



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I860426 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：109140495

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 19 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

A61K47/18 (2006.01)

A61K47/26 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

(30)優先權：2019/11/20 日本

2019-209851

(71)申請人：日商中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)

日本

(72)發明人：龜岡大介 KAMEOKA, DAISUKE (JP)；吉澤徹 YOSHIZAWA, TORU (JP)；沼田惠実 NUMATA, MEGUMI (JP)；佐佐木仁 SASAKI, HITOSHI (JP)；山口奏 YAMAGUCHI, SO (JP)；村田博子 MURATA, HIROKO (JP)；廣庭奈緒香 HIRONIWA, NAOKA (JP)

(74)代理人：洪澄文；洪茂

(56)參考文獻：

WO 2009/072604A1

WO 2013/012022A1

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 101 頁

(54)名稱

含有抗體之製劑

(57)摘要

非限定的一實施態樣中，本揭露是有關於一種冷凍乾燥製劑，其為含有 IL-31 拮抗劑（例如抗 IL-31RA 抗體）作為有效成分之冷凍乾燥製劑，包含精胺酸及/或其鹽、以及蔗糖及/或海藻糖。非限定的其他實施態樣中，本揭露是有關於一種溶液製劑，其為含有 IL-31 拮抗劑作為有效成份之溶液製劑，包含精胺酸及/或其鹽。非限定的一實施態樣中，本揭露是關於一些方法，該等為使含抗體製劑中的抗體（例如抗 IL-31RA 抗體）安定化的方法、抑制抗體的締合化（締合體形成）的方法、及降低異種電荷成分的方法，其特徵在於使製劑中包含精胺酸及/或其鹽、以及/或蔗糖及/或海藻糖。

In one non-limiting embodiment, the present disclosure relates to lyophilized formulations containing an IL-31 antagonist (for example, an anti-IL-31RA antibody) as an active ingredient, the lyophilized formulations further containing arginine and/or a salt thereof and sucrose and/or trehalose. In another non-limiting embodiment, the present disclosure relates to solution formulations containing an IL-31 antagonist as an active ingredient, the solution formulations further containing arginine and/or a salt thereof. In other non-limiting embodiments, the present disclosure relates to methods for stabilizing an antibody (for example, an anti-IL-31RA antibody) in an antibody-containing formulation, methods for suppressing antibody aggregation (aggregate formation) in an antibody-containing formulation, and methods for reducing components with charge heterogeneity in an antibody-containing formulation, the methods being characterized in that the formulation is prepared to contain arginine and/or a salt thereof, and/or sucrose and/or trehalose.



I860426

【發明摘要】

【中文發明名稱】 含有抗體之製劑

【英文發明名稱】 ANTIBODY-CONTAINING FORMULATIONS

【中文】

非限定的一實施態樣中，本揭露是有關於一種冷凍乾燥製劑，其為含有IL-31拮抗劑（例如抗IL-31RA抗體）作為有效成分之冷凍乾燥製劑，包含精胺酸及/或其鹽、以及蔗糖及/或海藻糖。非限定的其他實施態樣中，本揭露是有關於一種溶液製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成份之溶液製劑，包含精胺酸及/或其鹽。非限定的一實施態樣中，本揭露是關於一些方法，該等為使含抗體製劑中的抗體（例如抗IL-31RA抗體）安定化的方法、抑制抗體的締合化（締合體形成）的方法、及降低異種電荷成分的方法，其特徵在於使製劑中包含精胺酸及/或其鹽、以及/或蔗糖及/或海藻糖。

【英文】

In one non-limiting embodiment, the present disclosure relates to lyophilized formulations containing an IL-31 antagonist (for example, an anti-IL-31RA antibody) as an active ingredient, the lyophilized formulations further containing arginine and/or a salt thereof and sucrose and/or trehalose. In another non-limiting embodiment, the present disclosure relates to solution formulations containing an IL-31 antagonist as an active ingredient, the solution formulations further containing arginine and/or a salt thereof. In other non-limiting embodiments, the present disclosure relates to methods for stabilizing an antibody (for example, an anti-IL-31RA antibody) in an antibody-containing formulation, methods for suppressing antibody aggregation

(aggregate formation) in an antibody-containing formulation, and methods for reducing components with charge heterogeneity in an antibody-containing formulation, the methods being characterized in that the formulation is prepared to contain arginine and/or a salt thereof, and/or sucrose and/or trehalose.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 含有抗體之製劑

【英文發明名稱】 ANTIBODY-CONTAINING FORMULATIONS

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於含有介白素-31 (IL-31)拮抗劑（例如、結合於IL-31受體A (IL-31RA)，具有抑制IL-31對於IL-31RA的結合的功能的單株抗體）的安定的製劑。

【先前技術】

【0002】 已發現結合於介白素-31 (IL-31)受體A (IL-31RA)，具有抑制IL-31對於IL-31RA的結合的功能的單株抗體（專利文獻1~3）。抗IL-31RA抗體尼莫利珠單株抗體（Nemolizumab，CIM331）是人源化IgG2抗體，藉由作為IL-31拮抗劑的作用，阻礙搔癢誘導性細胞激素之IL-31的功用，進行以異位性皮膚炎的患者為對象之臨床試驗。

至今為止以抗體為始，有多數研發旨在提升治療用蛋白質的冷凍乾燥製劑的安定性（非專利文獻1）。作為抗體以外的治療用蛋白質的冷凍乾燥製劑的添加劑，一般使用蔗糖、海藻糖等的糖類（非專利文獻2），再者也有使用精胺酸作為安定劑的例子的報導（專利文獻4、5）。

然而，尚未有關於在包含IL-31拮抗劑之抗IL-31RA抗體（CIM331）的製劑中，抑制大大地影響抗體的安定性的締合體形成及/或異種電荷成分的安定的製劑的報導。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0003】

專利文獻1：WO2007/142325

專利文獻2：WO2009/072604

專利文獻3：WO2010/064697

專利文獻4：US6887852B1

專利文獻5：WO2010/148253

[非專利文獻]

【0004】

非專利文獻1：Pharm Res. 1997; 14(8): 969-975.

非專利文獻2：J Pharm Sci. 1998; 87(11): 1412-1420.

【發明內容】

[發明所欲解決的問題]

【0005】 本發明的目的在於提供一種含有IL-31拮抗劑之抗IL-31RA抗體（CIM331）作為有效成份的安定的製劑。

[用於解決課題之手段]

【0006】 為了達成上述目的而努力研究的結果，本發明者們發現，藉由使含有前述IL-31拮抗劑（特別是抗IL-31RA抗體（CIM331））的製劑包含精胺酸或其鹽，無論是否經過冷凍乾燥製程，提升該製劑中的含有IL-31拮抗劑的製劑的安定性。再者，發現藉由使該製劑含有蔗糖或海藻糖，提升在冷凍乾燥狀態的該製劑中的含有IL-31拮抗劑的製劑的安定性。進而，發現藉由使該製劑含有非離子性界面活性劑，提升在溶液狀態的該製劑中的含有IL-31拮抗劑的製劑的安定性。

【0007】 非限定的一實施態樣中，本揭露是關於下述。

第 2 頁，共 74 頁(發明說明書)

〔1〕一種冷凍乾燥製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成份之製劑，包含精胺酸及/或其鹽、蔗糖(sucrose)及/或海藻糖(trehalose)。

〔2〕如〔1〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述精胺酸及/或其鹽為精胺酸-鹽酸鹽、精胺酸-天門冬胺酸鹽（arginine-aspartate）、或精胺酸-麩胺酸鹽（arginine-glutamate）。

〔3〕如〔1〕或〔2〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述精胺酸及/或其鹽為精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）。

〔4〕如〔1〕～〔3〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中更包含Tris緩衝劑作為緩衝劑。

〔5〕如〔4〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述Tris緩衝劑為三羥甲基氨基甲烷(tris hydroxymethyl aminomethane)及/或其鹽。

〔6〕如〔5〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽為三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）、三羥甲基氨基甲烷-天門冬胺酸鹽、三羥甲基氨基甲烷-麩胺酸鹽或三羥甲基氨基甲烷-醋酸鹽。

〔7〕如〔5〕或〔6〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽為三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）。

〔8〕如〔1〕～〔7〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，更包含泊洛沙姆188 (poloxamer 188)或聚山梨醇酯(polysorbate)作為非離子性界面活性劑。

〔9〕如〔8〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述聚山梨醇酯為聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80。

〔10〕如〔1〕～〔9〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中以水使其再溶解後的pH為6~8。

〔11〕如〔1〕～〔10〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中以水使其再溶解後的pH為6.5~7.5。

〔12〕如〔1〕～〔11〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中以水使其再溶解後的pH為7。

【0008】〔13〕一種溶液製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成份之溶液製劑，包含精胺酸及/或其鹽。

〔14〕如〔13〕所記載的溶液製劑，其中前述精胺酸及/或其鹽為精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）、精胺酸-天門冬胺酸鹽、或精胺酸-麩胺酸鹽。

〔15〕如〔13〕或〔14〕所記載的溶液製劑，其中前述精胺酸及/或其鹽為精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）。

〔16〕如〔13〕～〔15〕中任一項所記載的溶液製劑，更包含Tris緩衝劑作為緩衝劑。

〔17〕如〔16〕所記載的溶液製劑，其中前述Tris緩衝劑為三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽。

〔18〕如〔17〕所記載的溶液製劑，其中前述三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽為三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）、三羥甲基氨基甲烷-天門冬胺酸鹽、三羥甲基氨基甲烷-麩胺酸鹽或三羥甲基氨基甲烷-醋酸鹽。

〔19〕如〔17〕或〔18〕所記載的溶液製劑，其中前述三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽為三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）。

〔20〕如〔13〕～〔19〕中任一項所記載的溶液製劑，更包含非離子性界面活性劑，非離子性界面活性劑為泊洛沙姆188或聚山梨醇酯。

〔21〕如〔20〕所記載的溶液製劑，其中前述聚山梨醇酯為聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80。

〔22〕如〔13〕～〔21〕中任一項所記載的溶液製劑，其pH為6~8。

〔23〕如〔13〕～〔22〕中任一項所記載的溶液製劑，其pH為6.5~7.5。

〔24〕如〔13〕～〔23〕中任一項所記載的溶液製劑，其pH為7。

【0009】〔25〕一種冷凍乾燥製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成份之冷凍乾燥製劑，是將包含：

- 1~200 mg/mL之IL-31拮抗劑、
- 1~200 mmol/L之Tris緩衝劑、
- 4.5~1500 mmol/L之精胺酸或其鹽、
- 7.5~2500 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及
- 0.01~5 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20

的溶液經冷凍乾燥的組成物，以水使其再溶解後的pH為6~8。

〔26〕一種冷凍乾燥製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成份之冷凍乾燥製劑，是將包含：

- 6~100 mg/mL之IL-31拮抗劑、
- 6~20 mmol/L之Tris緩衝劑、
- 45~150 mmol/L之精胺酸或其鹽、
- 75~250 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及
- 0.15~0.50 mg/mL泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20

的溶液經冷凍乾燥的組成物，以水使其再溶解後的pH為6~8。

〔27〕一種冷凍乾燥製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成份之冷凍乾燥製劑，每一小瓶(vial)、匣(cartridge)或注射器(syringe)含有：

- 1~800 mg之IL-31拮抗劑、
- 0.1~40 mg之三羥甲基氨基甲烷、
- 0.8~400 mg之精胺酸、
- 3~1100 mg之蔗糖或海藻糖、及
- 0.01~7 mg泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，

以水使其再溶解後的pH為6~8。

〔28〕一種冷凍乾燥製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成份之冷凍乾燥製劑，每一小瓶、匣或注射器含有：

- 10~80 mg之IL-31拮抗劑、
- 0.8~4 mg之三羥甲基氨基甲烷、
- 8~40 mg之精胺酸、
- 30~110 mg之蔗糖或海藻糖、及
- 0.1~0.7 mg之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，

以水使其再溶解後的pH為6~8。

〔29〕如〔1〕~〔28〕中任一項所記載的製劑，其中前述精胺酸及/或其鹽與IL-31拮抗劑的莫耳比為220~1100：1，及/或前述精胺酸與IL-31拮抗劑的重量比為0.3~1.3：1。

〔30〕如〔1〕~〔12〕、〔25〕~〔28〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述蔗糖或海藻糖與IL-31拮抗劑的莫耳比為370~1840：1，及/或重量比為0.8~4.3：1。

〔31〕如〔25〕~〔30〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述精胺酸及/或其鹽為精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）、精胺酸-天門冬胺酸鹽、或精胺酸-麩胺酸鹽。

〔32〕如〔25〕~〔31〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述精胺酸及/或其鹽為精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）。

〔33〕如〔32〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述Tris緩衝劑為三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽。

〔34〕如〔33〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽為三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）、三羥甲基氨基甲烷-天門冬胺酸鹽、三羥甲基氨基甲烷-麩胺酸鹽或三羥甲基氨基甲烷-醋酸鹽。

〔35〕如〔33〕或〔34〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽為三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）。

【0010】 〔36〕如〔1〕～〔35〕中任一項所記載的製劑，其中前述IL-31拮抗劑為抑制IL-31訊息的抗體。

〔37〕如〔36〕所記載的製劑，其中前述抑制IL-31訊息的抗體為抗IL-31中和抗體或抗IL-31RA中和抗體。

〔38〕如〔37〕所記載的製劑，其中前述抗IL-31RA中和抗體為、

（1）包含含有序列編號：1所記載的CDR1、序列編號：2所記載的CDR2、及序列編號：3所記載的CDR3的H鏈可變區，以及含有序列編號：4所記載的CDR1、序列編號：5所記載的CDR2、及序列編號：6所記載的CDR3的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體；

（2）包含序列編號：7所記載的H鏈可變區，及序列編號：8所記載的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體；或

（3）包含序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體的任一者。

〔39〕如〔37〕或〔38〕所記載的製劑，其中前述抗IL-31RA中和抗體為IgG抗體、較佳為IgG2抗體。

〔40〕如〔37〕～〔39〕中任一項所記載的製劑，其中前述抗IL-31RA中和抗體為尼莫利珠單株抗體（Nemolizumab）。

【0011】 〔41〕如〔37〕～〔40〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述抗IL-31RA中和抗體的濃度為68 mg/mL之溶液經冷凍乾燥的組成物。

〔42〕如〔37〕～〔40〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述抗IL-31RA中和抗體的濃度為50 mg/mL之溶液經冷凍乾燥的組成物。

〔43〕如〔37〕～〔40〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述抗IL-31RA

中和抗體的濃度為15 mg/mL之溶液經冷凍乾燥的組成物。

〔44〕如〔37〕~〔40〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述抗IL-31RA中和抗體的濃度為7.5 mg/mL之溶液經冷凍乾燥的組成物。

【0012】 〔45〕如〔37〕~〔41〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述Tris-HCl的濃度為13.6 mmol/L之溶液經冷凍乾燥的組成物。

〔46〕如〔37〕~〔40〕、〔42〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述Tris-HCl的濃度為10 mmol/L之溶液經冷凍乾燥的組成物。

〔47〕如〔37〕~〔40〕、〔43〕~〔44〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述Tris-HCl的濃度為6 mmol/L之溶液經冷凍乾燥的組成物。

【0013】 〔48〕如〔37〕~〔41〕、〔45〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述Arg-HCl的濃度為102 mmol/L之溶液經冷凍乾燥的組成物。

〔49〕如〔37〕~〔40〕、〔42〕、〔46〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述Arg-HCl的濃度為75 mmol/L之溶液經冷凍乾燥的組成物。

〔50〕如〔37〕~〔40〕、〔43〕~〔44〕、〔47〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述Arg-HCl的濃度為45 mmol/L之溶液經冷凍乾燥的組成物。

【0014】 〔51〕如〔37〕~〔41〕、〔45〕、〔48〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述蔗糖或海藻糖的濃度為170 mmol/L之溶液經冷凍乾燥的組成物。

〔52〕如〔37〕~〔40〕、〔42〕、〔46〕、〔49〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述蔗糖或海藻糖的濃度為125 mmol/L之溶液經冷凍乾燥的組成物。

〔53〕如〔37〕~〔40〕、〔43〕~〔44〕、〔47〕、〔50〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述蔗糖或海藻糖的濃度為75 mmol/L之溶液經冷凍乾燥的組成物。

【0015】〔54〕如〔37〕~〔41〕、〔45〕、〔48〕、〔51〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的濃度為0.34 mg/mL之溶液經冷凍乾燥的組成物。

〔55〕如〔37〕~〔40〕、〔42〕、〔46〕、〔49〕、〔52〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的濃度為0.25 mg/mL之溶液經冷凍乾燥的組成物。

〔56〕如〔37〕~〔40〕、〔43〕~〔44〕、〔47〕、〔50〕、〔53〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的濃度為0.15 mg/mL之溶液經冷凍乾燥的組成物。

【0016】〔57〕如〔37〕~〔42〕、〔45〕~〔46〕、〔48〕~〔49〕、〔51〕~〔52〕、〔54〕~〔55〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述精胺酸與前述抗IL-31RA中和抗體的莫耳比為220：1，及/或重量比為0.3：1之溶液經冷凍乾燥的組成物。

〔58〕如〔37〕~〔40〕、〔43〕、〔47〕、〔50〕、〔53〕、〔56〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述精胺酸與前述抗IL-31RA中和抗體的莫耳比為440：1，及/或重量比為0.5：1之溶液經冷凍乾燥的組成物。

〔59〕如〔37〕~〔40〕、〔44〕、〔47〕、〔50〕、〔53〕、〔56〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述精胺酸與前述抗IL-31RA中和抗體的莫耳比為880：1，及/或重量比為1.0~1.1：1之溶液經冷凍乾燥的組成物。

【0017】〔60〕如〔37〕~〔42〕、〔45〕~〔46〕、〔48〕~〔49〕、〔51〕~〔52〕、〔54〕~〔55〕、〔57〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述蔗糖與前述抗IL-31RA中和抗體的莫耳比為370：1，及/或重量比為0.8~0.9：1之溶液經冷凍乾燥的組成物。

〔61〕如〔37〕~〔40〕、〔43〕、〔47〕、〔50〕、〔53〕、〔56〕、〔58〕

中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述蔗糖與前述抗IL-31RA中和抗體的莫耳比為740：1，及/或重量比為1.7：1之溶液經冷凍乾燥的組成物。

[62] 如 [37] ~ [40] 、 [44] 、 [47] 、 [50] 、 [53] 、 [56] 、 [59] 中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為前述蔗糖與前述抗IL-31RA中和抗體的莫耳比為1470：1，及/或重量比為3.4~3.5：1之溶液經冷凍乾燥的組成物。

【0018】 [63] 如 [25] ~ [62] 中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述以水使其再溶解後的pH為6.5~7.5。

[64] 如 [25] ~ [63] 中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述以水使其再溶解後的pH為7。

【0019】 [65] 如 [25] ~ [40] 中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中每一注射器等的容器含有：

- 75 mg之抗IL-31RA中和抗體、
- 1.8 mg之三羥甲基氨基甲烷、
- 19 mg之精胺酸、
- 64 mg之蔗糖
- 0.4 mg之泊洛沙姆188。

[66] 如 [25] ~ [40] 中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中每一注射器等的容器含有：

- 75 mg之抗IL-31RA中和抗體、
- 0.24 mg之三羥甲基氨基甲烷、
- 23.6 mg之L-精胺酸鹽酸鹽、
- 63.9 mg之蔗糖、
- 0.37 mg之泊洛沙姆188、及
- 作為pH調整劑之三羥甲基氨基甲烷鹽酸鹽。

〔 67 〕 如 〔 25 〕 ~ 〔 40 〕 中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中每一注射器等等的容器含有：

- 39 mg之抗IL-31RA中和抗體、
- 0.9 mg之三羥甲基氨基甲烷、
- 10 mg之精胺酸、
- 33 mg之蔗糖、及
- 0.2 mg之泊洛沙姆188。

〔 68 〕 如 〔 25 〕 ~ 〔 40 〕 中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中每一匣等的容器含有：

- 36 mg之抗IL-31RA中和抗體、
- 0.9 mg之三羥甲基氨基甲烷、
- 9 mg之精胺酸、
- 31 mg之蔗糖、及
- 0.2 mg之泊洛沙姆188。

〔 69 〕 如 〔 25 〕 ~ 〔 40 〕 中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中每一小瓶等的容器含有：

- 51 mg之抗IL-31RA中和抗體、
- 2.5 mg之三羥甲基氨基甲烷、
- 27 mg之精胺酸、
- 88 mg之蔗糖、及
- 0.5 mg之泊洛沙姆188。

〔 70 〕 如 〔 25 〕 ~ 〔 40 〕 中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中每一小瓶等的容器含有：

- 30 mg之抗IL-31RA中和抗體、

- 3.0 mg之三羥甲基氨基甲烷、
- 32 mg之精胺酸、
- 104 mg之蔗糖、及
- 0.6 mg之泊洛沙姆188。

〔71〕如〔25〕～〔40〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中每一小瓶等的容器含有：

- 19 mg之抗IL-31RA中和抗體、
- 1.9 mg之三羥甲基氨基甲烷、
- 20 mg之精胺酸、
- 66 mg之蔗糖、及
- 0.4 mg之泊洛沙姆188。

〔72〕如〔25〕～〔40〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中每一小瓶等的容器含有：

- 14 mg之抗IL-31RA中和抗體、
- 1.3 mg之三羥甲基氨基甲烷、
- 15 mg之精胺酸、
- 47 mg之蔗糖、及
- 0.3 mg之泊洛沙姆188。

【0020】 〔73〕如〔25〕～〔40〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為將包含含有68 mg/mL的序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體、

- 13.6 mmol/L之三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑、
- 102 mmol/L之精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）、
- 170 mmol/L之蔗糖、及

- 0.34 mg/mL之泊洛沙姆188

的溶液經冷凍乾燥的組成物，以水使其再溶解後的pH為7。

〔74〕如〔25〕～〔40〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為將包含含有50 mg/mL的序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體、

- 10 mmol/L之三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑、
- 75 mmol/L之精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）、
- 125 mmol/L之蔗糖、及
- 0.25 mg/mL之泊洛沙姆188

的溶液經冷凍乾燥的組成物，以水使其再溶解後的pH為7。

〔75〕如〔25〕～〔40〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為將包含含有15 mg/mL的序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體、

- 6 mmol/L之三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑、
- 45 mmol/L之精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）、
- 75 mmol/L之蔗糖、及
- 0.15 mg/mL之泊洛沙姆188

的溶液經冷凍乾燥的組成物，以水使其再溶解後的pH為7。

〔76〕如〔25〕～〔40〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為將包含含有7.5 mg/mL的序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體、

- 6 mmol/L之三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑、
- 45 mmol/L之精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）、
- 75 mmol/L之蔗糖、及

- 0.15 mg/mL之泊洛沙姆188

的溶液經冷凍乾燥的組成物，以水使其再溶解後的pH為7。

【0021】〔77〕一種冷凍乾燥製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成分，更包含Tris緩衝劑、精胺酸、蔗糖或海藻糖、泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的冷凍乾燥製劑，以水使該製劑再溶解後，包含：

- 1~200 mg/mL之IL-31拮抗劑、
- 1~200 mmol/L之Tris緩衝劑、
- 4.5~1500 mmol/L之精胺酸或其鹽、
- 7.5~2500 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及
- 0.01~5 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，

pH為6~8。

〔78〕一種冷凍乾燥製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成分，更包含Tris緩衝劑、精胺酸、蔗糖或海藻糖、泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的冷凍乾燥製劑，將該製劑以水再溶解後，含有：

- 20~100 mg/mL之IL-31拮抗劑、
- 10~20 mmol/L之Tris緩衝劑、
- 75~150 mmol/L之精胺酸或其鹽、
- 125~250 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及
- 0.25~0.50 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，

pH為6~8。

〔79〕如〔77〕或〔78〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述精胺酸及/或其鹽與IL-31拮抗劑的莫耳比為220~1100：1，及/或前述精胺酸與IL-31拮抗劑的重量比為0.3~1.3：1。

〔80〕如〔77〕~〔79〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述蔗糖或

海藻糖與IL-31拮抗劑的莫耳比為370~1840：1，及/或重量比為0.8~4.3：1。

〔81〕如〔77〕~〔80〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述精胺酸及/或其鹽為精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）、精胺酸-天門冬胺酸鹽、或精胺酸-麩胺酸鹽。

〔82〕如〔77〕~〔81〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述精胺酸及/或其鹽為精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）。

〔83〕如〔77〕~〔82〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述Tris緩衝劑為三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽。

〔84〕如〔83〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽為三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）、三羥甲基氨基甲烷-天門冬胺酸鹽、三羥甲基氨基甲烷-麩胺酸鹽或三羥甲基氨基甲烷-醋酸鹽。

〔85〕如〔83〕或〔84〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽為三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）。

【0022】 〔86〕如〔77〕~〔85〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述IL-31拮抗劑為抑制IL-31訊息的抗體。

〔87〕如〔86〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述抑制IL-31訊息的抗體為抗IL-31中和抗體或抗IL-31RA中和抗體。

【0023】 〔88〕如〔87〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述抗IL-31RA中和抗體為

（1）包含含有序列編號：1所記載的CDR1、序列編號：2所記載的CDR2、及序列編號：3所記載的CDR3的H鏈可變區，以及含有序列編號：4所記載的CDR1、序列編號：5所記載的CDR2、及序列編號：6所記載的CDR3的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體；

（2）含有序列編號：7所記載的H鏈可變區，及序列編號：8所記載的L鏈可

變區的抗IL-31RA抗體；或

(3) 含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體的任一者。

[89] 如[87]或[88]所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述抗IL-31RA中和抗體為IgG抗體，較佳為IgG2抗體。

[90] 如[87]~[89]中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述抗IL-31RA中和抗體為尼莫利珠單株抗體(Nemolizumab)。

【0024】 [91] 如[87]~[90]中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，以水使其再溶解後的前述抗IL-31RA中和抗體的濃度為100 mg/mL。

[92] 如[87]~[90]中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，以水使其再溶解後的前述抗IL-31RA中和抗體的濃度為61.5 mg/mL。

[93] 如[87]~[90]中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，以水使其再溶解後的前述抗IL-31RA中和抗體的濃度為50 mg/mL。

[94] 如[87]~[90]中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，以水使其再溶解後的前述抗IL-31RA中和抗體的濃度為25 mg/mL。

【0025】 [95] 如[87]~[91]中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，以水使其再溶解後的前述Tris-HCl的濃度為20 mmol/L。

[96] 如[87]~[90]、[92]中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，以水使其再溶解後的前述Tris-HCl的濃度為12.3 mmol/L。

[97] 如[87]~[90]、[93]~[94]中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，以水使其再溶解後的前述Tris-HCl的濃度為20 mmol/L。

【0026】 [98] 如[87]~[91]、[95]中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，以水使其再溶解後的前述Arg-HCl的濃度為150 mmol/L。

[99] 如[87]~[90]、[92]、[96]中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，

以水使其再溶解後的前述Arg-HCl的濃度為92 mmol/L。

〔100〕如〔87〕～〔90〕、〔93〕～〔94〕、〔97〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，以水使其再溶解後的前述Arg-HCl的濃度為150 mmol/L。

【0027】 〔101〕如〔87〕～〔91〕、〔95〕、〔98〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中以水使其再溶解後的前述蔗糖或海藻糖的濃度為250 mmol/L。

〔102〕如〔87〕～〔90〕、〔92〕、〔96〕、〔99〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中以水使其再溶解後的前述蔗糖或海藻糖的濃度為154 mmol/L。

〔103〕如〔87〕～〔90〕、〔93〕～〔94〕、〔97〕、〔100〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中以水使其再溶解後的前述蔗糖或海藻糖的濃度為250 mmol/L。

【0028】 〔104〕如〔87〕～〔91〕、〔95〕、〔98〕、〔101〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中以水使其再溶解後的前述泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的濃度為0.50 mg/mL。

〔105〕如〔87〕～〔90〕、〔92〕、〔96〕、〔99〕、〔102〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中以水使其再溶解後的前述泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的濃度為0.31 mg/mL。

〔106〕如〔87〕～〔90〕、〔93〕～〔94〕、〔97〕、〔100〕、〔103〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中以水使其再溶解後的前述泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的濃度為0.50 mg/mL。

【0029】 〔107〕如〔87〕～〔91〕、〔95〕、〔98〕、〔101〕、〔104〕～〔105〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述精胺酸與前述抗IL-31RA中和抗體的莫耳比為220：1，及/或重量比為0.3：1。

〔108〕如〔87〕～〔90〕、〔93〕、〔97〕、〔100〕、〔103〕、〔106〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述精胺酸與前述抗IL-31RA中和抗體的

莫耳比為440：1，及/或重量比為0.5：1。

〔109〕如〔87〕～〔90〕、〔94〕、〔97〕、〔100〕、〔103〕、〔106〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述精胺酸與前述抗IL-31RA中和抗體的莫耳比為880：1，及/或重量比為1.0~1.1：1。

【0030】 〔110〕如〔87〕～〔91〕、〔95〕、〔98〕、〔101〕、〔104〕～〔105〕、〔107〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述蔗糖與前述抗IL-31RA中和抗體的莫耳比為370：1，及/或重量比為0.8~0.9：1。

〔111〕如〔87〕～〔90〕、〔93〕、〔97〕、〔100〕、〔103〕、〔106〕、〔108〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述蔗糖與前述抗IL-31RA中和抗體的莫耳比為740：1，及/或重量比為1.7：1。

〔112〕如〔87〕～〔90〕、〔94〕、〔97〕、〔100〕、〔103〕、〔109〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述蔗糖與前述抗IL-31RA中和抗體的莫耳比為1470：1，及/或重量比為3.4~3.5：1。

【0031】 〔113〕如〔77〕～〔112〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中以水使其再溶解後的前述pH為6.5~7.5。

〔114〕如〔77〕～〔113〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中以水使其再溶解後的前述pH為6.7~7.3。

〔115〕如〔77〕～〔114〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中以水使其再溶解後的前述pH為7。

【0032】 〔116〕如〔87〕～〔91〕、〔95〕、〔98〕、〔101〕、〔104〕、〔107〕、〔110〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為包含含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體作為有效成分的醫藥組成物，是將包含緩衝劑、安定劑、賦形劑、非離子性界面活性劑的溶液經冷凍乾燥而調配的冷凍乾燥製劑，以水使其再溶解後的濃度為

- 抗IL-31RA中和抗體為100 mg/mL
- 三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑為20 mmol/L
- 精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）為150 mmol/L
- 蔗糖為250 mmol/L
- 泊洛沙姆188 為0.50 mg/mL。

〔117〕如〔87〕～〔90〕、〔92〕、〔96〕、〔99〕、〔102〕、〔105〕、〔107〕、〔110〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為含有包含序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體作為有效成分的醫藥組成物，是將包含緩衝劑、安定劑、賦形劑、非離子性界面活性劑的溶液經冷凍乾燥而調配的冷凍乾燥製劑，以水使其再溶解後的濃度為

- 抗IL-31RA中和抗體為61.5 mg/mL
- 三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑為12.3 mmol/L
- 精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）為92 mmol/L
- 蔗糖為154 mmol/L
- 泊洛沙姆188為0.31 mg/mL。

〔118〕如〔87〕～〔90〕、〔93〕、〔97〕、〔100〕、〔103〕、〔106〕、〔108〕、〔111〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為含有包含序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體作為有效成分的醫藥組成物，是將包含緩衝劑、安定劑、賦形劑、非離子性界面活性劑的溶液冷凍乾燥而調配的冷凍乾燥製劑，以水使其再溶解後的濃度為

- 抗IL-31RA中和抗體為50 mg/mL
- 三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑為20 mmol/L
- 精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）為150 mmol/L
- 蔗糖為250 mmol/L

- 泊洛沙姆188 為0.50 mg/mL。

〔119〕如〔87〕~〔90〕、〔94〕、〔97〕、〔100〕、〔103〕、〔109〕、〔112〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其為含有包含序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體作為有效成分的醫藥組成物，是將包含緩衝劑、安定劑、賦形劑、非離子性界面活性劑的溶液冷凍乾燥而調配的冷凍乾燥製劑，以水使其再溶解後的濃度為

- 抗IL-31RA中和抗體為25 mg/mL
- 三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑為20 mmol/L
- 精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）為150 mmol/L
- 蔗糖為250 mmol/L
- 泊洛沙姆188為0.50 mg/mL。

【0033】 〔120〕一種冷凍乾燥製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成份之冷凍乾燥製劑，將包含：

- 1~200 mg/mL之IL-31拮抗劑、
- 1~200 mmol/L之Tris緩衝劑、
- 4.5~1500 mmol/L之精胺酸或其鹽、
- 7.5~2500 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及
- 0.01~5 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的溶液經冷凍乾燥的組成

物，

以水使其再溶解後，包含：

- 1~200 mg/mL之IL-31拮抗劑、
- 1~200 mmol/L之Tris緩衝劑、
- 4.5~1500 mmol/L之精胺酸或其鹽、
- 7.5~2500 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及

- 0.01~5 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，

pH為6~8。

〔121〕一種冷凍乾燥製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成份之冷凍乾燥製劑，是將包含：

- 6~100 mg/mL之IL-31拮抗劑、
- 6~20 mmol/L之Tris緩衝劑、
- 45~150 mmol/L之精胺酸或其鹽、
- 75~250 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及
- 0.15~0.50 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的溶液經冷凍乾燥的組成

物，以水使其再溶解後，包含：

- 20~100 mg/mL之IL-31拮抗劑、
- 10~20 mmol/L之Tris緩衝劑、
- 75~150 mmol/L之精胺酸或其鹽、
- 125~250 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及
- 0.25~0.50 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，

pH為6~8。

〔122〕如〔120〕或〔121〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述精胺酸及/或其鹽與IL-31拮抗劑的莫耳比為220~1100：1。

〔123〕如〔120〕~〔122〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述蔗糖或海藻糖與IL-31拮抗劑的莫耳比為370~1840：1。

〔124〕如〔120〕~〔123〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述精胺酸及/或其鹽為精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）、精胺酸-天門冬胺酸鹽、或精胺酸-麩胺酸鹽。

〔125〕如〔120〕~〔124〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述精胺

酸及/或其鹽為精胺酸-鹽酸鹽 (Arg-HCl)。

〔126〕如〔120〕~〔125〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述Tris緩衝劑為三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽。

〔127〕如〔120〕~〔126〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽為三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽 (Tris-HCl)、三羥甲基氨基甲烷-天門冬胺酸鹽、三羥甲基氨基甲烷-麩胺酸鹽或三羥甲基氨基甲烷-醋酸鹽。

〔128〕如〔120〕~〔127〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽為三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽 (Tris-HCl)。

【0034】 〔129〕如〔120〕~〔128〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述IL-31拮抗劑為抑制IL-31訊息的抗體。

〔130〕如〔129〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述抑制IL-31訊息的抗體為抗IL-31中和抗體或抗IL-31RA中和抗體。

【0035】 〔131〕如〔130〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述抗IL-31RA中和抗體為、

(1) 含有包含序列編號：1所記載的CDR1、序列編號：2所記載的CDR2、及序列編號：3所記載的CDR3的H鏈可變區，以及包含序列編號：4所記載的CDR1、序列編號：5所記載的CDR2、及序列編號：6所記載的CDR3的L鏈可變區之抗IL-31RA抗體；

(2) 包含序列編號：7所記載的H鏈可變區，及序列編號：8所記載的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體；或、

(3) 包含序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體的任一者。

〔132〕如〔130〕或〔131〕所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述抗IL-31RA

中和抗體為IgG抗體，較佳為IgG2抗體。

〔133〕如〔130〕～〔132〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，其中前述抗IL-31RA中和抗體為尼莫利珠單株抗體（Nemolizumab）。

【0036】 〔134〕如〔1〕～〔133〕中任一項所記載的製劑，是IL-31相關疾病或伴隨其之症狀的預防用及/或治療用。

〔135〕如〔134〕所記載的製劑，其中前述IL-31相關疾病是與IL-31訊息相關的炎症性疾病。

〔136〕如〔135〕所記載的製劑，其中前述炎症性疾病是選擇自由異位性皮膚炎(atopic dermatitis)、透析患者搔癢症(dialysis-induced pruritus)、及結節性癢疹(nodular prurigo)所組成的群組。

〔137〕如〔1〕～〔136〕中任一項所記載的製劑，其中前述IL-31拮抗劑為皮下投予。

【0037】 〔138〕一種將含抗體製劑中的抗體安定化的方法，包含調配包含精胺酸及/或其鹽、以及/或蔗糖及/或海藻糖的含抗體溶液，該溶液中的精胺酸及/或其鹽與抗體的莫耳比為220~1100：1，蔗糖或海藻糖與抗體的莫耳比為370~1840：1。

〔139〕如〔138〕所記載的方法，其中前述含抗體溶液更包含6~20 mmol/L之三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑、及0.15~0.50 mg/mL之泊洛沙姆188。

〔140〕如〔138〕或〔139〕所記載的方法，更包含使前述含抗體溶液冷凍乾燥而調配合抗體冷凍乾燥製劑。

〔141〕一種使含抗體製劑中的抗體安定化之精胺酸及/或其鹽、以及/或蔗糖及/或海藻糖的用途，包含調配包含精胺酸及/或其鹽、以及/或蔗糖及/或海藻糖的含抗體溶液，該溶液中的精胺酸及/或其鹽與抗體的莫耳比為220~1100：1，蔗糖

或海藻糖與抗體的莫耳比為370~1840：1。

〔142〕如〔141〕所記載的用途，其中前述含抗體溶液更包含6~20 mmol/L之三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑、及0.15~0.50 mg/mL之泊洛沙姆188。

〔143〕如〔141〕或〔142〕所記載的用途，其中更包含使前述含抗體溶液冷凍乾燥而調配合抗體冷凍乾燥製劑。

【0038】 〔144〕一種抑制含抗體製劑中的抗體的締合化（締合體形成）的方法，包含調配含有精胺酸及/或其鹽、以及/或蔗糖及/或海藻糖的含抗體溶液，該溶液中的精胺酸及/或其鹽與抗體的莫耳比為220~1100：1，蔗糖或海藻糖與抗體的莫耳比為370~1840：1。

〔145〕如〔144〕所記載的方法，其中前述含抗體溶液更包含6~20 mmol/L之三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑、及0.15~0.50 mg/mL之泊洛沙姆188。

〔146〕如〔144〕或〔145〕所記載的方法，更包含使前述含抗體溶液冷凍乾燥而調配合抗體冷凍乾燥製劑。

〔147〕一種抑制含抗體製劑中的抗體的締合化（締合體形成）之精胺酸及/或其鹽、以及/或蔗糖及/或海藻糖的用途，包含調配含有精胺酸及/或其鹽、以及/或蔗糖及/或海藻糖的含抗體溶液，該溶液中的精胺酸及/或其鹽與抗體的莫耳比為220~1100：1，蔗糖或海藻糖與抗體的莫耳比為370~1840：1。

〔148〕如〔147〕所記載的用途，前述含抗體溶液更包含6~20 mmol/L之三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑、及0.15~0.50 mg/mL之泊洛沙姆188。

〔149〕如〔147〕或〔148〕所記載的用途，更包含使前述含抗體溶液冷凍乾燥而調配合抗體冷凍乾燥製劑。

【0039】 〔150〕一種降低含抗體製劑中異種電荷成分的方法，包含調配

含有精胺酸及/或其鹽、以及/或蔗糖及/或海藻糖的含抗體溶液，該溶液中的精胺酸及/或其鹽與抗體的莫耳比為220~1100：1，蔗糖或海藻糖與抗體的莫耳比為370~1840：1。

〔151〕如〔150〕所記載的方法，其中前述含抗體溶液更包含6~20 mmol/L之三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑、及0.15~0.50 mg/mL之泊洛沙姆188。

〔152〕如〔150〕或〔151〕所記載的方法，更包含將前述含抗體溶液冷凍乾燥而調配合抗體冷凍乾燥製劑。

〔153〕一種用於降低含抗體製劑中的異種電荷成分之精胺酸及/或其鹽、以及/或蔗糖及/或海藻糖的用途，包含調配含有精胺酸及/或其鹽、以及/或蔗糖及/或海藻糖的含抗體溶液，該溶液中的精胺酸及/或其鹽與抗體的莫耳比為220~1100：1，蔗糖或海藻糖與抗體的莫耳比為370~1840：1。

〔154〕如〔153〕所記載的用途，前述含抗體溶液更包含6~20 mmol/L之三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑、及0.15~0.50 mg/mL之泊洛沙姆188。

〔155〕如〔153〕或〔154〕所記載的用途，更包含將前述含抗體溶液冷凍乾燥而調配合抗體冷凍乾燥製劑。

【0040】 〔156〕一種IL-31相關疾病的預防及/或治療方法，包含對已罹患IL-31相關疾病、或有罹患之虞的對象投予IL-31拮抗劑，包含

使含有6~100 mg/mL之IL-31拮抗劑、45~150 mmol/L之精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）、及75~250 mmol/L之蔗糖或海藻糖的溶液冷凍乾燥而調配冷凍乾燥製劑；

將前述冷凍乾燥製劑以水再溶解而調配再溶解液；以及

將前述再溶解液投予至前述對象。

〔157〕一種IL-31拮抗劑用於製備用於IL-31相關疾病的預防及/或治療的醫

藥的用途，其特徵在於，使含有6~100 mg/mL之IL-31拮抗劑、45~150 mmol/L之精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）、及75~250 mmol/L之蔗糖或海藻糖的溶液冷凍乾燥而調配冷凍乾燥製劑。

〔158〕一種IL-31拮抗劑，其為使用於用於IL-31相關疾病的預防及/或治療的IL-31拮抗劑，其特徵在於，將包含6~100 mg/mL之IL-31拮抗劑、45~150 mmol/L之精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）、及75~250 mmol/L之蔗糖或海藻糖的溶液冷凍乾燥的冷凍乾燥製劑以水再溶解而使用。

〔159〕如〔156〕所記載的方法、〔157〕所記載的用途、或〔158〕所記載的IL-31拮抗劑，冷凍乾燥前的前述溶液更包含6~20 mmol/L之三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑、及0.15~0.50 mg/mL之泊洛沙姆188。

【0041】 〔160〕一種注射用製劑或套組，包含（i）容器、（ii）如〔1〕~〔12〕、〔25〕~〔137〕中任一項所記載的冷凍乾燥製劑，及（iii）用於將該冷凍乾燥製劑再溶解的注射用水。

〔161〕一種注射用製劑，包含（i）容器；（ii）前述容器內的冷凍乾燥製劑，其為將含有6~100 mg/mL之抗IL-31RA中和抗體、45~150之mmol/L之精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）、及75~250 mmol/L之蔗糖或海藻糖的溶液冷凍乾燥；以及（iii）視需要、用於將前述冷凍乾燥製劑再溶解的注射用水。

〔162〕如〔161〕所記載的注射用製劑，其中冷凍乾燥前的前述溶液更包含6~20 mmol/L之三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）緩衝劑、及0.15~0.50 mg/mL之泊洛沙姆188。

〔163〕一種注射用製劑，包含（i）容器；（ii）前述容器內的冷凍乾燥製劑，其為將含有有效量的抗IL-31RA中和抗體，以及相對於該抗體1莫耳為220~1100莫耳的精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）及370~1840莫耳的蔗糖或海藻糖的溶液冷凍乾燥；以及（iii）視需要、用於將前述冷凍乾燥製劑再溶解的注射用水。

〔 164 〕如〔 160 〕~〔 163 〕中任一項所記載的注射用製劑或套組，其中前述冷凍乾燥製劑、及前述注射用水是封裝於容器內個別的隔間。

〔 165 〕如〔 160 〕~〔 164 〕中任一項所記載的注射用製劑或套組，於使用時，在前述容器內將前述冷凍乾燥製劑使用前述注射用水再溶解。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0042】 以下，說明本揭露的較佳的非限定的態樣。

【0043】 後述的本實施例所記載的所有實施態樣，是為了解釋本「用以實施發明的形態」中同等的記載，不受在本專利申請案欲申請專利之國家之能夠將實施例所記載的內容限定地解釋的專利實務、慣例法令等的限制的束縛。

【0044】 本揭露中數值的記載，最小位數（例如、個位數）的數值包含其下一位數（例如、最小位數為個位數的情況時，為小數第1位）的經四捨五入的數值。例如、5的數值意旨包含4.5到5.4的範圍中所含有的數值皆包含於該數值內。

【0045】 非限定的一實施態樣中，本揭露是關於含有IL-31拮抗劑作為有效成份之冷凍乾燥製劑，包含精胺酸及/或其鹽、以及蔗糖及/或海藻糖之冷凍乾燥製劑。非限定的其他實施態樣中，本揭露是關於溶液製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成份之溶液製劑，包含精胺酸及/或其鹽。精胺酸較佳為L-精胺酸。一態樣中，精胺酸及/或其鹽為精胺酸-鹽酸鹽、L-精胺酸-鹽酸鹽、精胺酸-天門冬胺酸鹽、L-精胺酸-天門冬胺酸鹽、精胺酸-麩胺酸鹽、或L-精胺酸-麩胺酸鹽。且，精胺酸以重量（例如、mg）表示的情況時，發明所屬技術領域具有通常知

識者應可理解該重量為精胺酸單體的重量，亦可為含有精胺酸的鹽所含有的精胺酸的重量。再者，本揭露中精胺酸的重量、濃度等，亦可為精胺酸單體的重量或濃度與包含精胺酸的鹽所包含的精胺酸的重量或濃度的總計。一態樣中，本揭露的製劑更包含Tris緩衝劑作為緩衝劑。一態樣中，Tris緩衝劑為三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽，例如三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽（Tris-HCl）、三羥甲基氨基甲烷-天門冬胺酸鹽、三羥甲基氨基甲烷-麩胺酸鹽、或三羥甲基氨基甲烷-醋酸鹽。一態樣中，本揭露的製劑更包含泊洛沙姆188或聚山梨醇酯作為非離子性界面活性劑。並且，泊洛沙姆188在日本藥典的規範中稱為「聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇(Polyoxyethylene (160) Polyoxypropylene (30) Glycol)」。一態樣中，聚山梨醇酯為聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80。一態樣中，將本揭露的冷凍乾燥製劑以水使其再溶解後的再溶解液的pH為6~8、例如6.5~7.5、例如6.7~7.3、例如7。一態樣中，本揭露的溶液製劑的pH為6~8、例如6.5~7.5、例如7。並且，三羥甲基氨基甲烷在日本藥典的規範中稱為「氨丁三醇(Trometamol)」。三羥甲基氨基甲烷以重量（例如、mg）表示的情況時，發明所屬技術領域具有通常知識者應可理解該重量為三羥甲基氨基甲烷單體的重量，亦可為包含三羥甲基氨基甲烷的鹽所含有的三羥甲基氨基甲烷的重量。再者，本揭露中，三羥甲基氨基甲烷的重量、濃度等，亦可為三羥甲基氨基甲烷單體的重量或濃度與包含三羥甲基氨基甲烷的鹽所包含的三羥甲基氨基甲烷的重量或濃度的總計。

【0046】 本揭露的製劑所包含的IL-31拮抗劑的量及濃度未特別限定，根據投予對象，例如，依據是成人用或是兒童用、或者是預防用或是治療用、或預防或者應該治療的疾病或者症狀的種類或者重症度等，能夠適當調整。因此，本揭露的製劑所包含的IL-31拮抗劑與其他成分的莫耳比及重量比能夠是多樣的數值。非限定的一態樣中，精胺酸及/或其鹽與IL-31拮抗劑的莫耳比為3~220500:1，例如、22~6600:1、33~5500:1、44~4400:1、55~3300:1、110~2200:

1、220~1100：1、220~880：1、220~440：1、或440~880：1。非限定的一態樣中，精胺酸與IL-31拮抗劑的重量比為0.004~261：1，例如、0.03~9.6：1、0.1~4.8：1、0.2~3.2：1、0.3~1.6：1、0.3~1.3：1、0.3~1.1：1、0.5~1.1：1、或0.3~0.5：1。非限定的一態樣中，蔗糖或海藻糖與IL-31拮抗劑的莫耳比為6~367500：1，例如、75~7360：1、100~5520：1、150~3680：1、300~1840：1、370~1840：1、370~1470：1、740~1470：1、或370~740：1。非限定的一態樣中，蔗糖或海藻糖與IL-31拮抗劑的重量比為0.013~856：1，例如、0.18~16.8：1、0.23~12.6：1、0.35~8.4：1、0.7~4.2：1、0.8~4.3：1、0.8~3.5：1、1.7~3.5：1、或0.8~1.7：1。並且，蔗糖依據日本藥典的規範，有稱為「純化白糖」的情形。

【0047】 非限定的一態樣中，本揭露的製劑所包含的IL-31拮抗劑在溶液狀態的濃度（亦即，溶液製劑中的濃度、冷凍乾燥製劑的冷凍乾燥前的溶液中的濃度、或冷凍乾燥製劑的再溶解後的溶液中的濃度）為1~200 mg/mL，例如、2~200 mg/mL、3~200 mg/mL、3~150 mg/mL、6~100 mg/mL、10~100 mg/mL、15~100 mg/mL、30~100 mg/mL、50~100 mg/mL、6~70 mg/mL、10~70 mg/mL、15~70 mg/mL、30~70 mg/mL、50~70 mg/mL、6~50 mg/mL、10~50 mg/mL、30~50 mg/mL、或6~30 mg/mL。

【0048】 一態樣中，本揭露的製劑所包含的精胺酸及/或其鹽在溶液狀態的濃度為4.5~1500 mmol/L，例如、9~750 mmol/L、15~450 mmol/L、22.5~300 mmol/L、45~150 mmol/L、75~150 mmol/L、或45~75 mmol/L。

一態樣中，本揭露的製劑所包含的蔗糖及/或海藻糖在溶液狀態的濃度為7.5~2500 mmol/L，例如，15~1250 mmol/L、25~750 mmol/L、37.5~500 mmol/L、75~250 mmol/L、125~250 mmol/L、75~170 mmol/L、125~170 mmol/L、或75~125 mmol/L。

【0049】 一態樣中，本揭露的製劑所包含的Tris緩衝劑在溶液狀態的濃度

為1~200 mmol/L，例如、1~100 mmol/L、2~60 mmol/L、3~40 mmol/L、6~20 mmol/L、3~15 mmol/L、10~20 mmol/L、10~15 mmol/L、6~15 mmol/L、或6~10 mmol/L。

一態樣中，本揭露的製劑所包含的泊洛沙姆188或聚山梨醇酯在溶液狀態的濃度為0.015~5 mg/mL，例如、0.03~2.5 mg/mL、0.05~1.5 mg/mL、0.075~1 mg/mL、0.15~0.5 mg/mL、0.15~0.4 mg/mL、0.25~0.5 mg/mL、或0.15~0.25 mg/mL。

【0050】 一態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑為將包含：

1~200 mg/mL之IL-31拮抗劑、

1~200 mmol/L之Tris緩衝劑、

4.5~1500 mmol/L之精胺酸或其鹽、

7.5~2500 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及

0.01~5 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的溶液經冷凍乾燥的組成物，以水使其再溶解後的pH為6~8、例如6.5~7.5、例如7。

在特定的態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑為將包含：

6~100 mg/mL之IL-31拮抗劑、

6~20 mmol/L之Tris緩衝劑、

45~150 mmol/L之精胺酸或其鹽、

75~250 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及

0.15~0.50 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的溶液經冷凍乾燥的組成物，以水使其再溶解後的pH為6~8、例如6.5~7.5、例如7。

特定的態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑之每一小瓶、匣或注射器為包含將：

1~800 mg之IL-31拮抗劑、

0.1~40 mg之三羥甲基氨基甲烷、

0.8~400 mg之精胺酸、

3~1100 mg之蔗糖或海藻糖、及

0.01~7 mg之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的溶液經冷凍乾燥的組成物，以水使其再溶解後的pH為6~8、例如6.5~7.5、例如7。

特定的態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑之每一小瓶、匣或注射器包含將：

10~80 mg之IL-31拮抗劑、

0.8~4 mg之三羥甲基氨基甲烷、

8~40 mg之精胺酸、

30~110 mg之蔗糖或海藻糖、及

0.1~0.7 mg之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的溶液經冷凍乾燥的組成物，以水使其再溶解後的pH為6~8、例如6.5~7.5、例如7。

【0051】 一態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑為使包含：

61~75 mg/mL、例如68 mg/mL之抗IL-31RA中和抗體、

11~16 mmol/L、例如13.6 mmol/L之Tris-HCl、

82~122 mmol/L、例如102 mmol/L之Arg-HCl、

153~187 mmol/L、例如170 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及

0.17~0.51 mg/mL、例如0.34 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的溶液經冷凍乾燥的組成物，以水使其再溶解後的pH為6~8、例如6.5~7.5、例如7。

在其他態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑為將包含：

45~55 mg/mL、例如50 mg/mL之抗IL-31RA中和抗體、

8~12 mmol/L、例如10 mmol/L之Tris-HCl、

60~90 mmol/L、例如75 mmol/L之Arg-HCl、

113~138 mmol/L、例如125 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及

0.13~0.38 mg/mL、例如0.25 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的溶液經冷凍乾燥的組成物，以水使其再溶解後的pH為6~8、例如6.5~7.5、例如7。

在又一其他態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑是將包含：

14~17 mg/mL、例如15 mg/mL之抗IL-31RA中和抗體、

5~7 mmol/L、例如6 mmol/L之Tris-HCl、

36~54 mmol/L、例如45 mmol/L之Arg-HCl、

68~83 mmol/L、例如75 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及

0.08~0.23 mg/mL、例如0.15 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的溶液經冷凍乾燥的組成物，以水使其再溶解後的pH為6~8、例如6.5~7.5、例如7。

在另一其他態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑是將包含：

7~8 mg/mL、例如7.5 mg/mL之抗IL-31RA中和抗體、

5~7 mmol/L、例如6 mmol/L之Tris-HCl、

36~54 mmol/L、例如45 mmol/L之Arg-HCl、

68~83 mmol/L、例如75 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及

0.08~0.23 mg/mL、例如0.15 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的溶液經冷凍乾燥的組成物，以水使其再溶解後的pH為6~8、例如6.5~7.5、例如7。

【0052】 本揭露的冷凍乾燥製劑所包含的各成分的量亦能夠記載為相當於每一小瓶、匣、注射器等的容器的重量（質量）。容器中所包含的製劑的量可為1次投予用的量，亦可為複數次（例如2次、3次、4次等）投予用的量，例如1次投予用的量。再者，1次的投予亦可使用複數的容器。每1次的投予量能夠因應投予方法（例如皮下投予）、對象疾病（例如異位性皮膚炎）、使用目的（例如預防用或治療用）、患者的類型（例如成人或兒童）、患者的狀態（例如搔癢的重症度）等適當地設定，根據上述，為了將冷凍乾燥製劑再溶解而加到容器的水等的溶劑的量也能夠適當地設定。將製劑皮下投予的情況時，1次投予用的液量（冷凍乾燥製劑的情況時為以水再溶解後的提供於投予的液量）能夠列舉為例如0.1~10 mL、0.2~5 mL、0.2~1.6 mL、0.5~2 mL、0.8~1.2 mL、0.9~1.1

mL、例如1.0 mL，但不限定於此。又，考慮到藥液投予時的損失，為了確保從1容器(小瓶、匣或注射器等)投予1次或複數次投予量的IL-31拮抗劑所足夠的量，發明所屬技術領域具有通常知識者當然能夠理解能夠在容器過量充填製劑。

一態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑每一注射器等的容器包含：

68~83 mg、例如75 mg之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

1.4~2.2 mg、例如1.8 mg之三羥甲基氨基甲烷、

15~23 mg、例如19 mg之精胺酸、

58~70 mg、例如64 mg之蔗糖、及

0.2~0.6 mg、例如0.4 mg之泊洛沙姆188。

上述態樣中，數值的記載意味著最小位數（例如、個位數）的數值包含其下一位數（例如、最小位數為個位數的情況時為小數第1位）的經四捨五入的數值。亦即，本揭露的冷凍乾燥製劑，亦可表記為每一注射器等的容器包含：

75 mg(74.5 mg~75.4 mg) 之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

1.8 mg(1.75 mg~1.84 mg) 之三羥甲基氨基甲烷、

19 mg(18.5 mg~19.4 mg) 之精胺酸、

64 mg(63.5 mg~ 64.4 mg) 之蔗糖、及

0.4 mg (0.35 mg~ 0.44mg) 之泊洛沙姆188。

進而，上述的態樣中，前述三羥甲基氨基甲烷的重量，亦可為三羥甲基氨基甲烷單體的重量與三羥甲基氨基甲烷鹽酸鹽（亦有作為pH調整劑而添加的情況）所包含的三羥甲基氨基甲烷的重量的總計。再者，前述精胺酸亦能夠以包含精胺酸的鹽（例如、精胺酸鹽酸鹽）而添加。添加含有精胺酸的鹽的情況時，發明所屬技術領域具有通常知識者應可理解上述精胺酸的重量為該鹽所包含的

精胺酸的重量。

因此，本揭露的冷凍乾燥製劑也可表記為每一注射器等的容器包含：

75 mg之抗IL-31RA中和抗體（包含序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10 所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

0.24 mg之三羥甲基氨基甲烷、

23.6 mg之L-精胺酸鹽酸鹽、

63.9 mg之蔗糖、

0.37 mg之泊洛沙姆188、及

作為pH調整劑之三羥甲基氨基甲烷鹽酸鹽。

【0053】 在其他態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑為每一注射器等的容器包含：

35~43 mg、例如39 mg之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10 所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

0.7~1.1 mg、例如0.9 mg之三羥甲基氨基甲烷、

8~12 mg、例如10 mg之精胺酸、

30~36 mg、例如33 mg之蔗糖、及

0.1~0.3 mg、例如0.2 mg之泊洛沙姆188。

上述態樣中，數值的記載意味著最小位數（例如、個位數）的數值包含其下一位數（例如、最小位數為個位數的情況時為小數第1位）的經四捨五入的數值。亦即，本揭露的冷凍乾燥製劑亦可表記為每一注射器等的容器包含：

39 mg (38.5 mg~39.4 mg)之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10 所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

0.9 mg (0.85 mg~0.94 mg)之三羥甲基氨基甲烷、

10 mg (9.5 mg~10.4 mg)之精胺酸、

33 mg (32.5 mg~ 33.4 mg)之蔗糖、及

0.2 mg (0.15 mg~ 0.24mg)之泊洛沙姆188。

【0054】 再者，在其他態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑為每一匣等的容器包含：

32~40 mg、例如36 mg之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10 所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

0.7~1.1 mg、例如0.9 mg之三羥甲基氨基甲烷、

7~11 mg、例如9 mg之精胺酸、

28~34 mg、例如31 mg之蔗糖、及

0.1~0.3 mg、例如0.2 mg之泊洛沙姆188。

上述態樣中，數值的記載意味著最小位數（例如、個位數）的數值包含其下一位數（例如、最小位數為個位數的情況時為小數第1位）的經四捨五入的數值。亦即，本揭露的冷凍乾燥製劑亦可表記為每一匣等的容器包含：

36 mg (35.5 mg~36.4 mg)之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10 所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

0.9 mg (0.85 mg~0.94 mg)之三羥甲基氨基甲烷、

9 mg (8.5 mg~9.4 mg)之精胺酸、

31 mg (30.5 mg~31.4 mg)之蔗糖、及

0.2 mg (0.15 mg~0.24 mg)之泊洛沙姆188。

【0055】 進而在其他態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑為每一小瓶等的容器包含：

46~56 mg、例如51 mg之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10 所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

2.0~3.0 mg、例如2.5 mg之三羥甲基氨基甲烷、

22~32 mg、例如27 mg之精胺酸、

79~97 mg、例如88 mg之蔗糖、及

0.3~0.8 mg、例如0.5 mg之泊洛沙姆188。

上述態樣中，數值的記載意味著最小位數（例如、個位數）的數值包含其下一位數（例如、最小位數為個位數的情況時為小數第1位）的經四捨五入的數值。亦即，本揭露的冷凍乾燥製劑亦可表記為每一小瓶等的容器包含：

含有51 mg (50.5 mg~51.4 mg)之抗IL-31RA中和抗體（序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10 所記載的L鏈之抗IL-31RA抗體）、

2.5 mg (2.45 mg~2.54 mg)之三羥甲基氨基甲烷、

27 mg (26.5 mg~27.4 mg)之精胺酸、

88 mg (87.5 mg~ 88.4 mg)之蔗糖、及

0.5 mg (0.45 mg~ 0.54 mg)之泊洛沙姆188。

【0056】 在又一其他態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑為每一小瓶等的容器包含：

27~33 mg、例如30 mg之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10 所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

2.4~3.6 mg、例如3.0 mg之三羥甲基氨基甲烷、

26~38 mg、例如32 mg之精胺酸、

94~114 mg、例如104 mg之蔗糖、及

0.3~0.9 mg、例如0.6 mg之泊洛沙姆188。

上述態樣中，數值的記載意味著最小位數（例如、個位數）的數值包含其下一位數（例如、最小位數為個位數的情況時為小數第1位）的經四捨五入的數值。亦即，本揭露的冷凍乾燥製劑亦可表記為每一小瓶等的容器包含：

30 mg (29.5 mg~30.4 mg)之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的

H鏈，及序列編號：10 所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

3.0 mg (2.95 mg~3.04 mg) 之三羥甲基氨基甲烷、

32 mg (31.5 mg~32.4 mg) 之精胺酸、

104 mg (103.5 mg~ 104.4 mg) 之蔗糖、及

0.6 mg (0.55 mg~ 0.64 mg) 之泊洛沙姆188。

【0057】 在又一其他態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑為每一小瓶等的容器包含：

17~21 mg、例如19 mg之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10 所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

1.5~2.3 mg、例如1.9 mg之三羥甲基氨基甲烷、

16~24 mg、例如20 mg之精胺酸、

59~73 mg、例如66 mg之蔗糖、及

0.2~0.6 mg、例如0.4 mg之泊洛沙姆188。

上述態樣中，數值的記載意味著最小位數（例如、個位數）的數值包含其下一位數（例如、最小位數為個位數的情況時為小數第1位）的經四捨五入的數值。亦即，本揭露的冷凍乾燥製劑亦可表記為每一小瓶等的容器包含：

19 mg (18.5 mg~19.4 mg)之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10 所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

1.9 mg (1.85 mg~1.94 mg)之三羥甲基氨基甲烷、

20 mg (19.5 mg~20.4 mg) 之精胺酸、

66 mg (65.5 mg~66.4 mg) 之蔗糖、及

0.4 mg (0.35 mg~ 0.44 mg) 之泊洛沙姆188。

【0058】 在又一其他態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑為每一小瓶等的容器包含：

13~15 mg、例如14 mg之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

1.0~1.6 mg、例如1.3 mg之三羥甲基氨基甲烷、

12~18 mg、例如15 mg之精胺酸、

42~52 mg、例如47 mg之蔗糖、及

0.2~0.5 mg、例如0.3 mg之泊洛沙姆188。

上述態樣中，數值的記載意味著最小位數（例如、個位數）的數值包含其下一位數（例如、最小位數為個位數的情況時為小數第1位）的經四捨五入的數值。亦即，本揭露的冷凍乾燥製劑亦可表記為每一小瓶等的容器包含：

14 mg (13.5 mg~14.4 mg) 之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

1.3 mg (1.25 mg~1.34 mg) 之三羥甲基氨基甲烷、

15 mg (14.5 mg~15.4 mg) 之精胺酸、

47 mg (46.5 mg~ 47.4 mg) 之蔗糖、及

0.3 mg (0.25 mg~ 0.34 mg) 之泊洛沙姆188。

【0059】 一態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑為以水使其再溶解後的溶液包含：

90~110 mg/mL、例如100 mg/mL之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

16~24 mmol/L、例如20 mmol/L之Tris-HCl、

120~180 mmol/L、例如150 mmol/L之Arg-HCl、

225~275 mmol/L、例如250 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及

0.25~0.75 mg/mL、例如0.50 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，

pH為6~8、例如pH6.7~7.3、例如7。

在其他態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑為以水使其再溶解後的溶液包含：

55~68 mg/mL、例如61.5 mg/mL之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

10~15 mmol/L、例如12.3 mmol/L之Tris-HCl、

74~110 mmol/L、例如92 mmol/L之Arg-HCl、

139~169 mmol/L、例如154 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及

0.16~0.47 mg/mL、例如0.31 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，

pH為6~8、例如pH6.7~7.3、例如7。

在另一其他態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑為以水使其再溶解後的溶液包含：

45~55 mg/mL、例如50 mg/mL之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

16~24 mmol/L、例如20 mmol/L之Tris-HCl、

120~180 mmol/L、例如150 mmol/L之Arg-HCl、

225~275 mmol/L、例如250 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及

0.25~0.75 mg/mL、例如0.50 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，

pH為6~8、例如pH6.7~7.3、例如7。

在又一其他態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑為以水使其再溶解後的溶液包含：

23~28 mg/mL、例如25 mg/mL之抗IL-31RA中和抗體（含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）、

16~24 mmol/L、例如20 mmol/L之Tris-HCl、

120~180 mmol/L、例如150 mmol/L之Arg-HCl、

225~275 mmol/L、例如250 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及

0.25~0.75 mg/mL、例如0.50 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，
pH為6~8、例如pH6.7~7.3、例如7。

【0060】 能夠列舉下述的製劑作為本揭露的製劑的例示的實施態樣，惟並非限定於此。

〔本揭露的製劑之例（各成份的重量）〕

	每一注射器等容器的重量			每一匣等容器的重量			每一注射器等容器的重量		
	標準	下限	上限	標準	下限	上限	標準	下限	上限
抗 IL-31RA 中和抗體	39 mg	35 mg	43 mg	36 mg	32 mg	40 mg	75 mg	68 mg	83 mg
三羥甲基氨基甲烷	0.9 mg	0.7 mg	1.1 mg	0.9 mg	0.7 mg	1.1 mg	1.8 mg	1.4 mg	2.2 mg
精胺酸	10 mg	8 mg	12 mg	9 mg	7 mg	11 mg	19 mg	15 mg	23 mg
蔗糖	33 mg	30 mg	36 mg	31 mg	28 mg	34 mg	64 mg	58 mg	70 mg
泊洛沙姆 188	0.2 mg	0.1 mg	0.3 mg	0.2 mg	0.1 mg	0.3 mg	0.4 mg	0.2 mg	0.6 mg

	每一小瓶等容器的重量			每一小瓶等容器的重量			每一小瓶等容器的重量			每一小瓶等容器的重量		
	標準	下限	上限	標準	下限	上限	標準	下限	上限	標準	下限	上限
抗 IL-31RA 中和抗體	30 mg	27 mg	33 mg	19 mg	17 mg	21 mg	14 mg	13 mg	15 mg	51 mg	46 mg	56 mg
三羥甲基氨基甲烷	3.0 mg	2.4 mg	3.6 mg	1.9 mg	1.5 mg	2.3 mg	1.3 mg	1.0 mg	1.6 mg	2.5 mg	2.0 mg	3.0 mg
精胺酸	32 mg	26 mg	38 mg	20 mg	16 mg	24 mg	15 mg	12 mg	18 mg	27 mg	22 mg	32 mg
蔗糖	104 mg	94 mg	114 mg	66 mg	59 mg	73 mg	47 mg	42 mg	52 mg	88 mg	79 mg	97 mg
泊洛沙姆 188	0.6 mg	0.3 mg	0.9 mg	0.4 mg	0.2 mg	0.6 mg	0.3 mg	0.2 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.3 mg	0.8 mg

〔本揭露的製劑之例（冷凍乾燥前溶液中各成分的濃度）〕

	冷凍乾燥前溶液中各成分的濃度			冷凍乾燥前溶液中各成分的濃度		
	標準	下限	上限	標準	下限	上限
抗 IL-31RA 中和抗體	50 mg/mL	45 mg/mL	55 mg/mL	68 mg/mL	61 mg/mL	75 mg/mL
Tris-HCl 或三羥甲基氨基甲烷	10 mmol/L	8 mmol/L	12 mmol/L	13.6 mmol/L	11 mmol/L	16 mmol/L
Arg-HCl 或精胺酸	75 mmol/L	60 mmol/L	90 mmol/L	102 mmol/L	82 mmol/L	122 mmol/L
蔗糖或海藻糖	125 mmol/L	113 mmol/L	138 mmol/L	170 mmol/L	153 mmol/L	187 mmol/L
泊洛沙姆 188 或聚山梨醇酯 20	0.25 mg/mL	0.13 mg/mL	0.38 mg/mL	0.34 mg/mL	0.17 mg/mL	0.51 mg/mL

	冷凍乾燥前溶液中各成分的濃度			冷凍乾燥前溶液中各成分的濃度		
	標準	下限	上限	標準	下限	上限
抗 IL-31RA 中和抗體	7.5 mg/mL	7 mg/mL	8 mg/mL	15 mg/mL	14 mg/mL	17 mg/mL
Tris-HCl 或 三羥甲基氨基甲烷	6 mmol/L	5 mmol/L	7 mmol/L	6 mmol/L	5 mmol/L	7 mmol/L
Arg-HCl 或 精胺酸	45 mmol/L	36 mmol/L	54 mmol/L	45 mmol/L	36 mmol/L	54 mmol/L
蔗糖或 海藻糖	75 mmol/L	68 mmol/L	83 mmol/L	75 mmol/L	68 mmol/L	83 mmol/L
泊洛沙姆 188 或 聚山梨醇酯 20	0.15 mg/mL	0.08 mg/mL	0.23 mg/mL	0.15 mg/mL	0.08 mg/mL	0.23 mg/mL

〔 本揭露的製劑之例（再融解後溶液中各成分的濃度） 〕

	再融解後溶液中各成分的濃度			再融解後溶液中各成分的濃度		
	標準	下限	上限	標準	下限	上限
抗 IL-31RA 中和抗體	61.5 mg/mL	55 mg/mL	68 mg/mL	100 mg/mL	90 mg/mL	110 mg/mL
Tris-HCl 或 三羥甲基氨基甲烷	12.3 mmol/L	10 mmol/L	15 mmol/L	20 mmol/L	16 mmol/L	24 mmol/L
Arg-HCl 或 精胺酸	92 mmol/L	74 mmol/L	110 mmol/L	150 mmol/L	120 mmol/L	180 mmol/L
蔗糖或 海藻糖	154 mmol/L	139 mmol/L	169 mmol/L	250 mmol/L	225 mmol/L	275 mmol/L
泊洛沙姆 188 或 聚山梨醇酯 20	0.31 mg/mL	0.16 mg/mL	0.47 mg/mL	0.50 mg/mL	0.25 mg/mL	0.75 mg/mL

	再融解後溶液中各成分的濃度			z		
	標準	下限	上限	標準	下限	上限
抗 IL-31RA 中和抗體	25 mg/mL	23 mg/mL	28 mg/mL	50 mg/mL	45 mg/mL	55 mg/mL
Tris-HCl 或 三羥甲基氨基甲烷	20 mmol/L	16 mmol/L	24 mmol/L	20 mmol/L	16 mmol/L	24 mmol/L
Arg-HCl 或 精胺酸	150 mmol/L	120 mmol/L	180 mmol/L	150 mmol/L	120 mmol/L	180 mmol/L
蔗糖或 海藻糖	250 mmol/L	225 mmol/L	275 mmol/L	250 mmol/L	225 mmol/L	275 mmol/L
泊洛沙姆 188 或 聚山梨醇酯 20	0.50 mg/mL	0.25 mg/mL	0.75 mg/mL	0.50 mg/mL	0.25 mg/mL	0.75 mg/mL

【0061】 非限定的一實施態樣中，本揭露的製劑能夠使用於用於預防及/或治療IL-31相關疾病或伴隨其之症狀。一態樣中，IL-31相關疾病為與IL-31訊息相關的炎症性疾病。特定的態樣中，IL-31相關疾病為異位性皮膚炎、搔癢症（例如、透析患者搔癢症、或因異位性皮膚炎而產生的搔癢症）、或結節性癢疹。其他特定的態樣中，IL-31相關疾病或伴隨其之症狀的治療為改善因搔癢症而引起的睡眠障礙（例如、從入睡到睡醒的時間的增加、及/或睡眠遲滯期（上床後

到入睡為止的時間)的縮短)。在其他態樣中，IL-31相關疾病或伴隨其之症狀的治療為抑制因異位性皮膚炎而產生的，選擇自由發紅、硬結、丘疹、水腫、抓傷痕跡、及苔癬化(lichenification)所組成的群組之至少1個的症狀。特定的態樣中，異位性皮膚炎為對於外用治療(例如、藉由外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑之治療)效果不充分、或不可耐的中度或重度的異位性皮膚炎。一態樣中，本揭露的製劑為非經口投予用，例如、靜脈內投予用或皮下投予用。

【0062】 非限定的一實施態樣中，本揭露是關於一種方法，其為使含抗體製劑中的抗體安定化的方法，包含調配含有精胺酸及/或其鹽、以及/或蔗糖及/或海藻糖的含抗體溶液，該溶液中的精胺酸及/或其鹽與抗體的莫耳比為220~1100:1，蔗糖或海藻糖與抗體的莫耳比為370~1840:1。非限定的其他實施態樣中，本揭露是關於一種方法，其為抑制含抗體製劑中的抗體的締合化(締合體形成)的方法，包含使含有45~150 mmol/L的精胺酸-鹽酸鹽(Arg-HCl)、及75~250 mmol/L的蔗糖或海藻糖的含抗體溶液冷凍乾燥而調配含抗體冷凍乾燥製劑。非限定的又一其他實施態樣中，本揭露是關於一種方法，其為降低含抗體冷凍乾燥製劑中的異種電荷成分的方法，包含使含有45~150 mmol/L的精胺酸-鹽酸鹽(Arg-HCl)、及75~250 mmol/L的蔗糖或海藻糖的含抗體溶液冷凍乾燥而調配含抗體冷凍乾燥製劑。一態樣中，冷凍乾燥前的含抗體溶液更包含6~20 mmol/L的三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽、及0.15~0.50 mg/mL的泊洛沙姆188。

【0063】 非限定的一實施態樣中，本揭露是關於一種方法，包含對已罹患IL-31相關疾病、或恐罹患的對象投予IL-31拮抗劑之IL-31相關疾病的預防及/或治療方法，包含使含有6~100 mg/mL的IL-31拮抗劑、45~150 mmol/L的精胺酸-鹽酸鹽(Arg-HCl)、及75~250 mmol/L的蔗糖或海藻糖的溶液冷凍乾燥而調配冷凍乾燥製劑；使前述冷凍乾燥製劑再溶解而調配再溶解液；以及將前述再溶解液投予至前述對象。

非限定的一實施態樣中，本揭露是關於一種用途，為用於IL-31相關疾病的預防及/或治療的醫藥的製造中之IL-31拮抗劑的用途，其特徵在於，使含有6~100 mg/mL的IL-31拮抗劑、45~150 mmol/L的精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）、及75~250 mmol/L的蔗糖或海藻糖的溶液冷凍乾燥而調配冷凍乾燥製劑。

非限定的一實施態樣中，本揭露是關於一種IL-31拮抗劑，其為用於IL-31相關疾病的預防及/或治療所使用的IL-31拮抗劑，其特徵在於，使含有6~100 mg/mL的IL-31拮抗劑、45~150 mmol/L的精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）、及75~250 mmol/L的蔗糖或海藻糖的溶液冷凍乾燥的冷凍乾燥製劑再溶解而使用。

一態樣中，冷凍乾燥前的前述溶液亦可更包含6~20 mmol/L的三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽、及0.15~0.50 mg/mL的泊洛沙姆188。

【0064】 非限定的一實施態樣中，本揭露是關於一種注射用製劑或套組，包含（i）容器；（ii）本揭露的冷凍乾燥製劑；及（iii）視需要、用於使前述冷凍乾燥製劑再溶解的注射用水。一態樣中，本揭露的注射用製劑或套組的容器為玻璃製的注射器、匣、或小瓶。特定的態樣中，本揭露的注射用製劑或套組的容器為雙室預充式注射器(Dual Chamber，DCS)或雙室預充式匣（DCC），冷凍乾燥製劑與注射用水封入容器內的個別隔室，亦即，2個隔室的一方充填本揭露的冷凍乾燥製劑，而另一方充填注射用水。較佳的注射用水為水，視需要、滿足日本藥典所規定的「注射用水」的規格。

【0065】 IL-31（Interleukin-31）是T細胞細胞激素，已知在使IL-31過量表現的基因轉殖小鼠中，發生類似異位性皮膚炎的類皮膚炎症狀，觀察到持續地抓搔動作等，與搔癢相關。

【0066】 人類IL-31的核酸序列及胺基酸序列已知分別為RefSeq登錄編號NM_001014336及RefSeq登錄編號NP_001014358。

【0067】 IL-31的受體是由IL-31受體A（IL-31RA）與抑癌素M受體

第 43 頁，共 74 頁(發明說明書)

(oncostatin M receptor, OSMR) 的異二聚體所形成 (Nat Immunol (2004) 5, 752-60)。IL-31RA也稱為NR10, 已知具有複數的剪接變異體 (splicing variants) (WO00/075314)。剪接變異體中已知NR10.1 (652胺基酸)、NR10.2 (252胺基酸)、NR10.3 (662胺基酸、也稱為IL-31RAv4)、IL31RAv3 (764胺基酸) 等, 能夠列舉例如NR10.3 (IL-31RAv4) 及IL-31RAv3作為較佳之IL-31RA。人類IL-31RA (IL-31RAv4) 的核酸序列及胺基酸序列已知分別為RefSeq登錄編號NM_001242638及RefSeq登錄編號NP_001229567。人類IL-31RA (IL-31RAv3) 的核酸序列及胺基酸序列已知分別為RefSeq登錄編號NM_139017及RefSeq登錄編號NP_620586。再者、人類OSMR的核酸序列及胺基酸序列已知分別為RefSeq登錄編號NM_003999及RefSeq登錄編號NP_003990。

【0068】 本揭露中的IL-31拮抗劑, 在一態樣中, 意味著抑制或阻斷因IL-31而引起的細胞內訊息傳導的化合物, 此等亦可換句話說為抑制IL-31訊息的化合物。此種化合物可為天然存在的化合物, 亦可為人工合成的化合物。再者, 可為低分子化合物, 亦可為如同蛋白質般的高分子化合物。

【0069】 已知存在於細胞外的IL-31, 能夠經由存在於細胞表面的IL-31受體 (IL-31RA與OSMR的異二聚體) 引起細胞內訊息傳導 (Nat Immunol (2004) 5, 752-760)。IL-31受體的細胞外域含有IL-31結合域, 在其位置結合IL-31, 引發IL-31受體的立體結構的改變, 其結果, 開始從IL-31受體的細胞內域的細胞內訊息傳導。

【0070】 某化合物是否抑制IL-31訊息, 作為一種方法, 能夠經由調查此化合物是否抑制IL-31與IL-31受體的結合而確認。做為用於進行此種測定的方法, 能夠列舉ELISA、利用流式細胞儀的分析、利用的表面電漿子共振的分析等。例如ELISA的情況, 在盤上將IL-31受體 (或IL-31RA) 蛋白質固相化, 結合於該處的IL-31蛋白質的量, 準備使用經酵素標識的抗IL-31抗體等的二次抗體檢測系

統，在添加化合物的情況時，經由測定檢測的IL-31蛋白質的量是否減少，而能夠評估該化合物是否阻礙IL-31與IL-31受體的結合。

再者作為其他方法，能夠調查經由IL-31作用於細胞所引起的生理活性是否被該化合物阻礙，而確認某化合物是否抑制IL-31訊息。前述生理活性只要是經由任何方法、能夠定量地或定性地測量的活性，則無其他限定，能夠列舉細胞增殖活性、蛋白質磷酸化活性、基因/蛋白質表現的誘導活性等。例如，準備在表面表現IL-31受體，能夠依據從外部的IL-31刺激而誘導增殖活性的細胞，在其添加化合物的情況時，藉由測定因IL-31而被誘導的細胞增殖活性是否降低，而能夠評估該化合物是否抑制IL-31訊息。作為此種細胞，能夠使用本來即表現IL-31受體的天然細胞，亦可使用人為地使其表現IL-31受體的基因重組細胞。作為基因重組細胞的較佳例，能夠列舉使其表現IL-31受體的Ba/F3細胞。再者，其他更進一步的方法，能夠使用Dillon等人的文獻（Nat Immunol (2004) 5, 752-760）所記載的方法。

【0071】 本揭露中，IL-31拮抗劑抑制IL-31訊息的程度，雖不限定於此，至少為抑制10%以上、較佳為20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、特佳為90%以上、95%以上、98%以上。

【0072】 本揭露中，抑制IL-31訊息的化合物之較佳態樣，可列舉抑制IL-31訊息之蛋白質。在此之蛋白質，只要是具有對於IL-31或IL-31受體專一性地結合之性質的蛋白質即可，並無特殊限定。作為較佳例可列舉抗體、類抗體分子（Curr Opin Biotechnol (2006) 17, 653-658、Curr Opin Struct Biol (1997) 7, 463-469、Protein Sci (2006) 15, 14-27）。抗體包括單株抗體（例如IgG、IgM、IgE、IgA、IgD等）、多株抗體、修飾抗體（例如嵌合抗體、人源化抗體、醣基化修飾抗體（WO99/54342、WO00/61739）等）、抗體片段（例如Fab、F(ab')₂、Fv、CDR等）、多重特異性抗體（例如雙重特異性抗體等）、接合抗體（例如附加了聚乙二醇

(PEG)、放射性同位素或藥物等之抗體)等各種抗體。另一方面，類抗體分子的例子，可列舉DARPin (WO2002/020565)、Affibody (WO1995/001937)、Avimer (WO2004/044011)、Adnectin (WO2002/032925)等。更佳為抑制IL-31訊息之抗體。又，抑制IL-31訊息之蛋白質的另一較佳例，可列舉包含IL-31RA之細胞外域之蛋白質、或包含IL-31受體 (IL-31RA與OSMR之異二聚體) 之各細胞外域的蛋白質。

【0073】 本揭露中，作為抑制IL-31訊息的抗體的較佳態樣，能夠列舉因結合於IL-31而抑制IL-31訊息的抗體 (抗IL-31中和抗體)，或因結合於IL-31受體結合而抑制IL-31訊息的抗體 (抗IL-31受體中和抗體)。抗IL-31受體中和抗體中，包含因結合於IL-31RA而抑制IL-31訊息的抗體 (抗IL-31RA中和抗體)，因結合於OSMR而抑制IL-31訊息的抗體 (抗OSMR中和抗體)，或因結合於IL-31RA與OSMR的異二聚體而抑制IL-31訊息的抗體 (抗IL-31RA/OSMR異二聚體中和抗體) 等。此等的抗IL-31受體中和抗體中，較佳為抗IL-31RA中和抗體或抗IL-31RA/OSMR異二聚體中和抗體，更佳為抗IL-31RA中和抗體。

【0074】 本發明所使用的抗體只要能夠與所期望的抗原結合而抑制IL-31訊息，則無特殊限定，可為多株抗體、亦可為單株抗體，從能夠安定生產品質均一的抗體的觀點，以單株抗體為佳。

【0075】 又，本發明所記載的胺基酸序列中所包含的胺基酸，亦有接受轉譯後修飾的情形 (例如，N末端的麩醯胺酸經由焦麩胺酸化的焦麩胺酸修飾為發明所屬技術領域具有通常知識者周知的修飾)，此種胺基酸在轉譯後被修飾的情況當然包含於本發明所使用的抗體。

【0076】 又一實施態樣或其他實施態樣中，本揭露的抑制IL-31訊息的抗體包含IgG2的H鏈恆定區序列的胺基酸突變體，該胺基酸突變體較佳為在天然型IgG2的H鏈恆定區序列 (序列編號：12) 中在419位含有麩胺酸 (EU編號)。此

種的改變抗體相較於前述419位的胺基酸突變以外含有與胺基酸序列為相同的天然型IgG2的H鏈恆定區序列的對照抗體，顯示增加血漿中的半衰期因此為有利。此種增加的血漿中半衰期，認為是因為前述419位中置換為麩胺酸的胺基酸取代而降低等電點（pI）（WO2016/167263的實施例2）。

因此，一實施態樣中，本揭露是關於提供一種冷凍乾燥製劑及溶液製劑，相較於含有對照抗體的（對照）冷凍乾燥製劑及溶液製劑，增加血漿中半衰期，因此為有利，該對照抗體除了前述419位的胺基酸突變以外，含有天然型IgG2相同的H鏈恆定區序列。

此情況較佳的一實施態樣中，本揭露的抑制IL-31訊息的抗體為以下任一項的抗IL-31RA中和抗體。

（1）包含含有序列編號：1所記載的CDR1、序列編號：2所記載的CDR2、及序列編號：3所記載的CDR3之H鏈可變區，以及含有序列編號：4所記載的CDR1、序列編號：5所記載的CDR2、及序列編號：6所記載的CDR3之L鏈可變區的抗IL-31RA抗體；

（2）含有序列編號：7所記載的H鏈可變區，及序列編號：8所記載的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體；或、

（3）含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體。

【0077】 在本說明書未明確記載的情況時，且不違反上下文的情況下，可理解為等電點（pI）是指理論等電點、或實驗所測定的等電點的任一者，亦可單純稱為「pI」。

例如，等電點的值能夠依據發明所屬技術領域具有通常知識者周知的等電點電泳而測定。再者，理論等電點的值能夠使用基因及胺基酸序列解析軟體（Genetyx等）計算。或者，使用小鼠、大鼠、兔、犬、猴、人類等的血漿等實

施抗體的藥物動態實驗，與以發明所屬技術領域具有通常知識者周知的方法，例如、BIACORE、細胞增殖分析、ELISA、EIA（酵素免疫測定法）、RIA（放射免疫測定法）或螢光免疫法組合而能夠測定。

【0078】 胺基酸突變（改變）的前後之抗體的血漿中半衰期是否增減，可由使用小鼠、大鼠、兔、犬、猴、人類等的血漿等，依據發明所屬技術領域具有通常知識者周知的方法進行抗體的藥物動態實驗而確認。

【0079】 又一實施態樣或其他實施態樣中，本揭露的抑制IL-31訊息的抗體以對於人類及食蟹猴的IL-31RA具有交叉反應性，對於小鼠、大鼠、及兔的任一種的IL-31RA則（實質地）不顯示交叉反應性為佳。

【0080】 製作抗體的方法為發明所屬技術領域具有通常知識者所知，例如能夠以融合瘤法（Nature (1975) 256, 495）、嗜菌體抗體庫法（Nature (1991) 352, 624-628、J Mol Biol (1991) 222, 581-597）而製作。使用IL-31蛋白質、IL-31受體蛋白質等作為免疫原，能夠藉由此等方法而多數地取得抗IL-31抗體、抗IL-31受體抗體。進而從此等的抗體中，使用檢驗上述的抑制IL-31訊息的化合物的方法進行篩選，能夠取得抗IL-31中和抗體、抗IL-31受體中和抗體。IL-31、IL-31受體等的蛋白質是發明所屬技術領域具有通常知識者依據周知的基因工程方法而配製。具體而言，能夠藉由將編碼所期望的蛋白質的基因插入表現載體，將其導入適當的宿主細胞之後，純化該宿主細胞或該宿主細胞的培養上清中表現的目標蛋白質而調配。

【0081】 作為抗IL-31中和抗體的較佳例能夠列舉WO2006/122079、WO2008/028192及WO2009/071696所記載的抗IL-31抗體。

【0082】 並非用於限定，作為抗IL-31RA中和抗體的較佳例，能夠列舉WO2007/142325所記載的抗IL-31RA（NR10）抗體、WO2009/072604所記載的抗IL-31RA（NR10）抗體、WO2010/064697所記載的抗IL-31RA（NR10）抗體

等。

又，作為其他較佳例能夠列舉抗人類IL-31RA（中和）抗體，具體而言，能夠列舉辨認人類IL-31RA的結構域（domain）1及/或結構域2的抗IL-31RA(中和)抗體。在此人類IL-31RA的結構域1是指序列編號：11所記載的胺基酸序列中的從第53位置的胺基酸至第152位置的胺基酸的區域（LPAKP~LENIA）。再者，結構域2是指序列編號：11所記載的胺基酸序列中從第153位置的胺基酸至第259位置的胺基酸的區域（KTEPP~EEEAP）。

並非用於限定，抗IL-31RA中和抗體中較佳為WO2010/064697也記載著的包含含有序列編號：1所記載的CDR1、序列編號：2所記載的CDR2、及序列編號：3所記載的CDR3的H鏈（重鏈）可變區，以及含有序列編號：4所記載的CDR1、序列編號：5所記載的CDR2、及序列編號：6所記載的CDR3的L鏈可變區之抗IL-31RA抗體，更較佳為含有序列編號：7所記載的H鏈可變區，及序列編號：8所記載的L鏈（輕鏈）可變區的抗IL-31RA抗體，特佳為含有序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體之尼莫利珠單株抗體（CIM331）。

【0083】 再者，作為CDR的定義的方法，已知有Kabat等的方法（Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed (1991), Bethesda, MD）、Chothia等的方法（Science (1986) 233, 755-758）、基於抗原-抗體的接觸（Contact）區域的方法（J Mol Biol (1996) 262, 732-745）等。具體而言，由各方法的CDR如同下述被定義。

CDR	Kabat	Chothia	Contact
L1	L24-L34	L24-L34	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L96

H1 H31-H35B H26-H32/34 H30-H35B (Kabat編號)

H1 H31-H35 H26-H32 H30-H35 (Chothia編號)

H2 H50-H65 H52-H56 H47-H58

H3 H95-H102 H95-H102 H93-H101

【0084】 作為本揭露中的抗IL-31RA中和抗體的較佳例，能夠列舉分別含有序列編號：7所記載的H鏈可變區所含有的CDR1、CDR2、及CDR3，以及序列編號：8所記載的L鏈可變區所含有的CDR1、CDR2、及CDR3作為H鏈CDR1、CDR2、及CDR3，以及L鏈CDR1、CDR2、及CDR3的抗IL-31RA抗體。此種抗體中的CDR的定義方法亦可遵照Kabat等的方法、Chothia等的方法、基於抗原-抗體的接觸（Contact）區域的方法的任一種，或亦可遵照組合此等的方法。

【0085】 和上述H鏈及L鏈各CDR的序列、H鏈可變區及L鏈可變區的序列、以及H鏈及L鏈全長序列所指定之抗IL-31RA抗體結合於相同抗原決定位之抗IL-31RA抗體，也同樣適合作為抗IL-31RA中和抗體。抗原決定位是指抗體所辨識並結合的抗原的特定結構單元，抗原為多肽時，通常由約6~10個之胺基酸構成。抗原決定位之鑑定可藉由合成將抗原片段化而得之胜肽之方法、對抗原導入點專一性突變之方法（例如精胺酸/麩胺酸掃描，J Biol Chem (1995) 270, 21619-21625、J Biol Chem (2006) 281, 20464-20473）、進行抗原-抗體複合體之結晶化之方法等，該技術領域中具有通常知識者周知之方法實施（Using Antibodies: A Laboratory Manual (1999), Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York）。本揭露中，「結合於相同抗原決定位」是指，2種類的抗體所結合的抗原決定位有至少一部分重複。重複程度並不限定，至少10%以上，較佳為20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上，特佳為90%以上、最佳為100%重複。

【0086】 又，對IL-31RA之結合是與上述H鏈及L鏈各CDR的序列、H鏈及

第 50 頁，共 74 頁(發明說明書)

2125-18687PF-TW

L鏈可變區的序列、以及H鏈及L鏈全長序列所指定之抗IL-31RA抗體競爭的抗IL-31RA抗體，也同樣適合作為抗IL-31RA中和抗體。2種類的抗體是否互相競爭能夠利用ELISA等競爭結合分析進行評估。具體而言，將2種類的抗體中的其中一個抗體預先以螢光等標記，準備檢測此抗體（標記抗體）的對抗原之結合之系統，比較與另一未標記之抗體（待測抗體）共存的情形及未共存的情形，若標記抗體在有待測抗體共存的時候對抗原之結合量降低，能夠判斷待測抗體與標記抗體互相競爭。本揭露中，競爭程度雖不特別限定，以至少10%以上，較佳為20%以上，30%以上，40%以上，50%以上，60%以上，70%以上，80%以上，特佳為90%以上，95%以上，98%以上競爭（亦即，使另一抗體之結合量降低）。

【0087】 並非用於限定，本揭露中的異位性皮膚炎較佳可為起因於IL-31訊息，因IL-31而引起的異位性皮膚炎，亦可為顯示對於由IL-31拮抗劑的預防及/或治療有應答性的異位性皮膚炎。

又，本揭露中的搔癢為因異位性皮膚炎而產生的搔癢，並非用於限定，較佳為起因於IL-31訊息，亦可為因IL-31引起的異位性皮膚炎所產生的搔癢。又，也可為顯示對於由IL-31拮抗劑的預防及/或治療顯示應答性的異位性皮膚炎所產生的搔癢。

【0088】 又，異位性皮膚炎可為例如中度至重度的異位性皮膚炎，較佳為對於外用治療的效果不充分或不可耐（不具耐受性），對於標準的外用治療效果不充分或不可耐，或是無法實施標準的外用治療（禁忌等理由）之中度或重度的異位性皮膚炎。更佳為對於外用治療的效果不充分或不具耐受性之中度或重度的異位性皮膚炎。

例如，作為外用治療，已知有外用類固醇劑（例如腎上腺皮質酮（prednisolone）、氫皮質酮（hydrocortisone）等的糖皮質素（glucocorticoid）或其衍生物），已知為免疫抑制劑的外用鈣調磷酸酶（calcineurin）抑制劑（例

如、他克莫司（tacrolimus）、匹美克莫司（pimecrolimus））。

【0089】 作為異位性皮膚炎的治療藥，除了外用類固醇劑、外用鈣調磷酸酶抑制劑等之外，已知有例如環孢素（cyclosporin）、胺甲喋呤（methotrexate，MTX）、或硫唑嘌呤（azathioprine，AZA），或者抗組織胺藥（作為抗組織胺製劑，已知有多種的藥劑，可大致分成第一代抗組織胺藥及第二代抗組織胺藥）等。

更具體而言，異位性皮膚炎的治療，已知為如同下述的治療法，但不限定於此（「異位性皮膚炎診療手冊」古江等、日皮會誌：119（8），pp.1515-1534，2009；「Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents.」Sidbury R et al. J Am Acad Dermatol. (2014), pp. 327-337）；Saeki H, et al. J Dermatol 2009, 36, pp.563-77）。

(1)環孢素製劑（商品名Neoral）

通常成人為將環孢素1日量3mg/kg分成1日2次經口投予。依照症狀可適當增減但不超過1日量5mg/kg。

(2)類固醇製劑內服（商品名腎上腺皮質酮錠）

通常成人為腎上腺皮質酮1日5~60mg（錠劑的情況為1~12錠、散劑的情況為0.5~6g），分成1~4次經口投予。依照年齡、症狀，適當地增減。

(3)紫外線療法

一般據說一週需要到醫院1~2次，但沒有確定的指導・準則。

(4)抗組織胺製劑（商品名allegra）

通常成人為鹽酸非索非那定（Fexofenadine hydrochloride）1次60mg以1日2次經口投予。通常、7歲以上未滿12歲的兒童為鹽酸非索非那定1次30mg以1日2次、12歲以上的兒童為鹽酸非索非那定1次60mg以1日2次經口投予。依照症狀，

適當地增減。

(5)類固醇外用劑（商品名Fullmeta）

通常1日1~數次、適量塗布於患部。依照症狀，適當地增減。

(6)類固醇外用劑（商品名Locoid）

通常1日1~數次適量塗布。依照症狀，適當地增減。

(7)他克莫司製劑（商品名Proto pick）

通常成人為1日1~2次、適量塗布於患部。每1次塗布量最多5g。

(8)匹美克莫司製劑（商品名Elidel）

通常1日2次適量塗布。依照症狀，適當地增減。

【0090】 異位性皮膚炎的重症度（輕度、中度、重度等），根據例如白取的重症度基準、後述的視覺類比分數（Visual Analogue Scale、VAS）、搔癢Verbal rating scale (VRS)、根據European Task Force on Atopic Dermatitis 之 SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)、美國的Eczema Area and Severity Index (EASI)、或是static Investigator's Global Assessment (sIGA)等的發明所屬技術領域具有通常知識者周知的將皮疹或對象感覺到癢的程度量化的分類基準而分類。

例如，VAS是將100 mm的直線，以0 mm為不癢、100 mm為能想像得到的最癢的情況，對象（患者）本人以0~100 mm之間的線顯示測定時的癢的程度時，例如、判定為VAS為40 mm以上的對象認定其罹患中度至重度的異位性皮膚炎，一實施態樣中，例如VAS為45 mm以上、或者亦可為50 mm以上。同樣地，例如VRS的情況時，亦可認定被分類為「中度的搔癢」以上的對象為罹患中度至重度的異位性皮膚炎（Reich et al.2012），或者例如EASI為10以上，或者sIGA評分為3以上，或者基於白取的重症度分類，將被判定白天及夜晚的搔癢程度的評價總計為4以上的對象，認定為罹患中度至重度的異位性皮膚炎。或者、亦能夠將伴隨著強烈發炎的皮疹佔體表面積的例如5%以上的對象，認定為罹患中度至重

度的異位性皮膚炎。或者滿足將在此列舉的複數的指標，適當地組合一個或複數個的對象認定為罹患中度至重度的異位性皮膚炎。

【0091】 本說明書中的「對象」，不用於限定，較佳為動物、更佳為哺乳動物（小鼠、大鼠、兔、犬、猴（例如食蟹猴）等）、特佳可為人類，人類可為成人（18歲以上），亦可為兒童（0歲~未滿18歲、例如6個月~未滿18歲等）。

【0092】 一態樣中，本揭露是關於含有IL-31拮抗劑作為有效成分，異位性皮膚炎的預防用及/或治療用的冷凍乾燥製劑及溶液製劑。

在此種情況，亦可意指該IL-31拮抗劑如同下述，以預定的投予間隔、以預定的用量（投予量）等量且相同的投予間隔進行反覆投予。

【0093】 一實施態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑及溶液製劑亦可使用於因異位性皮膚炎而產生的搔癢症的預防用及/或治療用。

【0094】 又一實施態樣或其他實施態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑及溶液製劑亦可使用於因異位性皮膚炎而引起的睡眠障礙的改善用，在此，前述睡眠障礙亦可為因異位性皮膚炎所產生的搔癢症而引起的。該睡眠障礙的改善的特徵為，例如、從入睡到睡醒為止的時間的增加、及/或睡眠遲滯期（上床後到入睡為止的時間）的縮短。

【0095】 另一實施態樣或其他實施態樣中，本揭露的冷凍乾燥製劑及溶液製劑亦可使用於用於抑制因異位性皮膚炎所產生的，選擇自由發紅、硬結、丘疹、水腫、抓傷痕跡、及苔癬化所組成的群組之至少1個的症狀。

【0096】 本揭露的一實施態樣中，不用於限定，異位性皮膚炎的預防及/或治療是指，對於呈現實際上異位性皮膚炎或伴隨其而產生的種種症狀（例如、搔癢、發紅、硬結、丘疹、水腫、抓傷痕跡、苔癬化、QOL降低、或睡眠不足等）的對象進行投予藥劑等之類，抑制此等症狀的1種或複數種，及/或對於表現異位性皮膚炎或伴隨其而產生的種種症狀的對象進行投予藥劑等之類，於事前

阻止此等症狀的1種或複數種的發生，亦可使其發生率減少。異位性皮膚炎的預防及/或治療是指，即使在無法預防及/或治療異位性皮膚炎本身的情況時，只要能改善伴隨著異位性皮膚炎而產生的種種症狀的任一個，亦可判斷或決定為對於預防及/或治療是有用的。

【0097】 不用於限定，有罹患異位性皮膚炎之虞的對象可為過去曾罹患異位性皮膚炎、症狀有可能再發的對象，或者亦可為在醫師等發下罹患異位性皮膚炎的診斷或決定之前，懷疑發生異位性皮膚炎的對象。

一實施態樣中，異位性皮膚炎的預防及治療的情況時，亦可做同樣的解釋。

【0098】 本實施例中所使用的IL-31拮抗劑（CIM331），在以異位性皮膚炎患者為對象的IL-31拮抗劑的單次皮下投予試驗中，已知被認可改善IL-31拮抗劑投予群的睡眠效率（WO2016/167263）。

雖然異位性皮膚炎並非威脅到生命的重大疾病，但是伴隨該疾病的症狀對日常生活造成重大影響。特別搔癢是最具特徵的症狀，是顯著地降低患者的生活品質（QOL）的不舒服的感覺，有報告指出患者因為搔癢而妨礙睡眠（Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, Ocampo-Candiani J, Cox M, Langeraar J, Simon JC. Patient perspective on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006;118:226-32.）。再者，患者為兒童的情況時，不僅是病童、對照顧者的負擔也很大，有報導指出，中症至重症的病童的照顧者，每天花費3小時進行治療處置，每天損失1~2小時的睡眠時間（Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. Arch Dis Chil 1997;76:159-62.）。

因此，在其他態樣中，本揭露是關於含有IL-31拮抗劑作為有效成份之異位性皮膚炎的預防用及/或治療用的冷凍乾燥製劑及溶液製劑，進一步為因異位性皮膚炎而引起的睡眠障礙的改善用的冷凍乾燥製劑及溶液製劑。或者、又一態

樣或在其他態樣中，本揭露是關於因異位性皮膚炎而引起的QOL的改善用的冷凍乾燥製劑及溶液製劑。該睡眠障礙的改善的特徵為，例如、從入睡到睡醒為止的時間的增加，及/或睡眠遲滯期（上床到入睡為止的時間）的縮短。

【0099】 本說明書中，以等量且相同的投予間隔反覆投予意指，本揭露中、IL-31拮抗劑初次投予至對象的投予量（初次用量）、與之後投予的繼續用量（亦即，投予初次用量以後、繼續地投予的用量）等、為等量，且以相同投予間隔（各投予的間隔）投予。亦即，例如意味著初次用量的投予與第1次的繼續用量的投予之間的間隔、... 第n次（n為1以上的整數）的繼續用量的投予及第n+1次的繼續用量的投予之間的間隔為全部相同，且用量為等量。發明所屬技術領域具有通常知識者當然能夠理解，經決定的投予間隔（例如、投予間隔決定為每4週的情況時為每4週、）中，對於各投予間隔伴隨著「容許範圍」，發明所屬技術領域具有通常知識者能夠適當地決定該容許範圍。

【0100】 又、本發明中「安定的含抗體製劑」是指，在該製劑中難以生成抗體等的蛋白質的締合體及/或異種電荷成分，亦即，在製劑中、難以發生開始產生不溶性締合體、可溶性締合體、異種電荷成分等的劣化反應的製劑。

【0101】 異種電荷成分是指因脫醯胺、氧化、水解等而具有與主要成分的蛋白質表面電荷不同的蛋白質表面電荷。

【0102】 締合體的量能夠以下述方法進行測量，粒徑篩析層析法（SEC）、SDS聚丙烯醯胺凝膠電泳法（SDS-PAGE）、毛細管SDS凝膠電泳法（CE-SDS）、動態光散射法（DLS）、光遮斷型自動微粒子測量裝置（HIAC）、流動造影（flow imaging）、分析用超離心機（AUC）等，本發明較佳由粒徑篩析層析法（SEC）而測量。又，測量條件認為樣品能夠使用管柱（東曹、TSKgel G3000SWXL）、50 mmol/L磷酸緩衝液（pH 7.0）、300 mmol/L氯化鈉、0.05%疊氮化鈉作為移動相、以流速0.5 mL/min進行，但不限定於此。一態樣中，締合體的量依照本說明

書實施例所記載記載的方法測定。

【0103】 異種電荷成分能夠藉由離子交換層析（IEC），具體而言，陽離子交換層析、陰離子交換層析等，等電點電泳法等而測量，本發明中、較佳為經由陰離子交換層析而測量。樣品使用管柱（東曹、TSKgel DEAE-NPR）、以25 mmol/L之Tris-HCl緩衝液（pH 7.5）作為移動相A、以25 mmol/L之Tris-HCl緩衝液（pH 7.5）、250 mmol/L之氯化鈉作為移動相B、以流速1.0 mL/min進行離子交換層析（IEC）而能夠測量異種電荷成分量，但不限定於此。一態樣中，異種電荷成分依照本說明書的實施例所記載的測量。

【0104】 本發明中多肽是指通常具有10胺基酸程度以上的長度的胜肽、及蛋白質。再者，通常為來自於生物的多肽，但不特別限定，亦可為由人工設計的序列構成的多肽。又、天然多肽、或者合成多肽、重組多肽等的任一者皆可。進而，上述多肽的片段也包含於本發明的多肽。

【0105】 所謂「抗體」的用語，是以最寬廣的涵義使用，只要能顯示所期望的生物學活性，亦可為單株抗體、多株抗體、二聚體、多聚體、多重特異性抗體（例如、雙重特異性抗體）、抗體衍生物及抗體修飾物（Miller K et al. J Immunol. 2003, 170(9), 4854-61）。抗體可為小鼠、人類、人源化、嵌合，或亦可源自於其他種、亦可為人工合成者。本說明書中揭露的抗體能夠為免疫球蛋白分子的任意類型（例如、IgG、IgE、IgM、IgD及IgA）、分類（例如、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2）或子類（subclass）。免疫球蛋白能夠源自任意的種類（例如、人類、小鼠或兔）。又、「抗體」、「免疫球蛋白」及「immunoglobulin」等的用語具有互換性以廣義的涵義使用。

【0106】 能夠使用利用基因重組技術而產生的重組型抗體作為抗體。重組型抗體能夠經由從融合瘤、或產生抗體之致敏淋巴球（sensitized lymphocyte）等的產生抗體細胞選殖編碼此抗體之DNA，將其組入載體，將載體導入宿主（宿

主細胞)使其生產而獲得。

【0107】 本發明的抗體能夠經由發明所屬技術領域具有通常知識者周知的方法而製造。具體而言，將編碼目標抗體的DNA組入表現載體。此時以在表現調控區域，例如增強子(enhancer)、啟動子(promoter)的控制下表現的方式組入表現載體。其次、藉由此表現載體將宿主細胞轉形(transform)，使抗體表現。在此時，能夠適當地使用宿主及表現載體的組合。

【0108】 經此而獲得的本發明的抗體能夠從宿主細胞內或細胞外(培養基等)分離，純化為實質上純粹且均一的抗體。抗體的分離、純化能夠使用通常的抗體的純化中所使用的分離、純化方法，未特別限定。例如能夠適當選擇組合管柱層析法、過濾、超微過濾、鹽析、溶劑沉澱、溶劑萃取、蒸餾、免疫沉澱、SDS-聚丙烯醯胺凝膠電泳法、等電點電泳法、透析、再結晶等，將抗體分離、純化。

【0109】 本發明者們為了評估含有前述抗IL-31RA抗體(CIM331)的樣品的儲存時的安定性，藉由熱加速實驗檢驗各種添加劑的效果。其結果發現，藉由將經添加精胺酸鹽酸鹽及蔗糖或海藻糖的溶液調配為冷凍乾燥製劑時，相較於不包含安定劑、增積劑(增量劑)的情況、添加氯化鈉作為安定劑的情況、及添加其他糖類做為增積劑的情況時，抑制締合體生成。再者發現，經由在含抗體溶液中添加非離子性界面活性劑之泊洛沙姆188、聚山梨醇酯20，發現抑制高不溶性微粒子生成及締合體生成。進而發現，包含精胺酸鹽酸鹽、蔗糖或海藻糖、及非離子性界面活性劑的含抗體溶液，抑制在pH6~8時締合體生成及異種電荷成分。

【0110】 本發明的製劑中精胺酸的濃度(量)以45 mM~150 mM為佳。又、精胺酸的濃度(量)為例如45 mM、75 mM、92 mM、102 mM、或150 mM。

【0111】 本發明的製劑，溶液的pH以6~8為佳、6.5~7.5較佳、7更佳。

第 58 頁，共 74 頁(發明說明書)

【0112】 本發明的製劑，作為緩衝劑，能夠包含例如Tris緩衝劑。作為Tris緩衝劑，能夠列舉例如、三羥甲基氨基甲烷及/或其鹽，例如、三羥甲基氨基甲烷-鹽酸鹽、三羥甲基氨基甲烷-天門冬胺酸鹽、三羥甲基氨基甲烷-麩胺酸鹽或三羥甲基氨基甲烷-醋酸鹽。相對於本發明的製劑、Tris緩衝劑的添加量較佳為6~20 mM，例如6 mM、10 mM、12.3 mM、或13.6 mM、20 mM。

【0113】 本發明的製劑所包含的界面活性劑為例如聚山梨醇酯20（PS20）、Pluronic F-68（泊洛沙姆188：聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇），特別以泊洛沙姆188為佳。相對於本發明的製劑、泊洛沙姆188（Poloxamer 188或PX188）的添加量較佳為0.15 mg/mL~0.5 mg/mL。再者、相對於製劑、泊洛沙姆188的添加量為例如0.15 mg/mL、0.25 mg/mL、0.31 mg/mL、0.34 mg/mL、或0.50 mg/mL。

【0114】 本發明的製劑能夠更包含糖類。本發明中所使用的較佳糖類為蔗糖（Sucrose）、海藻糖（Trehalose）、甘露醇（Mannitol）、及乳糖（Lactose），以蔗糖及海藻糖為特佳。

【0115】 相對於本發明的製劑、糖類的添加量一般為1 mM~1000 mM，較佳為5 mM~500 mM，更佳為10 mM~300 mM，例如75~250 mM、例如、75 mM、125 mM、154 mM、170 mM、或250 mM。

【0116】 再者本發明的製劑依照需要能夠適當添加超冷保護劑（cryoprotectant）、懸濁劑、助溶劑、張力劑、防腐劑、吸附抑制劑、稀釋劑、賦形劑、pH調整劑、止痛劑、含硫還原劑、抗氧化劑等。

【0117】 作為超冷保護劑，能夠列舉例如、海藻糖、蔗糖（sucrose）、山梨糖醇等的糖類。

【0118】 作為助溶劑，能夠列舉例如、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚山梨醇酯80（Polysorbate 80）、菸鹼醯胺、聚氧乙烯去水山梨醇單月桂酸酯、聚乙烯二

醇 (macrogol)、蓖麻油脂肪酸乙酯等。

【0119】 作為張力劑，能夠列舉例如、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣等。

【0120】 作為防腐劑，能夠列舉例如、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸乙酯、山梨酸、酚、甲酚、氯甲酚等。

【0121】 作為吸附抑制劑，能夠列舉例如、人類血清白蛋白、卵磷脂、聚葡萄糖、環氧乙烷・環氧丙烷共聚物、羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚乙二醇等。

【0122】 作為含硫還原劑，能夠列舉例如、N-乙醯半胱胺酸、N-乙醯升半胱胺酸、硫辛酸、二乙醇硫醚、硫乙醇胺、硫甘油、硫山梨糖醇、硫乙醇酸及其鹽、硫代硫酸鈉、麩胱甘肽、碳數1~7的硫烷酸 (thioalkanoic acids) 等的具有硫氫基 (sulfhydryl) 者等。

【0123】 作為抗氧化劑，能夠列舉例如、異抗壞血酸、二丁基羥基甲苯、丁羥甲氧苯、 α -生育酚、醋酸生育酚、L-抗壞血酸及其鹽、L-抗壞血酸棕櫚酸酯、L-抗壞血酸硬脂酸酯、亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、五倍子酸三戊酯、五倍子酸丙酯，或者如乙二胺四乙酸二鈉 (EDTA)、焦磷酸鈉、偏磷酸鈉等的螯合劑。

【0124】 本發明的含抗體製劑的投予能夠經由任何適當的方式投予至患者。例如經由單次快速注射或花費固定時間持續注射，經由靜脈內、肌肉內、皮下路徑而投予至患者。以靜脈內投予或皮下投予為佳。

【0125】 尼莫利珠單株抗體 (CIM331) 的投予量為例如 0.001~1000mg/kg，投予間隔為至少1日以上。

更具體而言，例如尼莫利珠單株抗體 (CIM331) 以 0.1mg~1000 mg/body/2週、0.1mg~1000 mg/body/4週、或 0.1mg~1000 mg/body/8週、或、0.01mg~10 mg/kg/2週、0.01mg~10 mg/kg/4週、或、0.01mg~10 mg/kg/8週，較佳為 0.5 mg/kg/4週、或 50 mg~75 mg/body/4週，對於罹患有異位性皮膚炎、或有罹患之虞的對象，以

等量且相同的投予間隔進行反覆投予。或者，尼莫利珠單株抗體（CIM331）以60mg/body/4週、等量且相同的投予間隔進行反覆投予。或者，尼莫利珠單株抗體（CIM331）以4週的投予間隔進行投予，初次用量為60mg/body、繼續用量為30mg/body進行反覆投予。又、發明所屬技術領域具有通常知識者當然能夠理解，包含1次投予量的尼莫利珠單株抗體（CIM331）的冷凍乾燥製劑封裝入容器（小瓶、匣或注射器）內的情況時，考慮再溶解的藥液投予時的損失，為了確保從1容器（小瓶、匣或注射器）投予1次投予量的尼莫利珠單株抗體（CIM331）的足夠量，冷凍乾燥製劑為過量填充。

【0126】 本發明的其他一個的實施態樣為使含抗體製劑中的抗體安定化的方法。例如，前述方法為使含抗體溶液製劑中的抗體安定化的方法，包含在溶液中添加精胺酸及/或其鹽、以及蔗糖及/或海藻糖。又例如，前述方法為使含抗體冷凍乾燥製劑中的抗體安定化的方法，包含將含有精胺酸及/或其鹽、以及蔗糖及/或海藻糖的含抗體溶液冷凍乾燥，調配合抗體冷凍乾燥製劑。

【0127】 又、本發明的其他一個的實施態樣為抑制含抗體製劑中的抗體的締合化（締合體形成）的方法。例如，前述方法為抑制含抗體溶液製劑中的抗體的締合化（締合體形成）的方法，包含在溶液中添加精胺酸及/或其鹽、以及蔗糖及/或海藻糖。又例如，前述方法為抑制含抗體冷凍乾燥製劑中的抗體的締合化（締合體形成）的方法，包含將含有精胺酸及/或其鹽、以及蔗糖及/或海藻糖的含抗體溶液冷凍乾燥，調配合抗體冷凍乾燥製劑。

【0128】 本發明的其他一個的實施態樣為降低含抗體製劑中的異種電荷成分的方法。例如，前述方法為降低含抗體溶液製劑中的異種電荷成分的方法，包含在溶液中添加精胺酸及/或其鹽、以及蔗糖及/或海藻糖。又例如，前述方法為降低含抗體冷凍乾燥製劑中異種電荷成分的方法，包含將含有精胺酸及/或其鹽、以及蔗糖及/或海藻糖的含抗體溶液冷凍乾燥，調配合抗體冷凍乾燥製劑。

【0129】 又，前述的使抗體安定化的方法、抑制抗體的締合化（締合體形成）的方法、及降低異種電荷成分的方法中，溶液中的精胺酸-鹽酸鹽（Arg-HCl）的濃度為45~150 mmol/L、蔗糖或海藻糖的濃度為75~250 mmol/L較佳。

【0130】 前述使抗體安定化的方法、抑制抗體的締合化（締合體形成）的方法、及降低異種電荷成分的方法中，抗體較佳為尼莫利珠單株抗體（CIM331）。

【0131】 在本說明書中使用的情況時，由「包含...（comprising）」的表現所表示的態樣，包含由「實質上由...組成（essentially consisting of）」的表現所表示的態樣、以及由「...組成（consisting of）」的表現所表示的態樣。

【0132】 本說明書所記載的數值能夠為起因於例如機器、測定條件、發明所屬技術領域具有通常知識者的操作、在一定範圍內變動的值，在能夠達成本發明的目的的範圍內，可為例如約10%的變動。

【0133】 本說明書中明示的引用的全部專利及參考文獻的內容，全文參照引入本說明書中。

經由以下的實施例更佳例示本發明，但本發明並非限定於下述的實施例。

[實施例]

【0134】 定義

〔實驗方法〕

為了調整pH，各實施例所調配的製劑含有不影響CIM331（包含序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體）的安定性之6~20 mmol/L之Tris-HCl。

【0135】 溶液製劑的熱加速試驗在40°C/75%RH實施，但由於冷凍乾燥製劑比一般更安定，因此冷凍乾燥製劑的熱加速試驗在更高溫的50°C/75%RH實施。

【0136】 在實施例3中，為了檢驗非離子性界面活性劑的效果，實施振動

試驗。

【0137】〔分析法〕

關於CIM331的締合體量的測定，考慮分析法的準確度，當締合體的比率具有0.07%以上的差時，能夠判斷為具有顯著差異。

【0138】關於CIM331的異種電荷成分的測定，考慮分析法的準確度，當Basic region具有1.3%以上的差時，Main region的情況為具有1.4%以上的差時、Acidic region的情況為具有0.6%以上的差時，能夠判斷為具有顯著差異。

【0139】由於溶液製劑與冷凍乾燥製劑的安定性不同，在溶液製劑與冷凍乾燥製劑無法以同樣地解釋分析法的結果。

【0140】實施例1：精胺酸在人源化IgG2抗體CIM331的熱加速儲存中對於締合體抑制效果

〔1-1〕冷凍乾燥製劑的安定性評估

(1) 材料

CIM331是結合於 IL-31RA的單株抗體，經由阻礙被鑑定為搔癢誘導性細胞激素的IL-31的功能，是期待用於異位性皮膚炎等的治療之人源化IgG2抗體。

【0141】(2) 受試樣品

調配包含30 mg/mL CIM331、6 mmol/L Tris-HCl、75 mmol/L 蔗糖、0.15 mg/mL 泊洛沙姆188、以及作為安定劑之45 mmol/L Arg-HCl或45 mmol/L NaCl的任一者的各調劑液、及不包含安定劑的調劑液，以2 mL分別填充至各玻璃小瓶。經填充的藥液以下述的條件進行冷凍乾燥。

溫度	時間	壓力
室溫 → - 45°C	1 小時	—
- 45°C	6 小時	—
- 45°C → 0°C	50 分	10 Pa
0°C	50 小時	10 Pa
0°C → 30°C	30 分	6 Pa
30°C	10 小時	6 Pa

將如此調配的含人源化抗體冷凍乾燥製劑在50°C/75%RH 的恆溫槽內靜置8週後，加入超純水，將CIM331濃度調配為100 mg/mL的再溶解溶液作為受試樣品。

【0142】 (3) CIM331的締合體量測定方法及締合體量的計算方法

樣品能夠使用管柱（東曹、TSKgel G3000SWXL），以50 mmol/L磷酸緩衝液（pH 7.0）、300 mmol/L氯化鈉、0.05%疊氮化鈉（sodium azide）作為移動相、以流速0.5 mL/min進行粒徑篩析層析法（SEC）而測定締合體量。

檢測出的峰中，最大面積及最大高度者作為單體，在單體前被檢測出的峰總稱為締合體（HMWS）。

計算關於所有峰的面積，基於以下的算式，計算對象峰的峰面積比率。

對象峰的峰面積比率(%) =
$$\frac{\text{對象峰的峰面積}}{\text{對象峰的峰面積} + \text{其他的峰面積的總計}} \times 100$$

【0143】 (4) 結果

將結果顯示於表1。

【0144】 [表1]

安定化劑		Arg-HCl	不添加安定化劑	NaCl
HMWS [%]	起始	0.52	0.61	0.59
	50°C 8 週後	1.30	3.79	2.10
相對增加率 [%]*		24.5	100.0	47.5

*: 從不添加安定劑時的HMWS增加量、及添加各安定劑時的HMWS增加量計算相對於不添加安定劑時的相對增加率。

【0145】 如同表1所示，添加精胺酸鹽酸鹽的樣品，相較於不添加安定劑的樣品、及添加氯化鈉的樣品，在50°C/75%RH熱加速8週後、獲得高的締合體抑制效果。

【0146】 [1-2] 溶液製劑的安定性評估

(1) 材料

使用〔1-1〕所記載的抗體。

【0147】 (2) 受試樣品

調配包含100 mg/mL CIM331、20 mmol/L Tris-HCl、250 mmol/L 蔗糖、0.5 mg/mL 泊洛沙姆188、pH7、以及作為安定劑之150 mmol/L Arg-HCl或150 mmol/L NaCl的任一者的各調劑液，以及不包含安定劑的調劑液，以1 mL分別填充至各玻璃小瓶。將此種調配的含人源化抗體溶液製劑在40°C/75%RH的恆溫槽內靜置4週後，作為受試樣品。

【0148】 (3) CIM331的締合體量測定方法及締合體量的計算方法

遵照〔1-1〕所記載的方法。

【0149】 (4) 結果

獲得的結果顯示於表2。

【0150】 [表2]

安定化劑		Arg-HCl	不添加安定化劑	NaCl
HMWS [%]	起始	0.55	0.63	0.65
	40°C 4 週後	1.00	1.69	1.48
相對增加率 [%]*		42.5	100.0	78.3

*:從不添加安定劑時的HMWS增加量、及添加各安定劑時的HMWS增加量計算相對於不添加安定劑時的相對增加率。

【0151】 如表2所示，添加精胺酸鹽酸鹽的樣品，相較於不添加安定劑的樣品、及添加氯化鈉的樣品，在40°C/75%RH熱加速4週後，得到高的締合體抑制效果。

【0152】 實施例2：蔗糖及海藻糖在人源化IgG2抗體CIM331的熱加速儲存中對於締合體抑制效果

(1) 材料

使用實施例1所記載的抗體。

【0153】 (2) 受試樣品

調配包含30 mg/mL CIM331、6 mmol/L Tris-HCl、45 mmol/L Arg-HCl、0.15 mg/mL 泊洛沙姆188、及作為增積劑之75 mmol/L 蔗糖、或75 mmol/L 甘露醇、75 mmol/L 葡萄糖、75 mmol/L 乳糖、75 mmol/L 海藻糖的任一者的各調劑液，以及不包含增積劑的調劑液，以2 mL分別填充至各玻璃小瓶。經填充的藥液以下述的條件進行冷凍乾燥。

溫度	時間	壓力
室溫 → - 45°C	1 小時	–
- 45°C	6 小時	–
- 45°C → 0°C	50 分	10 Pa
0°C	50 小時	10 Pa
0°C → 30°C	30 分	6 Pa
30°C	10 小時	6 Pa

將如此調配的含人源化抗體冷凍乾燥製劑在50°C/75%RH 的恆溫槽內靜置8週後，加入超純水，將CIM331濃度調配為100 mg/mL的再溶解溶液作為受試樣品。

【0154】 (3) CIM331的締合體量測定方法及締合體量的計算方法

遵從實施例1所記載的方法。

【0155】 (4) 結果

獲得的結果顯示於表3。

【0156】 [表3]

增積劑		蔗糖	不添加增積劑	甘露醇	葡萄糖	乳糖	海藻糖
HMWS [%]	起始	0.52	0.71	0.50	0.53	0.54	0.50
	50°C 8 週後	1.30	8.51	2.87	13.25	4.27	1.96
相對增加率 [%]*		10.0	100.0	30.4	163.1	47.8	18.7

*:從不添加增積劑時的HMWS增加量、及添加各增積劑時的HMWS增加量計算相對於不添加增積劑時的相對增加率。

【0157】 如同表3所示，添加蔗糖或海藻糖的樣品的相對增加率皆為約10%（十幾%），相較於不添加增積劑的樣品、及添加其他增積劑的樣品，在50°C/75%RH熱加速8週後，獲得高的締合體抑制效果。

【0158】 實施例3：非離子性界面活性劑在人源化IgG2抗體CIM331的振動壓力試驗中對於不溶性微粒子生成抑制效果及溶液狀態安定化效果

（1） 材料

使用實施例1所記載的抗體。

【0159】 （2） 受試樣品

調配包含100 mg/mL CIM331、20 mmol/L Tris-HCl、pH7、150 mmol/L Arg-HCl、250 mmol/L 蔗糖、及作為非離子性界面活性劑之0.5 mg/mL 泊洛沙姆188、或0.5 mg/mL 聚山梨醇酯20的任一者的各調劑液，以及不包含非離子性界面活性劑的調劑液，以1 mL分別填充於各玻璃小瓶。將如此調配的含人源化抗體溶液製劑在室溫中以約200 rpm的速度振動3天後，作為受試樣品。

【0160】 （3） 不溶性微粒子測定法

使用液中微粒子計測器（Hach Ultra Analytics, Model9703）計數液中不溶性微粒子數。

（4） CIM331的締合體量測定方法及締合體量的計算方法

遵從實施例1所記載的方法。

【0161】 （5） 結果

所獲得的結果顯示於表4及表5。

【0162】 [表4]

界面活性劑		泊洛沙姆 188	不添加非離子性 界面活性劑	聚山梨醇酯 20
不溶性微粒子 數(≥10 μm)	起始	3	3	21
	200 rpm 3 天後	3	404200	11
不溶性微粒子 數(≥25 μm)	起始	1	1	7
	200 rpm 3 天後	1	26640	3

【0163】 [表5]

界面活性劑		泊洛沙姆 188	不添加非離子性 界面活性劑	聚山梨醇酯 20
HMWS [%]	起始	0.55	0.53	0.51
	200 rpm 3 天後	0.61	1.17	0.56
相對增加率 [%]*		9.4	100.0	7.8

*:從不添加非離子性界面活性劑時的HMWS增加量、及添加各非離子性界面活性劑時的HMWS增加量計算相對於不添加非離子性界面活性劑時的相對增加率。

【0164】 由表4及表5可知，含有非離子性界面活性劑之泊洛沙姆188、及聚山梨醇酯20 的樣品，在室溫以約200 rpm的速度振動3天之後的樣品中，獲得高的不溶性微粒子生成抑制效果及高的締合體抑制效果。

【0165】 實施例4：pH對於人源化IgG2抗體CIM331的熱加速儲存中的安定性的影響

(1) 材料

使用實施例1所記載的抗體。

【0166】 (2) 受試樣品

調配包含100 mg/mL CIM331、20 mmol/L Tris-HCl、150 mmol/L Arg-HCl、250 mmol/L 蔗糖、及0.5 mg/mL 泊洛沙姆188，pH6、或pH7、或pH8的任一者之各調劑液，以1 mL分別填充至各玻璃小瓶。將此種調配的含人源化抗體溶液製劑在40°C/75%RH的恆溫槽內靜置4週後，作為受試樣品。

【0167】 (3) CIM331的締合體量測定方法及締合體量的計算方法

遵照實施例1所記載的方法。

【0168】 (4) CIM331的異種電荷成分測定方法及計算方法

將樣品使用管柱（東曹、TSKgel DEAE-NPR），以25 mmol/L Tris-HCl 緩衝液（pH 7.5）作為移動相A、以25 mmol/L Tris-HCl 緩衝液（pH7.5）、250 mmol/L 氯化鈉作為移動相B、流速1.0 mL/min進行離子交換層析（IEC）而測量異種電荷分量。

檢測出的峰內，以面積、高度皆最大者作為Main region，Main region之前檢測出的峰總稱為Basic region, Main region之後檢測出的峰總稱為Acidic region。

計算全部的峰的面積，依照下式計算對象峰的峰面積比率。

對象峰的峰面積比率(%) =
$$\frac{\text{對象峰的峰面積}}{\text{對象峰的峰面積} + \text{其他的峰面積的總計}} \times 100$$

【0169】 (5) 結果

獲得的結果顯示於表6。

【0170】 [表6]

pH		pH6	pH7	pH8
HMWS [%]	起始	0.51	0.55	0.56
	40°C 4 週間後	1.16	1.00	2.07
Main region [%]	起始	79.9	79.8	79.7
	40°C 4 週間後	32.9	49.8	43.1

【0171】 如表6所示，pH6~pH8的樣品在40°C/75%RH熱加速4週後、顯示充分地安定性，特別是pH7的樣品獲得高的締合體抑制效果及異種電荷成分抑制效果。

【0172】 實施例5：人源化IgG2抗體CIM331濃度及其他處方成分的濃度對於熱加速儲存中的安定性的影響

(1) 材料

使用實施例1所記載的抗體。

【0173】 (2) 受試樣品

調配包含 100 mg/mL 或 50 mg/mL CIM331、20 mmol/L 或 10 mmol/L Tris-HCl、作為安定劑之 150 mmol/L 或 75 mmol/L Arg-HCl、作為增積劑之 250 mmol/L 或 125 mmol/L 蔗糖、及作為非離子性界面活性劑之 0.5 mg/mL 或 0.25 mg/mL 泊洛沙姆 188 的各調劑液，以及包含 6 mmol/L Tris-HCl、45 mmol/L Arg-HCl、75 mmol/L 蔗糖、0.15 mg/mL 泊洛沙姆 188、及 30 mg/mL、15 mg/mL、或 6 mg/mL CIM331 的調劑液，以 2 mL 填充至各玻璃小瓶。經填充的藥液以下述的條件進行冷凍乾燥。

溫度	時間	壓力
室溫 → - 45°C	1 小時	–
- 45°C	6 小時	–
- 45°C → 0°C	50 分	10 Pa
0°C	50 小時	10 Pa
0°C → 30°C	30 分	6 Pa
30°C	10 小時	6 Pa

將如此調配的含人源化抗體冷凍乾燥製劑在 50°C/75%RH 的恆溫槽內靜置 8 週後，加入超純水，將 CIM331 濃度調配為如下表所述的再溶解溶液作為受試樣品。

	CIM331 濃度 [mg/mL]				
冷凍乾燥前溶液	100	50	30	15	6
再溶解溶液	100	50	100	50	20

【0174】 (3) CIM331 的締合體量測定方法及締合體量的計算方法

遵照實施例 1 所記載的方法。

【0175】 (4) CIM331 的異種電荷成分測定方法及計算方法

遵照實施例 4 所記載的方法。

【0176】 (5) 結果

將結果顯示於表7。

【0177】 [表7]

CIM331 濃度 [mg/mL] (冷凍乾燥前)		100	50	30	15	6
處方成分		20 mmol/L Tris-HCl, 150 mmol/L Arg-HCl, 250 mmol/L 蔗糖, 0.5 mg/mL 泊洛沙姆 188	10 mmol/L Tris-HCl, 75 mmol/L Arg-HCl, 125 mmol/L 蔗糖, 0.25 mg/mL 泊洛沙姆 188	6 mmol/L Tris-HCl, 45 mmol/L Arg-HCl, 75 mmol/L 蔗糖, 0.15 mg/mL 泊洛沙姆 188		
HMWS [%]	起始	0.52	0.49	0.52	0.47	0.44
	50°C 8 週後	1.31	1.29	1.30	0.62	0.47
Basic region [%]	起始	14.8	14.2	13.9	14.2	14.3
	50°C 8 週後	16.5	16.6	17.0	17.0	17.3

【0178】 如同表7所示，包含試驗的濃度的各成分的樣品，亦即包含6~100 mg/mL CIM331、6~20 mmol/L Tris-HCl、45~150 mmol/L Arg-HCl、75~250 mmol/L 蔗糖、及0.15~0.5 mg/mL 泊洛沙姆188的樣品在50°C/75%RH熱加速8週後，具有充分的安定性。關於HMWS，抗體以外的處方成分為同濃度的情況時，若降低抗體濃度則顯示更優良的安定性。

【0179】 實施例6：精胺酸對人源化IgG2抗體CIM331的熱加速儲存中締合體及異種電荷成分抑制效果

[6-1] 冷凍乾燥製劑的安定性評估

(1) 材料

使用實施例1所記載的抗體。

【0180】 (2) 受試樣品

調配包含30 mg/mL CIM331、6 mmol/L Tris-HCl、pH7、75 mmol/L 蔗糖、0.15 mg/mL 泊洛沙姆188、及作為安定劑之45 mmol/L Arg-HCl、或45 mmol/L 組胺酸、45 mmol/L 離胺酸-HCl、45 mmol/L 甘胺酸的任一者的各調劑液，以2 mL 分別充填至各玻璃小瓶。經填充的藥液以下述的條件進行冷凍乾燥。

溫度	時間	壓力
室溫 → - 45°C	1 小時	-
- 45°C	6 小時	-
- 45°C → 0°C	50 分	10 Pa
0°C	50 小時	10 Pa
0°C → 5°C	30 分	6 Pa
5°C	10 小時	6 Pa

將如此調配的含人源化抗體冷凍乾燥製劑在50°C/75%RH 的恆溫槽內靜置8週後，加入超純水，將CIM331濃度調配為100 mg/mL的再溶解溶液作為受試樣品。

【0181】 （3） CIM331的締合體量測定方法及締合體量的計算方法
遵照實施例1所記載的方法。

【0182】 （4） CIM331的異種電荷成分測定方法及計算方法
遵照實施例4所記載的方法。

【0183】 （5） 結果
將所得到的結果顯示於表8。

【0184】 [表8]

安定化劑		Arg-HCl	組胺酸	離胺酸-HCl	甘胺酸
HMWS [%]	起始	0.49	0.45	0.51	0.56
	50°C 8 週後	1.29	1.82	1.65	2.45
HMWS 增加量 [%]		0.80	1.37	1.14	1.89
Main region [%]	起始	78.8	78.3	78.4	78.4
	50°C 8 週後	74.8	71.4	71.2	68.2
Main region 減少量 [%]		4.0	6.9	7.2	10.2

【0185】 如同表8所示，添加精胺酸鹽酸鹽的樣品，相較於添加組胺酸、離胺酸鹽酸鹽、或甘胺酸的樣品，在50°C/75%RH熱加速8週後，亦獲得最高的締合體抑制效果及異種電荷成分抑制效果。

【0186】 [6-2] 溶液製劑的安定性評估

(1) 材料

使用實施例1所記載的抗體。

【0187】 (2) 受試樣品

調配包含100 mg/mL CIM331、20 mmol/L Tris-HCl、pH7、250 mmol/L 蔗糖、0.50 mg/mL 泊洛沙姆188、及作為安定劑之150 mmol/L Arg-HCl、或150 mmol/L 組胺酸、150 mmol/L 離胺酸-HCl、150 mmol/L 甘胺酸的任一者的各調劑液，以1 mL充填至各玻璃小瓶。將如此調配的含人源化抗體溶液製劑，在40°C/75%RH的恆溫槽內靜置4週間後，作為受試樣品。

【0188】 (3) CIM331的異種電荷成分測定方法及計算方法

遵照實施例4所記載的方法。

【0189】 (4) 結果

將所得結果顯示於表9。

【0190】 [表9]

安定化劑		Arg-HCl	組胺酸	離胺酸-HCl	甘胺酸
Main region [%]	起始	78.6	78.2	78.5	78.5
	40°C 4 週間後	52.0	43.0	46.7	43.2
Main region 減少量 [%]		26.6	35.2	31.8	35.3

【0191】 如表9所示，添加精胺酸鹽酸鹽的樣品，相較於添加組胺酸、離胺酸鹽酸鹽、或甘胺酸的樣品，在40°C/75%RH熱加速4週後，獲得最高的異種電荷成分抑制效果。

[產業上的可利用性]

【0192】 本發明的製劑是在冷凍乾燥狀態及溶液狀態的雙方皆安定性優良的製劑，其特徵在於抑制以溶液狀態儲存後、以及以冷凍乾燥狀態儲存以水再溶解後抗體分子等的蛋白質的締合體生成。不容易產生此種劣化反應的本發明的製劑，能夠以例如皮下投予、使用於異位性皮膚炎等的治療。

【符號說明】

無。

序列表

<110> 日商中外製藥股份有限公司(CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)

<120> 含有抗體之製劑

<130> C1-A1925P

<150> JP 2019-209851

<151> 2019-11-20

<160> 12

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 1

Gly Tyr Ile Met Asn

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 2

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 3
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 3

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr
1 5 10

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 4

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Val Ala
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 5

Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 6

Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 7
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 7

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

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

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

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 9

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

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

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

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

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

115					120					125						
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	
130					135					140						
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	
145					150					155					160	
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	
165					170					175						
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	
180					185					190						
Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	
195					200					205						
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Ser	Cys	
210					215					220						
Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	
225					230					235					240	
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	
245					250					255						
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	
260					265					270						

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 10
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 10

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

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

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

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 11
<211> 764
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 11

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val Cys Glu
1 5 10 15

Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn Leu Gly
20 25 30

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
35 40 45

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
50 55 60

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
65 70 75 80

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
85 90 95

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
100 105 110

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile

115					120					125						
Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Asn	Gly	Asp	Gly	Val	Ile	Lys	Ser	His	Met	Thr	
130					135					140						
Tyr	Trp	Arg	Leu	Glu	Asn	Ile	Ala	Lys	Thr	Glu	Pro	Pro	Lys	Ile	Phe	
145					150					155					160	
Arg	Val	Lys	Pro	Val	Leu	Gly	Ile	Lys	Arg	Met	Ile	Gln	Ile	Glu	Trp	
					165					170					175	
Ile	Lys	Pro	Glu	Leu	Ala	Pro	Val	Ser	Ser	Asp	Leu	Lys	Tyr	Thr	Leu	
					180					185					190	
Arg	Phe	Arg	Thr	Val	Asn	Ser	Thr	Ser	Trp	Met	Glu	Val	Asn	Phe	Ala	
					195					200					205	
Lys	Asn	Arg	Lys	Asp	Lys	Asn	Gln	Thr	Tyr	Asn	Leu	Thr	Gly	Leu	Gln	
210					215					220						
Pro	Phe	Thr	Glu	Tyr	Val	Ile	Ala	Leu	Arg	Cys	Ala	Val	Lys	Glu	Ser	
225					230					235					240	
Lys	Phe	Trp	Ser	Asp	Trp	Ser	Gln	Glu	Lys	Met	Gly	Met	Thr	Glu	Glu	
					245					250					255	
Glu	Ala	Pro	Cys	Gly	Leu	Glu	Leu	Trp	Arg	Val	Leu	Lys	Pro	Ala	Glu	
					260					265					270	

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
275 280 285

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro
290 295 300

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln
305 310 315 320

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser
325 330 335

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

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val
355 360 365

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val
370 375 380

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr
385 390 395 400

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln
405 410 415

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro
420 425 430

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala
435 440 445

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile
450 455 460

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu
465 470 475 480

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
485 490 495

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
500 505 510

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala
515 520 525

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
530 535 540

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly
545 550 555 560

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys
565 570 575

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro
580 585 590

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys
595 600 605

Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile
610 615 620

Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu
625 630 635 640

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala
645 650 655

Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Tyr Val
660 665 670

Thr Cys Pro Phe Arg Pro Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe Glu Glu
675 680 685

Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr Leu Arg
690 695 700

Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Arg Pro Glu Ala Lys Glu Gln Leu Leu

705 710 715 720

Phe Ser Gly Gln Ser Leu Val Pro Asp His Leu Cys Glu Glu Gly Ala
725 730 735

Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Ala Arg Glu Phe Leu Val
740 745 750

Ser Glu Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val
755 760

<210>	12
<211>	326
<212>	PRT
<213>	智人

<400> 12

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種冷凍乾燥製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成份之製劑，該冷凍乾燥製劑為將包含下述的溶液進行冷凍乾燥所產生的組成物，

- 6~100 mg/mL之IL-31拮抗劑、
- 6~20 mmol/L之Tris緩衝劑、
- 45~150 mmol/L之精胺酸或其鹽、
- 75~250 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及
- 0.15~0.50 mg/mL泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，

其中當該冷凍乾燥製劑以水使其再溶解後，pH為6~8，且

其中該IL-31拮抗劑為：

包含含有序列編號：1所記載的CDR1、序列編號：2所記載的CDR2、及序列編號：3所記載的CDR3的H鏈可變區，以及含有序列編號：4所記載的CDR1、序列編號：5所記載的CDR2、及序列編號：6所記載的CDR3的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體。

【請求項2】 如請求項1之冷凍乾燥製劑，其中該IL-31拮抗劑為：

包含序列編號：7所記載的H鏈可變區，及序列編號：8所記載的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體。

【請求項3】 如請求項1或2之冷凍乾燥製劑，其中該IL-31拮抗劑為：

包含序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體。

【請求項4】 一種使含抗體製劑中的抗體安定化的方法，包含調配含有以下的含抗體溶液，

- 6~100 mg/mL之作為IL-31拮抗劑的抗體、
- 6~20 mmol/L之Tris緩衝劑、

- 45~150 mmol/L之精胺酸或其鹽、
- 75~250 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及
- 0.15~0.50 mg/mL泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，

其中該溶液之pH為6~8，且

其中該抗體為：

包含含有序列編號：1所記載的CDR1、序列編號：2所記載的CDR2、及序列編號：3所記載的CDR3的H鏈可變區，以及含有序列編號：4所記載的CDR1、序列編號：5所記載的CDR2、及序列編號：6所記載的CDR3的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體。

【請求項5】 如請求項4之方法，其中該抗體為：

包含序列編號：7所記載的H鏈可變區，及序列編號：8所記載的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體。

【請求項6】 如請求項4或5之方法，其中該抗體為：

包含序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體。

【請求項7】 一種抑制含抗體製劑中的抗體的締合化的方法，包含調配含有以下的含抗體溶液，

- 6~100 mg/mL之作為IL-31拮抗劑的抗體、
- 6~20 mmol/L之Tris緩衝劑、
- 45~150 mmol/L之精胺酸或其鹽、
- 75~250 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及
- 0.15~0.50 mg/mL泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，

其中該溶液之pH為6~8，且

其中該抗體為：

包含含有序列編號：1所記載的CDR1、序列編號：2所記載的CDR2、及序列編號：3所記載的CDR3的H鏈可變區，以及含有序列編號：4所記載的CDR1、序列編號：5所記載的CDR2、及序列編號：6所記載的CDR3的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體。

【請求項8】 如請求項7之方法，其中該抗體為：

包含序列編號：7所記載的H鏈可變區，及序列編號：8所記載的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體。

【請求項9】 如請求項7或8之方法，其中該抗體為：

包含序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體。

【請求項10】 一種降低含抗體製劑中的異種電荷成分的方法，包含調配含有以下的含抗體溶液，

- 6~100 mg/mL之作為IL-31拮抗劑的抗體、
- 6~20 mmol/L之Tris緩衝劑、
- 45~150 mmol/L之精胺酸或其鹽、
- 75~250 mmol/L之蔗糖或海藻糖、及
- 0.15~0.50 mg/mL泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，

其中該溶液之pH為6~8，且

其中該抗體為：

包含含有序列編號：1所記載的CDR1、序列編號：2所記載的CDR2、及序列編號：3所記載的CDR3的H鏈可變區，以及含有序列編號：4所記載的CDR1、序列編號：5所記載的CDR2、及序列編號：6所記載的CDR3的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體。

【請求項11】 如請求項10之方法，其中該抗體為：

第 3 頁，共 7 頁(發明申請專利範圍)

包含序列編號：7所記載的H鏈可變區，及序列編號：8所記載的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體。

【請求項12】 如請求項10或11之方法，其中該抗體為：

包含序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體。

【請求項13】 一種注射用製劑，包含：

(i) 容器；

(ii) 包含於前述容器內之如請求項1至3中任一項所述之冷凍乾燥製劑；以及

(iii) 視需要、用於使前述冷凍乾燥製劑再溶解的注射用水。

【請求項14】 一種溶液製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成份之製劑，其中該IL-31拮抗劑為：

包含含有序列編號：1所記載的CDR1、序列編號：2所記載的CDR2、及序列編號：3所記載的CDR3的H鏈可變區，以及含有序列編號：4所記載的CDR1、序列編號：5所記載的CDR2、及序列編號：6所記載的CDR3的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體，且

其中，當該溶液製劑，包含：

- 20~100 mg/mL之IL-31拮抗劑；
- 10~20 mmol/L之Tris緩衝劑；
- 75~150 mmol/L之精胺酸或其鹽；
- 125~250 mmol/L之蔗糖或海藻糖；及
- 0.25~0.5 mg/mL之泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20，

且具有pH為6至8。

【請求項15】 如請求項14之溶液製劑，其中該IL-31拮抗劑為：

包含序列編號：7所記載的H鏈可變區，及序列編號：8所記載的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體。

【請求項16】 如請求項14或15之溶液製劑，其中該IL-31拮抗劑為：

包含序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體。

【請求項17】 一種冷凍乾燥製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成份之製劑，其中該冷凍乾燥製劑為冷凍乾燥包含IL-31拮抗劑、Tris緩衝劑、精胺酸或其鹽、蔗糖或海藻糖；及泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的溶液所產生的組成物，其中當該冷凍乾燥製劑以水使其再溶解後，pH為6~8，且

其中該IL-31拮抗劑為：

包含含有序列編號：1所記載的CDR1、序列編號：2所記載的CDR2、及序列編號：3所記載的CDR3的H鏈可變區，以及含有序列編號：4所記載的CDR1、序列編號：5所記載的CDR2、及序列編號：6所記載的CDR3的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體，且

其中，該冷凍乾燥製劑為冷凍乾燥包含以下的溶液所產生的組成物：

- 50 mg/mL之IL-31拮抗劑；
- 10 mmol/L Tris-HCl；
- 75 mmol/L Arg-HCl；
- 125 mmol/L之蔗糖或海藻糖；及
- 0.25 mg/mL泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20。

【請求項18】 如請求項17之冷凍乾燥製劑，其中該IL-31拮抗劑為：

包含序列編號：7所記載的H鏈可變區，及序列編號：8所記載的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體。

【請求項19】 如請求項17或18之冷凍乾燥製劑，其中該IL-31拮抗劑為：

包含序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體。

【請求項20】 一種冷凍乾燥製劑，其為含有IL-31拮抗劑作為有效成份之製劑，其中該冷凍乾燥製劑為冷凍乾燥包含IL-31拮抗劑、Tris緩衝劑、精胺酸或其鹽、蔗糖或海藻糖；及泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20的溶液所產生的組成物，其中當該冷凍乾燥製劑以水使其再溶解後，pH為6~8，且

其中該IL-31拮抗劑為：

包含含有序列編號：1所記載的CDR1、序列編號：2所記載的CDR2、及序列編號：3所記載的CDR3的H鏈可變區，以及含有序列編號：4所記載的CDR1、序列編號：5所記載的CDR2、及序列編號：6所記載的CDR3的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體，且

其中，該冷凍乾燥製劑為冷凍乾燥包含以下的溶液所產生的組成物：

- 7.5 mg/mL之IL-31拮抗劑；
- 6 mmol/L Tris-HCl；
- 45 mmol/L Arg-HCl；
- 75 mmol/L之蔗糖或海藻糖；及
- 0.15 mg/mL泊洛沙姆188或聚山梨醇酯20。

【請求項21】 如請求項20之冷凍乾燥製劑，其中該IL-31拮抗劑為：

包含序列編號：7所記載的H鏈可變區，及序列編號：8所記載的L鏈可變區的抗IL-31RA抗體。

【請求項22】 如請求項20或21之冷凍乾燥製劑，其中該IL-31拮抗劑為：

包含序列編號：9所記載的H鏈，及序列編號：10所記載的L鏈的抗IL-31RA抗體。

【請求項23】 一種注射用製劑，包含：

第 6 頁，共 7 頁(發明申請專利範圍)

- (i) 容器；
- (ii) 包含於前述容器內之如請求項17至22中任一項所述之冷凍乾燥製劑；以及
- (iii) 視需要、用於使前述冷凍乾燥製劑再溶解的注射用水。