 μ L의 상응하는 제형과 완충제의 혼합에 의해 20.0 mg/mL의 단백질 농도까지 미리 희석하였다. cIEF 분석을 위한 최종 샘플은 20.0 mg/mL의 미리 희석된 샘플 2 μ L를 198 μ L 마스터 믹스와 혼합하여 총 부피 200 μ L 및 단백질 농도 0.2 mg/mL를 얻음으로써 제조하였다.
- [0440] DP의 등전점 집중법은 1500 V에서 1분 동안 사전 집중, 이어서 3000 V에서 8분 동안 집중에 의해 수행하였다. UV 흡광 이미지는 소프트웨어 ChromPerfect(버전 5.5.6)를 사용하여 분석하였다.
- [0441] **육안 검사의 결과**
- [0442] 2명의 독립적인 작업자가 육안 검사를 수행하였다. 동결-해동 후 샘플 용액은 불균질한 것으로 마킹되었다(S-Schlieren*, 상 분리). 안정성 연구 동안 테스트한 모든 제형에 대해 가시적인 입자의 함량 및 탁도의 주요 변화는 관찰되지 않았다.
- [0443] 오스몰랄 농도 측정 결과를 표 12에 제시한다. T0에서 오스몰랄 농도는 275 ~ 418 mOsmol/kg 범위였다. F10 제형은 F4 제형보다 더 높은 오스몰랄 농도 값을 나타냈다. 40°C/75% 상대 습도에서의 보관은 테스트한 샘플의 오스몰랄 농도에 영향을 미치지 않았다.

[0444] [표 12]

T0에서의 오스몰랄 농도 측정 결과 (n=1)

샘플	오스몰랄 농도
F4-1	335
F4-2	353
F4-3	331
F4-4	308
F4-5	280
F4-6	336
F4-7	378
F4-8	353
F4-9	334
F4-10	320
F4-11	391
F4-12	289
F4-13	335
F4-14	404
F4-15	277
F4-16	330
F10-1	353
F10-2	381
F10-3	341
F10-4	310
F10-5	276
F10-6	346
F10-7	401
F10-8	374
F10-9	343
F10-10	328
F10-11	394
F10-12	294
F10-13	365
F10-14	418
F10-15	275
F10-16	351

[0445]

[0446] [표 13]

T-1w_40 °C, T-2w_40 °C, 및 T-1m_40 °C에서의 오스몰랄 농도 측정 결과

샘플	오스몰랄 농도		
	T-1w_40 °C	T-2w_40 °C	T-1m_40 °C
F4-1	326	326	324
F10-1	342	343	344

[0447]

[0448] T0에서의 점도 측정 결과는 F10 제형이 F4 제형보다 약간 더 높은 점도를 보임을 나타냈다. 최고 점도가 제형 F4-8(20°C에서 1000 s⁻¹에서 30.03 cP) 및 F10-8(20°C에서 1000 s⁻¹에서 34.13 cP)에 대해 측정되었다. 상기 둘 다의 제형 세트(F4 및 F10)에 대해 실행 8은 최고 단백질 농도(154 mg/mL), 최저 pH(5.9), 및 최고 수크로스 농도(24 mg/mL)를 포함하였다.

[0449] UV 분광법에 의한 단백질 농도 측정 결과를 표 14 및 표 15에 제공한다. T0에서, 단백질 농도는 124~156 mg/mL 범위였다. 테스트 제형의 단백질 농도는 40°C/75% 상대 습도에서 보관하는 동안 안정적으로 유지되었다.

[0450] [표 14]

단백질 농도

샘플	단백질 농도 (mg/mL)				
	목표	T0	T-mech	T-FT	T-Im 40 °C
F4-1	140	135.0	139.5	141.2	140.9
F4-2	140	135.0	138.3	138.1	139.8
F4-3	140	137.1	138.8	139.7	136.7
F4-4	140	138.5	135.7	139.9	140.3
F4-5	154	151.8	150.9	153.6	154.4
F4-6	140	136.9	139.0	141.2	138.6
F4-7	126	123.7	125.9	127.5	125.6
F4-8	154	154.2	151.9	151.9	151.3
F4-9	140	138.5	138.0	142.1	139.2
F4-10	126	124.1	124.6	126.2	126.4
F4-11	154	154.4	153.3	154.1	156.0
F4-12	126	121.0	123.4	124.9	124.3
F4-13	140	140.0	136.8	140.2	137.1
F4-14	154	151.5	147.4	152.5	158.0
F4-15	126	124.1	122.7	122.3	125.1
F4-16	140	137.1	140.9	136.7	139.3
F10-1	140	138.4	141.8	140.7	146.0
F10-2	140	141.6	139.1	141.6	144.4
F10-3	140	140.6	141.7	139.2	141.7
F10-4	140	139.4	138.8	140.2	141.0
F10-5	154	154.3	156.4	152.2	157.2
F10-6	140	141.1	142.4	142.7	142.0
F10-7	126	129.9	126.1	128.4	130.3
F10-8	154	153.9	155.9	159.2	156.2
F10-9	140	140.2	140.3	141.9	140.2
F10-10	126	126.5	127.1	128.7	129.8
F10-11	154	154.5	152.7	152.7	155.4
F10-12	126	125.3	126.1	125.1	127.3
F10-13	140	141.1	140.9	140.1	141.8
F10-14	154	158.8	155.2	156.2	157.1
F10-15	126	123.8	127.1	126.6	125.3
F10-16	140	141.7	142.6	138.1	142.4

[0451]

[0452] [표 15]

단백질 농도

샘플	단백질 농도 (mg/mL)	
	T-1w 40 °C	T-2w 40 °C
F4-1	137.1	140.2
F10-1	142.3	144.6

[0453]

[0454] 도데실 황산나트륨 겔 전기영동(SDS-PAGE)을 사용하여 단백질 종의 분자량과 상대적인 양을 특성화하였다. 분리된 종의 상대적인 양은 검출된 단백질 밴드의 광학 밀도를 측정하여 SDS-PAGE 겔로부터 계산하였다. 비환원 및 환원 조건 하에서 검출된 모든 단백질 종의 상대적인 양 및 분자량은 각각 표 16 및 표 17에서 확인된다.

[0455] [표 16]

비환원 SDS-PAGE에 의해 검출된 종의 상대적인 양 및 계산된 분자량

샘플	상대적인 양 (%)					분자량 (kDa)				
	응집체	주요 밴드	단편 1	단편 2	단편 3	응집체	주요 밴드	단편 1	단편 2	단편 3
F4-1 T0	0.6	95.5	3.4	0.3	0.3	244.6	157.5	141.7	112.1	25.0
F10-1 T0	0.7	95.1	3.8	0.3	0.2	241.5	158.5	142.6	112.3	24.8
F4-1 T1w 40°C	0.9	94.9	3.6	0.5	0.3	242.5	157.5	142.0	111.7	25.1
F10-1 T1w 40°C	1.1	95.0	3.3	0.5	0.2	242.5	159.1	142.9	110.7	24.8
F4-1 T2w 40°C	1.0	95.6	2.2	0.8	0.5	244.9	157.4	142.1	110.6	25.4
F10-1 T2w 40°C	1.1	94.8	3.1	0.7	0.3	247.6	158.1	142.7	110.4	25.1
F4-1 T1m 40°C	0.9	94.9	3.1	1.0	0.2	251.7	159.7	144.0	111.2	24.8
F10-1 T1m 40°C	1.0	95.1	2.9	0.9	0.2	249.3	159.3	144.5	111.4	24.7

[0456]

[0457] [표 17]

환원 SDS-PAGE에 의해 검출된 종의 상대적인 양 및 계산된 분자량

샘플	상대적인 양 (%)			순도 (%)	분자량 (kDa)		
	N-R 부가물	중쇄	경쇄		N-R 부가물	중쇄	경쇄
F4-1T0	0.6	67.1	32.3	99.4	80.9	50.6	25.4
F10-1T0	0.8	65.9	33.4	99.3	82.3	50.6	25.3
F4-1T1w 40°C	0.8	66.2	33.1	99.3	81.8	50.8	25.5
F10-1T1w 40°C	0.7	66.5	32.8	99.3	81.6	50.6	25.2
F4-1T2w 40°C	0.7	67.9	31.5	99.4	84.0	51.0	25.9
F10-1T2w 40°C	0.6	68.6	30.9	99.5	86.1	51.4	26.0
F4-1T1m 40°C	0.9	66.1	33.1	99.1	85.1	51.2	25.7
F10-1T1m 40°C	1.2	65.3	33.6	98.9	85.9	51.4	25.8

[0458]

[0459] 고성능 크기 배제 크로마토그래피(HP-SEC)를 수행하여 단량체, 응집체, 및 단편을 평가하였다. 4가지 응집체 중 (HMW1, HMW2, HMW3 및 HMW4)과 2가지 단편 중(LMW1 및 LMW2)을 할당하였다.

[0460] T0에서, 제형 F4 및 F10의 상대적인 단량체 함량은 98.5 ~ 99.0% 범위였다. 40°C/75% 상대 습도에서의 보관은 테스트한 모든 샘플에서 단량체 함량의 감소를 초래하였다. 40°C/75% 상대 습도에서 1개월 동안 보관 후 테스트 제형의 단량체 함량은 96.2 ~ 97.2% 범위였으며, 이 시점에서 최저 단량체 함량은 제형 F4-2에서 확인되었다. 반복된 동결-해동 사이클은 상대적인 단량체 함량에 거의 영향을 미치지 않았지만, 기계적 스트레스는 약간의 감소를 초래하였다(97.7 ~ 98.2%). 도 13 및 도 14를 참조한다.

[0461] 거의 모든 샘플 및 시점에 있어서, HMW1의 상대적인 함량은 0.15%의 정량 한계 미만이었고, 이와 유사하게, 거의 모든 샘플 및 시점에 있어서, HMW2의 상대적인 함량은 0.15%의 정량 한계 미만이었다.

[0462] HMW3의 상대적인 함량은 T0에서 0.7~0.9% 범위였다. 40°C/75% 상대 습도에서 1개월 보관 후 HMW3 함량은 1.1 ~ 1.5%까지 증가하였다. HMW3 함량의 최고 증가는 F4-14, F10-5, F10-12 및 F10-14 샘플에서 관찰된 반면, 최저

증가는 제형 F4-1 및 F4-7 샘플에서 관찰되었다. 반복된 동결-해동 사이클은 HMW3의 상대적인 함량의 증가로 이어지지 않은 반면, 기계적 스트레스는 0.9 ~ 1.2%까지의 약간의 HMW3 증가를 초래하였다.

[0463] 거의 모든 샘플 및 시점에 있어서, HMW4의 상대적인 함량은 0.15%의 정량 한계 미만이었다.

[0464] 모든 응집체의 합계(HMW)는 $\geq 0.15\%$ 의 상대적인 면적의 피크로 계산하였다. T0에서, 총 응집체 함량(HMW)은 0.6~1.2% 범위였다. 40°C/75% 상대 습도에서의 보관은 테스트한 모든 제형에서 HMW 함량의 현저한 증가를 초래하였다. 40°C/75% 상대 습도에서 1개월 동안 보관 후 상대적인 HMW 함량은 1.1 ~ 1.9% 범위였다. HWM 종의 최저 증가는 제형 F4-7에서 관찰되었고, 최고 증가는 제형 F4-2 및 F10-14에서 관찰되었다. 동결-해동 후 HMW 함량의 실질적인 변화는 관찰되지 않았으며, 기계적 스트레스에 노출된 후에는 0.9~1.3%의 HWM 함량으로 이어져 약간의 증가만 검출되었다. 도 15 및 도 16을 참조한다.

[0465] T0에서, 단편 LMW1의 함량은 약 0.3이었다. 40°C/75% 상대 습도에서의 보관은 테스트한 모든 샘플에서 LMW1 함량의 증가를 초래하였다. 상대적인 LMW1 함량은 40°C/75% 상대 습도에서 1개월 동안 보관 후 최고였고 1.1 ~ 1.5% 범위였다. 동결-해동은 LMW1 함량에 영향을 미치지 않았다. 기계적 스트레스로 인해 LMW1 함량이 약간 증가하였다.

[0466] T0에서, 단편 LMW2의 상대적인 함량은 테스트한 모든 제형에 있어서 정량 한계($\geq 0.15\%$) 미만이었다. 40°C/75% 상대 습도에서 2주 및 1개월 동안 보관으로 LMW2 함량이 약간 증가했으며 T-1m_40°C에서 최고 값(0.3 ~ 0.5%)이 관찰되었다.

[0467] 모든 LMW의 함량 합계는 $\geq 0.15\%$ 의 피크로 계산되었다. T0에서, 총 LMW 함량은 테스트한 모든 제형에서 약 0.3%였다. 동결 해동은 LMW 함량에 영향을 미치지 않은 반면, 기계적 스트레스로 인해 LMW 함량이 약간 증가하였다(0.7 ~ 0.9%). 40°C/75% 상대 습도에서의 보관은, 특히 나중 시점에서 더 현저한 증가를 초래하였다(도 17 및 도 18). 최고 증가는 T-1m_40°C에서 관찰되었으며, 여기서 총 LMW 함량은 1.4 ~ 1.8% 범위였다.

[0468] T0에서, 모세관 등전점 집중법(cIEF)으로 측정된 주요 피크의 상대적인 함량은 70.3~74.0%였다. 40°C/75% 상대 습도에서 1주, 2주, 및 1개월 동안 보관 후 주요 피크의 상대적인 함량이 점차적으로 감소하는 것이 탐지되었다. 최고 감소는 제형 F10-8에 대해 관찰되었다(T-1m_40°C에서 55.4%). 주요 피크의 pI는 모든 안정성 시점에서 모든 제형에 대해 약 8.2에서 안정적으로 유지되었다.

[0469] T0에서, 산성 종의 상대적인 함량은 약. 17.9 ~ 20.9% 범위였다. 40°C/75% 상대 습도에서의 보관은 산성 종의 함량의 현저한 증가를 초래하였다. 최고 증가는 시점 T-1m_40°C에서 관찰되었으며, 이때 값은 30.4 ~ 36.9%였다. 최고 증가는 제형 F10-8에 대해 관찰된 반면, 제형 F4-7은 최저 증가를 나타냈다. 데이터를 그래프로 표시하여 도 19 및 도 20에 나타낸다.

[0470] T0에서, 8.1~9.5%의 염기성 피크 함량이 관찰되었다. 안정성 연구 동안, 염기성 피크 함량은 대부분의 시점에서 모든 제형에 대해 비교적 안정적으로 유지되었다. T-1m_40°C의 경우, 염기성 피크 함량은 7.1 ~ 9.1% 범위였다.

[0471] 40°C/75% 상대 습도에서 보관 후, 모세관 등전점 집중법(cIEF) 데이터는 모든 제형의 주요 피크 함량이 손실되면서 산성 종 함량이 증가함을 보여주었다. F4 제형은 도 21에 제시된 바와 같이, 40°C/75% 상대 습도에서 1개월 보관 후 주요 피크의 상대적인 함량의 더 낮은 감소와 함께 F10 제형보다 더 양호한 화학적 안정성을 보였다. 40°C/75% 상대 습도에서 1개월 보관 후, F4 제형은 9.5 ~ 13.9% 범위에서 단량체 피크 손실을 보인 반면, F10 제형은 14.7 ~ 17.3% 범위에서 단량체 피크 손실을 나타냈다.

[0472] **실시예 4 - 안정성**

[0473] 110 mM 아르기닌-HCl, 9 mM 히스티딘, 수크로스 2%, 폴록사머-188 0.4%, pH 6.2에서 제형화된 140 mg/mL 이사 특시맙에 대해 수행한 안정성 연구 결과를 제공한다.

[0474] **결과**

[0475] **-20°C±5°C에서의 안정성**

[0476] 표 18에 나타난 바와 같이 -20°C±5°C에서 1개월 동안 보관 후, 테스트한 모든 품질 속성(가시적 입자, 색상, 유백도, SEC 및 cGE에 의한 순도, UV에 의한 단백질 농도, ADCC 및 CDC 생물분석에 의한 효력, 광차폐법에 의한 미립자 물질 및 pH)은 안정적으로 유지되었다.

[0477] icIEF에 의한 전하 이질성은 출발 물질과 비교하여 어떠한 유의한 변화도 나타내지 않았다.

[0478] ***+5℃±3℃에서의 안정성(장기 보관 조건)***

[0479] 표 19 및 표 20에 나타난 바와 같이 +5℃±3℃에서 1, 3, 6, 9, 및 12개월 동안 보관 후, 테스트한 모든 품질 속성(가시적 입자, SEC 및 cGE에 의한 순도, UV에 의한 단백질 농도, CDC 생물분석에 의한 효력, 광차폐법에 의한 미립자 물질 및 pH)은 12개월 이상 동안 안정적으로 유지되었다.

[0480] 색상, 유백도 및 icIEF에 의한 전하 이질성은 출발 물질과 비교하여 12개월 이상 동안 출발 물질과 비교하여 어떠한 유의한 변화도 나타내지 않았다.

[0481] ***+25℃±2℃/60%±5% RH(가속화된 보관 조건)에서의 안정성***

[0482] 표 21에 나타난 바와 같이, +25℃±2℃에서 6개월 동안 보관 후, 테스트한 모든 품질 속성(가시적 입자, SEC에 의한 순도, UV에 의한 단백질 농도, ADCC 및 CDC 생물분석에 의한 효력, 광차폐법에 의한 미립자 물질 및 pH)은 6개월 이상 동안 안정적으로 유지되었다.

[0483] +25℃±2℃에서 6개월 후, 색상과 유백도 모두에 대해 변화가 관찰되지 않았다.

[0484] +25℃±2℃에서 6개월 후, icIEF에 의한 전하 이질성 프로파일의 변화가 다음과 같이 관찰되었다: 산성 이소형의 9% 증가와 함께 주요 이소형 함량의 9% 감소가 관찰되었다.

[0485] cGE에 의한 순도에서 주요 피크의 약간의 감소(-2%)가 관찰되었으며, 이는 저 분자 종의 합계의 증가(+2%)와 상관관계가 있다.

[0486] SEC에 의한 단량체 순도의 약간의 감소(-1.7%)가 관찰되었다.

[0487] 다른 모든 파라미터는 출발 물질과 비교하여 어떠한 유의한 변화도 나타내지 않았다.

[0488] ***+40℃±2℃/75%±5% RH(스트레스 조건)에서의 안정성***

[0489] 표 22에 나타난 바와 같이, 스트레스 조건 하에서 1개월 후에 다음과 같은 변화가 관찰되었다:

[0490] icIEF에 의한 전하 이질성 프로파일의 변화는 다음과 같이 관찰되었다: 주요 이소형 함량의 14% 감소는 주로 산성 형태의 15% 증가와 상관관계가 있었다.

[0491] cGE에 의한 순도에서 주요 피크의 약간의 감소(-2%)가 관찰되었으며, 이는 저 분자 종의 합계의 증가(+2%)와 상관관계가 있다.

[0492] SEC에 의한 응집체 백분율은 일정하게 유지되었다.

[0493] ***결론***

[0494] 이 안정성 연구의 결과는 110 mM 아르기닌-HCl, 9 mM 히스티딘, 수크로스 2%, 폴록사머-188 0.4%, pH 6.2에서 제형화된 이사투시맵(140 mg/mL)이 -20℃에서 1개월 이상 동안 및 +5℃±3℃에서 12개월 이상 동안 안정적으로 유지됨을 보여준다.

[0495]

[표 18]

이사특시맵 140 mg/mL (-20°C±5°C 에서의 안정성 결과)

테스트	초기 결과 s	1 개월
투명도 및 유백도	기준 현탁액 이하	기준 현탁액 이하
색상	5 등급 이하	5 등급 이하
분석 (UV)		
단백질 농도 (mg/mL)	139.2	138.9
pH	6.3	6.3
순도 (HPLC-SEC)		
단량체 (면적 %)	98.8	99.0%
HMW 종의 합계 (면적 %)	1.0	0.8%
전하 이질성 (icIEF)		
주요 이소형 (면적 %)	74	71
산성 이소형의 합계 (면적 %)	18	21
염기성 이소형의 합계 (면적 %)	8	8
순도 (cGE 비환원)		
주요 피크 (면적 %)	96	96
LMW 의 합계 (면적 %)	4	4
미립자 물질 (광 차폐법)		
용기당 입자 ≥25 μm	0	0
용기당 입자 ≥10 μm	19	56
가시적 입자	가시적 미립자 없음	가시적 미립자 없음
ADCC 생물분석		
상대 효능 (%기준 표준 EC ₅₀ /샘플 EC ₅₀)	107	104
CDC 생물분석		
상대 효능 (%기준 표준 EC ₅₀ /샘플 EC ₅₀)	105	111

[0496]

[0497]

[표 19]

주사용 이사특시맵 용액 140 mg/mL (+5°C±3°C 에서의 안정성 결과) (T1M 내지 T6M)

테스트	초기 결과	1 개월	3 개월	6 개월
투명도 및 유백도	기준 현탁액 이하	기준 현탁액 이하	기준 현탁액 이하	기준 현탁액 이하
색상	5 등급 이하	5 등급 이하	5 등급 이하	5 등급 이하
분석 (UV)				
단백질 농도 (mg/mL)	139.2	140.4	139.8	139.8
pH	6.3	6.2	6.3	6.4
순도 (HPLC-SEC)				
단량체 (면적 %)	98.8	98.8	98.7	98.6
HMW 종의 합계 (면적 %)	1.0	0.9	0.9	1.0
전하 이질성 (icIEF)				
주요 이소형 (면적 %)	74	72	70	73
산성 이소형의 합계 (면적 %)	18	21	22	19
염기성 이소형의 합계 (면적 %)	8	8	8	8
순도 (cGE 비환원)				
주요 피크 (면적 %)	96	96	96	96
LMW 의 합계 (면적 %)	4	4	4	4
미립자 물질 (광 차폐법)				
용기당 입자 ≥25 μm	0	0	0	19
용기당 입자 ≥10 μm	19	243	187	206
가시적 입자	가시적 미립자 없음	가시적 미립자 없음	가시적 미립자 없음	가시적 미립자 없음
ADCC 생물분석				
상대 효능 (%기준 표준 EC ₅₀ /샘플 EC ₅₀)	107	103	결정되지 않음	91
CDC 생물분석				
상대 효능 (%기준 표준 EC ₅₀ /샘플 EC ₅₀)	105	118	101	78

[0498]

[0499]

[표 20]

주사용 이사특시맵 용액 140 mg/mL (+5°C±3°C 에서의 안정성 결과) (T9M 내지 T12M)

테스트	초기 결과	9 개월	12 개월
투명도 및 유백도	기준 현탁액 이하	기준 현탁액 이하	기준 현탁액 이하
색상	5 등급 이하	5 등급 이하	5 등급 이하
분석 (UV)			
단백질 농도	139.2	141.9	140.2
pH	6.3	6.2	6.2
순도 (HPLC-SEC)			
단량체 (면적 %)	98.8	98.5	98.5
HMW 종의 합계 (면적 %)	1.0	1.1	1.1
전하 이질성 (icIEF)			
주요 이소형 (면적 %)	74	73	73
산성 이소형의 합계 (면적 %)	18	19	20
염기성 이소형의 합계 (면적 %)	8	8	8
순도 (cGE 비환원)			
주요 피크 (면적 %)	96	95	95
LMW 의 합계 (면적 %)	4	5	5
미립자 물질 (광 차폐법)			
용기당 입자 ≥25 μm	0	56	0
용기당 입자 ≥10 μm	19	747	691
가시적 입자	가시적 미립자 없음	가시적 미립자 없음	가시적 미립자 없음
ADCC 생물분석			
상대 효능 (%기준 표준 EC ₅₀ /샘플 EC ₅₀)	107	결정되지 않음	95
CDC 생물분석			
상대 효능 (%기준 표준 EC ₅₀ /샘플 EC ₅₀)	105	97	93

[0500]

[0501]

[표 21]

주사용 이사특시맵 용액, 140 mg/mL (+25°C±2°C/60%±5% RH 에서의 안정성 결과)

테스트	초기 결과	1 개월	3 개월	6 개월
투명도 및 유백도	기준 현탁액 이하	기준 현탁액 이하	기준 현탁액 이하	기준 현탁액 이하
색상	5 등급 이하	5 등급 이하	5 등급 이하	5 등급 이하
분석 (UV)				
단백질 농도	139.2	138.2	140.7	140.5
pH	6.3	6.3	6.3	6.3
순도 (HPLC-SEC)				
단량체 (면적 %)	98.8	98.7	97.9	97.1
HMW 종의 합계 (면적 %)	1.0	0.9	1.1	1.3
전하 이질성 (icIEF)				
주요 이소형 (면적 %)	74	71	66	65
산성 이소형의 합계 (면적 %)	18	21	26	27
염기성 이소형의 합계 (면적 %)	8	8	8	8
순도 (cGE 비환원)				
주요 피크 (면적 %)	96	96	95	94
LMW 의 합계 (면적 %)	4	4	5	6
미립자 물질 (광 차폐법)				
용기당 입자 ≥25 μm	0	19	56	0
용기당 입자 ≥10 μm	19	280	1158	1400
가시적 입자	가시적 미립자 없음	가시적 미립자 없음	가시적 미립자 없음	가시적 미립자 없음
ADCC 생물분석				
상대 효능 (%기준 표준 EC ₅₀ /샘플 EC ₅₀)	107	107	결정되지 않음	83
CDC 생물분석				
상대 효능 (%기준 표준 EC ₅₀ /샘플 EC ₅₀)	105	105	95	85

[0502]

[0503] [표 22]

주사용 이사특시맵 용액, 140 mg/mL (+40°C±2°C/75%±5% RH 에서의 안정성 결과)

테스트	초기 결과	15 일	1 개월
투명도 및 유백도	기준 현탁액 III 이하	기준 현탁액 III 이하	기준 현탁액 IV 이하
색상	5 등급 이하	5 등급 이하	5 등급 이하
분석 (UV) 단백질 농도	139.2	139.2	138.4
pH	6.3	6.3	6.3
순도 (HPLC-SEC) 단량체 (면적 %) HMW 종의 합계 (면적 %)	98.8 1.0	97.9 1.1	97.2 1.1
전하 이질성 (icIEF) 주요 이소형 (면적 %) 산성 이소형의 합계 (면적 %) 염기성 이소형의 합계 (면적 %)	74 18 8	68 25 8	60 33 7
순도 (cGE 비환원) 주요 피크 (면적 %) LMW 의 합계 (면적 %)	96 4	95 5	94 6
미립자 물질 (광 차폐법)			
용기당 입자 ≥25 μm	0	0	0
용기당 입자 ≥10 μm	19	150	56
가시적 입자	가시적 미립자 없음	가시적 미립자 없음	가시적 미립자 없음
ADCC 생물분석 상대 효능 (%기준 표준 EC ₅₀ /샘플 EC ₅₀)	107	100	103
CDC 생물분석 상대 효능 (%기준 표준 EC ₅₀ /샘플 EC ₅₀)	105	104	97

[0504]

[0505] 실시예 5 - 미니피그에서의 생체 내 연구

[0506] 이 실시예는 미니피그를 피하 주사로 투여된 이사특시맵 제형으로 처리한 연구를 기술한다. 미니피그는 잘 허용되는 적합성으로 인해 그리고 의도된 인간 투여 경로의 비임상 평가에 일반적으로 사용되기 때문에 이 피하 국소 내약성 연구를 위한 테스트 모델로 선택하였다.

[0507] 4가지 제형(F1, F2, F4 및 F10)과 음성 대조군으로서 식염수(0.9% 염화나트륨)를 8마리의 미니피그(1세 암컷, 20~25 kg)에 대해 테스트 군당 4마리의 동물로 테스트하였다. 각 동물은 2가지의 제형과 음성 대조군의 주사를 받았고, 각 주사 사이에 회복을 위해 3주를 두었다. 투여는 조직 배압 모니터링을 위한 배압 캡터(RSB5 Subminiature Load Cell 50LB/200N)가 갖추어진 주사기 펌프(Harvard Apparatus Model '22')를 사용하여 나비 27G 바늘이 장착된 카테터를 통해 옆구리 부위에 수행하였다.

[0508] 주입하는 동안, 동물은 통증 평가를 위해 일반적인 행동, 발성, 및 시각적 파라미터에 초점을 맞추어 관찰하였다. 주입 주사기 압력과 누출 증거도 모니터링하였다. 주사 부위를 피부 변화에 대해 관찰하고 물질 P와 코르티솔에 대한 혈장 분석을 수행하였다. 제5일에 10% NBF에서 피부 생검체를 수집하였다.

[0509] 주사 중 및 주사 후 5일 동안 통증 증상을 기록하였다. 통증 마커는 주사와 함께 그리고 다음 90분 동안 샘플링된 혈액에 투여되었다. 그 후 주사 지점에서 채취한 피부 샘플에 대해 조직병리학 연구를 수행하였다. 조직병리

학의 관점에서, 모든 제형은 내약성이 우수하였다.

[0510] 이사특시맵의 모든 용액을 사전 제형화된 동일한 이사특시맵 용액 배치로부터 제조하였다. 이 배치를 히스티딘 20 mM 및 수크로스 5% 중 30 mg/mL, pH 6으로 제형화하였다.

[0511] 연구용 미니피그 연구를 위해 테스트한 모든 제형은 표 23에 기술되어 있다.

[0512] [표 23]

미니피그 제형

	농도 (mg/mL)	히스티딘 (mM)	Lys- Cl (mM)	Arg- Cl (mM)	Lys- Ac (mM)	수크로스 % (p/v)	PS 80 % (p/v)	P188 % (p/v)	pH
F1	150	10*	125*	-	-	2	0.04	-	6.2
F2	135	10*	-	125*	-	2	0.04	-	6.2
F4	140	10**	-	125**	-	2	-	0.4	6.2
F10	140	-	-	-	125**	2	0.04	-	6.2

* 한외여과 중 Donnan 효과로 인한 이동을 고려하지 않은 정용여과 완충제 및 CES의 공칭 값

** 한외여과 중 Donnan 효과로 인한 이동은 고려하지 않았지만 나중에 F4 및 F10에서 정량화된

정용여과 완충제 및 CES의 공칭 값

[0513]

[0514] 각 제형의 제조를 위해, 정용여과에 의해 완충제(수크로스 및 계면활성제 없음)를 교환하고, 항체를 목표 제형보다 높은 값까지 농축하였다. 첫 번째 농도 조정 후, 농축된 부형제 용액(정용여과 완충제에 용해된 농축된 수크로스 및 계면활성제)을 첨가하여 최종 제형을 얻었다.

[0515] 연구된 정용여과 완충제를 표 24에 제시한다.

[0516] [표 24]

정용여과 완충제의 조성

	히스티딘 (mM)	히스티딘, HCl (mM)	리신 Cl (mM)	아르기닌, Cl (mM)	리신- Ac (mM)	아세트산	pH
F1	6.2	3.8	125	-	-	-	6.3
F2 & F4	5.2	4.8	-	125	-	-	6.1
F10	-	-	-	-	125	3.7	6.2

[0517]

[0518] 최종 제형의 기록된 값은 표 25에 예시되어 있다.

[0519] [표 25]

분석 결과

	목표 농도 (mg/mL)	농도 (mg/mL)	오스몰랄 농도 (mOsm/kg)	오스몰랄 농도 (샘플 희석물)	밀도	pH**	[His] (mM)	[Arg] (mM)	[Lys] (mM)
F1	150	149.6	364	298	1.058*	6.3	n.a.	-	n.a.
F2	135	137.5	336	288	1.056	6.3	n.a.	n.a.	-
F4	140	141.8	352	297	1.057	6.3	9	105	-
F10	140	142.5	369	289	1.055	6.2	-	-	99

*여과 전 제형의 밀도

**미세전극으로 여과 후 측정된 pH

n.a. = 해당 사항 없음 (측정되지 않음)

[0520]

[0521] 연구에 총 8마리의 1세 암컷 미니피그를 사용하였다. 각 제형은 30분에 18 mL의 용량(0.6 mL/min)을 각각 받은 4마리의 동물에 대해 테스트하였다. 연구는 5일 동안 지속되었으며, 그 동안 통증 마커와 증상을 기록하였다. 5일의 종료 시, 조직병리학을 위해 8 mm 피부 디스크를 샘플링하였다(생검).

[0522] 미니피그에서 제형 F2 및 F4를 먼저 테스트하였다. 이어서, 21일의 지연 시간 후, 상기 8마리 미니피그에서 제

형 F1 및 F10을 테스트하였다. 마지막으로 두 번째 지연 시간 후, 상기 8마리의 미니피그에서 식염수를 테스트 하였다.

[0523] 각 제형/식염수 용액에 대해, 연구를 다음과 같이 수행하였다.

[0524] ● 4마리의 미니피그에 용액 주사(식염수의 경우 8마리)

[0525] ● 주입 중에: 다음 파라미터의 실시간 기록:

[0526] ○ 원격 측정(ECG)

[0527] ○ 주사기 배압(조직 배압 계산용)

[0528] ○ 통증 마커(혈액내 투여된 코르티솔, 물질 P - 정기적인 혈액 샘플링 필요)

[0529] ○ 통증 증상(스크래칭, 문지르기, 소음, 발적), 및 주입으로 인한 부종의 크기.

[0530] ● 주입 후에:

[0531] ○ 주입 종료 후 90분 내의 통증 마커

[0532] ○ 5일 동안의 통증 증상(스크래칭, 문지르기, 발적)(육안 검사, 임의 단위)

[0533] ○ 샘플 조직의 조직병리학(5일 후 피부 생검)

[0534] 통증에 대한 주요 결과가 표 26에 요약되어 있다.

[0535] [표 26]

통증 마커 및 통증 증상

	혈장 코르티솔 (nmol/L)	주입 중 통증 증상 (미니피그당)
	(4 마리 미니피그에 대한 평균의 최대치)*	
F1	145	0.25
F2	235	1.5
F4	195	1
F10	340	2.25
대조군	n.r.**	20

*동일한 제형에 대한 동물 간의 강한 편차

**n.r.= 보고되지 않음

[0536]

[0537] 표 26에서, 혈장 코르티솔만을 통증 마커로서 보고하였다. 모든 제형에 대해 측정된 물질 P의 수준은 시간 경과에 따라 변하지 않았다. 주사 후 혈장 코르티솔의 증가가 기록되었다. 각 제형에 대해 4마리의 미니피그에 대해 계산된 평균값의 최대값을 표 26에 보고한다. F10에 대해 상기 평균의 최대값을 얻었다. 모든 제형에 대해 4마리의 테스트 동물 사이에 혈장 코르티솔 수준의 변동이 있었다.

[0538] F10에 대한 통증 증상의 수도 4가지 제형 중 최고였고 혈장 코르티솔 수준이 최고였다(도 22). F2는 통증 증상의 수가 두 번째로 높았고 물질 P 수준이 최고였다(도 23). F1 및 F2 모두 항체 안정성이 불량하다는 소견은 표 26에 나타내지 않았다.

[0539] 4가지 제형으로 주사하는 동안 누출이 없고 거의 일정한 주사기 배압이 관찰되었다.

[0540] 조직병리학에 대한 주요 결과가 표 27에 요약되어 있다.

[0541] [표 27]

조직 병리학 결과

처리군	진피	피하 조직	골격근
	최소의 혈관주위 염증	최소 콜라겐 내지 중간 정도로 증가된 콜라겐	국소 근섬유 괴사, 수복 육아 조직
F1	4/4 (100%)	3/4 (75%)	1/4 (25%)
F2	4/4 (100%)	2/4 (50%)	4/4 (100%)
F4	4/4 (100%)	3/4 (75%)	1/4 (25%)
F10	4/4 (100%)	3/4 (75%)	0/4 (0%)
식염수	4/4 (100%)	1/4 (25%)	1/4 (25%)

[0542]

[0543] 진피 및 피하 조직은 제형 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다. 제형 F2는 제형 F1(25%), F4(25%), F10(0%), 또는 식염수(25%)와 비교하여 골격근 변화의 더 높은 발생빈도(100%)를 나타냈다.

[0544] 실시예 6 - 미니피그에서의 두 번째 생체 내 연구

[0545] 이 실시예에 기술된 연구의 목적은 3가지 상이한 용량을 사용한 미니피그에 대한 피하 주입에 의한 단회 투여 후 이사특시맵의 국소 내약성 및 혈장 약동학을 평가하는 것이었다. 또한, 하나의 동물군에 정맥내로 1회 투여 하여 상이한 피하 주입 후 이사특시맵의 생체이용률을 평가하였다.

[0546] 테스트 샘플, IV 주입용 이사특시맵 500 mg/25 mL(20 mg/mL) 및 SC 주입용 이사특시맵 140 mg/mL(실시예 5의 제형 F4)를 사용하였다. 주사용 식염수(0.9% NaCl)는 군 2, 3 및 4에 대한 음성 대조군 아이টে็ม으로 사용하였다.

[0547] 이 연구는 Ellegaard Göttingen Minipigs A/S(덴마크 DK-4261 달모스 소재)의 20마리의 암컷 GöttingenSPF (특정 병원체 무함유) 미니피그에서 수행하였다. 동물은 도착 시 20~25kg의 체중으로 주문하였다. 15일의 전처리 기간(5일의 순응 기간 포함)을 허용하였으며, 이 기간 동안 불량한 상태의 동물을 거부하기 위해 동물을 매일 관찰하였다. 모든 관찰을 기록하였다.

[0548] 동물을 표 28에 나타난 바와 같이 4개의 처리군으로 무작위 배정하였다:

[0549] [표 28]

처리군

군	샘플 및 농도 (mg/mL)		투여 경로 (주입 속도)	용량 부피 (mL)	이사특시맵 용량 (mg/동물)	동물 수
	제 1 일	제 8 일				
1	이사특시맵 (20)	-	IV (3 mL/min)	90	1800	1~5
2	이사특시맵 (140)	식염수	SC (0.5 mL/min)	12.9	1806	6~10
3	이사특시맵 (140)	식염수	SC (1 mL/min)	12.9	1806	11~15
4	이사특시맵 (140)	식염수	SC (2 mL/min)	12.9	1806	16~20

[0550]

[0551] 정맥내 주입을 위해, 처리 시작 9일 전에 귀 정맥 카테터를 6마리의 동물(5마리 + 1마리 예비)에 이식하였다. 이들 동물 중 5마리는 군 1(IV 주입 군)에 할당하였고; 마지막 동물은 피하 군 중 하나에 포함시켰다.

[0552] 모든 투여는 Baxter Colleague CXE 용적측정 주입 펌프를 사용하여 수행하였다. Baxter Colleague CXE 펌프는 반강성 용기, 강성 용기, 가요성 IV 백 및 벤티드(vented) 주사기로부터의 주입이 가능하다. 테스트 및 음성 대

조곤 아이টে를 투여 중에 멸균 유리 주입 병에 넣었다.

- [0553] - 처리 첫날을 제1일로 지정하였다.
- [0554] - 제1일에, 군 1에는 단회 용량의 이사특시맵(1800 mg/동물)을 이식된 귀 정맥 카테터를 통해 3 mL/min의 유량으로 30분 동안 주입하였다.
- [0555] - 제1일에, 군 2, 3 및 4에는 단회 용량의 이사특시맵(1806 mg/동물)을 나비 바늘이 장착된 피하 카테터를 통해 각각 0.5, 1 및 2 mL/min의 유량으로 제공하였다. 나비 바늘을 무릎 영역 바로 앞의 왼쪽 아래 옆구리 영역에 배치하였다.
- [0556] - 제8일에, 군 2, 3 및 4에는 단회 용량의 식염수(음성 대조군)를 나비 바늘이 장착된 피하 카테터를 통해 각각 0.5, 1 및 2 mL/min의 유량으로 제공하였다. 나비 바늘을 무릎 영역 바로 앞의 오른쪽 아래 옆구리 영역에 배치하였다.
- [0557] - 용량 부피는 군 1의 경우 90 mL이고, 군 2~4의 경우 12.9 mL였다.
- [0558] - 군 2~4의 피하 주사 부위에서 주입 중 누출이 관찰되었다.
- [0559] - 피하 주사 부위는 주입 절차 중에 발생하는 국소 종창의 에지를 따라 표시하고, 필요에 따라 다시 표시하였다.
- [0560] - SC 주입을 위한 바늘 크기는 23G였다.
- [0561] 질병의 모든 징후, 건강 및 임의의 행동의 변화를 매일 기록하였다. 정상으로부터의 모든 편차를 기록하였다. 투여 중에, 동물은 스트레스, 불편함 또는 통증의 모든 징후를 강조하면서 일반적인 행동 및 모든 발성에 대해 관찰하였다.
- [0562] 군 2~4의 경우, 피하 주사 부위를 출혈, 홍반, 종창(수포 형성, 크기 표시와 함께) 및 경직에 대해(그러나 다른 징후를 배제하지는 않음) 투여 당일부터 매일 관찰하였다. 투여일에, 주입 부위는 주입 전, 및 주입 종료 시, 및 그 후 투여 종료 후 15분(± 2 분), 30분(± 2 분), 1(± 3 분), 2(± 6)분, 및 4시간(± 12 분)에 관찰하였다. 그 후, 주사 부위를 제17일까지 매일 관찰하였으며, 그 이유는 제10일부터 국소 반응이 관찰되지 않았기 때문이다. 파라미터는 다음 등급 시스템에 따라 채점하였다: 0 - 존재하지 않음; 1 - 최소; 2 - 약간; 3 - 중등도; 및 4 - 현저함.
- [0563] **약동학을 위한 혈액 샘플**
- [0564] 제1일에 시작하여, 모든 동물로부터 혈액 샘플을 채취하였다. 혈액 샘플링을 다음 시점에 수행하였다: 처리 전, 주입 종료 후 2분 이내, 및 주입 종료 후 1(± 3 분), 4(± 12 분), 24(± 1 시간 12분), 48(± 2 시간 24분), 72, 96, 168, 192, 264, 336, 504 및 672시간(72시간부터 ± 3 시간의 허용 오차).
- [0565] 약동학(PK) 분석은 미국 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재의 Pharsight Corporation의 소프트웨어 Phoenix WinNonlin 버전 6.3을 사용하여 수행하였다. 적절한 경우 WinNonlin 혈장 모델(정맥내 주입 및 혈관외 투여 모델)을 사용한 비구획 분석을 수행하였다.
- [0566] 각 개별 동물의 혈장 농도-시간 데이터를 약동학 계산에 사용하였다. 개별 동물에 대한 파라미터 추정치 외에도, 적절한 경우, 기술 통계(예를 들어, 평균, 표준 편차, 및 변동 계수)를 보고하였다. 각 동물에 대한 모든 파라미터는 제1일에서의 처리 후 혈장의 개별 테스트 물품 농도로부터 생성하였다. 개별 약동학적 파라미터를 결정하기 위해, 정량 한계 미만의 농도를 0으로 처리하였다. 평균 농도를 결정하기 위해, 정량 한계 미만의 샘플을 0으로 처리하였다.
- [0567] 파라미터는 공칭 용량 수준을 사용하여 추정하였다. 파라미터는 공칭 샘플링 시간을 사용하여 추정하였는데, 그 이유는 공칭으로부터 15% 초과 시간 편차는 기록하지 않았기 때문이다. 제1일에서의 투여 전 농도를 0과 동일하게 설정하였다.
- [0568] 기술 통계(적용 가능한 경우 평균, 표준 편차) 및 약동학적 파라미터를 3개의 유효 숫자로 보고하였다. 변동 계수를 소수 자리 없이 보고하였다.
- [0569] 이사특시맵에 대해 다음 PK 파라미터를 추정하였다.
- [0570] ● C_{max} - 관찰된 최대 농도,

- [0571] ● $t_{\max}$ - 최대 농도의 시간,
- [0572] ● C_{last} - 마지막으로 측정 가능한 농도,
- [0573] ● t_{last} - 마지막으로 측정 가능한 농도의 시간,
- [0574] ● $AUC_{0-24\text{ h}}$ - 0~24시간의 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적을 선형 사다리꼴 규칙을 사용하여 비구획 분석으로 계산하였다.
- [0575] ● $AUC_{0-72\text{ h}}$ - 0~72시간의 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적을 선형 사다리꼴 규칙을 사용하여 비구획 분석으로 계산하였다.
- [0576] ● $AUC_{0-168\text{ h}}$ - 0~168시간의 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적을 선형 사다리꼴 규칙을 사용하여 비구획 분석으로 계산하였다.
- [0577] ● AUC_{0-t} - 0~t(여기서 t는 마지막으로 측정 가능한 농도의 시간임)로부터 계산된 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적을 선형 사다리꼴 규칙을 사용하여 비구획 분석으로 계산하였다.
- [0578] ● $AUC_{0-24\text{ h}}$, $AUC_{0-72\text{ h}}$, $AUC_{0-168\text{ h}}$, 및 AUC_{0-t} 를 사용하여 IV 주입과 비교한 SC 주입의 생체이용률을 평가하였다.
- [0579] IV 경로에 대해 추가 파라미터(즉, $t_{1/2z}$, V_z , CL)를 계산하였다.
- [0580] **SC 주사 부위로부터의 피부 생검체의 수집(군 2 내지 4)**
- [0581] 제8일과 제29일에, 조직병리학을 위한 약 7~10 mm 깊이의 3개의 피부 생검체를 군 2~4의 모든 동물의 왼쪽 피하 주입 부위(테스트 아이템 부위)로부터 6 mm 생검 펀치를 사용하여 채취하였다. 주입 중에 동물을 모니터링할 수 있도록 하기 위해서 식염수(음성 대조군)를 투여한 후 제8일에 수집을 수행하였다.
- [0582] 제8일에 수집된 생검체(생검체 번호 1~3)를 주입 영역의 두개 절반으로부터 취하였다. 생검체 번호 1은 배측 부분으로부터, 생검체 번호 2는 중간 부분으로부터, 생검체 번호 3은 복측 부분으로부터 수집하였다. 제29일에 수집된 생검체는 주입 영역의 꼬리 절반으로부터 유사한 방식으로 수집하였다. 또한, 투여된 영역 외부로부터의 미처리 대조군(생검체 번호 4)을 상기 두 날에 모든 동물의 상기 영역으로부터 수집하였다.
- [0583] 제15일과 제36일에, 피부 생검체를 군 2~4의 모든 동물의 오른쪽 피하 주입 부위(식염수 부위)로부터 유사한 방식으로 수집하였다.
- [0584] 제15일에 수집된 생검체(생검체 번호 5~7)를 주입 영역의 두개 절반으로부터 취하였다. 생검체 번호 5는 배측 부분으로부터, 생검체 번호 6은 중간 부분으로부터, 생검체 번호 7은 복측 부분으로부터 수집하였다. 제36일에 수집된 생검체는 주입 영역의 꼬리 절반으로부터 유사한 방식으로 수집하였다. 또한, 투여된 영역 외부로부터의 미처리 대조군(생검체 번호 8)을 상기 두 날에 모든 동물의 상기 영역으로부터 수집하였다.
- [0585] 각 동물로부터의 각 생검체를 별개의 용기에 넣고 인산염 완충된 중성 4% 포름알데히드에서 고정하였다.
- [0586] **결과**
- [0587] 어떤 동물에서도 테스트 샘플과 관련된 임상 징후가 관찰되지 않았다.
- [0588] 3마리 동물(군 1 번호 4, 및 군 2, 번호 6 및 7)에서 제1일과 제2일에 피부를 만졌을 때 따뜻한 것으로 나타났다. 그러나 영향을 받은 동물의 수가 적기 때문에 이는 부수적인 소견으로 간주하였다.
- [0589] 모든 군에서, 주입 부위에서의 국소 반응을 주입 당일에 스코어링하였다. 다른 날에는 점수를 얻지 않았다.
- [0590] 군 2(0.5 mL/min)에서 제1일에(이사특시맵), 모든 동물에서 주입 부위에서 약간의 홍반이 주로 나타났으며, 주입 종료 후 처음 2시간 이내에 3마리의 동물에서 최소 내지 중등도의 종창(수포 형성)이 관찰되었다. 또한, 3마리의 동물은 주입 종료 후 처음 15분 이내에 최소 출혈이 있었다.
- [0591] 군 2의 경우 제8일(0.5 mL/min에서의 식염수)에, 모든 동물에서 주입 부위에서 최소의 홍반이 주로 나타났으며, 주입 종료 후 처음 2시간 이내에 2마리의 동물에서 최소 내지 중등도의 종창(수포 형성)이 관찰되었다. 또한, 주입 종료 후 3마리의 동물에서 최소 출혈이 관찰되었다.

[0592] 군 3(1 mL/min)에서 제1일(이사특시맵)에, 주입 종료 후 처음 4시간 이내에 4마리의 동물의 주입 부위에서 최소 내지 약간의 홍반이 관찰되었으며, 3마리의 동물에서 최소 내지 현저한 종창(수포 형성)이 관찰되었으며, 주입 종료 후 4시간까지 크기가 감소하였다. 최소 출혈 및 1마리의 동물에서의 약간의 출혈이 3마리의 동물에서 주입 종료 후 처음 30분 이내에 관찰되었다.

[0593] 군 3의 경우 제8일(1 mL/min에서의 식염수)에 주입 종료 후 처음 4시간 이내에 모든 동물에서 주입 부위에서 최소 내지 약간의 홍반이 관찰되었으며, 한 마리의 동물은 투여 후부터 최소 내지 중등도의 종창(수포 형성)이 있었으며, 주입 종료 후 2시간까지 크기가 감소하였다. 최소 출혈 및 한 마리 동물에서의 약간의 출혈이 모든 동물에서 주입 종료 후 처음 15분 이내에 관찰되었다.

[0594] 군 4(2 mL/min)에서 제1일(이사특시맵)에, 주입 종료 후 처음 2시간 이내에 4마리의 동물의 주입 부위에서 최소 내지 약간의 홍반(한 마리의 동물에서는 중등도)이 관찰되었으며, 투여 후부터 동물에서 최대 현저한 종창(수포 형성)이 관찰되었으며, 주입 종료 후 4시간까지 크기가 감소하였다. 2마리의 동물은 주입 종료 시 최소의 출혈을 보였다.

[0595] 군 4의 경우 제8일(2 mL/min에서의 식염수)에, 주입 종료 후 처음 30분 이내에 모든 동물에서 주입 부위에서 최소 홍반(2개 사례에서 약간)이 주로 관찰되었으며, 투여 후부터 2마리의 동물에서 최대 중등도의 종창(수포 형성)이 관찰되었으며, 주입 종료 후 1시간까지 크기가 감소하였다. 주입 종료 시 2마리의 동물에서 최소 출혈이 관찰되었다.

[0596] 주입 중에 누출의 징후는 관찰되지 않았다.

[0597] [표 29]

SC 주입 부위의 국소 반응 결과의 요약

주입 속도 (mL/min)	테스트 아이템	홍반 발생빈도 (중등도 범위)	출혈 발생빈도 (중등도 범위)	부기 발생빈도 (중등도 범위) [최대 크기]
0.5	이사특시맵	5/5 (최소~중등도)	3/5 (최소)	3/5 (최소~중등도) [50x35x10 mm]
	0.9% NaCl	5/5 (최소~약간)	3/5 (최소)	2/5 (최소~중등도) [45x45x10 mm]
1	이사특시맵	4/5 (최소~약간)	3/5 (최소~약간)	3/5 (최소~현저함) [50x40x8 mm]
	0.9% NaCl	5/5 (최소~약간)	5/5 (최소~약간)	1/5 (중등도) [35x35x12 mm]
2	이사특시맵	4/5 (최소~중등도)	2/5 (최소)	4/5 (최소~현저함) [55x40x10 mm]
	0.9% NaCl	5/5 (최소~약간)	2/5 (최소)	2/5 (최소~중등도) [25x25x8 mm]

[0598]

[0599] **약동학**

[0600] 시간 경과에 따른 이사특시맵의 개별 혈장 농도는 도 24~27에 도시되어 있다.

[0601] 혈장 수준 데이터의 비구획 약동학 분석은 Phoenix WinNonlin 버전 6.3 약동학 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[0602] [표 30]

단회 정맥내 (IV) 또는 피하 (SC) 주입 후 미니피그 혈장 중 이사특시맵의 평균 (CV%, n=5)

약동학적 파라미터

경로 속도 (mL/min)	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	T _{last} (hr)	C _{last} (μg/mL)	AUC _{last} (h*μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (h*μg/mL)	AUC ₀₋₇₂ (h*μg/mL)	AUC ₀₋₁₆₈ (h*μg/mL)	F ¹
IV 3	종료 ³ (0)	1,540 (8)	672 ³ (0)	366 (22)	364,000 (11)	28,400 (11)	69,800 (10)	136,000 (10)	-
SC 0.5	96 [72-192] ² (50)	678 (8)	672 ³ (0)	349 (24)	325,000 (13)	5,450 (48)	31,500 (20)	92,200 (11)	0.89
SC 1	192 [48-264] ² (54)	1130 (23)	672 ³ (0)	677 (34)	565,000 (25)	8,330 (37)	45,900 (14)	129,000 (5)	1.55 ⁴
SC 2	168 [72-192] ² (45)	847 (12)	672 ³ (0)	440 (36)	369,000 (23)	6,610 (19)	38,500 (10)	106,000 (10)	1.01

종료 = 주입의 종료

¹ AUC_{last}를 사용하여 계산됨

² 중앙값[min-max]

³ 중앙값, 최소값 및 최대값에 대해 동일한 값

⁴ 높은 F 값은 이 군에 대해 언급된 더 높은 변동성과 관련됨; 더 높은 겔보기 노출을 보인.

⁵마리 중 2마리의 동물의 기여

[0603]

[0604]

이사특시맵은 정량 하한(lower limit of quantification; LLOQ) 미만이었던 군 4 암컷의 경우 SC 주입 종료 시, 및 군 3 암컷의 경우 SC 주입 후 1시간에 채취한 단일 샘플을 제외하고는, 주입 종료 이후 수집된 연구의 모든 혈장 샘플에서 정량화할 수 있었다. 모든 투여 전 샘플에서의 농도는 LLOQ 미만이었다. 프로파일은 각각 SC 및 IV 경로에 대해 혈관의 및 정맥내 투여와 일치하였다. 전반적으로, PK 파라미터에서 관찰된 변동성은 IV 주입의 경우 낮았고 SC 주입의 경우 낮은 정도 내지 중간 정도였다.

[0605]

미니피그에 30분의 기간에 걸쳐 1800 mg/동물의 이사특시맵을 단회 IV 주입한 후, 모든 동물에서 주입 기간의 종료 시에 최대 혈장 수준이 모두 관찰되었다. 0.5, 1 또는 2mL/min의 유량 하에 미니피그에 1806 mg/동물의 이사특시맵을 단회 SC 주입한 후, 최대 혈장 수준 중앙값은 주입 종료 후 각각 96, 192 및 168시간에 관찰되었다. 그러나 개별 T_{max} 값은 48시간 내지 264시간 범위였고 SC 주입 속도와 관련이 없음을 보였다.

[0606]

미니피그에 30분의 기간에 걸쳐 1800 mg/동물의 이사특시맵을 단회 IV 주입한 후, 전체 672시간 투여 후 샘플링 기간에 걸친 평균 AUC(AUC_{last})는 364,000 hr*μg/mL이었다. 0.5, 1 또는 2 mL/min의 유량 하에 미니피그에 1806 mg/동물의 이사특시맵을 단회 SC 주입한 후, 전체 672시간 투여 후 샘플링 기간에 걸친 평균 AUC(AUC_{last})는 각각 326,000, 565,000 및 369,000 hr*μg/mL이었다. AUC_{last} 값은 각 SC 군에 대해 전체적으로 유사했으며, 이는 노출에 대한 주입 속도의 영향이 없음을 시사한다.

[0607]

이 연구의 조건 하에서, 이사특시맵에 대한 절대 SC 생체이용률은 0.5, 1 또는 2mL/min의 유량으로 미니피그에 SC 주입에 의해 제공될 때, 고려된 각 AUC 간격에서 테스트된 3가지 유량에 대해 대체로 유사하였다. 생체이용률은 AUC 간격이 증가함에 따라 증가하여, 전체 672시간 투여 후 샘플링 기간 동안 AUC(AUC_{last})를 사용하여 계산할 때 0.5, 1 및 2 mL/min 유량에 대해 각각 F 값 0.89, 1.55 및 1.01에 도달하였다. 1 mL/min으로 주입된 군의 경우, 추정된 높은 F 값은 이 군에 대해 언급된 더 높은 변동성과 관련이 있었다(더 높은 겔보기 노출을 보인, 5마리 중 2마리의 동물의 기여).

[0608]

전반적으로, 0.5 내지 2 mL/min의 유량으로 SC 주입에 의해 1806 mg/동물(140 mg/mL의 용액)의 용량으로 제공될 때 미니피그에서 이사특시맵의 절대 SC 생체이용률은 89% 이상인 것으로 결론지었다.

[0609]

피부 생검체의 현미경 검사

[0610]

주사 부위 피부 생검체의 현미경 검사에서 어떤 피하 군에서도 처리와 관련된 변화가 관찰되지 않았다. 현미경 소견은 주로 단핵세포의 최소 국소 침윤과 최소 국소 표피 딱지였으며, 피하 투여군 사이의 결과의 발생빈도 및 형태에는 차이가 없었다. 마찬가지로, 식염수(음성 대조군) 처리된 주사 부위를 하나의 용량 군(동일한 주입 속도) 내의 테스트 샘플 처리된 주사 부위와 비교할 때 소견이 유사한 것으로 여겨졌다. 모든 현미경 소견은 괴팅겐 미니피그의 피부에서 잘 알려진 부수적인 배경 변화로 간주되었다.

- [0611] **논의**
- [0612] 이사특시맵은, 1800 mg/동물의 용량과 3 mL/min의 유량 하에 정맥내 주입(20 mg/mL의 용액으로서)에 의해, 또는 1806 mg/동물의 용량 및 0.5, 1 또는 2 mL/min의 유량 하에 피하 주입(실시에 5의 제형 F4의 140 mg/mL의 용액으로서)으로서 제공될 때, 암컷 피팅겐 미니피그에게 제공될 때 임상적으로 및 조직병리학적으로 내약성이 매우 우수하였다.
- [0613] 모든 군의 피하 주사 부위에서의 국소 반응은 그 부위에서 주입 당일에만 관찰되었다.
- [0614] 홍반 및 출혈에 대한 발생빈도 및 중증도 점수는 테스트된 3가지 피하 유량(0.5, 1 및 2 mL/min)에 대해 비슷하였으며, 이사특시맵 및 식염수 음성 대조군 모두에 대해 유사하였다. 그러나, 주입 부위에서의 종창(수포 형성)은 0.5 mL/min과 비교하여 1 mL/min 및 2 mL/min으로 주입된 이사특시맵에서 더 두드러졌다. 이것은 단일 부위에 주입된 대량과 관련된 물리적 현상일 가능성이 가장 높으며, 중증도는 주입 부위로부터의 유체의 일정한 제거 속도에서 주입 시간과 반비례 관계에 있다. 또한, 종창은 식염수 주입 후보다 이사특시맵 주입 후 더 현저하였다. 식염수 주입 후 종창은 3가지 유량 모두에서 비슷하였다.
- [0615] 주사 부위 피부 생검체의 현미경 검사에서 어떤 피하 군에서도 처리와 관련된 변화가 관찰되지 않았다.
- [0616] 미니피그에 30분의 기간에 걸쳐 1800 mg/동물의 이사특시맵을 단회 IV 주입한 후, 모든 동물에서 주입 기간의 종료 시에 최대 혈장 수준이 모두 관찰되었다. 0.5, 1 또는 2 mL/min의 유량 하에 미니피그에 1806 mg/동물의 이사특시맵을 단회 SC 주입한 후, 최대 혈장 수준 중앙값은 주입 종료 후 각각 96, 192 및 168시간에 관찰되었다. 그러나 개별 T_{max} 값은 48시간 내지 264시간 범위였고 SC 주입 속도와 관련이 없음을 보였다.
- [0617] 미니피그에 30분의 기간에 걸쳐 1800 mg/동물의 이사특시맵을 단회 IV 주입한 후, 전체 672시간 투여 후 샘플링 기간에 걸친 평균 AUC(AUC_{last})는 364,000 hr* μ g/mL이었다. 0.5, 1 또는 2 mL/min의 유량 하에 미니피그에 1806 mg/동물의 이사특시맵을 단회 SC 주입한 후, 전체 672시간 투여 후 샘플링 기간에 걸친 평균 AUC(AUC_{last})는 각각 326,000, 565,000 및 369,000 hr* μ g/mL이었다. AUC_{last} 값은 각 SC 군에 대해 전체적으로 유사했으며, 이는 노출에 대한 주입 속도의 영향이 없음을 시사한다.
- [0618] 이 연구의 조건 하에서, 실시에 4의 F4로 제형화된 이사특시맵에 대한 절대 SC 생체이용률은 0.5, 1 또는 2 mL/min의 유량으로 미니피그에 SC 주입에 의해 제공될 때, 고려된 각 AUC 간격에서 테스트된 3가지 유량에 대해 대체로 유사하였다. 생체이용률은 AUC 간격이 증가함에 따라 증가하여, 전체 672시간 투여 후 샘플링 기간 동안 AUC(AUC_{last})를 사용하여 계산할 때 0.5, 1 및 2 mL/min 유량에 대해 각각 F 값 0.89, 1.55 및 1.01에 도달하였다. 1 mL/min으로 주입된 군의 경우, 추정된 높은 F 값은 이 군에 대해 언급된 더 높은 변동성과 관련이 있었다(더 높은 겔보기 노출을 보인, 5마리 중 2마리의 동물의 기여).
- [0619] **실시예 7 - 인간에서의 피하 이사특시맵의 1b상 연구**
- [0620] 이 실시예는 재발성/불응성 다발성 골수종(relapsed/refractory multiple myeloma; RRMM) 환자에서 포말리도마이드 및 텍사메타손과 조합된 피하 및 정맥내 이사특시맵의 약동학, 안전성, 및 효능을 평가하기 위한 다기관, 공개, 1b상 연구를 기술한다.
- [0621] 본 연구는 처음으로 이사특시맵의 SC 투여를 평가하도록 설계되어 있다. 또한, SC 제형은 IV 투여에 사용된 제형과 동일하지 않다. 위에서 언급한 이전 연구에서와 유사한 환자 집단에서 이사특시맵 SC는 포말리도마이드 및 텍사메타손과 조합하여 투여한다. 이 연구는 또한 이사특시맵 SC와 비교하여 안전성 및 PK의 평가를 가능하게 하기 위해 이사특시맵 IV 투여 코호트를 포함한다.
- [0622] 연구의 1차 종료점은 (i) 주입 펌프를 사용하여 피하(SC)로 투여된 이사특시맵 대 정맥내(IV) 투여된 이사특시맵의 안전성 및 내약성(국소 주사 부위 내약성 포함)의 평가; 및 (ii) 포말리도마이드 및 텍사메타손과 조합하여 SC 및 IV로 제공할 때 이사특시맵의 약동학의 평가이다. 연구의 2차 종료점에는 (i) 이사특시맵 SC 및 IV의 절대 생체이용률의 추정; (ii) SC 투여 대 IV 투여 후 골수 흡인물로부터의 형질 세포에서의 이사특시맵의 CD38 수용체 점유율(receptor occupancy; RO)의 측정; 및 (iii) 이사특시맵 SC/IV 투여 효능의 평가가 포함된다.
- [0623] 이 연구에는 5개의 참가자 코호트가 포함된다. 환자를 코호트 1a(SC 1000 mg 용량) 또는 1b(IV)(무작위 배정 비 2:1)에 무작위 배정한다. 코호트 1a에서 이사특시맵 SC 안전성, PK, 및 RO 데이터를 평가한 후, 추가 참가자를 코호트 2a 또는 2b(무작위 배정 비 2:1)에 무작위 배정하였으며, 코호트 2a에서는 더 높은 용량의 이사특시맵 SC(1400 mg 용량)를 사용하고 코호트 2b에서는 상기 IV 용량을 사용하였다. 코호트 2a 및 2b의 모든 환자가 치

료 사이클 1을 완료하면 이사특시맵 SC 및 IV 투여 후 안전성, PK 및 RO 데이터에 대한 최종 검토가 이루어진다. 2상 권장 용량(recommended phase 2 dose: RP2D) 수준을 확인한 후, 추가의 22명의 환자를 코호트 2c에 모집하고 이들에게 이 용량 수준의 이사특시맵 SC를 투여한다. 표 31은 코호트별 치료를 보다 상세하게 기술한다.

[표 31]

코호트 치료 세부사항

코호트	용량	투여 경로/방법
1a (n = 8)	1000 mg	SC/주입 펌프 (0.8 mL/min)
1b (n = 4)	10 mg/kg	IV
2a (n = 8)	1400 mg	SC/주입 펌프 (0.8 mL/min)
2b (n = 4)	10 mg/kg	IV
2c (n = 22)	RP2D	SC/주입 펌프 (0.8 mL/min)

이사특시맵을 포말리도마이드 및 텍사메타손과 조합하여 4주 동안 매주(사이클 1), 및 각 후속 사이클의 제1일 및 제15일에 투여한다. 각 사이클의 기간은 28일이다. 연구의 모든 참가자는 질환 진행, 허용할 수 없는 이상 반응, 또는 기타 중단 사유까지 치료를 계속한다.

코호트 1a, 2a, 및 2c는 140 mg/mL 이사특시맵, 9 mM 히스티딘, 110 mM 아르기닌 모노히드로클로라이드, 2%(w/v) 수크로스, 및 0.4%(w/v) 폴록사머 188, pH 6.2를 포함하는 이사특시맵 제형을 피하(SC) 주입에 의해 받는다. 코호트 1a, 2a, 및 2c는 또한 28일 사이클마다 제1일 내지 제21일에 4 mg의 포말리도마이드를 경구(p.o.)로 받고, 28일 사이클마다 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일에 텍사메타손 4 mg을 p.o.로 받는다.

코호트 1b 및 2b는 20 mg/mL 이사특시맵, 20 mM 히스티딘, 10%(w/v) 수크로스, 및 0.02%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 6.0을 포함하는 상이한 이사특시맵 제형을 정맥내(IV) 주입에 의해 받는다. 코호트 1b 및 2b는 또한 28일 사이클마다 제1일 내지 제21일에 4 mg의 포말리도마이드를 경구(p.o.)로 받고, 28일 사이클마다 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일에 텍사메타손 4 mg을 p.o.로 받는다.

코호트 1a 및 코호트 2a의 사이클 1(처음 4주)로부터의 안전성, PK, 및 RO 데이터를 각각 코호트 2a 또는 2c로 진행하기 전에 검토한다.

코호트 1(a/b) 및 2(a/b)에서 수집된 안전성, PK, 및 RO 데이터에 대한 검토를 이용하여 가장 적절한 SC 이사특시맵 용량 RP2D의 선택을 뒷받침한다.

80% SC 생체이용률을 가정하더라도 이사특시맵 농도(제28일의 최저 혈장 농도[Ctrough])가 임상에서 안전한 것으로 나타난 10 mg/kg의 IV 투여 및 20 mg/kg IV보다 훨씬 낮은 IV 투여 후 관찰된 제28일 농도와 유사한 범위에 있을 것임을 입증한 PK 모델링 및 시뮬레이션에 기반하여 시작 용량으로서 1000 mg의 이사특시맵 용량을 선택하였다. 1000 mg보다 낮은 용량은 이사특시맵의 PK 비선형성 때문에 시작 용량으로 간주되지 않았다.

SC 이사특시맵에 대한 1400 mg 용량의 선택은 IV 데이터(n = 127)로 구축된 모집단 PK 모델을 기반으로 한다. 이 모델은 QWx4/Q2W로 투여된 1400 mg SC 이사특시맵이 10 mg/kg IV QWx4/Q2W에 따라 도달한 수준보다 높게 Ctrough를 유지함을 보여주었으며, 이때 절대 생체이용률은 2:50%로 가정하였다. PK/PD 분석은 4주에서의 Ctrough가 반응(객관적 반응 속도, IV 투여)의 중요한 예측 인자임을 보여주었다.

포함 기준에는 다음이 포함된다:

이전에 표준 기준에 따라 다발성 골수종(MM) 진단을 받았고 IMWG(International Myeloma Working Group) 기준에 따라 반응 후 MM이 재발했기 때문에 현재 치료가 필요한 환자.

레날리도마이드 및 프로테아좀 억제제를 포함하여 이전에 2가지 이상의 요법을 받았고 마지막 요법 시에 또는 마지막 요법 완료 후에 질환 진행을 나타낸 환자;

다음 중 하나 이상으로 정의되는 측정 가능한 질환을 갖는 환자:

● 혈청 M 단백질 ≥ 0.5 g/dL(≥ 5 g/L);

● 소변 M 단백질 ≥ 200 mg/24시간; 및

● 혈청 유리 경쇄(FLC: free light chain) 분석: 관련 FLC 분석 ≥ 10 mg/dL(≥ 100 mg/L) 및 비정상 혈청 FLC

비(<0.26 또는 >1.65).

[0640] 다음 바이오마커 분석을 위해 골수 및 혈액 샘플을 수집한다:

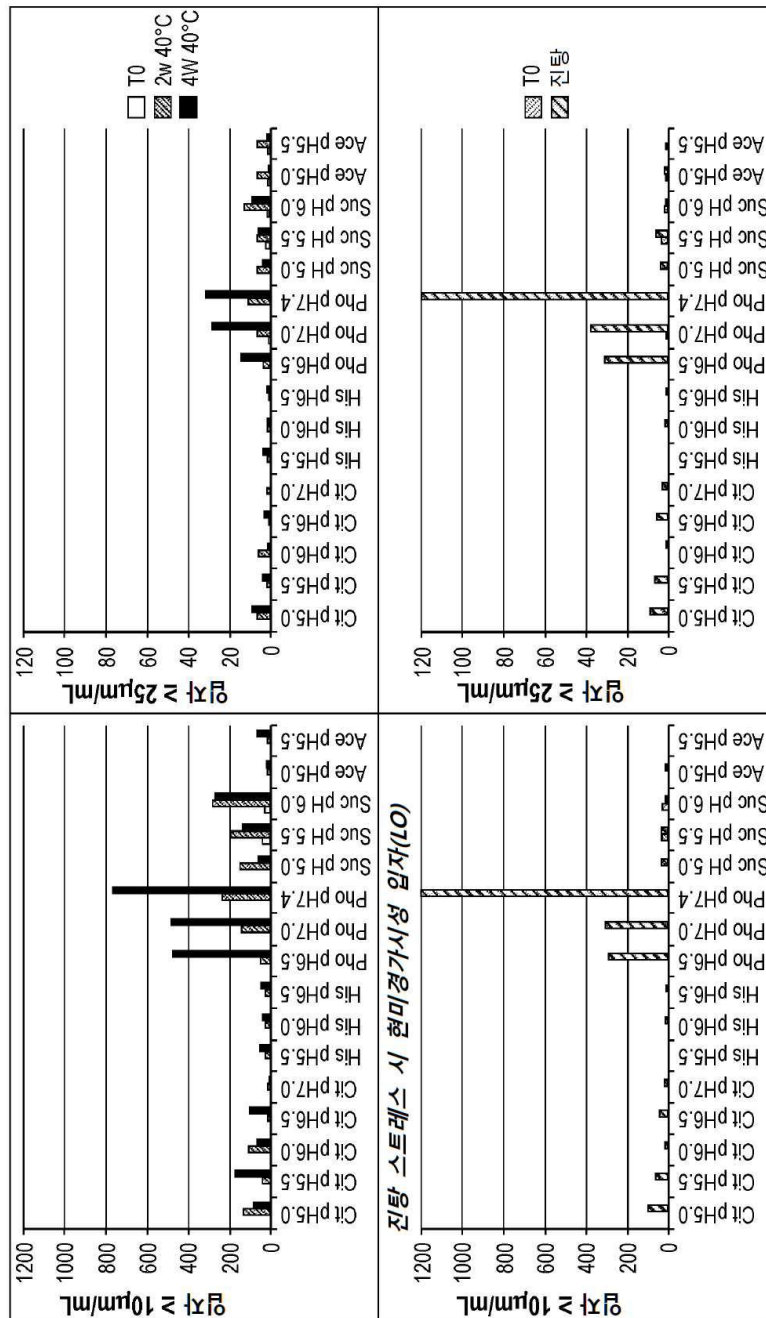
[0641] ● 이사특시맵의 CD38 수용체 점유율은 골수 흡인물로부터의 형질 세포에서 측정하며 PK 및 임상 반응의 파라미터와 상관관계가 있다. 골수 샘플을 스크리닝 시 및 사이클 2의 제1일(투여 전)에 수집한다. 이 샘플 수집은 RP2D 이사특시맵 SC 용량이 선택되었으면 중단한다(단지 코호트 1a/b 및 코호트 2a/b).

[0642] ● 최소 잔존 질환(Minimal Residual Disease; MRD)을 골수 흡인물의 차세대 시퀀싱에 의해 평가하였으며, 이는 임상 반응의 파라미터와 상관관계가 있다. 골수 샘플은 모든 참가자에 대한 스크리닝 시에 및 완전 반응(CR) 또는 매우 양호한 부분 반응(very good partial response; VGPR)의 확인된 최대 반응 시점에 수집한다. 스크리닝 시 샘플은 VGPR 이상에 도달할 참가자에 대해서만 분석한다.

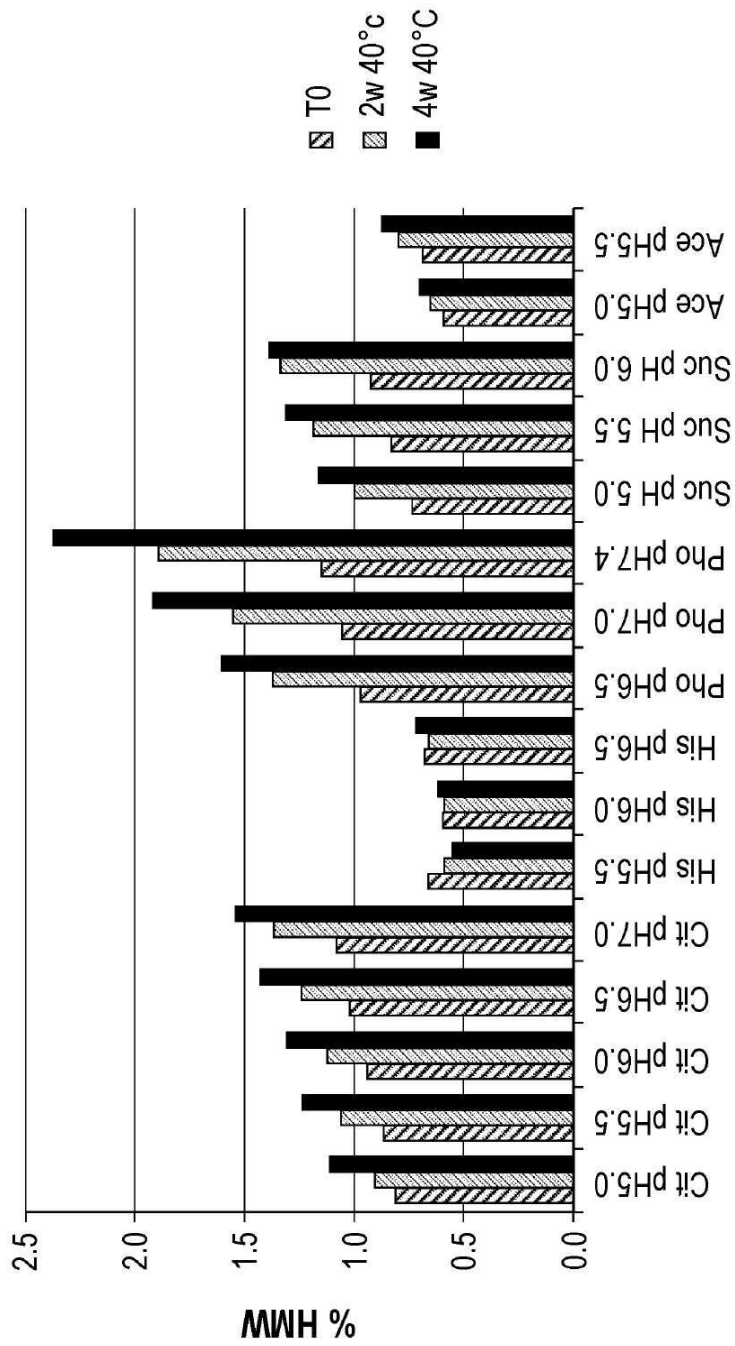
[0643] ● 면역전기영동 및 면역고정 분석에서 M-단백질 평가에 대한 잠재적 이사특시맵 간섭은 이사특시맵 간섭을 제거하는 분석을 사용하여 혈청 샘플에서 평가한다.

도면

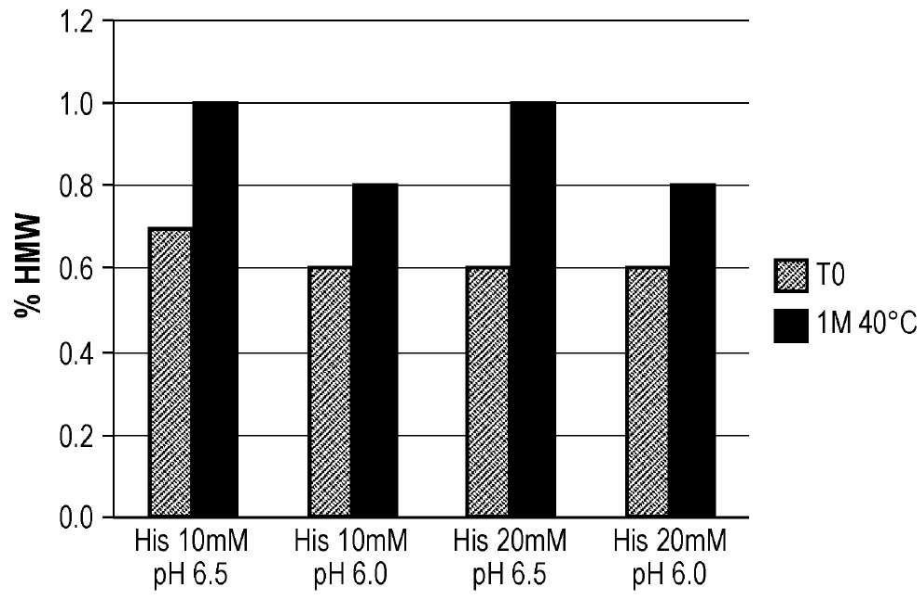
도면1



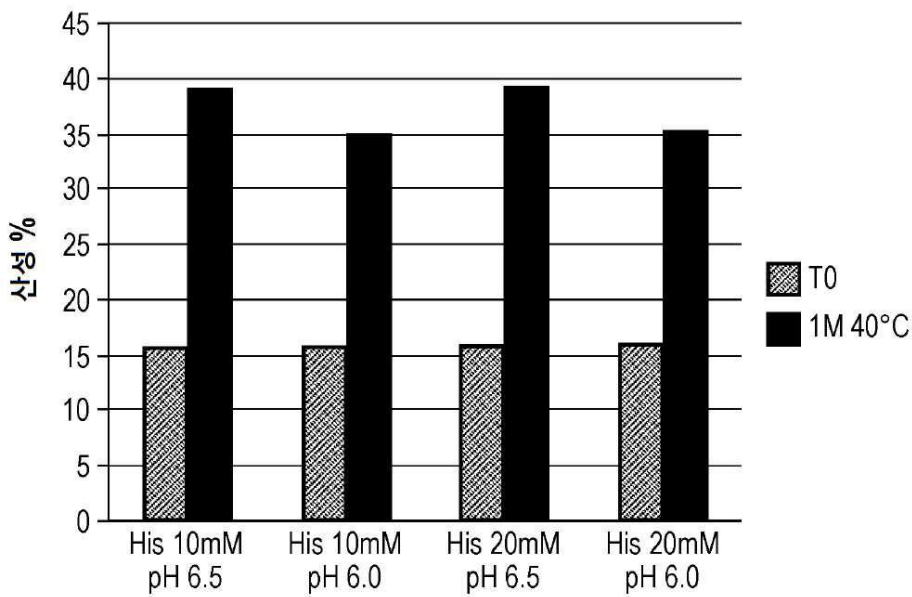
도면2



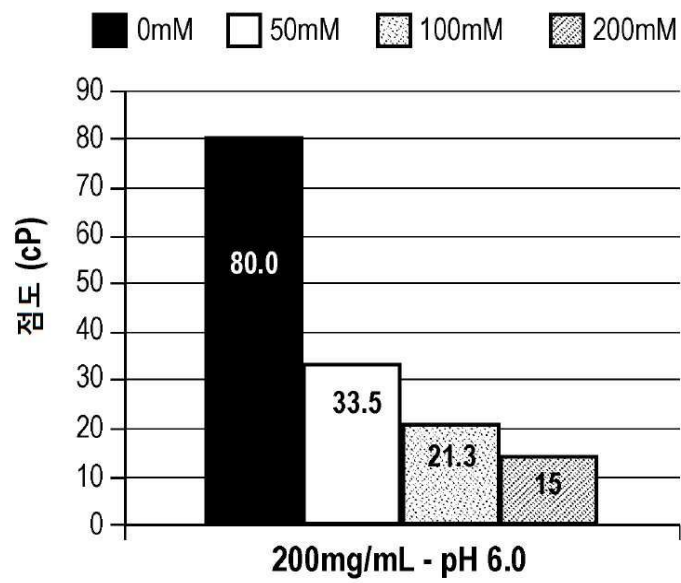
도면3



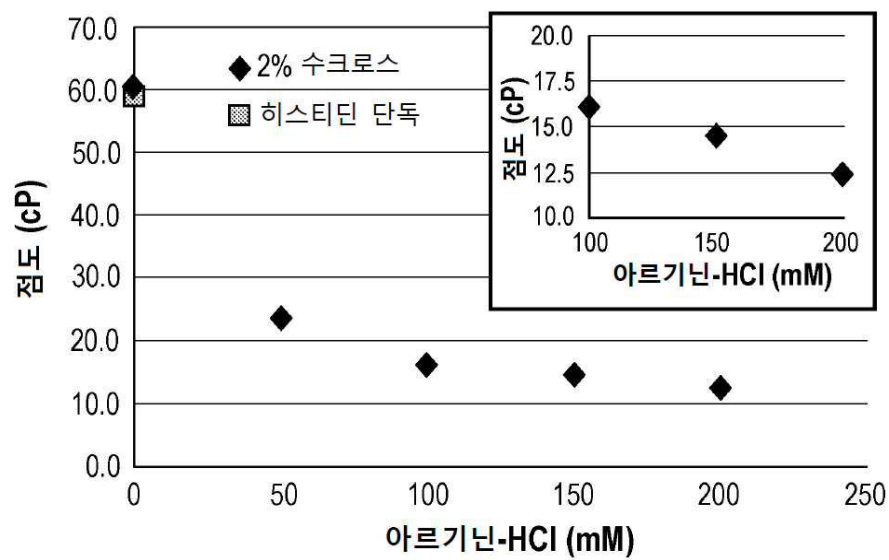
도면4



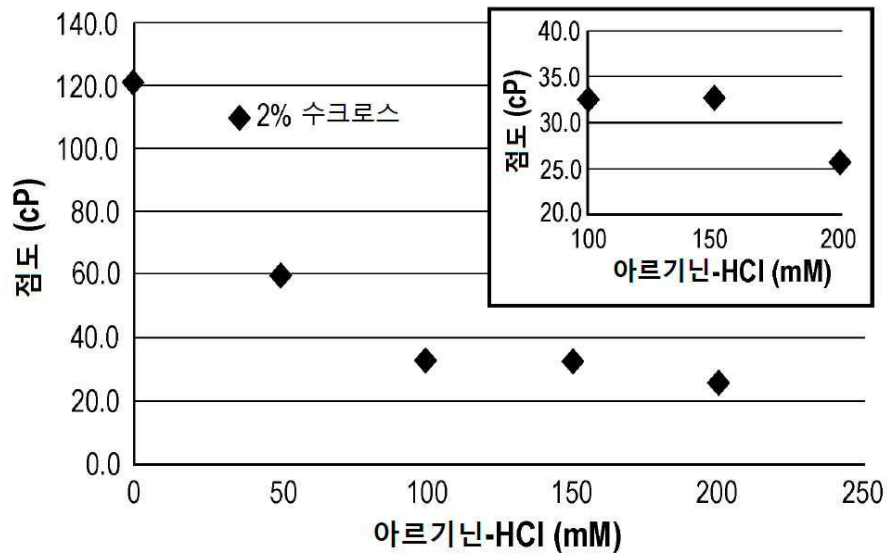
도면5



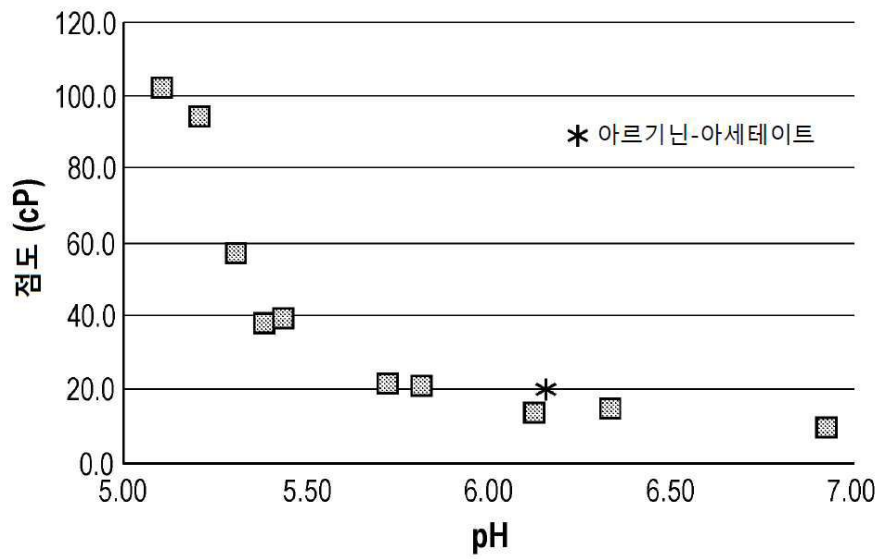
도면6a



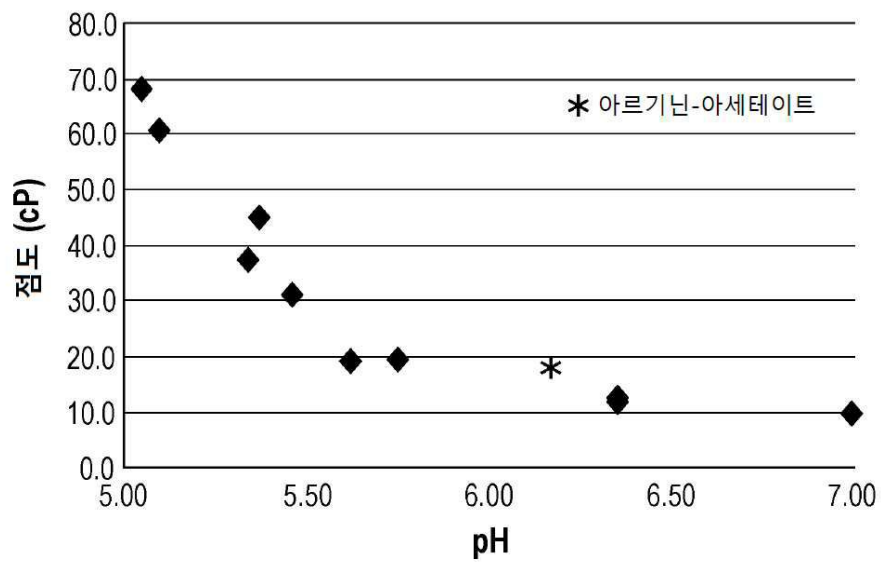
도면6b



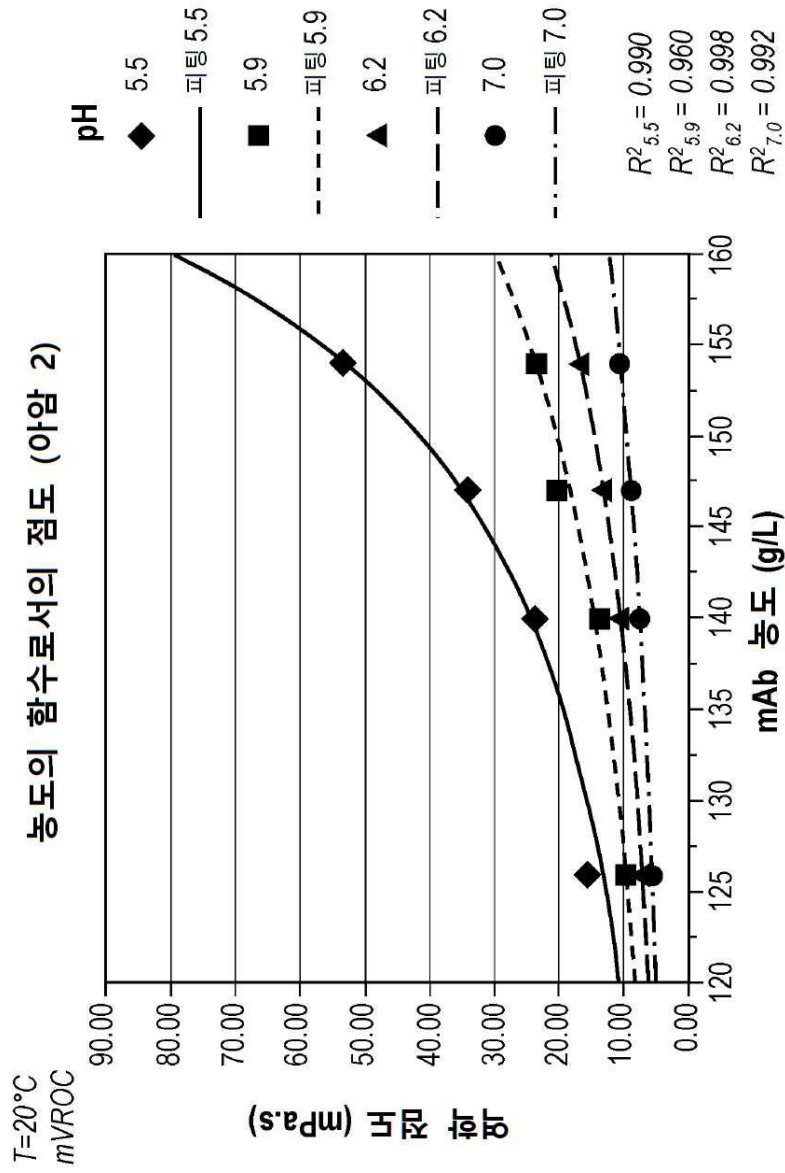
도면7a



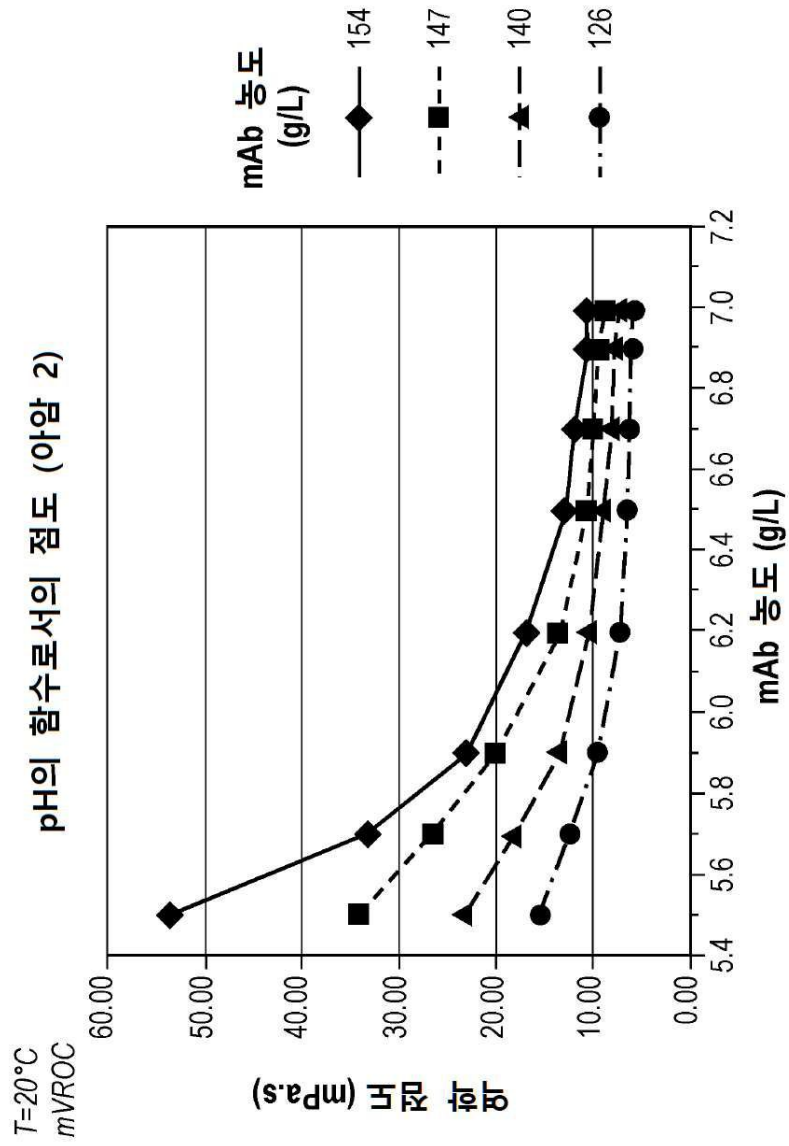
도면7b



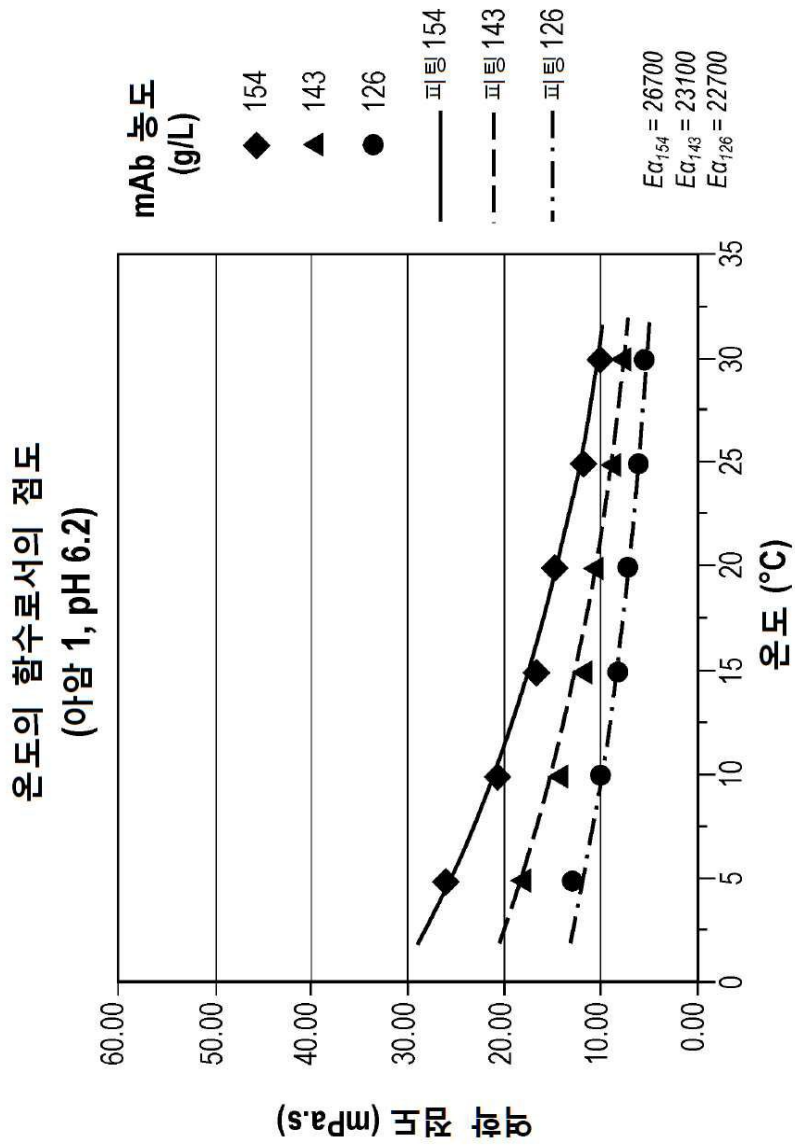
도면8



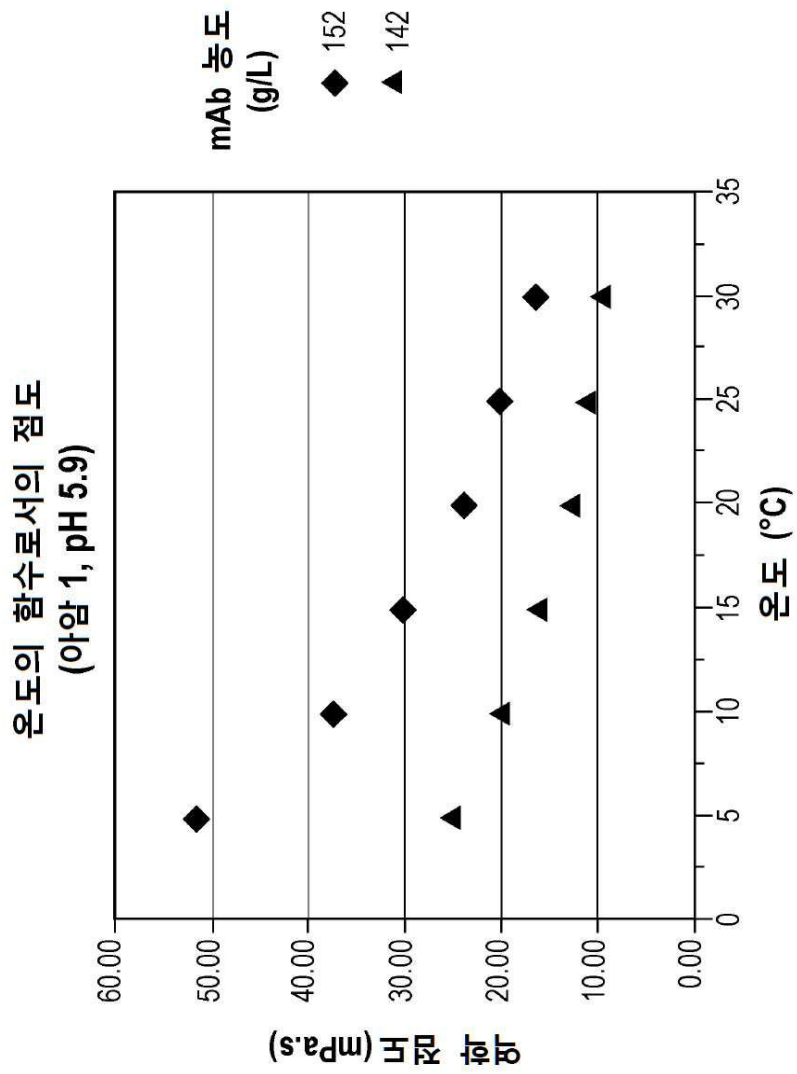
도면9



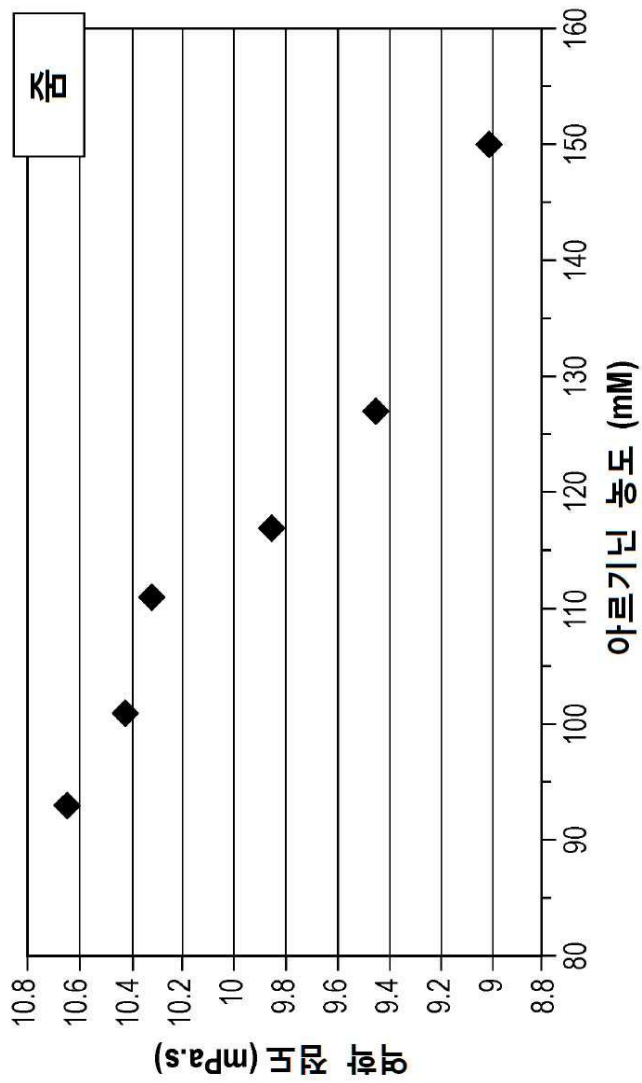
도면10



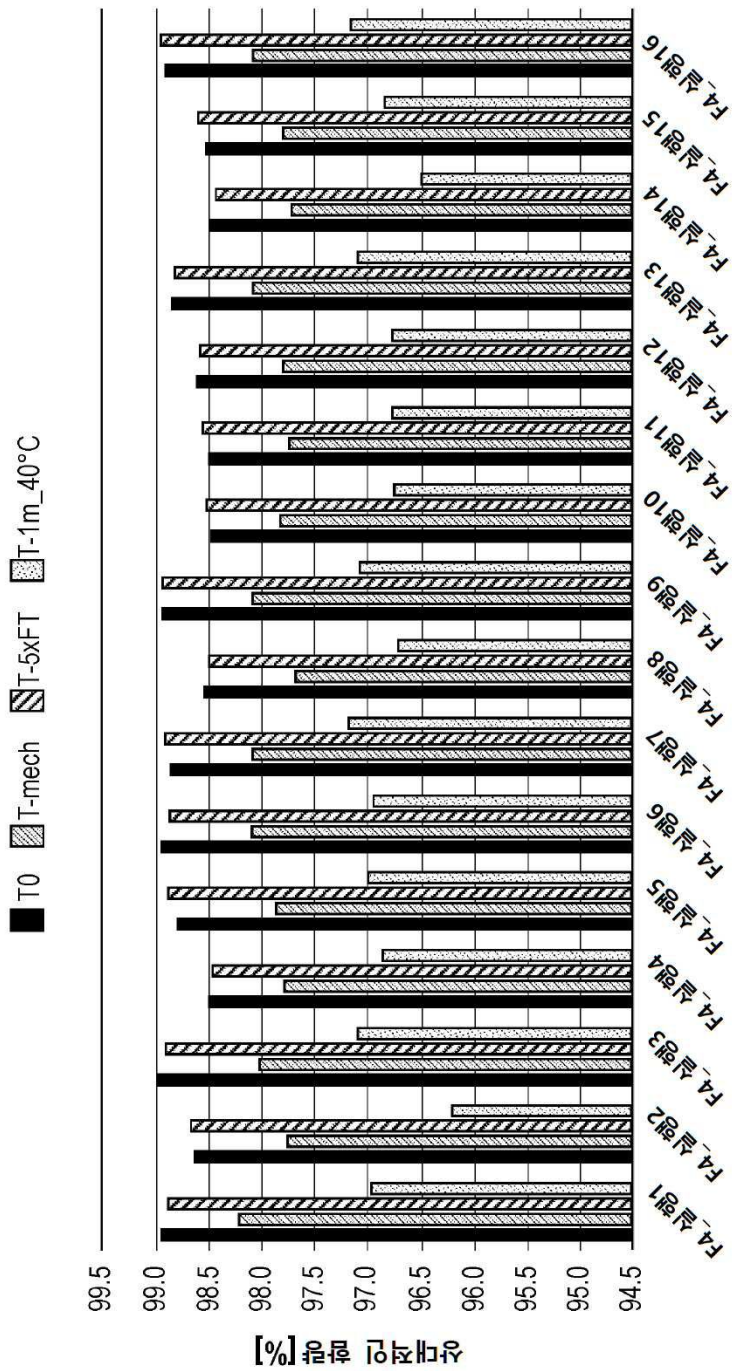
도면11



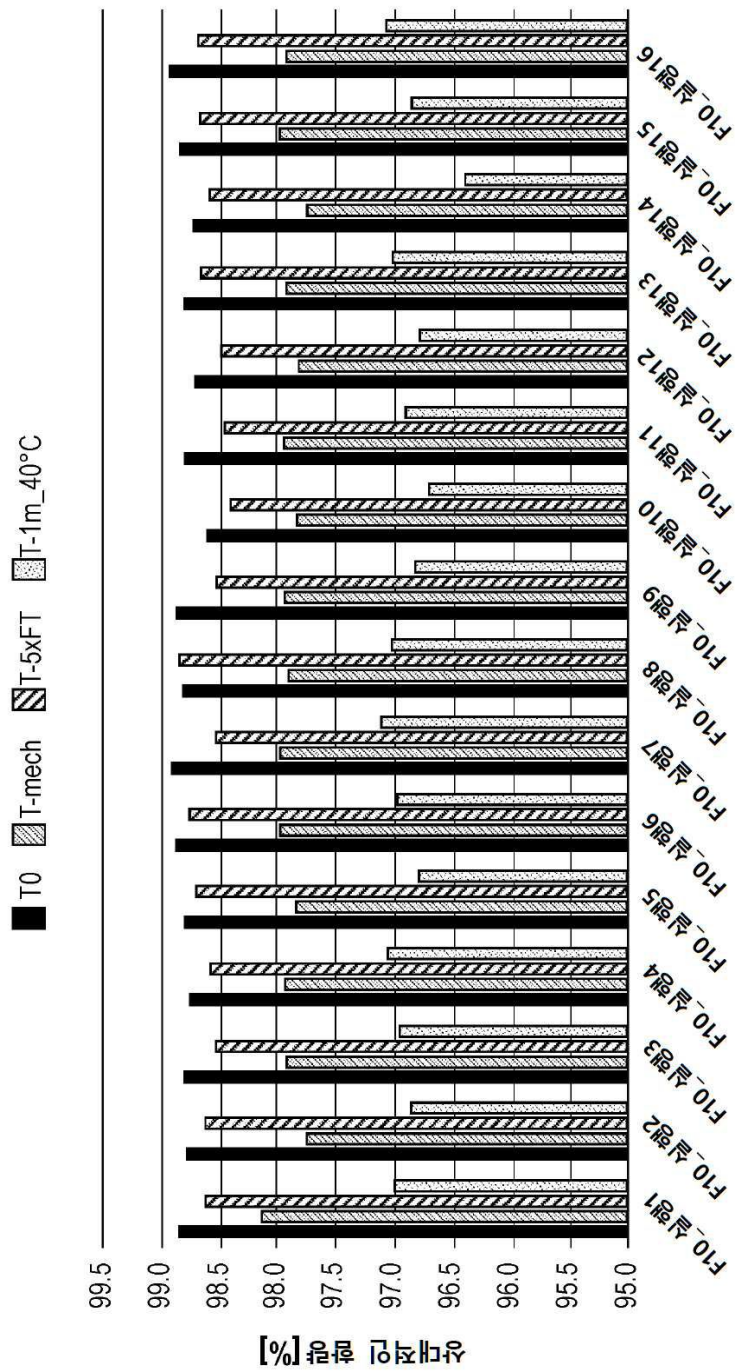
도면12



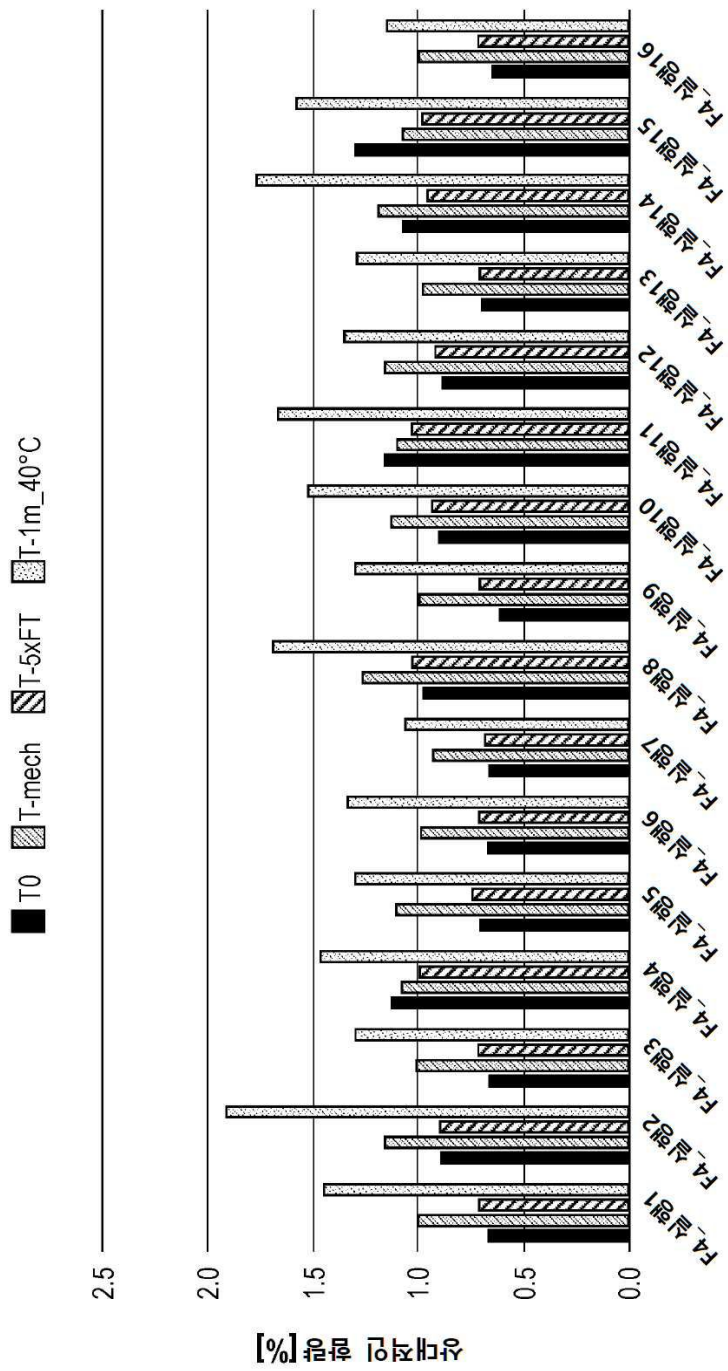
도면13



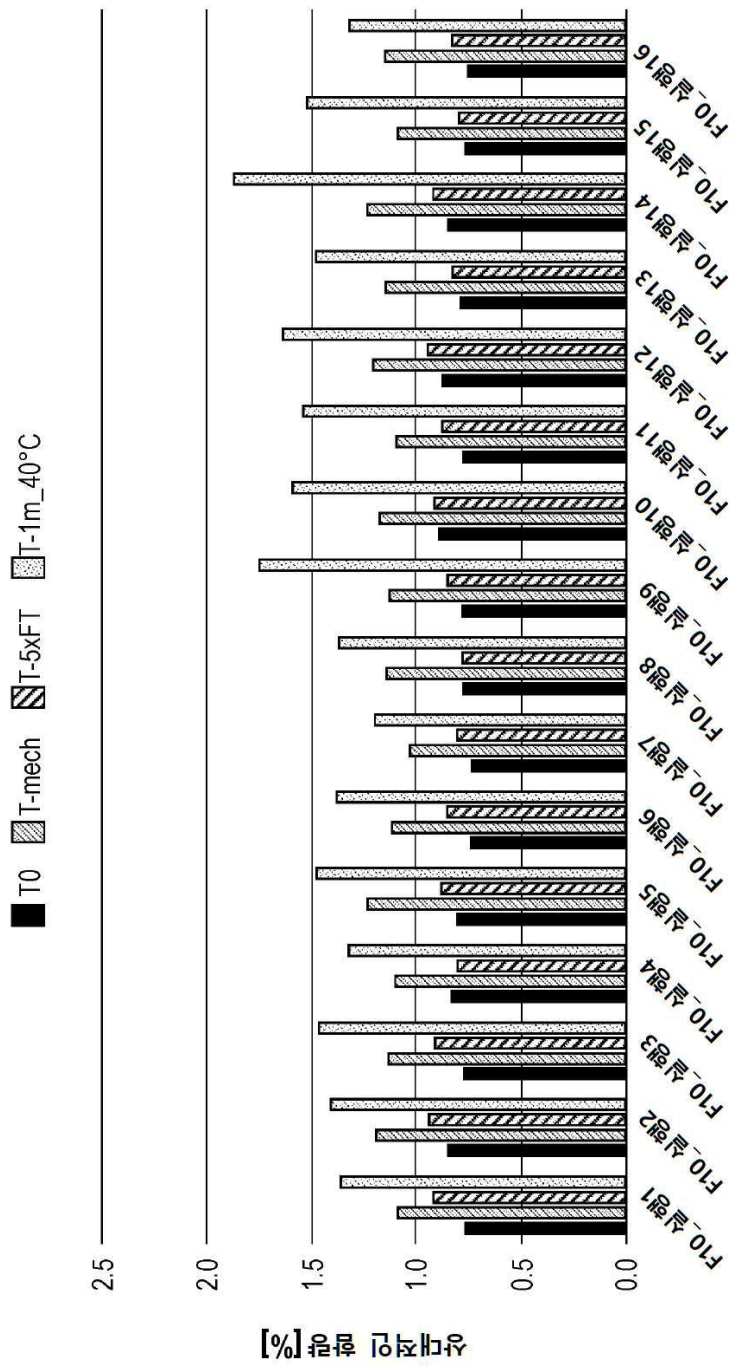
도면14



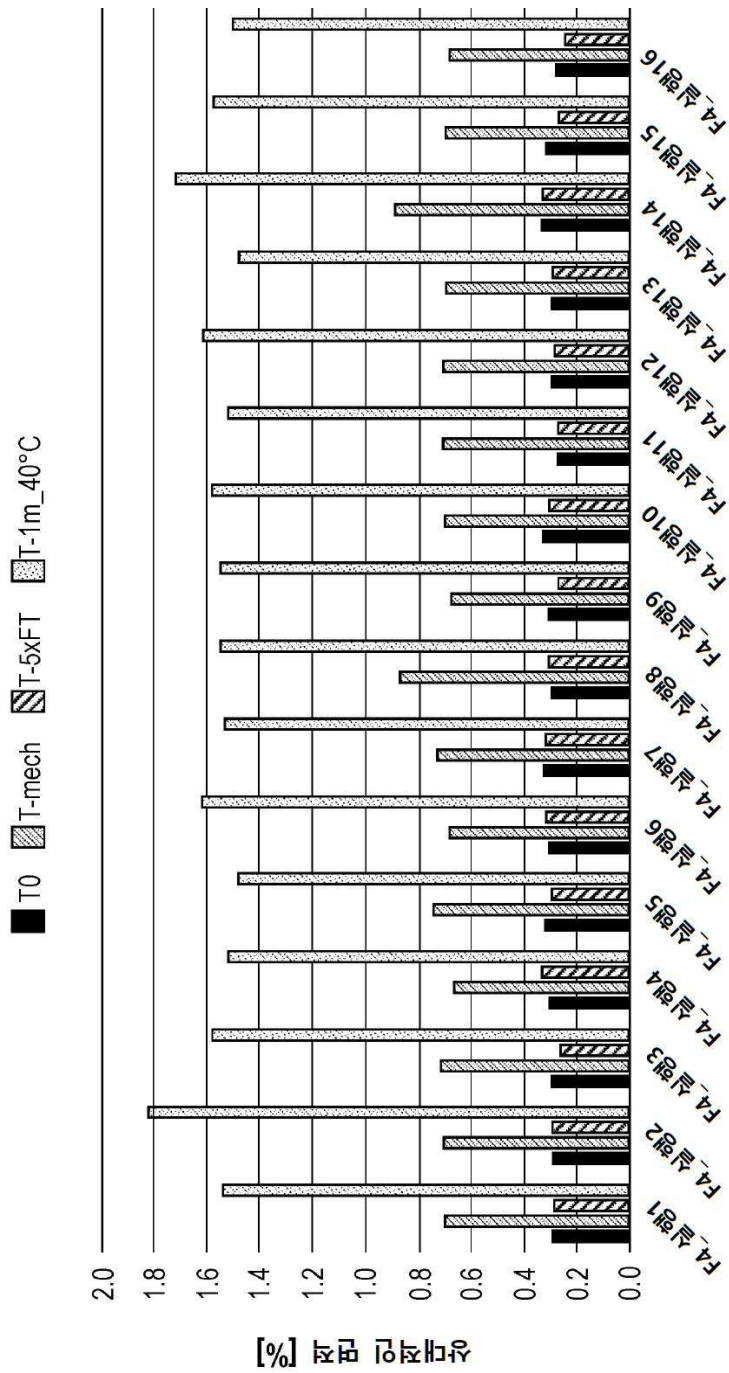
도면15



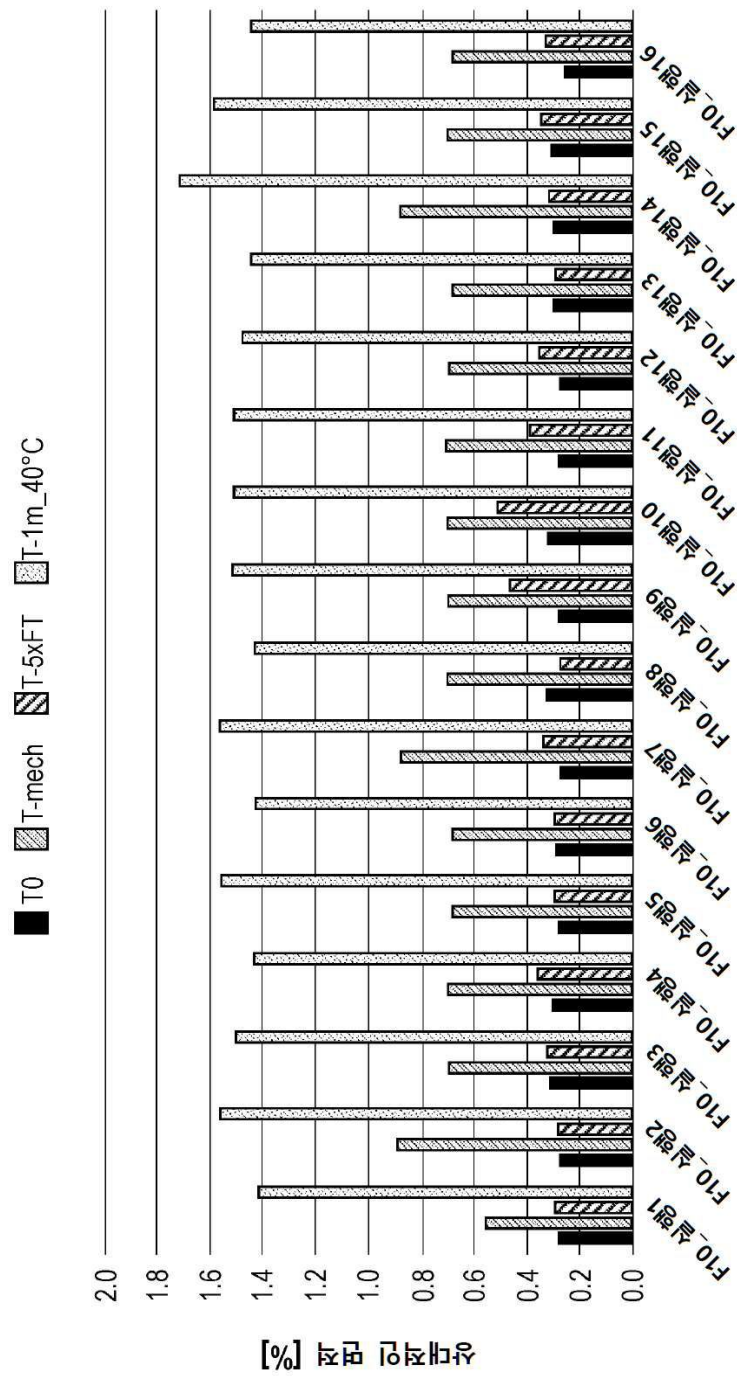
도면16



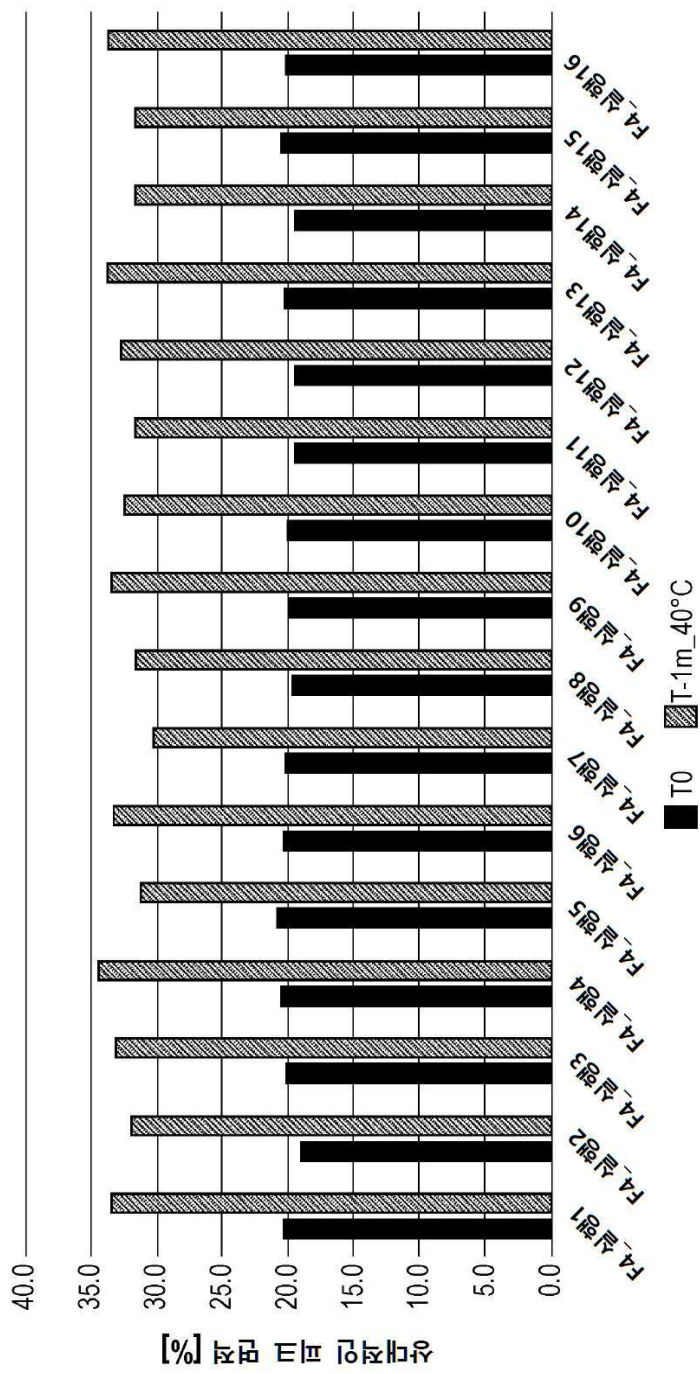
도면17



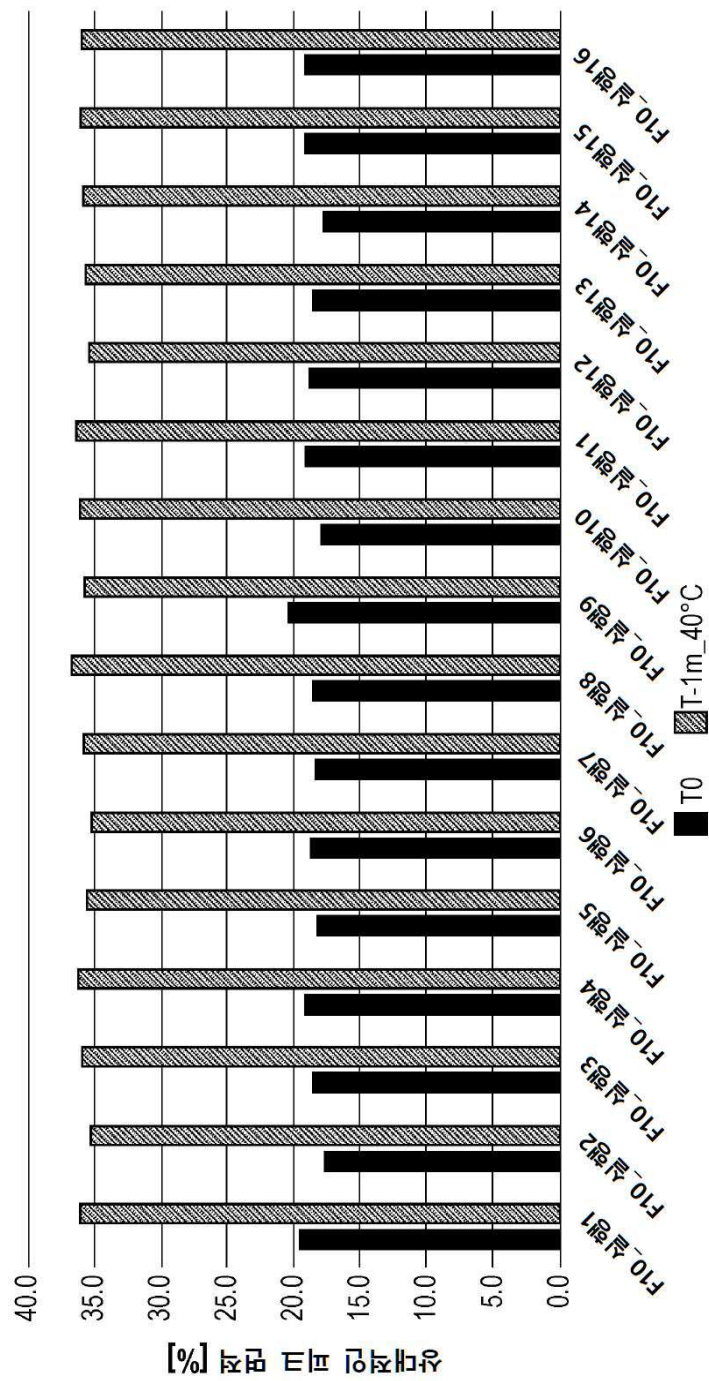
도면18



도면19



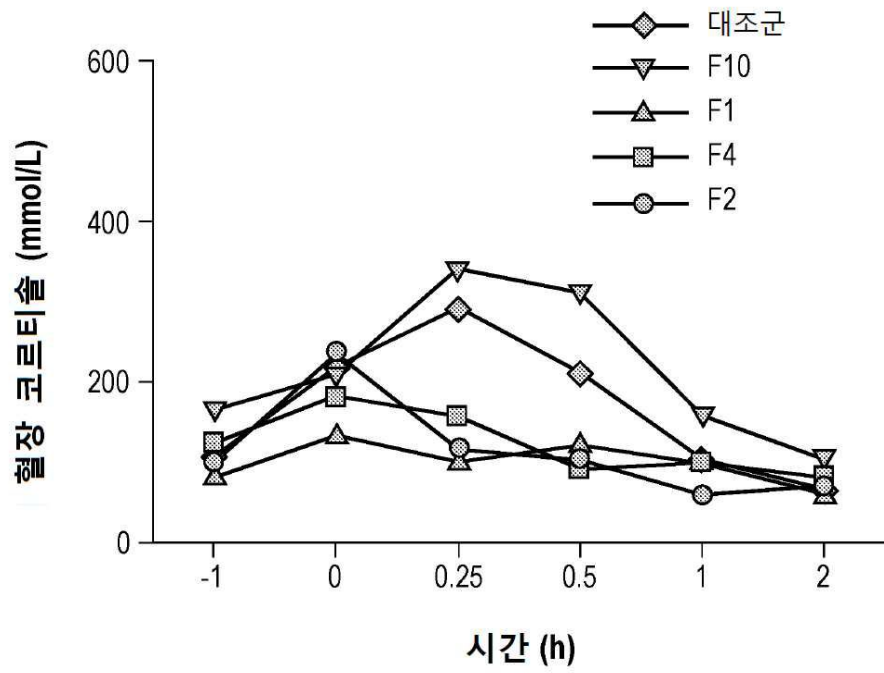
도면20



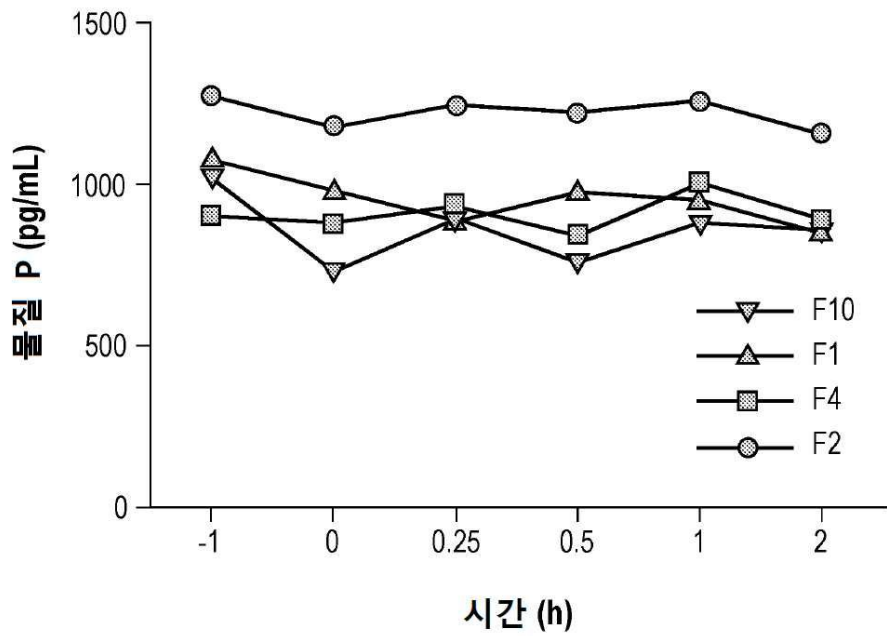
도면21



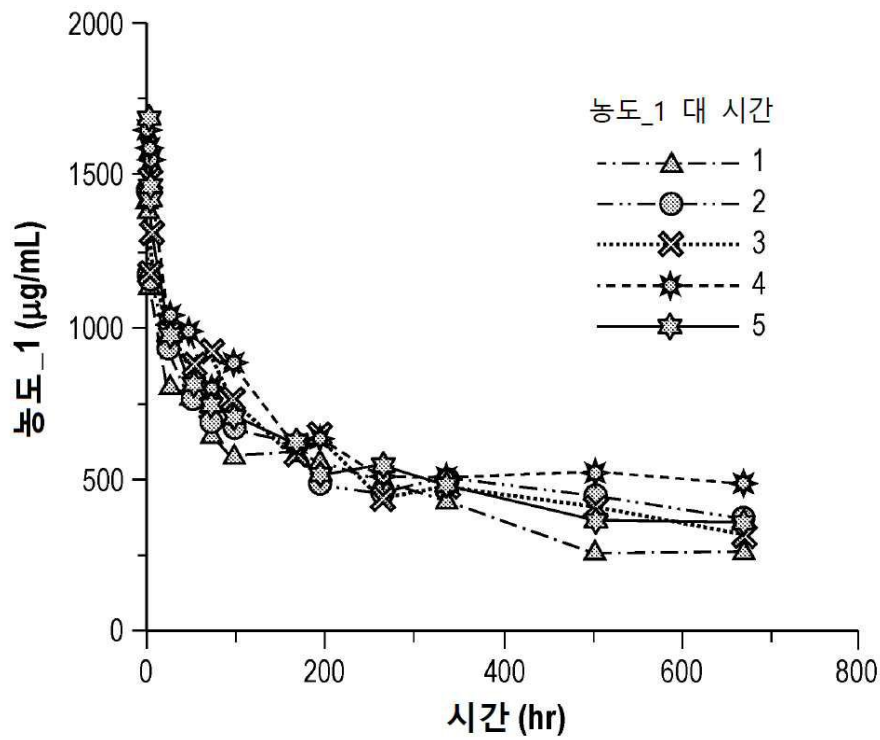
도면22



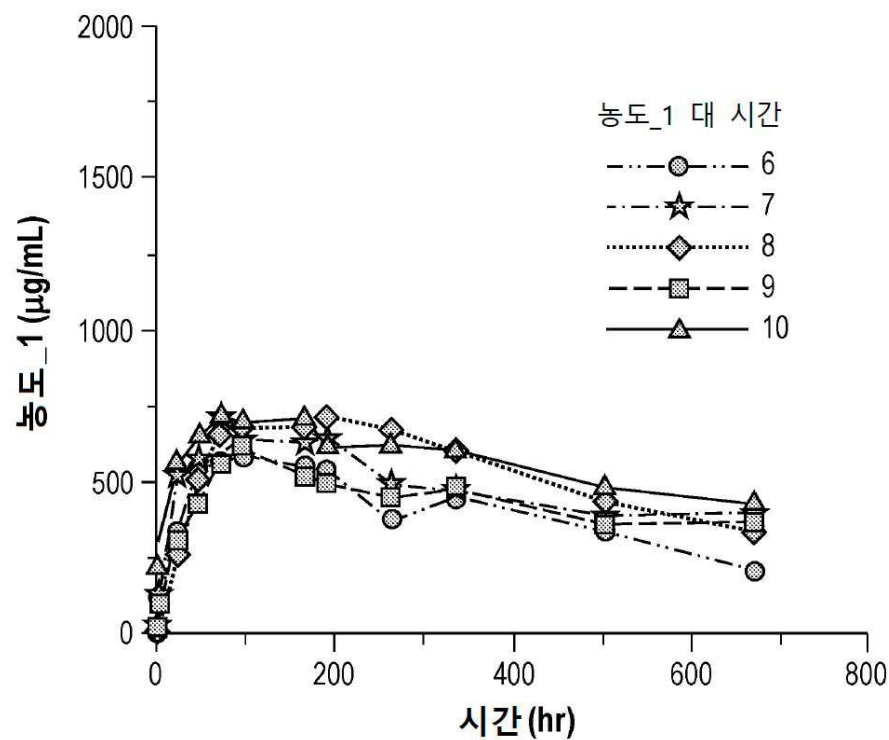
도면23



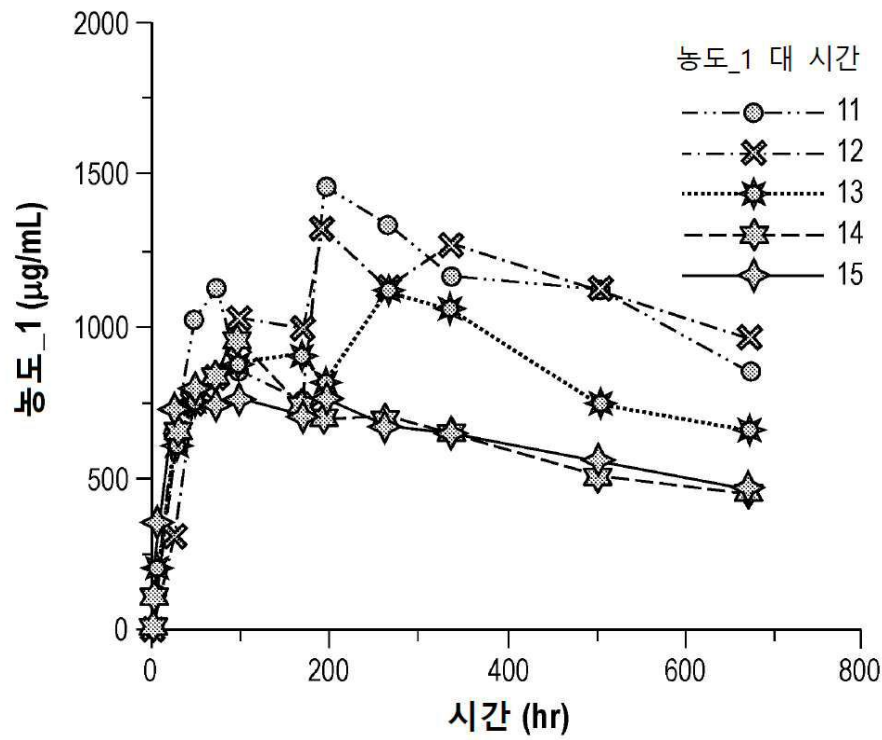
도면24



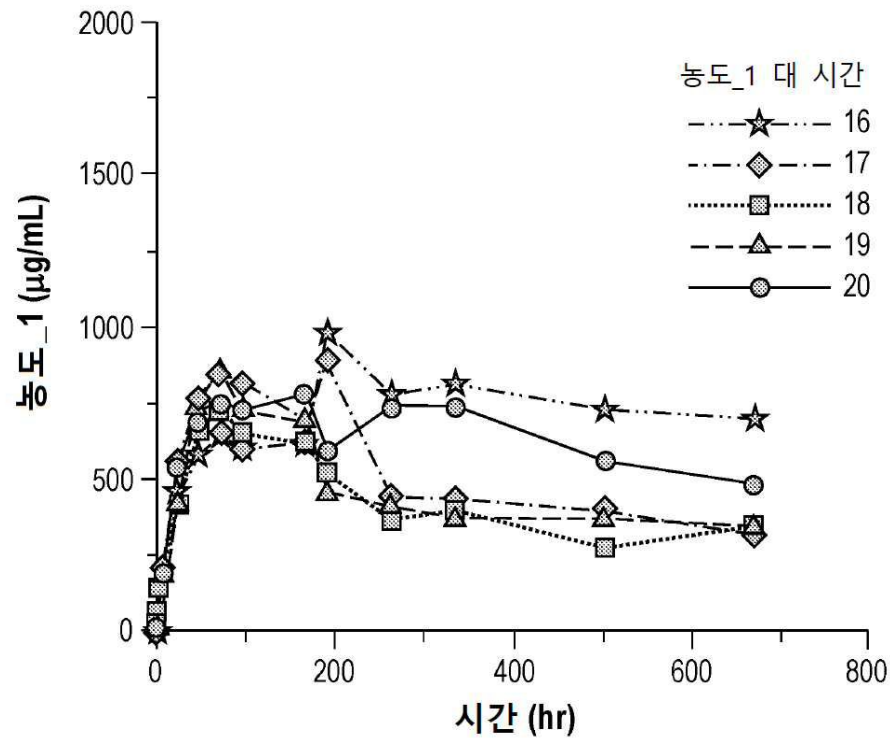
도면25



도면26



도면27



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Ballet, Thomas

Bangari, Kiran
 Chari, Ravi
 Huille, Sylvain
 Perez-Ramirez, Bernardo
 Vasco, Filipe

<120> FORMULATIONS OF ANTI-CD38 ANTIBODIES FOR SUBCUTANEOUS
 ADMINISTRATION

<130> 712533: SA9-295PC

<150> 62/944,082

<151> 2019-12-05

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 1

Asp Tyr Trp Met Gln

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 2

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 3

Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 4

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 5

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 6

Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr

1 5

<210> 7

<211>

> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 7

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 8

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

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr

 85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

 100 105

<210> 9

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 9

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

Gln	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Lys	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Met	His	Leu	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Asn	Ser	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
		115					120					125			

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

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

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255

 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

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

 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

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

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

Gly Lys
450

<210> 10
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<400> 10

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

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu 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