



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0065662
 (43) 공개일자 2017년06월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/39591 (2013.01)
C07K 16/2866 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7013051
- (22) 출원일자(국제) 2015년10월06일
 심사청구일자 2017년05월15일
- (85) 번역문제출일자 2017년05월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2015/057636
- (87) 국제공개번호 WO 2016/059512
 국제공개일자 2016년04월21일
- (30) 우선권주장
 62/065,612 2014년10월18일 미국(US)

- (71) 출원인
화이자 인코포레이티드
 미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235
- (72) 발명자
보드만, 다빈 토마스
 미국 01835 매사추세츠주 해버힐 사우쓰 프로스펙트 스트리트 68
가이거, 모니카 일더가드 폴린
 미국 02144 매사추세츠주 소머빌 웨스트 퀸시 스트리트 102
윌터스, 로버트 헨리
 미국 02155 매사추세츠주 메드퍼드 더글라스 로드 39
- (74) 대리인
양영준, 김영

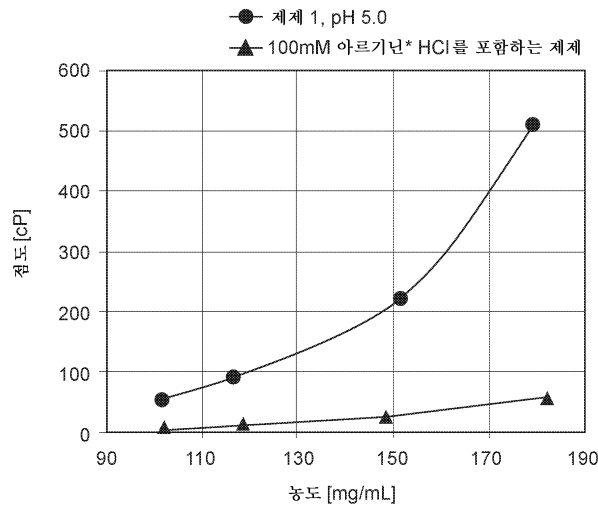
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **항-IL-7R 항체 조성물**

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 항체의 제약 제제 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 고농도 항체 제제 및 그의 제약 제제 및 용도에 관한 것이다. 본 발명은 항-IL-7R 항체의 제제에 의해 예시된다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61K 2039/54 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

- a. 항체 농도가 약 100 mg/ml 내지 약 300 mg/ml인 항-IL-7R 항체,
 - b. 아르기닌 HCl 또는 NaCl,
 - c. 수크로스,
 - d. 완충제,
 - e. 킬레이팅제, 및
 - f. 폴리소르베이트
- 를 포함하고, pH가 약 6.5 내지 약 7.5인 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 수크로스의 농도가 약 1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 폴리소르베이트가 폴리소르베이트 80 (PS80)이고/이거나, 폴리소르베이트의 농도가 약 0.01 내지 약 0.3 mg/ml인 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제가 히스티딘 완충제이고/이거나, 완충제의 농도가 약 1.0 내지 약 30 mM인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 킬레이팅제가 디소듐 EDTA이고/이거나, 킬레이팅제의 농도가 약 0.01 내지 약 0.3 mg/mL 범위인 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 농도가 약 110 mg/ml, 약 115 mg/ml, 약 120 mg/ml, 약 125 mg/ml, 약 130 mg/ml, 약 135 mg/ml 및 약 140 mg/ml로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

- a. 약 10 mg/ml, 약 105 mg/ml, 약 110 mg/ml, 약 115 mg/ml, 약 120 mg/ml, 약 125 mg/ml, 약 130 mg/ml, 약 135 mg/ml 또는 약 140 mg/ml의 항체,
- b. 약 20 mM 히스티딘 완충제,
- c. 약 100 mM 아르기닌 HCl,
- d. 약 50 mg/ml 수크로스,
- e. 약 0.2 mg/ml PS80, 및
- f. 약 0.05 mg/ml 디소듐 EDTA

를 포함하거나 이로 이루어지고, pH가 7.0 ± 0.5 인 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 인간 또는 인간화 모노클로날 항체, IgG1 또는 IgG2 항체인 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가, 각각 서열식별번호: 4, 5, 6, 7, 8, 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, CDR3 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 것인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 1에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열에 적어도 90% 동일한 아미노산 서열 및 서열식별번호: 2에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열에 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 포함하는 것인 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 동결건조되거나 동결건조되지 않은 것인 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 25℃에서 약 5 내지 약 50 cP의 점도를 갖는 것인 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 조성물의, 포유동물에서 자가면역 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 용도.

청구항 15

의약의 투여 패턴이 일정 용량의 의약을 8주마다 1회 투여하는 것을 포함하는 것인, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 조성물의, 포유동물에서 자가면역 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 용도.

청구항 16

제15항에 있어서, 용량의 부피가 약 2.5 ml, 2.0 ml, 1.5 ml 또는 1.0 ml 이하인 용도.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 용량의 투여가 정맥내 또는 피하 투여인 용도.

청구항 18

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물이 인간인 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 그 전체 내용이 본원에 참고로 포함된 미국 특허 가출원 62/065,612 (2014년 10월 18일 출원)의 이익을 주장한다.

[0002] 본 발명은 항체의 제약 제제 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 항-IL-7R 항체 제제 및 이의 제약 제제 및 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 항체 치료제는 전형적으로 규칙적으로 투여되고, 일반적으로 주사에 의한 수 mg/kg 투여를 수반한다. 비경구 전달은 치료 항체의 일반적인 투여 경로이다. 각 용량의 부피를 최소화하기 위해 비경구 투여에 상대적으로 높은 농도의 항체 제제가 바람직하다.
- [0004] 고농축 단백질 제제의 개발은 단백질의 물리적 및 화학적 안정성, 제조, 보관 및 단백질 제제의 전달과 관련된 문제로 인해 어려움에 직면할 수 있다. 항체 제제의 점도 증가는 약물 제조부터 환자에 대한 약물 전달에 이르기까지 문제를 야기할 수 있다. 고도로 농축된 수성 단백질-함유 제제에 대한 점도-감소제의 효과를 연구하기 위한 다양한 시도가 이루어지고 있다.
- [0005] 항-IL-7R 항체는 2형 당뇨병, 이식편 대 숙주 질환 (GVHD) 및 1형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염 및 루푸스를 포함하는 자가면역 질환의 치료에 유용하다는 것이 밝혀졌다 (예를 들어 W02011/104687 참조). IL-7R에 의해 매개되는 병태를 앓고 있는 환자의 의학적 요구를 충족시키기에 적합한 점도를 갖는 항-IL-7R 항체의 안정한 고농도 항체 제제가 필요하다.

발명의 내용

- [0006] 개요
- [0007] IL-7R 항체 및 항체를 포함하는 제제의 점도를 감소시킬 수 있는 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다. 특정 부형제가 점도를 감소시키는데 효과적이라는 것이 증명되었다. 유리하게는, 본원에서 제공되는 조성물은 치료적 처치를 위해 사용되는 약물 제품에 대해 100 mg/mL 초과 농도를 달성하기에 적합한 점도 거동을 나타낸다.
- [0008] 용액 내에 고농도의 생체 활성 항체를 지지하고 정맥내, 근육내, 복강내, 피내 또는 피하 주사를 포함한 비경구 투여에 적합한 항-IL-7R 항체 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 항-IL-7R 항체, 아르기닌 HCl 또는 NaCl, 장성 조절제 (tonicity agent), 완충제, 킬레이팅제 및 폴리소르베이트를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pH는 약 5.8 내지 7.5일 수 있다.
- [0009] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항-IL-7R 항체, 아르기닌 HCl 또는 NaCl, 장성 조절제, 완충제, 킬레이팅제 및 폴리소르베이트를 포함하거나 본질적으로 이로 이루어질 수 있고, 약 6.5 내지 약 7.5의 pH를 갖는다.
- [0010] 일부 실시양태에서, 장성 조절제는 수크로스일 수 있다. 일부 실시양태에서, 수크로스의 농도는 약 1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 수크로스의 농도는 약 50 mg/ml이다.
- [0011] 일부 실시양태에서, 폴리소르베이트의 농도는 약 0.01 내지 약 0.3 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리소르베이트의 농도는 약 0.2 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 80이다.
- [0012] 일부 실시양태에서, 완충제는 히스티딘 완충제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 히스티딘 완충제의 농도는 약 1.0 내지 약 30 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 히스티딘 완충제의 농도는 약 20 mM 히스티딘이다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 킬레이팅제는 디소듐 EDTA일 수 있다. 일부 실시양태에서, 디소듐 EDTA의 농도는 약 0.01 내지 약 0.3 mg/mL일 수 있다. 일부 실시양태에서, 디소듐 EDTA의 농도는 약 0.01 mg/mL, 약 0.05 mg/mL, 약 0.1 mg/mL, 약 0.15 mg/mL, 약 0.2 mg/mL, 약 0.25 mg/mL 또는 약 0.3 mg/mL일 수 있다. 일부 실시양태에서, EDTA의 농도는 약 0.05 mg/mL이다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 항체 농도는 약 100 mg/ml 내지 약 150 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 농도는 약 130 mg/ml, 약 135 mg/ml 및 약 140 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 농도는 약 120 mg/ml이다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 아르기닌 HCl 농도는 약 100 mM이다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 100 mg/ml 내지 약 150 mg/ml의 항체, 약 50 내지 약 150 mM의 아르기닌 HCl 또는 NaCl, 약 15 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충제, 약 1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml의 수크로스, 약 0.01 내지 약 0.25 mg/ml의 PS80, 및 약 0.01 내지 약 0.1 mg/ml의 디소듐 EDTA를 포함하고, 상기 조성물의 pH는 6.5 내지 7.5이다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 10 mg/ml, 약 105 mg/ml, 약 110 mg/ml, 약 115 mg/ml, 약 120 mg/ml, 약 125 mg/ml, 약 130 mg/ml, 약 135 mg/ml 또는 약 140 mg/ml의 항체, 약 20 mM의 히스티딘 완충제, 약 100 mM의 아

르기닌 HCl 또는 NaCl, 약 50 mg/ml 수크로스, 약 0.2 mg/ml의 PS80, 약 0.05 mg/ml의 디소듐 EDTA를 포함하고, 조성물의 pH는 7.0 ± 0.5이다.

- [0018] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 10 mg/ml, 약 105 mg/ml, 약 110 mg/ml, 약 115 mg/ml, 약 120 mg/ml, 약 125 mg/ml, 약 130 mg/ml, 약 135 mg/ml 또는 약 140 mg/ml의 항체, 약 20 mM 히스티딘 완충제, 약 100 mM 아르기닌 HCl, 약 50 mg/ml 수크로스, 약 0.2 mg/ml PS80, 약 0.05 mg/ml 디소듐 EDTA를 포함하거나 본질적으로 이로 이루어지고, 조성물의 pH는 7.0 ± 0.5이다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 120 mg/ml의 항체, 약 20 mM의 히스티딘 완충제, 약 100 mM의 아르기닌 HCl, 약 50 mg/ml의 수크로스, 약 0.2 mg/ml PS80, 약 0.05 mg/ml 디소듐 EDTA를 포함하거나 본질적으로 이로 이루어지고, 조성물의 pH는 7.0 ± 0.5이다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 130 mg/ml의 항체, 약 20 mM의 히스티딘 완충제, 약 100 mM의 아르기닌 HCl, 약 50 mg/ml의 수크로스, 약 0.2 mg/ml의 PS80, 약 0.05 mg/ml의 디소듐 EDTA를 포함하거나 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 조성물의 pH는 7.0 ± 0.5이다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 항체는 인간 또는 인간화 모노클로날 항체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 IgG1 또는 IgG2 항체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 약 0.2 nM 내지 약 2 nM의 Kd로 인간 IL-7R α 에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호 (SEQ ID NO): 4, 5, 6, 7, 8 및 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, CDR3 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 포함할 수 있다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 조성물은 동결건조되지 않을 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 동결건조될 수 있다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 조성물은 25°C에서 약 50 cP 미만, 약 40 cP 미만, 약 30 cP 미만, 또는 약 20 cP 미만의 점도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서 조성물은 25°C에서 약 5 내지 약 50 cP의 점도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 25°C에서 약 5 내지 약 40 cP의 점도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 25°C에서 약 5 내지 약 30 cP의 점도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 25°C에서 약 5 내지 약 20 cP의 점도를 가질 수 있다.
- [0024] 또한, 포유동물에서 자가면역 질환을 치료하기 위한 의약의 제조가 본원에서 제공된다.
- [0025] 또한, 포유동물의 자가면역 질환 치료용 의약의 제조를 위한 상기 조성물의 용도가 제공된다. 일부 실시양태에서, 의약의 투여 패턴은 일정 용량의 의약을 8주마다 1회 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환은 1형 당뇨병, 다발성 경화증, 이식편 대 숙주 질환 또는 루푸스일 수 있다.
- [0026] 또한, 포유동물에서 자가면역 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 조성물의 용도가 제공된다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환은 1형 당뇨병, 다발성 경화증, 이식편 대 숙주 질환 또는 루푸스일 수 있다.
- [0027] 또한, 포유동물에서 자가면역 질환 치료용 조성물의 용도가 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환은 1형 당뇨병, 다발성 경화증, 이식편 대 숙주 질환 또는 루푸스일 수 있다.
- [0028] 일부 실시양태에서, 용량의 부피는 약 2.5 ml, 약 2.0 ml, 약 1.5 ml 또는 약 1.0 ml 이하일 수 있다. 일부 실시양태에서, 용량의 투여는 정맥내 투여일 수 있다. 일부 실시양태에서, 용량의 투여는 피하일 수 있다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간일 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 도 1a는 상이한 pH 값에서 항-IL-7R 항체 제제 1의 점도를 비교한 그래프를 보여준다.
- 도 1b는 상이한 pH 값에서의 항-IL-7R 항체 제제의 점도를 비교한 그래프를 보여준다.
- 도 2는 아르기닌 HCl이 있거나 없는 항-IL-7R 항체 제제의 점도를 비교한 그래프를 보여준다.
- 도 3은 상이한 pH 값에서 항-IL-7R 항체 제제의 점도를 비교한 그래프를 보여준다.
- 도 4는 150 mM의 부형제를 첨가한 상태에서 상이한 pH 값에서 항-IL-7R 항체 제제의 점도를 비교한 그래프를 보여준다.

도 5는 150 mM NaCl 또는 150 mM 아르기닌 HCl을 첨가한 상태에서 pH 5.9 및 pH 7에서 항-IL-7R 항체 제제의 점도를 비교한 그래프를 보여준다.

도 6은 상이한 농도의 NaCl을 포함하는 20 mM의 히스티딘 완충제 (pH 7.0)에서 항-IL-7R 항체 제제의 점도를 비교한 그래프를 보여준다.

도 7은 상이한 농도의 아르기닌 HCl을 포함하는 20 mM의 히스티딘 완충제 (pH 7.0)에서 항-IL-7R 항체 제제의 점도를 비교한 그래프를 보여준다.

도 8은 항-IL-7R 항체 제제의 점도를 비교한 그래프를 보여준다.

도 9a는 40°C에서 항-IL-7R 항체의 응집을 비교한 그래프를 보여준다.

도 9b는 2-8°C에서 항-IL-7R 항체의 응집을 비교한 그래프를 보여준다.

도 10a는 40°C에서 항-IL-7R 항체의 전하 이소형을 비교한 그래프를 보여준다.

도 10b는 2-8°C에서 항-IL-7R 항체의 전하 이소형을 비교한 그래프를 보여준다.

도 11a는 40°C에서 항-IL-7R 항체의 단편화를 비교한 그래프를 보여준다.

도 11b는 2-8°C에서 항-IL-7R 항체의 단편화를 비교한 그래프를 보여준다.

도 12는 항-IL-7R 항체 제제의 탁도 (투명도)를 비교한 그래프를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 상세한 설명

[0032] 감소된 점도를 갖는 조성물이 개시된다. 유리하게는, 조성물은 용액 내의 고농도의 생체 활성 항체를 안정하게 지지하고, 정맥내, 근육내, 복강내, 피내 또는 피하 주사를 포함하는 비경구 투여에 적합하다.

[0033] 일반적인 기술

[0034] 본 발명의 실시는 달리 지시되지 않는 한, 관련 기술 분야의 기술 범위 내에 있는 분자 생물학 (재조합 기술 포함), 미생물학, 세포생물학, 생화학 및 면역학의 통상적인 기술을 사용할 것이다. 이러한 기술은 다음과 같은 문헌에 충분히 설명되어 있다: [Molecular Cloning: A Laboratory Manual, second edition (Sambrook et al., 1989) Cold Spring Harbor Press]; [Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait, ed., 1984)]; [Methods in Molecular Biology, Humana Press]; [Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press]; [Animal Cell Culture (R.I. Freshney, ed., 1987)]; [Introduction to Cell and Tissue Culture (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press]; [Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-1998) J. Wiley and Sons]; [Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.)]; [Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.)]; [Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987)]; [Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel et al., eds., 1987)]; [PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994)]; [Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan et al., eds., 1991)]; [Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999)]; [Immunobiology (C.A. Janeway and P. Travers, 1997)]; [Antibodies (P. Finch, 1997)]; [Antibodies: a practical approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989)]; [Monoclonal antibodies: a practical approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000)]; [Using antibodies: a laboratory manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)]; [The Antibodies (M. Zanetti and J.D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995)].

[0035] 정의

[0036] 달리 언급되지 않는 한, 하기 용어는 다음과 같은 의미를 갖는 것으로 이해해야 한다: 용어 "단리된 분자" (여기서, 분자는 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드 또는 항체임)는 그의 기원 또는 유도 공급원에 의해, (1) 그의 천연 상태에서는 동반되는 천연 회합 성분과 회합되지 않거나, (2) 동일한 종으로부터의 다른 분자가 실질적으로 존재하지 않거나, (3) 다른 종으로부터의 세포에 의해 발현되거나, (4) 자연에서 발생하지 않는 분자이다. 따라서, 화학적으로 합성되거나 그로부터 천연적으로 유래되는 세포와 상이한 세포 시스템에서 발현되는 분자는

그의 천연 회합 성분으로부터 "단리"될 것이다. 분자는 또한 관련 기술 분야에 공지된 정제 기술을 사용하여 단리함으로써 천연 회합 성분이 실질적으로 존재하지 않게 만들 수 있다. 분자 순도 또는 균질성은 관련 기술 분야에 공지된 다수의 수단에 의해 분석될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 샘플의 순도는 관련 기술 분야에 공지된 기술을 사용하여 폴리펩티드를 가시화하기 위해 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 및 겔의 염색을 사용하여 검정할 수 있다. 특정 목적을 위해, HPLC 또는 정제를 위해 관련 기술 분야에 공지된 다른 수단을 사용하여 더 높은 분해능을 제공할 수 있다.

[0037] 본원에서 사용되는 용어 "제제" 또는 "조성물"은 항체와 관련될 때, 적어도 하나의 장성 조절제, 적어도 하나의 완충제, 적어도 하나의 킬레이팅제, 적어도 하나의 계면활성제를 포함하는 제약상 허용되는 부형제와 조합하여 항체를 설명하는 의미이고, 여기서 pH는 정의된 바와 같다.

[0038] "제약 조성물" 또는 "제약 제제"라는 용어는 활성 성분의 생물학적 활성이 효과를 나타내도록 하는 형태의 제제를 의미한다.

[0039] "제약상 허용되는 부형제" (비히클, 첨가제)는 유효량의 활성 성분을 제공하기 위해 환자에게 안전하게 투여될 수 있는 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "부형제" 또는 "담체"는 약물용 희석제, 비히클, 보존제, 결합제 또는 안정화제로서 통상적으로 사용되는 불활성 물질을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "희석제"는 제약상 허용되는 (인간에게 투여하기에 안전하고 비-독성인) 용매를 말하고, 본원에서 액체 제제의 제조에 유용하다. 예시적인 희석제는 멸균수 및 주사용 정균수 (BWFI)를 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

[0040] "항체"는 이뮤노글로불린 분자의 가변 영역에 위치한 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 탄수화물, 폴리뉴클레오티드, 지질, 폴리펩티드 등과 같은 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 이뮤노글로불린 분자이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이 용어는 무손상 폴리클로날 또는 모노클로날 항체뿐만 아니라, 달리 명시하지 않는 한, 특이적 결합을 위해 무손상 항체와 경쟁하는 그의 임의의 항원 결합 부분, 항원 결합 부분을 포함하는 융합 단백질 및 항원 인식 부위를 포함하는 이뮤노글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 입체형태를 포함한다. 항원 결합 부분은 예를 들어 Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, 도메인 항체 (dAb, 예를 들어, 상어 및 낙타류 (camelid) 항체), 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 단편, 단일쇄 가변 단편 항체 (scFv), 맥시바디 (maxibody), 미니바디 (minibody), 인트라바디 (intrabody), 디아바디 (diabody), 트리아바디 (triabody), 테트라바디 (tetrabody), v-NAR 및 비스-scFv, 및 폴리펩티드에 특이적인 항원 결합을 부여하기에 충분한, 이뮤노글로불린의 적어도 일부를 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 항체는 IgG, IgA 또는 IgM (또는 그의 하위클래스)과 같은 임의의 클래스의 항체를 포함하고, 항체는 임의의 특정 클래스일 필요는 없다. 그의 중쇄의 불변 영역의 항체 아미노산 서열에 따라, 이뮤노글로불린은 상이한 클래스에 지정될 수 있다. IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM과 같은 5개의 주요 이뮤노글로불린이 있고, 이들 중 몇 개는 하위클래스 (이소형), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 분류될 수 있다. 이뮤노글로불린의 상이한 클래스에 상응하는 중쇄 불변 영역은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤로 불린다. 상이한 클래스의 이뮤노글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 입체형태는 잘 알려져 있다.

[0041] 항체의 "가변 영역"은 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 단독으로 또는 조합하여 지칭하는 것이다. 관련 기술 분야에 공지된 바와 같이, 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 초가변 영역으로도 알려진 3개의 상보성 결정 영역 (CDR)에 의해 연결된 4개의 프레임워크 영역 (FR)으로 이루어지고, 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다. 대상 가변 영역의 변이체, 특히 CDR 외부의 (즉, 프레임워크 영역 내의) 아미노산 잔기가 치환된 변이체가 요구되는 경우, 적절한 아미노산 치환, 바람직하게는 보존적 아미노산 치환은 대상 가변 영역을, 대상 가변 영역과 동일한 표준 클래스 내의 CDR1 및 CDR2 서열을 포함하는 다른 항체의 가변 영역과 비교함으로써 확인될 수 있다 (Chothia and Lesk, J Mol Biol 196(4): 901-917, 1987).

[0042] 특정 실시양태에서, CDR의 명확한 묘사 및 항체의 결합 부위를 포함하는 잔기의 확인은 항체의 구조 규명 및/또는 항체-리간드 복합체의 구조 규명에 의해 달성된다. 특정 실시양태에서, 이것은 X선 결정학과 같은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 다양한 기술에 의해 달성될 수 있다. 특정 실시양태에서, CDR 영역을 확인하거나 어렵잡기 위해 다양한 분석 방법을 사용할 수 있다. 특정 실시양태에서, CDR 영역을 확인하거나 어렵잡기 위해 다양한 분석 방법을 사용할 수 있다. 상기 방법의 예는 카바트 (Kabat) 정의, 코티아 (Chothia) 정의, AbM 정의, 접촉 정의 및 입체형태적 정의를 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

[0043] 카바트 정의는 항체의 잔기를 넘버링하기 위한 표준이고, 일반적으로 CDR 영역을 확인하는 데 사용된다. 예를 들어, 문헌 [Johnson & Wu, 2000, Nucleic Acids Res., 28: 214-8]을 참고한다. 코티아 정의는 카바트 정의와 유사하지만, 코티아 정의는 특정 구조 루프 영역의 위치를 고려한다. 예를 들어, 문헌 [Chothia et al., 1986,

J. Mol. Biol., 196: 901-17]; [Chothia et al., 1989, Nature, 342: 877-83]을 참고한다. AbM 정의는 항체 구조를 모델링한 옥스포드 몰레큘라 그룹 (Oxford Molecular Group)에 의해 생산된 컴퓨터 프로그램의 통합 스위트를 사용한다. 예를 들어, 문헌 [Martin et al., 1989, Proc Natl Acad Sci (USA), 86:9268-9272]; ["AbM™, A Computer Program for Modeling Variable Regions of Antibodies," Oxford, UK; Oxford Molecular, Ltd.]을 참고한다. AbM 정의는 문헌 [Samudrala et al., 1999, "Ab Initio Protein Structure Prediction Using a Combined Hierarchical Approach," in PROTEINS, Structure, Function and Genetics Suppl., 3:194-198]에 기재된 바와 같은 압 이니시오 (ab initio) 방법 및 지식 데이터베이스의 조합을 사용하여 1차 서열로부터 항체의 3차 구조를 모델링한다. 접촉 정의는 이용가능한 복잡한 결정 구조의 분석을 기초로 한다. 예를 들어, 문헌 [MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol., 5:732-45]을 참고한다. 본원에서 CDR의 "입체형태적 규정"으로 언급되는 또 다른 접근법에서, CDR의 위치는 항원 결합에 엔탈피가 기여하는 잔기로서 확인될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Makabe et al., 2008, Journal of Biological Chemistry, 283:1156-1166]을 참고한다. 또 다른 CDR 경계 정의는 상기 접근법 중 하나를 엄격하게 따르지 않을 수 있으나, 그럼에도 불구하고 카바트 CDR의 적어도 일부와 겹칠 것이지만, 특정 잔기 또는 잔기의 군이 항원 결합에 유의한 영향을 미치지 않는다는 예측 또는 실험 결과에 비추어 이들은 단축되거나 길어질 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, CDR은 접근법의 조합을 포함하여 관련 기술 분야에 공지된 임의의 접근법에 의해 정의된 CDR을 지칭할 수 있다. 본원에서 사용되는 방법은 이들 접근법 중 임의의 방법에 따라 정의된 CDR을 이용할 수 있다. 하나 초과 CDR을 함유하는 임의의 제시된 실시양태에 있어서, CDR은 카바트, 코티아, 연장된 (extended), AbM, 접촉 및/또는 입체형태 정의 중 어느 하나에 따라 정의될 수 있다.

[0044] 관련 기술 분야에 공지된 바와 같이, 항체의 "불변 영역"은 항체 경쇄의 불변 영역 또는 항체 중쇄의 불변 영역을 단독으로 또는 조합하여 지칭하는 것이다.

[0045] 본원에서 사용된 "모노클로날 항체"는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된 항체를 의미하고, 즉, 집단을 구성하는 개개의 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 생성 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체는 매우 특이적이고, 단일 항원 부위에 대해 작용된다. 또한, 전형적으로 상이한 결정기 (에피토프)에 대해 작용하는 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와는 달리, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대해 작용한다. 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 얻어지는 항체의 특성을 나타내고, 임의의 특정 방법에 의한 항체 생산을 필요로 하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler and Milstein, 1975, Nature 256:495]에 의해 처음 설명된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 US 특허 4,816,567에 설명된 바와 같은 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다. 모노클로날 항체는 또한 예를 들어 문헌 [McCafferty et al., 1990, Nature 348:552-554]에 기재된 기술을 사용하여 생성된 파지 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 본원에 사용된 "인간화" 항체는 비-인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 포함하는 키메라 이뮤노글로불린, 이뮤노글로불린 사슬 또는 그의 단편 (예컨대 Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 항체의 다른 항원-결합 하위 서열)인 비-인간 (예를 들어, 무린)의 형태를 의미한다. 바람직하게는, 인간화 항체는 수여자의 CDR로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 마우스, 래트 또는 토끼와 같은 비인간 종 (공여자 항체)의 CDR로부터의 잔기로 교체된 인간 이뮤노글로불린 (수여자 항체)이다. 인간화 항체는 수여자 항체 또는 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서 발견되지 않지만 항체 성능을 더 개선하고 최적화하기 위해 포함되는 잔기를 포함할 수 있다.

[0046] "인간 항체"는 인간에 의해 생성된 항체의 아미노산 서열에 상응하고/하거나 본원에 개시된 바와 같은 인간 항체를 제조하기 위한 임의의 기술을 사용하여 제조된 아미노산 서열을 갖는 것이다. 인간 항체의 이러한 정의는 비-인간 항원 결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 명확하게 배제한다.

[0047] 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 인간 생식계열 (germline) 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 인간 항체의 이러한 정의는 적어도 하나의 인간 중쇄 폴리펩티드 또는 적어도 하나의 인간 경쇄 폴리펩티드를 포함하는 항체를 포함한다. 본 발명의 인간 항체는 예를 들어 CDR, 특히 CDR3에서 인간 생식계열 이뮤노글로불린 서열 (예를 들어, 시험관 내에서의 무작위 또는 부위 특이적 돌연변이 유발에 의해 또는 생체 내에서의 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 종, 예컨대 마우스의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 그래프팅된 항체를 포함하고자 의도되지 않는다.

[0048] 용어 "키메라 항체"는 가변 영역 서열이 하나의 종으로부터 유래되고 불변 영역 서열은 또 다른 종으로부터 유

래된 항체, 예컨대 가변 영역 서열이 마우스 항체로부터 유래되고 불변 영역 서열은 인간 항체로부터 유래된 항체를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0049] 본원에서 사용된 "인간화" 항체는 비-인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 포함하는 키메라 이뮤노글로불린, 이뮤노글로불린 사슬 또는 그의 단편 (예컨대 Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 항체의 다른 항원-결합 하위서열)인 비-인간 (예를 들어, 뮤린)의 형태를 의미한다. 바람직하게는, 인간화 항체는 수여자의 상보성 결정 영역 (CDR)으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 마우스, 래트 또는 토끼와 같은 비인간 종 (공여자 항체)의 CDR로부터의 잔기로 교체된 인간 이뮤노글로불린 (수여자 항체)이다. 일부 예에서, 인간 이뮤노글로불린의 Fv 프레임워크 영역 (FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 교체된다. 또한, 인간화 항체는 수여자 항체 또는 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서 발견되지 않지만 항체 성능을 더 개선하고 최적화하기 위해 포함되는 잔기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 모든부 또는 실질적으로 모든 CDR 영역이 비-인간 이뮤노글로불린의 것에 대응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역이 인간 이뮤노글로불린 컨센서스 서열의 것인, 적어도 하나, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이다. 또한, 인간화 항체는 이뮤노글로불린 불변 영역 또는 도메인 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로는 인간 이뮤노글로불린의 것을 최종적으로 포함할 것이다. WO 99/58572에 기재된 바와 같이 Fc 영역이 변형된 항체가 바람직하다. 다른 형태의 인간화 항체는 본래의 항체로부터의 하나 이상의 CDR"로부터 유래된" 하나 이상의 CDR로도 언급되는, 본래의 항체에 대해 변경된 하나 이상의 CDR (CDR L1, CDR L2, CDR L3, CDR H1, CDR H2 또는 CDR H3)을 갖는다.

[0050] 모노클로날 항체를 인간화하는 네 가지의 일반적인 단계가 있다. 이들은 다음과 같다: (1) 시작 항체 경쇄 및 중쇄 가변 도메인의 뉴클레오티드 및 예측된 아미노산 서열의 결정, (2) 인간화 항체의 설계, 즉, 인간화 과정 중에 어느 항체 프레임워크 영역을 사용할 것인가의 결정, (3) 실제 인간화 방법/기술 및 (4) 인간화 항체의 형질감염 및 발현. 예를 들어, 미국 특허 4,816,567; 5,807,715; 5,866,692; 6,331,415; 5,530,101; 5,693,761; 5,693,762; 5,585,089; 및 6,180,370을 참조한다.

[0051] 인간 불변 도메인에 융합된 설치류 또는 변형된 설치류 V 영역 및 그의 회합된 상보성 결정 영역 (CDR)을 갖는 키메라 항체를 비롯하여 비-인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 항원 결합 부위를 포함하는 다수의 "인간화" 항체 분자가 설명된 바 있다. 예를 들어, 문헌 [Winter et al. Nature 349: 293-299 (1991)], [Lobuglio et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 86: 4220-4224 (1989)], [Shaw et al. J Immunol. 138: 4534-4538 (1987)], 및 [Brown et al. Cancer Res. 47: 3577-3583 (1987)]을 참조한다. 다른 참고 문헌은 적절한 인간 항체 불변 도메인과 융합되기 전에 인간 지지 프레임워크 영역 (FR)에 그래프팅된 설치류 CDR을 설명하고 있다. 예를 들어, 문헌 [Riechmann et al. Nature 332: 323-327 (1988)], [Verhoeyen et al. Science 239: 1534-1536 (1988)], 및 [Jones et al. Nature 321: 522-525 (1986)]을 참조한다. 또 다른 참고 문헌은 재조합 피복 (veneered) 설치류 프레임워크 영역에 의해 지지되는 설치류 CDR을 설명하고 있다. 예를 들어, 유럽 특허 공고 0519596을 참조한다. 이들 "인간화" 분자는 인간 수용체에서 이들 모이어티의 치료적 적용의 지속 기간 및 유효성을 제한하는 설치류 항-인간 항체 분자에 대한 원치 않는 면역학적 반응을 최소화하도록 설계되었다. 예를 들어, 항체 불변 영역은 면역학적으로 불활성 (예, 보체 용해를 촉발하지 않음)이 되도록 조작될 수 있다. 예를 들어, PCT 공개 W099/58572; 영국 특허 출원 9809951.8을 참조한다. 또한 이용될 수 있는 항체를 인간화하는 다른 방법은 문헌 [Daugherty et al., Nucl. Acids Res. 19: 2471-2476 (1991)] 및 미국 특허 6,180,377; 6,054,297; 5,997,867; 5,866,692; 6,210,671; 및 6,350,861; 및 PCT 공개 W0 01/27160을 참조한다.

[0052] 본원에서 사용되는 용어 "재조합 항체"는 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 모든 항체, 예를 들어 숙주 세포 내로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체, 재조합 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 인간 이뮤노글로불린 유전자에 대해 트랜스제닉 (transgenic)인 동물 (예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체 또는 제조된 항체를 포함하는 것이 의도되고, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관 내 돌연변이 유발에 적용될 수 있다.

[0053] 용어 "에피토프"는 항체의 항원 결합 영역 중 하나 이상에서 항체에 의해 인식되고 결합될 수 있는 분자의 부분을 지칭한다. 에피토프는 종종 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 표면 기로 이루어지고, 구체적인 3차원 구조적 특성 및 특이적 전하 특성을 가지고 있다. 일부 실시양태에서, 에피토프는 단백질 에피토프일 수 있다. 단백질 에피토프는 선형 또는 입체형태일 수 있다. 선형 에피토프에서, 단백질과 상호작용 분자 (예컨대 항체) 사이의 모든 상호작용점은 단백질의 1차 아미노산 서열을 따라 선형으로 발생한다. "비선형 에피토프" 또는 "입체형태적 에피토프"는 에피토프에 특이적인 항체가 결합하는 항원 단백질 내의 인접하지 않은 폴리펩티드 (또는 아미노산)를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "항원 에피토프"는 관련 기술 분야에 널리 공지된 임의의 방법, 예를 들어 통상적인 면역검정에 의해 결정될 때 항체가 특이적으로 결합할 수 있는 항원의 일부로서 정의

된다. 일단 항원 상의 원하는 에피토프가 결정되면, 예를 들어, 본원 명세서에 기재된 기술을 사용하여 그 에피토프에 대한 항체를 생성하는 것이 가능하다. 별법으로, 발견 과정 동안, 항체의 생성 및 특성 규명은 바람직한 에피토프에 대한 정보를 규명할 수 있다. 이 정보로부터, 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 경쟁적으로 스크리닝하는 것이 가능하다. 이를 달성하기 위한 접근법은 IL-7R에 대한 결합을 위해 서로 경쟁하거나 교차-경쟁하는 항체, 예를 들어 항체가 항원과의 결합을 위해 경쟁하는 항체를 찾기 위해 경쟁 및 교차-경쟁 연구를 수행하는 것이다.

[0054] 본원 명세서에서 사용되는 바와 같이, "단리된 항체" 또는 "정제된 항체"라는 용어는 그의 기원 또는 유도 공급원에 의해 다음 중 1 내지 4개를 갖는 항체를 의미한다: (1) 그의 천연 상태에서는 동반되는 천연 회합 성분과 회합되지 않거나, (2) 동일한 종으로부터의 다른 분자가 실질적으로 존재하지 않거나, (3) 다른 종으로부터의 세포에 의해 발현되거나, (4) 자연에서 발생하지 않는다.

[0055] 항체는 적어도 약 60 내지 75%의 샘플이 단일 종의 항체를 나타낼 때 "실질적으로 순수한", "실질적으로 균질한" 또는 "실질적으로 정제된" 것이다. 실질적으로 순수한 항체는 전형적으로 항체 샘플의 약 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% w/w, 보다 일반적으로는 약 95%를 차지할 수 있고, 바람직하게는 99% 초과를 보일 것이다. 항체의 순도 또는 균질성은 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 또는 HPLC와 같은 관련 기술 분야에 공지된 다수의 수단에 의해 시험될 수 있다.

[0056] "길항체 항체"라는 용어는 표적에 결합하여 그 표적의 생물학적 효과를 억제하거나 감소시키는 항체를 의미한다. 일부 실시양태에서, 이 용어는 항체가 결합된 표적, 예를 들어, IL-7R이 생물학적 기능을 수행하는 것을 방지하는 항체를 의미할 수 있다.

[0057] 에피토프에 "우선적으로 결합한다" 또는 "특이적으로 결합한다" (본원에서 교환가능하게 사용되는) 항체는 관련 기술 분야에서 잘 이해되는 용어이고, 이러한 특이적 또는 우세한 결합을 결정하는 방법 또한 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 분자는 대체 세포 또는 물질을 사용하는 것보다 특정 세포 또는 물질과 더 자주, 더 빠르게, 더 긴 지속 시간 및/또는 더 큰 친화도로 반응하거나 회합할 경우, "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"을 보인다고 언급된다. 항체는 다른 물질에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 보다 쉽게 및/또는 더 긴 지속 시간으로 결합할 경우, 표적에 "특이적으로 결합" 또는 "우선적으로 결합"한다. 예를 들어, IL-7R 에피토프에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체는 다른 서열에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 보다 용이하게 및/또는 더 긴 지속 시간으로 상기 에피토프 서열에 결합하는 항체이다. 또한, 이 정의를 읽음으로써, 예를 들어, 제1 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체 (또는 모이어티 또는 에피토프)가 제2 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있거나 결합하지 않을 수 있음이 이해된다. 따라서, "특이적 결합" 또는 "우선적인 결합"은 배타적인 결합을 (포함할 수 있지만) 반드시 필요로 하는 것은 아니다. 반드시 그런 것은 아니지만, 일반적으로, 결합에 대한 언급은 우선적인 결합을 의미한다.

[0058] 본원에서 사용되는 바와 같이, 항체의 "면역특이적" 결합은 항체의 항원-결합 부위와 그 항체에 의해 인식되는 특이적 항원 사이에서 발생하는 항원 특이적 결합 상호작용을 말한다 (즉, 항체는 ELISA 또는 다른 면역검정에서 단백질과 반응하고, 비-관련 단백질과는 검출가능하게 반응하지 않는다).

[0059] 항체와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "경쟁하다"는 제1 항체 또는 그의 항원-결합 부분이 제2 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 결합과 충분히 유사한 방식으로 에피토프에 결합하여, 제2 항체의 부재 하에서의 제1 항체의 결합과 비교할 때 제1 항체의 그의 동족 (cognate) 에피토프에 대한 결합이 제2 항체의 존재 하에서 검출 가능하게 감소된다는 것을 의미한다. 제2 항체의 그의 에피토프에 대한 결합이 또한 제1 항체의 존재 하에서 검출 가능하게 감소되는 대안이 가능할 수 있지만, 꼭 그럴 필요는 없다. 즉, 제1 항체는 그의 각각의 에피토프에 대한 제1 항체의 결합을 억제하는 제2 항체의 부재 하에 그의 에피토프에 대한 제2 항체의 결합을 억제할 수 있다. 그러나, 각각의 항체가 그의 동족 에피토프 또는 리간드와 다른 항체의 결합을 검출 가능하게 억제하는 경우에, 그 정도가 동일하거나, 더 크거나, 더 작거나 상관없이, 항체는 그 각각의 에피토프(들)의 결합을 위해 서로 "교차-경쟁"한다고 언급된다. 경쟁 및 교차-경쟁 항체 둘 모두는 본 발명에 포함된다. 이러한 경쟁 또는 교차-경쟁이 일어나는 메커니즘 (예를 들어, 입체 장애, 입체형태적 변화, 또는 공통 에피토프 또는 그의 일부에 대한 결합)과 관계없이, 통상의 기술자는 본원에 제시된 교시내용에 기초하여, 상기 경쟁 및/또는 교차-경쟁 항체가 포함되고, 본원에 개시된 방법에 유용할 수 있음을 이해할 것이다.

[0060] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "IL-7R"은 IL-7R의 활성의 적어도 일부를 보유하는 IL-7R의 임의의 형태 및 그의 변이체를 지칭한다. 예를 들어 인간 IL-7R에 대한 구체적인 언급에 의해 다르게 표시되지 않는 한, IL-7R은 인간, 개, 고양이, 말 및 소와 같은 모든 포유동물 종의 천연 서열 IL-7R을 포함한다. 하나의 예시적인 인

간 IL-7R이 유니프로트 기탁 번호 (Uniprot Accession Number) P16871 (서열식별번호: 1)로서 발견된다.

```

MTILGTTFGM VFSLLQVVSG ESGYAQNGDL EDAELDDYSF SCYSQLEVNG
SQHSLTCAFE DPDVNTTNLE FEICGALVEV KCLNFRKLQE IYFIETKKFL
LIGKSNICVK VGEKSLTCKK IDLTTIVKPE APFDLSVIYR EGANDFVVTF
NTSHLQKKYV KVLMDVDVAYR QEKDENKWITH VNLSSTKLTL LQRKLQPAAM
YEIKVRSIPD HYFKGFVSEW SPSYYFRTPE INNSSGEMDP ILLTISILSF
FSVALLVILA CVLWKKRIKP IWVPSLPDHK KTLEHLCKKP RKNLNVSNFP
ESFLDCQIHR VDDIQRDEV EGFLQDTFPQ QLEESEKQRL GGDVQSPNCP
SEVVITPES FGRDSSLTCL AGNVSACDAP ILSSRSRSLDC RESGKNGPHV
YQDLLLSLGT TNSTLPPPF S LQSGILTLPN VAQQQPILTS LGSNQEEAYV
TMSSFYQNG (SEQ ID NO: 1)
    
```

[0061]

[0062]

길항제 IL-7R 항체는 IL-7R 신호전달에 의해 매개되는 하류 경로를 포함하는 IL-7R 생물학적 활성, IL-7과의 상호작용 및/또는 IL-7에 대한 세포 반응의 유발을 (유의한 정도를 포함하여 임의의 정도로) 차단, 길항, 억제 또는 감소시키는 항체를 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "길항제 IL-7R 항체" (교환가능하게 "IL-7R 길항제 항체", "길항제 항-IL-7R 항체" 또는 "항-IL-7R 길항제 항체"로 언급됨)는 이전에 확인된 용어, 명칭 및 기능적 상태 및 특징을 모두 포함하는 것이 분명하게 이해될 것이고, 여기서 IL-7R 자체, IL-7R 생물학적 활성 (IL-7과의 상호작용, STAT5의 인산화의 임의의 측면을 매개하는 그의 능력, 포스포티딜이노시톨-3-키나제 (PI3K)-Akt 경로 활성화, p27Kip1 하향조절, Bcl-2 상향조절, Rb 과다인산화 및 CXCR4 상향조절을 포함하고 이로 제한되지 않음), 또는 생물학적 활성의 결과는 실질적으로 무효화되거나, 감소되거나, 중화된다. 일부 실시양태에서, 길항제 IL-7R 항체는 IL-7R에 결합하고, IL-7과의 상호작용을 방지한다. 길항제 IL-7R 항체의 예가 본원에 제공된다. 본 발명에서 사용하기 위한 항-IL-7R 길항제 항체는 관련 기술 분야에 공지된 방법을 사용하여 확인되거나 특성 규명될 수 있고, 여기서 IL-7R 생물학적 활성의 감소, 개선 또는 중화가 검출 및/또는 측정된다.

[0063]

본원에서 사용되는 용어 "C1GM"은 각각 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 포함하는 항체를 지칭하기 위해 사용된다.

[0064]

C1GM 중쇄 가변 영역:

```

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFDDSVMHWRQAPGKGLEWVSLVGDG
FFTYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQGDYMGNNWGQGT
LTVSS (SEQ ID NO: 2)
    
```

[0065]

[0066]

C1GM 경쇄 가변 영역:

```

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIDSSYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDDQRPS
GVPDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEADYQCYSYDFHHLVFGGGTKLTVL (SEQ
ID NO: 3)
    
```

[0067]

[0068]

C1GM의 생성 및 특성 규명은 W02011/104687의 실시예에 기재되어 있고, 그의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시양태에서, "C1GM"이란 용어는 (a) ATCC No. PTA-11678의 기탁 번호를 갖는 C1GM 경쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (b) ATCC No. PTA-11679의 기탁 번호를 갖는 C1GM 중쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 이뮤노글로불린을 의미한다.

[0069]

"동일성"이란 용어는 2개의 아미노산 서열 또는 2개의 핵산 서열의 퍼센트 "동일성"을 나타낸다. 퍼센트 동일성은 일반적으로 최적의 비교 목적을 위해 서열을 정렬하고 (예를 들어, 짧은 제2 서열과의 최적 정렬을 위해 제1 서열에 도입될 수 있음), 상응하는 위치에서 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드를 비교함으로써 결정된다. "최상의 정렬"은 가장 높은 퍼센트 동일성을 생성하는 2개의 서열의 정렬이다. 퍼센트 동일성은 서열 내의 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드의 수를 비교함으로써 결정된다 (즉, % 동일성 = 동일한 위치의 수/위치

의 총수 x 100).

- [0070] 두 서열 간의 퍼센트 동일성의 결정은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 두 서열을 비교하기 위한 수학적 알고리즘의 예는 문헌 [Karlin and Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877]에서와 같이 변형된 문헌 [Karlin and Altschul (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268]의 알고리즘이다. 문헌 [Altschul, et al (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410] NBLAST 및 XBLAST 프로그램은 상기 알고리즘을 통합하였다. BLAST 뉴클레오티드 검색은 본 발명의 핵산 분자에 상동성인 뉴클레오티드 서열을 획득하기 위해 NBLAST 프로그램, 스코어 = 100, 단어 길이 = 12를 사용하여 수행될 수 있다. BLAST 단백질 탐색은 본 발명의 단백질 분자에 상동성인 아미노산 서열을 획득하기 위해 XBLAST 프로그램, 스코어 = 50, 단어 길이 = 3을 사용하여 수행될 수 있다. 비교 목적을 위한 겹 형성된 정렬을 얻기 위해, Gapped BLAST는 문헌 [Altschul et al. (1997) Nucliec Acids Res. 25:3389-3402]에 기재된 바와 같이 이용될 수 있다. 별법으로, PSI-Blast를 사용하여 분자 사이의 먼 관계를 검출하는 반복된 검색을 수행할 수 있다 (상기 문헌). BLAST, Gapped BLAST 및 PSI-Blast 프로그램을 사용하는 경우, 각각의 프로그램 (예: XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터를 사용할 수 있다. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>를 참조한다. 서열 비교에 사용되는 수학 알고리즘의 또 다른 예는 문헌 [Myers and Miller, CABIOS (1989)]의 알고리즘이다. GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램 (버전 2.0)은 그러한 알고리즘을 통합하였다. 관련 기술 분야에 공지된 서열 분석을 위한 다른 알고리즘은 문헌 [Torellis and Robotti (1994) Comput. Appl. Biosci., 10:3-5]에 기술된 ADVANCE 및 ADAM; 및 문헌 [Pearson and Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:2444-8]에 기재된 FASTA를 포함한다. FASTA 내에서, ktup은 검색의 민감도 및 속도를 설정하는 제어 옵션이다.
- [0071] "치료 유효량"은 항-IL-7R 항체와 관련하여 표적 병리학적 병태, 예를 들어 고혈당의 치료 또는 예방적 억제를 포함하는 원하는 치료 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량에서 및 필요한 시간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 투여량 값은 경감되는 병태의 중증도에 따라 다를 수 있음을 유의해야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해, 특정 투여 요법은 개인의 필요 및 구성물을 투여하거나 투여를 감독하는 전문가의 판단에 따라 시간에 따라 조정되어야 하고, 본원에 기재된 투여량 범위는 단지 예시적이고 특히 청구된 구성물의 범위 또는 실시를 제한하려는 것이 아님이 추가로 이해되어야 한다. 마찬가지로, 항체 또는 항체 부분의 치료 유효량은 개체의 질병 상태, 연령, 성별 및 체중, 개체에서 원하는 반응을 유도하기 위한 항체 또는 항체 부분의 능력 및 항체 체제의 바람직한 투여 경로와 같은 요인에 따라 상이할 수 있다. 치료 유효량은 또한 항체 또는 항체 부분의 임의의 독성 또는 유해한 효과보다 치료상 유익한 효과가 더 큰 양이다.
- [0072] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료"는 치료적 처치 및 예방적 또는 억제적 조치 모두를 지칭하고, 그 목적은 예를 들어 고혈당과 같은 표적 병리학적 상태를 억제 또는 감소 (완화)시키는 것이다. 치료가 필요한 대상체는 이미 그 병태에 있는 대상체뿐만 아니라 그 병태에 걸리기 쉬운 대상체 또는 그 병태가 억제되어야 하는 대상체를 포함한다. 본원에서 사용되는 "치료"는 다음 중 하나 이상을 포함하고 이로 제한되지 않는 유익한 또는 바람직한 임상 결과를 얻기 위한 방법이다: 중증도 감소, 자가면역 질환과 연관된 하나 이상의 증상 (예컨대, 고혈당, 고열, 발진, 근력 약화 등)의 완화.
- [0073] 약물, 화합물 또는 제약 조성물의 "유효량"은 표적 병리학적 상태의 완화 또는 감소와 같은 임상 결과를 포함하는 유익한 또는 바람직한 결과를 유도하기에 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여에서 투여될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 약물, 화합물 또는 제약 조성물의 유효량은 표적 병리학적 상태를 치료, 개선하거나, 그 강도를 감소시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, "유효량"은 혈당 수준을 감소시킬 수 있다. 임상 관점에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 제약 조성물의 유효량은 다른 약물, 화합물 또는 제약 조성물과 함께 달성될 수도 있고 달성되지 않을 수도 있다. 따라서, "유효량"은 하나 이상의 치료제를 투여하는 환경에서 고려될 수 있고, 단일 약제는 하나 이상의 다른 약제와 함께 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 달성될 경우, 유효량으로 투여된 것으로 간주될 수 있다.
- [0074] 본원에서 사용되는 바와 같이, 치료를 위한 "대상체"라는 용어는 임의의 대상을 포함하고, 바람직하게는 표적 병리학적 상태, 예를 들어 자가면역 질환의 치료가 필요한 대상체이다. 예방 목적상, 대상체는 임의의 대상체이고, 바람직하게는 표적 병리학적 상태, 예를 들어 자가면역 질환의 위험이 있거나 이 질환에 걸리기 쉬운 대상체이다. 용어 "대상체"는 살아있는 유기체, 예를 들어 원핵생물 및 진핵생물을 포함하는 것이 의도된다. 대상체의 예는 포유동물, 예를 들어 인간, 개, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 고양이, 마우스, 토끼, 래트 및 트랜스제닉 비-인간 동물을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

- [0075] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에서 교환가능하게 사용되는 용어 "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 리보뉴클레오티드 또는 데옥시뉴클레오티드의 뉴클레오티드 중합체 형태 또는 뉴클레오티드의 어느 한 종류의 변형된 형태를 의미하고, 단일 및 이중 가닥 형태일 수 있다. "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산" 서열은 달리 명시되지 않는 한 그의 상보체를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단리된 폴리뉴클레오티드" 또는 "단리된 핵산"은 게놈, cDNA 또는 합성 기원의 폴리뉴클레오티드 또는 이들의 조합물을 의미하고, 이의 기원 또는 유도 공급원에 의해 단리된 폴리뉴클레오티드는 다음 중 1 내지 3개를 갖는다: (1) 그와 함께 "단리된 폴리뉴클레오티드"가 자연에서는 발견되지 않는 폴리뉴클레오티드의 전부 또는 일부와 회합되지 않거나, (2) 자연에서 연결되지 않는 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결되거나, (3) 보다 큰 서열의 일부로서 자연에서 발생하지 않는다.
- [0076] 본원에서 사용되는 용어 "킬레이팅제"는 금속 이온에 적어도 하나의 결합 (예를 들어, 공유 결합, 이온 결합 등)을 형성할 수 있는 부형제이다. 전형적으로, 킬레이팅제는 그렇지 않으면 불안정성을 증진할 수 있는 물질 중과 복합체를 형성하는 안정화제로서 조성물에서 사용될 수 있는 다좌배위 (multidentate) 리간드이다.
- [0077] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "완충제"는 액체 항체 제제가 전형적으로 그의 산-염기 접합체 성분의 작용에 의해 pH의 변화에 저항할 수 있도록 하는 첨가된 조성물을 지칭한다. 완충제의 농도를 언급할 때, 언급된 농도는 완충제의 자유 산 또는 자유 염기 형태의 몰 농도를 나타내는 것이 의도된다.
- [0078] 본원에서 사용되는 "점도"는 "절대 점도" 또는 "동점도"일 수 있다. 때때로 역학 또는 단순 점도로 언급되는 "절대 점도"는 유체의 유동 저항을 설명하는 양이다. "동점도"는 절대 점도 및 유체 밀도의 비율이다. 동점도는 모세관 점도계를 사용하여 유체의 저항 유동의 특성을 규명할 때 자주 보고된다. 동일한 부피의 두 유체가 동일한 모세관 점도계에 놓인 후, 중력에 의해 유동하도록 허용되면, 점성 유체는 모세관을 통해 유동하는데, 점성이 더 작은 유체보다 더 오래 걸린다. 하나의 유체가 그 유동을 완료하는 데 200초가 걸리고 다른 유체는 400초가 걸리는 경우, 제2 유체의 점도는 동점도 스케일에서 제1 유체보다 2배 크다. 두 유체의 밀도가 같을 경우, 제2 유체의 점도는 절대 점도 스케일에서 제1 유체보다 2배 크다. 동점도의 치수는 L^2/T 이고, 여기서 L은 길이를 나타내고, T는 시간을 나타낸다. 동점도의 SI 단위는 m^2/s 이다. 일반적으로, 동점도는 mm^2/s 에 해당하는 센티스토크 (cSt)로 표현된다. 절대 점도의 치수는 M/LT 이고, 여기서 M은 질량을 나타내고, L 및 T는 각각 길이 및 시간을 나타낸다. 절대 점도의 SI 단위는 $Pa \cdot s$ 이고, 이것은 $kg/m \cdot s$ 에 해당한다. 절대 점도는 일반적으로 밀리파스칼-초 ($mPa \cdot s$)에 해당하는 센티포이즈 (centiPoise) (cP) 단위로 표현된다.
- [0079] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "장성 조절제" 또는 "장성 부여제 (tonicifier)"는 액체 항체 제제의 삼투압을 조절할 수 있는 부형제를 의미한다. 특정 실시양태에서, 장성 조절제는 항체 제제가 대상체의 신체 조직의 세포와 생리학상 적합하도록 액체 항체 제제의 삼투압을 등장성으로 조절할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, "장성 조절제"는 본원에서 설명되는 항체의 안정성 개선에 기여할 수 있다. "등장성" 제제는 인간 혈액과 본질적으로 동일한 삼투압을 갖는 것이다. 등장성 제제는 일반적으로 약 250 내지 350 mOsm의 삼투압을 갖는다. 용어 "저장성"은 삼투압이 인간 혈액의 삼투압보다 낮은 제제를 나타낸다. 따라서, 용어 "저장성"은 인간 혈액의 삼투압보다 높은 삼투압을 갖는 제제를 설명하는데 사용되고, 등장성은 예를 들어 증기압 또는 결빙형 삼투압계를 사용하여 측정될 수 있다. 장성 조절제는 거울상 이성질체 (예를 들어, L- 또는 D-거울상 이성질체) 또는 라세미 형태일 수 있고; 알파, 알파; 또는 베타, 베타; 또는 알파, 베타; 또는 베타, 알파를 포함하는 알파 또는 베타와 같은 이성질체; 자유 산 또는 유리 염기 형태; 수화된 형태 (예를 들어, 일수화물) 또는 무수 형태일 수 있다.
- [0080] 본원에서 사용되는 용어 "폴리올"은 다수의 히드록실기를 갖는 부형제를 지칭하고, 당 (환원당 및 비환원당), 당 알콜 및 당산을 포함한다.
- [0081] 본원에서 사용되는 용어 "계면활성제"는 액체 항체 제제의 표면 장력을 변경할 수 있는 부형제를 의미한다. 특정 실시양태에서, 계면활성제는 액체 항체 제제의 표면 장력을 감소시킨다. 또 다른 실시양태에서, "계면활성제"는 제제 중 임의의 항체의 안정성의 개선에 기여할 수 있다. 계면활성제는 제제화된 항체의 응집을 감소시키고/시키거나 제제 내 미립자의 형성을 최소화하고/하거나 흡착을 감소시킬 수 있다. 계면활성제는 또한 동결/해동 사이클 동안 및 후에 항체의 안정성을 개선할 수 있다.
- [0082] 본원에서 사용되는 용어 "당류"는 다가 알콜의 유도체인 분자의 클래스를 의미한다. 당류는 일반적으로 탄수화물이라 불리고, 단당류, 이당류 및 다당류와 같은 상이한 양의 당 (당류) 단위를 포함할 수 있다.

- [0083] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "환원당"은 금속 이온을 환원시키거나 단백질의 라이신 및 다른 아미노기와 공유 반응할 수 있는 헤미아세탈기를 함유하는 것을 의미하고, "비환원당"은 환원당의 상기 특성을 갖지 않는 것이다.
- [0084] "동결보호제"는 관심 단백질과 조합될 때 동결건조 및 후속 보관시에 단백질의 물리화학적 불안정성을 유의하게 억제하거나 감소시키는 분자이다. 예시적인 동결보호제는 당 및 이들의 상응하는 당 알콜; 아미노산, 예컨대 글루탐산일나트륨 또는 히스티딘; 메틸아민, 예컨대 베타인; 친액성 염, 예컨대 황산마그네슘; 폴리올, 예컨대 3가 이상의 고 분자량 당 알콜, 예를 들어 글리세린, 텍스트란, 에리트ρί톨, 글리세롤, 아라비톨, 크실리톨, 소르비톨 및 만니톨; 프로필렌 글리콜; 폴리에틸렌 글리콜; 플루로닉스(Pluronic)®; 및 이들의 조합 물을 포함한다. 추가의 예시적인 동결보호제는 글리세린 및 젤라틴, 및 당 펄리비오스, 펄레지토스, 라피노스, 만노트리오스 및 스타키 오스를 포함한다. 환원당의 예는 글루코스, 말토스, 락토스, 말톨로스, 이소-말톨로스 및 락톨로스를 포함한다. 비-환원당의 예는 당 알콜 및 다른 직쇄 폴리알콜로부터 선택되는 폴리히드록시 화합물의 비-환원성 글리코시드를 포함한다. 바람직한 당 알콜은 모노글리코시드, 특히 락토스, 말토스, 락톨로스 및 말톨로스와 같은 이당류의 환원에 의해 수득된 화합물이다. 글리코시드 측쇄는 글루코시드 또는 갈락토시드일 수 있다. 당 알콜의 추가의 예는 글루시톨, 말티톨, 락티톨 및 이소-말톨로스이다. 바람직한 동결보호제는 비-환원당 트레할로스 또는 수크로스이다.
- [0085] 동결보호제는 동결보호량의 동결보호제의 존재 하에서 단백질의 동결건조 후에, 단백질이 동결건조 및 보관시에 그의 물리화학적 안정성을 본질적으로 유지함을 의미하는 "동결보호량"으로 미리 동결건조되는 제제에 첨가된다.
- [0086] 본원에서 사용되는 바와 같이, "제약상 허용되는 담체"는 활성 성분과 조합될 때, 성분이 생물학적 활성을 보유할 수 있게 하고 대상체의 면역계와 비-반응성인 임의의 물질을 포함한다. 그 예는 임의의 표준 제약 담체, 예컨대 포스페이트 완충 염수 용액, 물, 에멀전, 예컨대 유/수 에멀전, 및 다양한 종류의 습윤체를 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 에어로졸 또는 비경구 투여를 위한 바람직한 희석제는 포스페이트 완충 염수, 정상 (0.9%) 염수 또는 5% 텍스트로스이다. 이러한 담체를 포함하는 조성물은 공지된 통상적인 방법에 의해 제제화된다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A. Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990]; [Remington, The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. Mack Publishing, 2000] 참조).
- [0087] 본원에서 사용되는 용어 " K_{off} "는 항체/항원 복합체로부터 항체를 해리시키기 위한 오프 속도 상수를 지칭한다.
- [0088] 본원에서 사용되는 용어 " K_d "는 항체-항원 상호작용의 해리 상수를 지칭한다. IL-7R에 대한 항체의 K_d 또는 결합 친화도를 결정하는 한 방법은 항체의 일기능성 Fab 단편의 결합 친화도를 측정하는 것이다. 일기능성 Fab 단편을 수득하기 위해, 항체 (예를 들어, IgG)는 파파인으로 절단되거나 재조합 방식으로 발현될 수 있다. 항체의 항-IL-7R Fab 단편의 친화도는 표면 플라즈몬 공명 (BIAcoreC1GM000™ 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 시스템, 비아코어, 인크 (BIAcore, INC, 미국 뉴저지주 피스카웨이))에 의해 결정될 수 있다. CM5 칩은 공급업체의 지침에 따라 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 히드록로라이드 (EDC) 및 N-히드록시숙신이미드 (NHS)로 활성화시킬 수 있다. 인간 IL-7R (또는 임의의 다른 IL-7R)은 10 mM 아세트산나트륨 (pH 4.0)으로 희석하고, 0.005 mg/mL의 농도로 활성화된 칩 위에 주입할 수 있다. 개별 칩 채널에 걸친 가변적인 유동 시간을 사용하여 두 가지 범위의 항원 밀도를 얻을 수 있다: 자세한 운동 연구를 위한 100-200 반응 단위 (RU) 및 스크리닝 분석을 위한 500-600 RU. 정제된 Fab 샘플의 연속 희석액 (0.1-10x 추정 KD)을 1분 동안 100 마이크로리터/분으로 주입하고, 최대 2시간의 해리 시간을 허용한다. Fab 단백질의 농도는 표준물질로서 농도가 알려진 (아미노산 분석에 의해 결정된) Fab을 사용하는 ELISA 및/또는 SDS-PAGE 전기영동에 의해 결정된다. BIAevaluation 프로그램을 사용하여 데이터를 1:1 랭뮤어 (Langmuir) 결합 모델 (Karlsson, R. Roos, H. Fagerstam, L. Petersson, B. (1994). Methods Enzymology 6. 99-110)에 피팅함으로써 동역학적 회합 속도 (k_{on}) 및 해리 속도 (k_{off})를 동시에 얻는다. 평형 해리 상수 (KD) 값은 k_{off}/k_{on} 으로 계산된다. 이 프로토콜은 인간 IL-7R, 다른 척추동물 (일부 실시양태에서, 포유동물)의 IL-7R (예컨대, 마우스 IL-7R, 래트 IL-7R, 영장류 IL-7R)을 포함하는 임의의 IL-7R에 대한 항체의 결합 친화도를 결정하는데 사용하기 적합하다.
- [0089] "발병률 감소"는 중증도 감소 (이 병태에 대해 일반적으로 사용되는 다른 약물 및/또는 요법의 필요성 및/또는 양 (예를 들어 노출)을 감소시키는 것을 포함할 수 있음)를 의미한다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 이

해되는 바와 같이, 개체는 치료에 대한 그의 반응의 측면에서 상이할 수 있고, 예를 들어, "발병률을 감소시키는 방법"은 그 투여가 특정 개체에서 발병률의 감소를 초래할 수 있다는 합리적인 기대를 기초로 하여 IL-7R 길항제 항체를 투여한다는 것을 반영한다

[0090] "개선"은 IL-7R 길항제 항체를 투여하지 않는 것에 비해 하나 이상의 증상의 완화 또는 개선을 의미한다. "개선"은 증상의 지속 기간을 단축하거나 감소시키는 것을 포함한다.

[0091] 본원에서 "약" 값 또는 파라미터의 언급은 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 실시양태를 포함 (및 설명)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 설명은 "X"에 대한 설명을 포함한다. 숫자 범위는 범위를 정의하는 숫자를 포함한다.

[0092] 본 발명의 측면 또는 실시양태가 마커시 (Markush) 그룹 또는 다른 대체 분류로 설명되는 경우, 본 발명은 전체로서 나열된 전체 그룹뿐만 아니라, 그룹의 각각의 구성원 및 주요 그룹의 모든 가능한 하위 그룹, 및 또한 하나 이상의 그룹 구성원이 없는 주요 그룹을 포함한다. 본 발명은 또한 청구된 발명에서 임의의 그룹 구성원 중 하나 이상을 명시적으로 제외하는 것을 고려한다.

[0093] 본 발명의 요소 또는 그의 바람직한 실시양태(들)를 도입할 때, 관사 ("a", "an", "the") 및 "상기"라는 용어는 하나 이상의 요소가 있음을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "포함하는", "포함하다", "포함한다", "포괄하는" 및 "갖는"은 포괄적이고, 나열된 요소 이외의 추가의 요소가 있을 수 있음을 의미한다. 실시양태가 본원에서 "포함하는"이라는 용어로 설명되는 경우, "이루어지는" 및/또는 "본질적으로 이루어지는"과 관련하여 설명되는 유사한 실시양태가 또한 제공됨이 이해된다.

[0094] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 충돌이 있는 경우, 정의를 포함한 본원 명세서가 우선한다. 본원 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐, 단어 "포함하다" 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 변형 용어는 언급된 정수 또는 정수의 군을 포함하지만 임의의 다른 정수 또는 정수의 군을 배제하지 않음을 의미하는 것이 이해될 것이다. 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수형을 포함하고, 복수 용어는 단수형을 포함할 것이다.

[0095] 예시적인 방법 및 물질이 본원에서 설명되지만, 본원에서 설명되는 것과 유사한 또는 동등한 방법 및 물질이 또한 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있다. 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시적인 것이며, 본 발명을 제한하려는 것이 아니다.

[0096] 항-IL-7R 항체 조성물

[0097] 한 측면에서, 본 발명은 약 1 cP 내지 약 20 cP의 점도를 갖는, 항-IL-7R 항체를 포함하는 제제를 제공한다. 또 다른 측면에서, 항-IL-7R 항체 함유 제제의 점도를 감소시키는 방법이 제공되고, 이 방법은 상기 항-IL-7R 항체를 포함하는 수성 제제의 점도를 감소시킬 수 있는 화합물의 점도 감소량을 제제에 첨가하는 단계를 포함한다. 제제는 수성 또는 동결건조된 형태일 수 있다. 수성 형태에서, 제제의 점도는 약 150 cP 이하, 바람직하게는 약 120 cP 이하, 바람직하게는 약 100 cP 이하, 바람직하게는 약 90 cP 이하, 바람직하게는 약 80 cP 이하, 바람직하게는 약 70 cP 이하, 바람직하게는 약 60 cP 이하, 바람직하게는 약 50 cP 이하, 바람직하게는 약 40 cP 이하, 바람직하게는 약 30 cP 이하, 바람직하게는 약 20 cP 이하, 바람직하게는 약 10 cP 이하, 약 5 cP 이하일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체를 포함하는 조성물의 점도는 25°C에서 약 1 cP 내지 약 500 cP, 약 1 cP 내지 200 cP, 약 1 cP 내지 약 150 cP, 약 1 cP 내지 약 100 cP, 약 1 cP 내지 약 90 cP, 약 1 cP 내지 약 80 cP, 약 1 cP 내지 약 70 cP, 약 1 cP 내지 약 60 cP, 약 1 cP 내지 약 50 cP, 약 1 cP 내지 약 40 cP, 약 1 cP 내지 약 30 cP, 약 1 cP 내지 약 20 cP 또는 약 1 cP 내지 약 10 cP이다. 일부 실시양태에서, 제제의 점도는 약 120 cP, 약 115 cP, 110 cP, 약 105 cP, 약 100 cP, 약 95 cP, 약 90 cP, 약 85 cP, 약 80 cP, 약 75 cP, 약 70 cP, 약 65 cP, 약 60 cP, 약 55 cP, 50 cP, 약 45 cP, 약 40 cP, 약 35 cP, 약 30 cP, 약 25 cP, 약 20 cP, 약 15 cP, 또는 약 10 cP, 또는 약 5 cP이다. 일부 실시양태에서, 제제는 약 10 cP 내지 50 cP, 약 10 cP 내지 100 cP, 약 20 cP 내지 60 cP, 약 30 cP 내지 60 cP, 약 40 cP 내지 60 cP, 또는 약 50 cP 내지 60 cP이다. 일부 실시양태에서, 수성 형태에서, 제제는 약 1 cP 내지 10 cP의 점도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 수성 형태에서, 제제는 약 1 cP 내지 15 cP의 점도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 수성 형태에서, 제제는 약 1 cP 내지 20 cP의 점도를 가질 수 있다.

[0098] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에서 설명되는 임의의 제제를 함유하는 용기를 포함하는 제품에 관한 것이다.

[0099] 일부 실시양태에서, 제제는 적어도 하나의 항-IL-7R 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 초과 항체를

존재할 수 있다. 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개, 적어도 다섯 개 또는 그 초과와 상이한 향체가 존재할 수 있다. 일반적으로, 2 이상의 상이한 향체는 서로에게 유해한 영향을 주지 않는 보완적인 활성을 갖는다. 향체, 또는 각각의 향체는 향체의 유효성을 향상시키고/시키거나 보완하는 다른 작용제와 함께 사용될 수 있다. 향체는 약 0.1 내지 약 300 mg/ml의 농도로 제제에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 향체의 농도는 약 0.5 mg/ml, 약 1 mg/ml, 약 2 mg/ml, 약 2.5 mg/ml, 약 3 mg/ml, 약 3.5 mg/ml, 약 4 mg/ml, 약 4.5 mg/ml, 약 5 mg/ml, 약 5.5 mg/ml, 약 6 mg/ml, 약 6.5 mg/ml, 약 7 mg/ml, 약 7.5 mg/ml, 약 8 mg/ml, 약 8.5 mg/ml, 약 9 mg/ml, 약 9.5 mg/ml, 약 10 mg/ml, 약 11 mg/ml, 약 12 mg/ml, 약 13 mg/ml, 약 14 mg/ml, 약 15 mg/ml, 약 16 mg/ml, 약 17 mg/ml, 약 18 mg/ml, 약 19 mg/ml, 약 20 mg/ml, 약 21 mg/ml, 약 22 mg/ml, 약 23 mg/ml, 약 24 mg/ml, 약 25 mg/ml, 약 26 mg/ml, 약 27 mg/ml, 약 28 mg/ml, 약 29 mg/ml, 약 30 mg/ml, 약 31 mg/ml, 약 32 mg/ml, 약 33 mg/ml, 약 34 mg/ml, 약 35 mg/ml, 약 36 mg/ml, 약 37 mg/ml, 약 38 mg/ml, 약 39 mg/ml, 약 40 mg/ml, 약 41 mg/ml, 약 42 mg/ml, 약 43 mg/ml, 약 44 mg/ml, 약 45 mg/ml, 약 46 mg/ml, 약 47 mg/ml, 약 48 mg/ml, 약 49 mg/ml, 약 50 mg/ml, 약 51 mg/ml, 약 52 mg/ml, 약 53 mg/ml, 약 54 mg/ml, 약 55 mg/ml, 약 56 mg/ml, 약 57 mg/ml, 약 58 mg/ml, 약 59 mg/ml, 약 60 mg/ml, 약 70 mg/ml, 약 80 mg/ml, 약 90 mg/ml, 약 100 mg/ml, 약 101 mg/ml, 약 102 mg/ml, 약 102.5 mg/ml, 약 103 mg/ml, 약 103.5 mg/ml, 약 104 mg/ml, 약 104.5 mg/ml, 약 105 mg/ml, 약 105.5 mg/ml, 약 106 mg/ml, 약 106.5 mg/ml, 약 107 mg/ml, 약 107.5 mg/ml, 약 108 mg/ml, 약 108.5 mg/ml, 약 109 mg/ml, 약 109.5 mg/ml, 약 110 mg/ml, 약 111 mg/ml, 약 112 mg/ml, 약 113 mg/ml, 약 114 mg/ml, 약 115 mg/ml, 약 116 mg/ml, 약 117 mg/ml, 약 118 mg/ml, 약 119 mg/ml, 약 120 mg/ml, 약 121 mg/ml, 약 122 mg/ml, 약 123 mg/ml, 약 124 mg/ml, 약 125 mg/ml, 약 126 mg/ml, 약 127 mg/ml, 약 128 mg/ml, 약 129 mg/ml, 약 130 mg/ml, 약 131 mg/ml, 약 132 mg/ml, 약 133 mg/ml, 약 134 mg/ml, 약 135 mg/ml, 약 136 mg/ml, 약 137 mg/ml, 약 138 mg/ml, 약 139 mg/ml, 약 140 mg/ml, 약 141 mg/ml, 약 142 mg/ml, 약 143 mg/ml, 약 144 mg/ml, 약 145 mg/ml, 약 146 mg/ml, 약 147 mg/ml, 약 148 mg/ml, 약 149 mg/ml, 약 150 mg/ml, 약 151 mg/ml, 약 152 mg/ml, 약 153 mg/ml, 약 154 mg/ml, 약 155 mg/ml, 약 156 mg/ml, 약 157 mg/ml, 약 158 mg/ml, 약 159 mg/ml, 약 160 mg/ml, 약 170 mg/ml, 약 180 mg/ml, 약 190 mg/ml, 약 200 mg/ml, 약 201 mg/ml, 약 202 mg/ml, 약 202.5 mg/ml, 약 203 mg/ml, 약 203.5 mg/ml, 약 204 mg/ml, 약 204.5 mg/ml, 약 205 mg/ml, 약 205.5 mg/ml, 약 206 mg/ml, 약 206.5 mg/ml, 약 207 mg/ml, 약 207.5 mg/ml, 약 208 mg/ml, 약 208.5 mg/ml, 약 209 mg/ml, 약 209.5 mg/ml, 약 210 mg/ml, 약 211 mg/ml, 약 212 mg/ml, 약 213 mg/ml, 약 214 mg/ml, 약 215 mg/ml, 약 216 mg/ml, 약 217 mg/ml, 약 218 mg/ml, 약 219 mg/ml, 약 220 mg/ml, 약 221 mg/ml, 약 222 mg/ml, 약 223 mg/ml, 약 224 mg/ml, 약 225 mg/ml, 약 226 mg/ml, 약 227 mg/ml, 약 228 mg/ml, 약 229 mg/ml, 약 230 mg/ml, 약 231 mg/ml, 약 232 mg/ml, 약 233 mg/ml, 약 234 mg/ml, 약 235 mg/ml, 약 236 mg/ml, 약 237 mg/ml, 약 238 mg/ml, 약 239 mg/ml, 약 240 mg/ml, 약 241 mg/ml, 약 242 mg/ml, 약 243 mg/ml, 약 244 mg/ml, 약 245 mg/ml, 약 246 mg/ml, 약 247 mg/ml, 약 248 mg/ml, 약 249 mg/ml, 약 250 mg/ml, 약 251 mg/ml, 약 252 mg/ml, 약 253 mg/ml, 약 254 mg/ml, 약 255 mg/ml, 약 256 mg/ml, 약 257 mg/ml, 약 258 mg/ml, 약 259 mg/ml, 약 260 mg/ml, 약 270 mg/ml, 약 280 mg/ml, 약 290 mg/ml, 또는 약 300 mg/ml이다.

[0100] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, pH는 약 pH 5.0 내지 8.0, 바람직하게는 약 pH 6.5 내지 약 pH 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5, 약 7.6, 약 7.7, 약 7.8, 약 7.9 또는 약 8.0 중 어느 하나의 범위 내일 수 있다. 더욱 바람직하게는, pH는 약 5.6, 5.7 또는 5.8 중 어느 하나 내지 약 pH 7.5, 7.4, 7.3, 7.2, 7.1, 7.0, 6.9, 6.8, 6.7, 6.6, 6.5, 6.4, 6.3, 6.2, 6.1, 6.0, 5.9, 5.8 또는 5.7 중 어느 하나로부터 선택되는 범위 내이다. 일부 실시양태에서, pH는 약 pH 5.5 내지 약 pH 6.0, 6.2, 6.5 또는 6.8 중 어느 하나의 범위일 수 있거나, 또는 pH는 약 pH 5.8 내지 약 pH 6.0, 6.2, 6.5 또는 6.8 중 어느 하나의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, pH는 약 pH 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4 또는 7.5 중 어느 하나의 pH 값으로부터 선택될 수 있고, 가장 바람직하게는 pH는 pH 7.0 ± 0.5이다. 상기 범위의 pH 값은 점도가 더 낮은 조성물을 제공한다.

[0101] 제제는 아르기닌을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아르기닌은 아르기닌 히드로클로라이드 또는 아르기닌 HCl이다. 아르기닌의 농도는 약 0.1 밀리몰 (mM) 내지 약 200 mM의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 아르기닌의 농도는 약 10 mM 내지 약 150 mM, 약 50 mM 내지 약 130 mM, 약 80 mM 내지 약 120 mM, 또는 약 90 mM 내지 약 110 mM이다. 일부 실시양태에서, 아르기닌의 농도는 약 1 mM, 약 2 mM, 약 3 mM, 약 4 mM, 약 5 mM, 약 6 mM, 약 7 mM, 약 8 mM, 약 9 mM, 약 10 mM, 약 11 mM, 약 12 mM, 약 13 mM, 약 14 mM, 약 15 mM, 약 16 mM, 약 17 mM, 약 18 mM, 약 19 mM, 약 20 mM, 약 21 mM, 약 22 mM, 약 23 mM, 약 24 mM, 약 25 mM, 약 30 mM, 약 35

mM, 약 40 mM, 약 45 mM, 약 50 mM, 약 55 mM, 약 60 mM, 약 65 mM, 약 70 mM, 약 75 mM, 약 80 mM, 약 85 mM, 약 90 mM, 약 95 mM, 약 100 mM, 약 105 mM, 약 110 mM, 약 115 mM, 약 120 mM, 약 125 mM, 약 130 mM, 약 135 mM, 약 140 mM, 약 145 mM, 약 150 mM, 약 155 mM, 약 160 mM, 약 165 mM, 약 170 mM, 약 175 mM, 약 180 mM, 약 185 mM, 약 190 mM, 약 195 mM, 또는 약 200 mM이다.

[0102] 일부 실시양태에서, 양성 조절제는 폴리올, 당류, 탄수화물, 염, 예컨대 염화나트륨 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 폴리올은 비제한적인 예를 들어 약 600 kD 미만 (예를 들어, 약 120 내지 약 400 kD 범위)의 분자량을 가질 수 있고, 비제한적인 예를 들어, 만니톨, 트레할로스, 소르비톨, 에리트리톨, 이소말트, 락티톨, 말티톨, 크실리톨, 글리세롤, 락티톨, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이노시톨, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 당류 또는 탄수화물은 비제한적인 예를 들어, 단당류, 이당류 또는 다당류, 또는 이들 중 임의의 것의 혼합물일 수 있다. 당류 또는 탄수화물은 비제한적인 예를 들어, 프럭토스, 글루코스, 만노스, 수크로스, 소르보스, 크실로스, 락토스, 말토스, 수크로스, 텍스트란, 풀룰란, 텍스트린, 시클로텍스트린, 가용성 전분, 히드록시에틸 전분, 수용성 글루칸 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 양성 조절제는 비제한적인 예를 들어 환원당 또는 비-환원당 또는 이들의 혼합물과 같은 당류를 포함할 수 있다. 양성 조절제는 비제한적인 예를 들어 수크로스, 트레할로스 및 이들의 혼합물과 같은 비-환원당인 당류를 포함할 수 있다.

[0103] 조성물 중의 양성 조절제의 농도는 약 1 mg/ml 내지 약 300 mg/ml, 약 1 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 또는 약 1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml 범위이다. 바람직하게는, 조성물 중의 양성 조절제의 농도는 약 0.5 mg/ml, 약 1 mg/ml, 약 2 mg/ml, 약 2.5 mg/ml, 약 3 mg/ml, 약 3.5 mg/ml, 약 4 mg/ml, 약 4.5 mg/ml, 약 5 mg/ml, 약 5.5 mg/ml, 약 6 mg/ml, 약 6.5 mg/ml, 약 7 mg/ml, 약 7.5 mg/ml, 약 8 mg/ml, 약 8.5 mg/ml, 약 9 mg/ml, 약 9.5 mg/ml, 약 10 mg/ml, 약 11 mg/ml, 약 12 mg/ml, 약 13 mg/ml, 약 14 mg/ml, 약 15 mg/ml, 약 16 mg/ml, 약 17 mg/ml, 약 18 mg/ml, 약 19 mg/ml, 약 20 mg/ml, 약 21 mg/ml, 약 22 mg/ml, 약 23 mg/ml, 약 24 mg/ml, 약 25 mg/ml, 약 26 mg/ml, 약 27 mg/ml, 약 28 mg/ml, 약 29 mg/ml, 약 30 mg/ml, 약 31 mg/ml, 약 32 mg/ml, 약 33 mg/ml, 약 34 mg/ml, 약 35 mg/ml, 약 36 mg/ml, 약 37 mg/ml, 약 38 mg/ml, 약 39 mg/ml, 약 40 mg/ml, 약 41 mg/ml, 약 42 mg/ml, 약 43 mg/ml, 약 44 mg/ml, 약 45 mg/ml, 약 46 mg/ml, 약 47 mg/ml, 약 48 mg/ml, 약 49 mg/ml, 약 50 mg/ml, 약 51 mg/ml, 약 52 mg/ml, 약 53 mg/ml, 약 54 mg/ml, 약 55 mg/ml, 약 56 mg/ml, 약 57 mg/ml, 약 58 mg/ml, 약 59 mg/ml, 약 60 mg/ml, 약 65 mg/ml, 약 70 mg/ml, 약 75 mg/ml, 약 80 mg/ml, 약 81 mg/ml, 약 82 mg/ml, 약 83 mg/ml, 약 84 mg/ml, 약 85 mg/ml, 약 86 mg/ml, 약 87 mg/ml, 약 88 mg/ml, 약 89 mg/ml, 약 90 mg/ml, 약 91 mg/ml, 약 92 mg/ml, 약 93 mg/ml, 약 94 mg/ml, 약 95 mg/ml, 약 96 mg/ml, 약 97 mg/ml, 약 98 mg/ml, 약 99 mg/ml, 약 100 mg/ml, 약 101 mg/ml, 약 102 mg/ml, 약 103 mg/ml, 약 104 mg/ml, 약 105 mg/ml, 약 106 mg/ml, 약 107 mg/ml, 약 108 mg/ml, 약 109 mg/ml, 약 110 mg/ml, 약 111 mg/ml, 약 112 mg/ml, 약 113 mg/ml, 약 114 mg/ml, 약 115 mg/ml, 약 116 mg/ml, 약 117 mg/ml, 약 118 mg/ml, 약 119 mg/ml, 약 120 mg/ml, 약 121 mg/ml, 약 122 mg/ml, 약 123 mg/ml, 약 124 mg/ml, 약 125 mg/ml, 약 126 mg/ml, 약 127 mg/ml, 약 128 mg/ml, 약 129 mg/ml, 약 130 mg/ml, 약 131 mg/ml, 약 132 mg/ml, 약 133 mg/ml, 약 134 mg/ml, 약 135 mg/ml, 약 136 mg/ml, 약 137 mg/ml, 약 138 mg/ml, 약 139 mg/ml, 약 140 mg/ml, 약 141 mg/ml, 약 142 mg/ml, 약 143 mg/ml, 약 144 mg/ml, 약 145 mg/ml, 약 146 mg/ml, 약 147 mg/ml, 약 148 mg/ml, 약 149 mg/ml, 또는 약 150 mg/ml이다.

[0104] 양성 조절제가 염을 포함하는 경우, 조성물 중의 염의 농도는 약 1 mg/ml 내지 약 20 mg/ml 범위이다. 제약상 허용되고 본 발명에 적합한 염은 염화나트륨, 속신산나트륨, 황산나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 황산마그네슘 및 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 염은 약 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 11 mg/ml, 12 mg/ml, 13 mg/ml, 14 mg/ml, 15 mg/ml, 16 mg/ml, 17 mg/ml, 18 mg/ml, 19 mg/ml 및 20 mg/ml 중 임의의 농도 범위로부터 선택된다.

[0105] 계면활성제는 비제한적인 예를 들어 폴리소르베이트, 폴록사머, 트리톤, 소듐 도데실 술페이트, 소듐 라우렐 술페이트, 소듐 옥틸 글리코사이드, 라우릴-술포베타인, 미리스틸-술포베타인, 리놀레일-술포베타인, 스테아릴-술포베타인, 라우릴-사르코신, 미리스틸-사르코신, 리놀레일-사르코신, 스테아릴-사르코신, 리놀레일-베타인, 미리스틸-베타인, 세틸-베타인, 라우로아미도프로필-베타인, 코카미도프로필-베타인, 리놀레아미도프로필-베타인, 미리스타미도프로필-베타인, 팔미도프로필-베타인, 이소스테아르 아미도프로필-베타인, 미리스타미도프로필-디메틸아민, 팔미도프로필-디메틸아민, 이소스테아르아미도프로필-디메틸아민, 소듐 메틸 코코일-타우레이트, 디소듐 메틸 올레일-타우레이트, 디히드록시프로필 PEG 5 리놀레아모늄 클로라이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 및 이들의 혼합물일 수 있다. 계면활성제는 비제한적인 예를 들어 폴리소르베이트 20, 폴리소르

베이트 21, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 61, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 81, 폴리소르베이트 85, PEG3350 및 이들의 혼합물일 수 있다.

- [0106] 계면활성제의 농도는 일반적으로 약 0.01 mg/ml 내지 약 10 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 5.0 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 2.0 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 1.5 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 1.0 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 0.5 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 0.4 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 0.3 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 0.2 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 0.15 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 0.1 mg/ml, 또는 약 0.01 mg/ml 내지 약 0.05 mg/ml 범위이다. 더욱 바람직하게는, 계면활성제의 농도는 약 0.5 mg/ml, 약 0.05 mg/ml, 약 0.06 mg/ml, 약 0.07 mg/ml, 약 0.08 mg/ml, 약 0.09 mg/ml, 약 0.1 mg/ml, 약 0.11 mg/ml, 약 0.12 mg/ml, 약 0.13 mg/ml, 약 0.14 mg/ml, 약 0.15 mg/ml, 약 0.16 mg/ml, 약 0.17 mg/ml, 약 0.18 mg/ml, 약 0.19 mg/ml, 약 0.2 mg/ml이다.
- [0107] 완충제는 비제한적인 예를 들어 아세트레이트, 숙시네이트, 글루코네이트, 시트 레이트, 히스티딘, 아세트산, 인산염, 인산, 아스코르베이트, 타르타르산, 말레산, 글리신, 락테이트, 락트산, 아스코르브산, 이미다졸, 중탄산염 및 탄산, 숙신산, 벤조산나트륨, 벤조산, 글루코네이트, 에데테이트, 아세트레이트, 말레이트, 이미다졸, 트리스, 인산염 및 이들의 혼합물일 수 있다. 바람직하게는, 완충제는 히스티딘이고, 여기서 히스티딘은 L-히스티딘 또는 D-히스티딘, 히스티딘의 용매화물, 히스티딘의 수화된 형태 (예를 들어, 일수화물), 히스티딘의 염 (예를 들어, 히스티딘 히드로클로라이드) 또는 히스티딘의 무수물 형태 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 완충제, 예컨대 히스티딘 완충제는 주사시에 통증 또는 아나필락시스성 (anaphylactoid) 부작용의 위험을 감소시키기 위해 생리학적 pH에 가까운 pH를 조성물에 제공하고, 향상된 항체 안정성 및 응집, 산화 및 단편화에 대한 저항성을 제공한다.
- [0109] 완충제의 농도는 약 0.1 밀리몰 (mM) 내지 약 100 mM의 범위일 수 있다. 바람직하게는, 완충제의 농도는 약 0.5 mM 내지 약 50 mM, 더욱 바람직하게는 약 1 mM 내지 약 30 mM, 보다 바람직하게는 약 1 mM 내지 약 18 mM, 보다 바람직하게는 약 1 mM 내지 약 15 mM이다. 바람직하게는, 완충제의 농도는 약 1 mM, 약 2 mM, 약 3 mM, 약 4 mM, 약 5 mM, 약 6 mM, 약 7 mM, 약 8 mM, 약 9 mM, 약 10 mM, 약 11 mM, 약 12 mM, 약 13 mM, 약 14 mM, 약 15 mM, 약 16 mM, 약 17 mM, 약 18 mM, 약 19 mM, 약 20 mM, 약 21 mM, 약 22 mM, 약 23 mM, 약 24 mM, 약 25 mM, 약 30 mM, 약 35 mM, 약 40 mM, 약 45 mM 또는 약 50 mM이다. 일부 실시양태에서, 완충제의 농도는 약 190 mM, 약 200 mM, 약 210 mM, 약 220 mM, 약 230 mM, 약 240 mM, 약 250 mM, 약 260 mM, 약 270 mM, 약 280 mM, 약 290, 약 300 mM, 약 310 mM, 또는 약 320 mM이다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 킬레이팅제는 아미노폴리카르복실산, 히드록시아미노카르복실산, N-치환 글리신, 2-(2-아미노-2-옥소에틸) 아미노에탄 술폰산 (BES), 데페록사민 (DEF), 시트르산, 니아신아미드 및 데속시콜레이트 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 킬레이팅제는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 디에틸렌트리아민 펜타아세트산 5 (DTPA), 니트릴로트리아세트산 (NTA), N-2-아세트아미도-2-이미노디아세트산 (ADA), 비스(아미노에틸)글리콜에테르, N,N,N',N'-테트라아세트산 (EGTA), 트랜스-디아미노시클로헥산 테트라아세트산 (DCTA), 글루탐산 및 아스파르트산, N-히드록시에틸이미노디아세트산 (HIMDA), N,N-비스-히드록시에틸글리신 (비신) 및 N-(트리스히드록시메틸메틸) 10 글리신 (트리신), 글리실글리신, 소듐 데속시콜레이트, 에틸렌디아민; 프로필렌디아민; 디에틸렌트리아민; 트리에틸렌테트라아민 (트리엔), 에틸렌디아민테트라아세트 EDTA; 디소듐 EDTA, 칼슘 EDTA 옥살산, 말레이트, 시트르산, 시트르산 일수화물 및 트리소듐 시트레이트-이수화물, 8-히드록시퀴놀레이트, 아미노산, 히스티딘, 시스테인, 메티오닌, 펩티드, 폴리펩티드, 및 단백질 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 킬레이팅제는 EDTA의 염, 예를 들어, 디포타슘 에데테이트, 디소듐 에데테이트, 에데테이트 칼슘 디소듐, 소듐 에데테이트, 트리소듐 에데테이트, 및 포타슘 에데테이트로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 데페록사민 (DEF)의 적합한 염은 데페록사민 메실레이트 (DFM) 또는 이들의 혼합물이다. 본 발명에서 사용되는 킬레이팅제는 가능할 경우, 화합물의 자유 산 또는 자유 염기 형태 또는 염 형태로 존재할 수 있고, 또한 화합물 또는 상응하는 염의 무수, 용매화 또는 수화 형태로서 존재할 수 있다.
- [0111] 가장 바람직하게는, 킬레이팅제는 디소듐 EDTA, 칼슘 EDTA, 가장 바람직하게는 디소듐 EDTA이다.
- [0112] 항체 안정성 및/또는 응집에 대한 저항성이 향상된 조성물을 제공하기 때문에, 디소듐 EDTA가 특히 바람직하다.
- [0113] 킬레이팅제의 농도는 일반적으로 약 0.01 mg/ml 내지 약 50 mg/ml, 약 1 mg/ml 내지 약 10.0 mg/ml, 약 5 mg/ml 내지 약 15.0 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 1.0 mg/ml, 또는 약 0.03 mg/ml 내지 약 0.5 mg/ml 범위이

다. 더욱 바람직하게는, 킬레이팅제의 농도는 일반적으로 약 0.01 mM 내지 약 2.0 mM, 약 0.01 mM 내지 약 1.5 mM, 약 0.01 mM 내지 약 0.5 mM, 약 0.01 mM 내지 약 0.4 mM, 약 0.01 mM 내지 약 0.3 mM, 약 0.01 mM 내지 약 0.2 mM, 약 0.01 mM 내지 약 0.15 mM, 약 0.01 mM 내지 약 0.1 mM, 약 0.01 mM 내지 약 0.09 mM, 약 0.01 mM 내지 약 0.08 mM, 약 0.01 mM 내지 약 0.07 mM, 약 0.01 mM 내지 약 0.06 mM, 약 0.01 mM 내지 약 0.05 mM, 약 0.01 mM 내지 약 0.04 mM, 약 0.01 mM 내지 약 0.03 mM, 약 0.01 mM 내지 약 0.02 mM 또는 약 0.05 mM 내지 약 0.01 mM 범위이다. 바람직하게는, 킬레이팅제의 농도는 약 0.01 mg/ml, 0.02 mg/ml, 0.03 mg/ml, 약 0.04 mg/ml, 약 0.05 mg/ml, 약 0.06 mg/ml, 약 0.07 mg/ml, 약 0.10 mg/ml, 약 0.20 mg/ml일 수 있다. 더욱 바람직하게는, 킬레이팅제의 농도는 약 0.045 mg/ml, 약 0.046 mg/ml, 약 0.047 mg/ml, 약 0.048 mg/ml, 약 0.049 mg/ml, 약 0.05 mg/ml, 약 0.051 mg/ml, 약 0.052 mg/ml, 약 0.053 mg/ml, 약 0.054 mg/ml, 약 0.055 mg/ml 또는 약 0.056 mg/ml이다. 가장 바람직하게는, 킬레이팅제의 농도는 약 0.05 mg/ml이다.

- [0114] 킬레이팅제는 본 발명의 조성물에서 환원된 산소 종의 형성을 낮추고, 산성 종 (예를 들어, 탈아미드화) 형성을 감소시키고, 항체 응집을 감소시키고/시키거나, 항체 단편화를 감소시키고/시키거나 항체 산화를 감소시킬 수 있다. 이러한 킬레이팅제는 킬레이팅제의 보호가 없는 항체에 비해 제제화된 항체의 분해를 감소시키거나 방지할 수 있다.
- [0115] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 열거된 농도는 주위 조건, 즉 25°C 및 대기압에서의 농도이다.
- [0116] 일부 실시양태에서, 제제는 항산화제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항산화제는 메티오닌, 티오황산나트륨, 카탈라제 및 백금을 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0117] 항산화제의 농도는 일반적으로 약 0.01 mg/ml 내지 약 50 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 10.0 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 5.0 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 1.0 mg/ml, 또는 약 0.01 mg/ml 내지 약 0.02 mg/ml 범위이다. 바람직하게는, 항산화제의 농도는 약 0.01 mg/ml, 0.02 mg/ml, 0.03 mg/ml, 약 0.04 mg/ml, 약 0.05 mg/ml, 약 0.06 mg/ml, 약 0.07 mg/ml, 0.08 mg/ml, 0.09 mg/ml, 약 0.10 mg/ml, 0.11 mg/ml, 0.12 mg/ml, 0.13 mg/ml, 약 0.14 mg/ml, 약 0.15 mg/ml, 약 0.16 mg/ml, 약 0.17 mg/ml, 0.18 mg/ml, 0.19 mg/ml, 약 0.20 mg/ml, 약 0.25 mg/ml, 0.3 mg/ml, 0.4 mg/ml, 0.5 mg/ml, 0.6 mg/ml, 0.7 mg/ml, 0.8 mg/ml, 0.9 mg/ml, 1.0 mg/ml일 수 있다. 가장 바람직하게는, 항산화제의 농도는 약 0.01 mg/ml이다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 제제는 보존제를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 보존제는 페놀, m-크레졸, 벤질 알콜, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈알도늄 클로라이드, 페녹시에탄올 및 메틸 파라벤으로부터 선택된다.
- [0119] 보존제의 농도는 일반적으로 약 0.001 mg/ml 내지 약 50 mg/ml, 약 0.005 mg/ml 내지 약 15.0 mg/ml, 약 0.008 mg/ml 내지 약 12.0 mg/ml 또는 약 0.01 mg/ml 내지 약 10.0 mg/ml 범위이다. 바람직하게는, 보존제의 농도는 약 0.1 mg/ml, 0.2 mg/ml, 0.3 mg/ml, 약 0.4 mg/ml, 약 0.5 mg/ml, 약 0.6 mg/ml, 약 0.7 mg/ml, 0.8 mg/ml, 0.9 mg/ml, 약 1.0 mg/ml, 2.0 mg/ml, 3.0 mg/ml, 약 4.0 mg/ml, 약 5.0 mg/ml, 약 6.0 mg/ml, 약 7.0 mg/ml, 8.0 mg/ml, 9.0 mg/ml 약 9.1 mg/ml, 약 9.2 mg/ml, 9.3 mg/ml, 9.4 mg/ml, 9.5 mg/ml, 9.6 mg/ml, 9.7 mg/ml, 9.8 mg/ml, 9.9 mg/ml, 10.0 mg/ml일 수 있다. 가장 바람직하게는, 보존제의 농도는 약 0.1 mg/ml 또는 9.0 mg/ml이다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 조성물은 항산화제를 함유하지 않는다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 조성물은 보존제를 함유하지 않는다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 항체는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 항체 단편 (예를 들어, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, Fc, ScFv 등), 키메라 항체, 이중특이적 항체, 이중접합체 항체, 단일쇄 (ScFv), 그의 돌연변이체, 항체 부분을 포함하는 융합 단백질 (예를 들어, 도메인 항체), 인간화 항체, 인간 항체, 및 항체의 글리코실화 변이체, 항체의 아미노산 서열 변이체 변이체 및 공유 변형된 항체를 비롯하여 요구되는 특이성의 항원 인식 부위를 포함하는 이뮤노글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 형태로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 뮤린, 래트, 인간 또는 임의의 다른 기원 (키메라 또는 인간화 항체 포함)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간일 수 있지만, 보다 바람직하게는 인간화된 것이다. 바람직하게는, 항체는 단리되고, 더욱 바람직하게는 실질적으로 순수한 것이다. 항체가 항체 단편인 경우, 이는 바람직하게는 본래 항체의 기능적 특성, 즉 리간드 결합 및/또는 길항제 또는 효능제 활성을 보유한다.
- [0123] 일부 실시양태에서, 항체 중쇄 불변 영역은 IgG, IgM, IgD, IgA 및 IgE와 같은 임의의 유형의 불변 영역; 및 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4와 같은 임의의 이소형으로부터 유래될 수 있다. 바람직하게는, 항체는 IgG1 또는

IgG2 항체이다.

[0124] 일부 실시양태에서, 항체는 인간 중쇄 IgG2a 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간 경쇄 카파 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 면역학적으로 불활성인, 예를 들어 보체 매개 용해를 촉발하지 않거나, 항체 의존성 세포 매개 세포독성 (ADCC)을 자극하지 않는 불변 영역과 같은 변형된 불변 영역을 포함한다. 다른 실시양태에서, 불변 영역은 문헌 [Eur. J. Immunol. (1999) 29:2613-2624]; PCT 공개 WO099/58572; 및/또는 영국 특허 출원 9809951.8에 기재된 바와 같이 변형된다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 하기 돌연변이를 포함하는 인간 중쇄 IgG2a 불변 영역을 포함한다: A330P331의 S330S331로의 돌연변이 (야생형 IgG2a 서열에 대한 아미노산 넘버링), [Eur. J. Immunol. (1999) 29:2613-2624].

[0125] 일부 실시양태에서, 항체는 IL-7R α (예컨대 인간 IL-7R α)에 고친화도로 결합하는 항-IL-7R 항체이다. 일부 실시양태에서, 고친화도는 (a) 약 2 nM 미만 (예컨대, 약 1 nM, 800 pM, 600 pM, 400 pM, 200 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 5 pM 또는 그 미만 중 임의의 농도)의 K_D로 IL-7R에 결합하는 것이다.

[0126] 일부 실시양태에서, 항체는 (a) 약 2 nM 미만 (예컨대, 약 1 nM, 800 pM, 600 pM, 400 pM, 200 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 5 pM 또는 그 미만 중 임의의 농도)의 K_D, 및/또는 약 4x10⁻⁴ s⁻¹의 k_{off}로 IL-7R (예컨대, 인간 IL-7R)에 결합한다.

[0127] 항체에 의해 결합될 수 있는 에피토프(들)는 연속적이거나 불연속적일 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 항체 C1GM과 본질적으로 동일한 IL-7R 에피토프에 결합한다.

[0128] 일부 실시양태에서, 항체는 다음을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항-IL-7R 항체일 수 있다:

[0129] (a) 서열식별번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 (GFTFDDSVMH);

[0130] (b) 서열식별번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 (LVGWDGFFTYADSVKG); 및

[0131] (c) 서열식별번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 (QGDYMGNN).

[0132] 일부 실시양태에서, 항체는 다음을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-IL-7R 항체일 수 있다:

[0133] (a) 서열식별번호: 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 (TRSSGSIDSSVYQ);

[0134] (b) 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 (EDDQRPS); 및

[0135] (c) 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 (QSYDFHHLV).

[0136] 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로부터의 3개의 CDR을 포함하는 항-IL-7R 항체일 수 있다.

EVQLVESGGGLV^KPGGSLRLS^{CA}ASGFTFDDSV^MHWVRQAPGK^GLEWVSLV^GWDG
 FFTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQGDYMGNNWGQGT
 LVTVSS (SEQ ID NO: 2)

[0137] 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로부터 3개의 CDR을 포함하는 항-IL-7R 항체일 수 있다.

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIDSSVQWYQQRPGSSPTTVIYEDDQRPS
 GVPDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEADYQCQSYDFHHLVFGGGTKLTVL (SEQ
 ID NO: 3)

[0138] 일부 실시양태에서, 항-IL-7R 항체는 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열에 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 서열식별번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열에 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있고, 여기서 항체는 인간 IL-7R α에 특이적으로 결합한다.

- [0141] 항-IL-7R 항체는 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있고/있거나 서열식별번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다.
- [0142] 항-IL-7R 항체는 서열식별번호: 2 및 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 항체일 수 있다.
- [0143] 항-IL-7R 항체는 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열에 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 영역, 및/또는 서열식별번호: 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열에 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 영역을 포함할 수 있고, 여기서 항체는 인간 IL-7R α에 특이적으로 결합한다.
- [0144] 중쇄 영역 서열
- ```
EVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFDDSVMHWRQAPGKGLEWVSLVGDG
FFTYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQGDYMGNNWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 10)
```
- [0145] 경쇄 영역 서열
- ```
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIDSSYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDDQRPS
GVPDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDFHHLVFGGGTKLTVLQPKAA
PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNN
KYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 11)
```
- [0147]
- [0148] 항-IL-7R 항체는 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 영역을 포함할 수 있고/있거나 서열식별번호: 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 영역을 포함할 수 있다.
- [0149] 항-IL-7R 항체는 서열식별번호: 10 및 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 항체일 수 있다.
- [0150] 항-IL-7R 항체는 IL-7R 결합을 위해 본원에서 정의된 항-IL-7R 항체와 경쟁할 수 있다. 항-IL-7R 항체는 IL-7R 결합을 위해 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열식별번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체와 경쟁할 수 있다.
- [0151] 항-IL-7R 항체는 인간 IL-7R α에 특이적으로 결합하는 인간 및 친화도 성숙 항체 C1GM일 수 있다. 항체 C1GM은 W02011/104687에 기재되어 있고, 그 내용은 그 전부가 본원에 참고로 포함된다. C1GM의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 2 및 3에 제시된다. 항체 C1GM의 CDR 부분 (코티아 및 카바트 CDR 포함)은 W02011/104687의 표 1에 개략적으로 제시되어 있다. 항체 C1GM은 IL-7R 생물학적 활성 차단시에 높은 효능을 보인다.
- [0152] 항-IL-7R 항체는 항체 C1GM의 단편 또는 영역을 포함할 수도 있다. 한 실시양태에서, 단편은 본원에서 서열식별번호: 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 항체 C1GM의 경쇄이다. 또 다른 실시양태에서, 단편은 본원에서 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 항체 C1GM의 중쇄이다. 또 다른 실시양태에서, 단편은 항체 C1GM의 경쇄 및/또는 중쇄로부터의 하나 이상의 가변 영역을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 단편은 본원에서 각각 서열식별번호: 11 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 항체 C1GM의 경쇄 및/또는 중쇄로부터의 하나 이상의 CDR을 함유한다.
- [0153] 일부 실시양태에서, 항체는 다음 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다: a) 서열식별번호: 1-6에 제시된 항체

C1GM으로부터 유래된 하나 이상의 (1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의) CDR. 일부 실시양태에서, CDR은 카바트 CDR, 코티아 CDR 또는 카바트와 코티아 CDR의 조합물 (본원에서 "확장된" 또는 "조합된" CDR로 언급됨)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 본원에서 설명되는 임의의 CDR 입체형태 (조합물, 변이체 등을 포함함)을 포함한다.

- [0154] 본 발명의 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 임의의 항-IL-7R 항체의 중쇄의 C-말단 라이신이 결실된다. 다양한 경우에, 본원에서 설명되는 항-IL-7R 항체의 중쇄 및/또는 경쇄는 임의로 신호 서열을 포함할 수 있다.
- [0155] 또 다른 실시양태에서, 항체는 비제한적인 예를 들어 다음과 같은 임의의 공개된 PCT 출원에서 설명된 항체와 같이 관련 기술 분야에 알려진 항-IL-7R 항체로부터 선택될 수 있다: WO2011/104687 (비제한적인 예를 들어, 표 1에 제시된 임의의 항체 포함), WO/2011/094259 (비제한적인 예를 들어, 항체 H3L4, BPC4401, BPC4398, BPC1142, BPC4399, BPC4402, BPC4403 및 BPC1142 포함), WO/2013/056984 (비제한적인 예를 들어, 항체 MD707-1, MD707-2, MD707-3, MD707-4, MD707-5, MD707-6, MD707-9, MD707-12, 및 MD707-13 포함), 및 WO2010/017468 (비제한적인 예를 들어, 항체 9B7, R34.34, 6A3 및 1A11 포함). 항체는 관련 기술 분야에 알려진 항-IL-7R 항체와 동일한 에피토프에 결합할 수 있고/있거나, IL-7R에 대한 결합을 위해 상기 항체와 경쟁할 수 있다.
- [0156] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 다음을 포함하거나 다음으로 이루어지는 조성물이 제공된다:
- [0157] 약 100 mg/ml 내지 약 150 mg/ml의 항체,
- [0158] 약 10.0 mM 내지 약 30.0 mM 히스티딘 완충제,
- [0159] 약 1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml 수크로스,
- [0160] 약 0.01 내지 약 0.3 mg/ml 폴리소르베이트 80 (PS80),
- [0161] 약 0.01 내지 약 0.1 mg/ml 디소듐 EDTA,
- [0162] 약 50 mM 내지 약 150 mM 아르기닌 HCl.
- [0163] 여기서, 상기 조성물은 약 pH 6.0 내지 약 pH 7.0, 7.5 또는 8.0 중 어느 하나의 범위, 또는 별법으로 약 pH 6.0 내지 약 pH 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9 또는 8.0 중 어느 하나의 범위로부터 선택되는 pH를 갖는다.
- [0164] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 약 90 mg/ml, 약 100 mg/ml, 약 110 mg/ml, 약 120 mg/ml, 약 130 mg/ml, 약 140 mg/ml 또는 약 150 mg/ml의 항체,
- [0165] 약 10.0 mM 내지 약 30.0 mM 히스티딘 완충제,
- [0166] 약 1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml 수크로스,
- [0167] 약 0.01 내지 약 0.3 mg/ml PS80,
- [0168] 약 0.01 내지 약 0.1 mg/ml 디소듐 EDTA,
- [0169] 약 50 mM 내지 약 150 mM 아르기닌 HCl 또는 NaCl
- [0170] 을 포함하거나 이로 이루어지는 조성물이 제공되고, 여기서 상기 조성물은 약 pH 5.8 내지 약 pH 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4 또는 7.5 중 어느 하나의 범위, 또는 별법으로 약 pH 6.5 내지 약 pH 6.5, 6.8, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4 또는 7.5 중 어느 하나의 범위로부터 선택되는 pH를 갖는다.
- [0171] 바람직한 실시양태에 따르면, 조성물은 약 90 mg/ml, 약 100 mg/ml, 약 110 mg/ml, 약 120 mg/ml, 약 130 mg/ml, 약 140 mg/ml 또는 약 50 mg/ml의 항체,
- [0172] 약 20 mM 히스티딘 완충제,
- [0173] 약 50 mg/ml 수크로스,
- [0174] 약 0.2 mg/ml PS80,
- [0175] 약 0.05 mg/ml 디소듐 EDTA,
- [0176] 약 100 mM 아르기닌 HCl 또는 NaCl

- [0177] 을 포함하거나 이로 이루어지고, 상기 조성물은 약 pH 6.0 내지 pH 약 6.0, 6.2, 6.5 또는 6.8 중 어느 하나의 범위, 또는 별법으로 약 pH 6.5 내지 약 pH 6.5, 6.8, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4 또는 7.5 중 임의의 범위로부터 선택되는 pH를 갖고, 상기 항체는 서열식별번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 포함한다.
- [0178] 바람직한 실시양태에 따르면, 조성물은 약 90 mg/ml, 약 100 mg/ml, 약 110 mg/ml, 약 120 mg/ml, 약 130 mg/ml, 약 140 mg/ml 또는 약 150 mg/ml의 항체,
- [0179] 약 20 mM 히스티딘 완충제,
- [0180] 약 50 mg/ml 수크로스,
- [0181] 약 0.2 mg/ml PS80,
- [0182] 약 0.05 mg/ml 디소듐 EDTA,
- [0183] 약 100 mM 아르기닌 HCl 또는 NaCl
- [0184] 을 포함하거나 이로 이루어지고, 상기 조성물의 pH는 약 pH 7.0 +/- 0.5이고, 상기 항체는 서열식별번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 사용되는 용량의 부피는 약 0.5 ml, 약 1 ml, 약 2 ml, 약 3 ml, 약 4 ml, 약 5 ml, 약 6 ml, 약 7 ml, 약 8 ml, 약 9 ml, 약 10 ml, 약 11 ml, 약 12 ml, 약 13 ml, 약 14 ml, 약 15 ml, 약 16 ml, 약 17 ml, 약 18 ml, 약 19 ml, 약 20 ml, 약 21 ml, 약 22 ml, 약 23 ml, 약 24 ml, 약 25 ml, 약 26 ml, 약 27 ml, 약 28 ml, 약 29 ml, 약 30 ml, 약 31 ml, 약 32 ml, 약 33 ml, 약 34 ml, 약 35 ml, 약 36 ml, 약 37 ml, 약 38 ml, 약 39 ml, 약 40 ml, 약 41 ml, 약 42 ml, 약 43 ml, 약 44 ml, 약 45 ml, 약 46 ml, 약 47 ml, 약 48 ml, 약 49 ml, 또는 약 50 ml이다.
- [0185] 일부 실시양태에서, 동결건조되고/되거나 동결건조에 적용된 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조되지 않고 동결건조에 적용되지 않은 조성물이 제공된다.
- [0186] 일부 실시양태에서, 항체의 농도는 약 100 mg/ml, 약 105 mg/ml, 약 110 mg/ml, 약 115 mg/ml, 약 120 mg/ml, 약 125 mg/ml, 약 130 mg/ml, 약 135 mg/ml, 약 140 mg/ml, 약 145 mg/ml, 약 150 mg/ml, 약 155 mg/ml 또는 약 160 mg/ml 중 어느 하나이다.
- [0187] 본 발명의 추가의 바람직한 측면에 따르면, 포유동물에서 자가면역 질환 또는 2형 당뇨병을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한, 임의의 상기 측면 또는 실시양태에 따른 조성물이 제공된다.
- [0188] 일부 실시양태에서, 자가면역 질환은 1형 당뇨병, 류마티스성 관절염, 루푸스, 다발성 경화증 및 GVHD 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0189] 본 발명의 또 다른 실시양태에 따르면, 자가면역 질환 또는 2형 당뇨병의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 임의의 상기 측면 또는 실시양태에 따른 조성물이 제공된다.
- [0190] 본 발명의 또 다른 실시양태에 따르면, 자가면역 질환 또는 2형 당뇨병 치료용 의약의 제조를 위한 임의의 상기 측면 또는 실시양태에 따른 조성물이 제공된다. 다른 실시양태에 따르면, 자가면역 질환 또는 2형 당뇨병 치료용 의약의 제조를 위한 임의의 상기 측면 또는 실시양태에 따른 조성물이 제공된다.
- [0191] 바람직하게는, 포유동물은 설치류 (예컨대, 마우스, 래트 및 토끼), 애완동물 (예컨대, 고양이, 개 및 말), 농장 동물 (예컨대, 소, 양, 돼지 및 염소), 스포츠 동물 및/또는 애완동물 (예컨대, 고양이, 개 및 말), 영장류, 보다 바람직하게는 인간으로부터 선택된다.
- [0192] 바람직한 실시양태에 따르면, 조성물은 혈류, 근육, 조직, 지방 또는 내부 장기 내로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복강내, 경막내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 골내 (intra-ossial), 피내 및 피하를 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치는 바늘 (미세 바늘, 미세주입, 가용성 바늘 및 다른 미세세공 형성 기술 포함) 주사기, 무바늘 주사기 및 주입 기술을 포함한다.
- [0193] 일부 실시양태에서, 의약의 투여 패턴은 매주 1회, 2주 1회, 3주 1회, 4주 1회, 5주 1회, 6주 1회, 7주 1회, 8주 1회, 9주 1회, 10주 1회, 15주 1회, 20주 1회, 25주 1회, 또는 26주 1회의 일정 용량의 약물의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-IL-7R 길항제 항체는 매월 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 5개월마다 1회, 또는 6개월마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 의약의 투여 패턴은 4주 또는 8주 1회의 일

정 용량의 의약의 투여를 포함한다.

[0194] 일부 실시양태에서, 용량의 부피는 약 20 ml, 약 15 ml, 약 10 ml, 약 5 ml, 약 2.5 ml, 약 1.5 ml, 약 1.0 ml, 약 0.75 ml, 약 0.5 ml, 약 0.25 ml 또는 약 0.01 ml 이하이다.

[0195] 일부 실시양태에서, 용량의 부피는 약 20 ml, 약 19 ml, 약 18 ml, 약 17 ml, 약 16 ml, 약 15 ml, 약 14 ml, 약 13 ml, 약 12 ml, 약 11 ml, 약 10 ml, 약 9 ml, 약 8 ml, 약 7 ml, 약 6 ml, 약 5 ml, 약 4 ml, 약 3 ml, 약 2 ml 또는 약 1 ml이다. 별법으로, 부피는 약 20.5 ml, 약 19.5 ml, 약 18.5 ml, 약 17.5 ml, 약 16.5 ml, 약 15.5 ml, 약 14.5 ml, 약 13.5 ml, 약 12.5 ml, 약 11.5 ml, 약 10.5 ml, 약 9.5 ml, 약 8.5 ml, 약 7.5 ml, 약 6.5 ml, 약 5.5 ml, 약 4.5 ml, 약 3.5 ml, 약 2.5 ml, 약 1.5 ml, 또는 약 0.5이다. 별법으로, 부피는 약 900 마이크로리터, 약 800 마이크로리터, 약 700 마이크로리터, 약 600 마이크로리터, 약 500 마이크로리터, 약 400 마이크로리터, 약 300 마이크로리터, 약 200 마이크로리터 또는 약 100 마이크로리터, 별법으로 약 950 마이크로리터, 약 850 마이크로리터, 약 750 마이크로리터, 약 650 마이크로리터, 약 550 마이크로리터, 약 450 마이크로리터, 약 350 마이크로리터, 약 250 마이크로리터, 약 150 마이크로리터 또는 약 50 마이크로리터이다. 일부 실시양태에서, 용량의 부피는 약 1.0 ml 이하이다.

[0196] 바람직한 실시양태에 따르면, 항체의 농도는 약 0.1 내지 약 200 mg/ml의 범위일 수 있다. 바람직하게는, 항체의 농도는 약 0.5 mg/ml, 약 1 mg/ml, 약 2 mg/ml, 약 2.5 mg/ml, 약 3 mg/ml, 약 3.5 mg/ml, 약 4 mg/ml, 약 4.5 mg/ml, 약 5 mg/ml, 약 5.5 mg/ml, 약 6 mg/ml, 약 6.5 mg/ml, 약 7 mg/ml, 약 7.5 mg/ml, 약 8 mg/ml, 약 8.5 mg/ml, 약 9 mg/ml, 약 9.5 mg/ml, 약 10 mg/ml, 약 11 mg/ml, 약 12 mg/ml, 약 13 mg/ml, 약 14 mg/ml, 약 15 mg/ml, 약 16 mg/ml, 약 17 mg/ml, 약 18 mg/ml, 약 19 mg/ml, 약 20 mg/ml, 약 21 mg/ml, 약 22 mg/ml, 약 23 mg/ml, 약 24 mg/ml, 약 25 mg/ml, 약 26 mg/ml, 약 27 mg/ml, 약 28 mg/ml, 약 29 mg/ml, 약 30 mg/ml, 약 31 mg/ml, 약 32 mg/ml, 약 33 mg/ml, 약 34 mg/ml, 약 35 mg/ml, 약 36 mg/ml, 약 37 mg/ml, 약 38 mg/ml, 약 39 mg/ml, 약 40 mg/ml, 약 41 mg/ml, 약 42 mg/ml, 약 43 mg/ml, 약 44 mg/ml, 약 45 mg/ml, 약 46 mg/ml, 약 47 mg/ml, 약 48 mg/ml, 약 49 mg/ml, 약 50 mg/ml, 약 51 mg/ml, 약 52 mg/ml, 약 53 mg/ml, 약 54 mg/ml, 약 55 mg/ml, 약 56 mg/ml, 약 57 mg/ml, 약 58 mg/ml, 약 59 mg/ml, 약 60 mg/ml, 약 61 mg/ml, 약 62 mg/ml, 약 63 mg/ml, 약 64 mg/ml, 약 65 mg/ml, 약 66 mg/ml, 약 67 mg/ml, 약 68 mg/ml, 약 69 mg/ml, 약 70 mg/ml, 약 71 mg/ml, 약 72 mg/ml, 약 73 mg/ml, 약 74 mg/ml, 약 75 mg/ml, 약 76 mg/ml, 약 77 mg/ml, 약 78 mg/ml, 약 79 mg/ml, 약 80 mg/ml, 약 81 mg/ml, 약 82 mg/ml, 약 83 mg/ml, 약 84 mg/ml, 약 85 mg/ml, 약 86 mg/ml, 약 87 mg/ml, 약 88 mg/ml, 약 89 mg/ml, 약 90 mg/ml, 약 91 mg/ml, 약 92 mg/ml, 약 93 mg/ml, 약 94 mg/ml, 약 95 mg/ml, 약 96 mg/ml, 약 97 mg/ml, 약 98 mg/ml, 약 99 mg/ml, 약 100 mg/ml, 약 101 mg/ml, 약 102 mg/ml, 약 103 mg/ml, 약 104 mg/ml, 약 105 mg/ml, 약 106 mg/ml, 약 107 mg/ml, 약 108 mg/ml, 약 109 mg/ml, 또는 약 110mg/ml, 약 111 mg/ml, 약 112 mg/ml, 약 113 mg/ml, 약 114 mg/ml, 약 115 mg/ml, 약 116 mg/ml, 약 117 mg/ml, 약 118 mg/ml, 약 119 mg/ml, 약 120 mg/ml, 약 121 mg/ml, 약 122 mg/ml, 약 123 mg/ml, 약 124 mg/ml, 약 125 mg/ml, 약 126 mg/ml, 약 127 mg/ml, 약 128 mg/ml, 약 129 mg/ml, 약 130 mg/ml, 약 131 mg/ml, 약 132 mg/ml, 약 133 mg/ml, 약 134 mg/ml, 약 135 mg/ml, 약 136 mg/ml, 약 137 mg/ml, 약 138 mg/ml, 약 139 mg/ml, 약 140 mg/ml, 약 141 mg/ml, 약 142 mg/ml, 약 143 mg/ml, 약 144 mg/ml, 약 145 mg/ml, 약 146 mg/ml, 약 147 mg/ml, 약 148 mg/ml, 약 149 mg/ml, 또는 약 150 mg/ml이다. 가장 바람직하게는, 항체 농도는 120 mg/ml 이하이고, 약 100 mg/ml, 약 105 mg/ml, 약 110 mg/ml, 약 115 mg/ml, 약 120 mg/ml, 약 125 mg/ml, 약 130 mg/ml, 약 135 mg/ml, 약 140 mg/ml, 약 145 mg/ml 또는 약 150 mg/ml를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0197] 바람직한 실시양태에 따르면, 용량은 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 약 30 mg, 약 31 mg, 약 32 mg, 약 33 mg, 약 34 mg, 약 35 mg, 약 36 mg, 약 37 mg, 약 38 mg, 약 39 mg, 약 40 mg, 약 41 mg, 약 42 mg, 약 43 mg, 약 44 mg, 약 45 mg, 약 46 mg, 약 47 mg, 약 48 mg, 약 49 mg, 약 50 mg, 약 51 mg, 약 52 mg, 약 53 mg, 약 54 mg, 약 55 mg, 약 56 mg, 약 57 mg, 약 58 mg, 약 59 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg,

약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg, 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 약 700 mg, 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760 mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg, 약 800 mg, 약 810 mg, 약 820 mg, 약 830 mg, 약 850 mg, 약 850 mg, 약 860 mg, 약 870 mg, 약 880 mg, 약 890 mg, 약 900 mg, 약 910 mg, 약 920 mg, 약 930 mg, 약 940 mg, 약 950 mg, 약 960 mg, 약 970 mg, 약 980 mg, 약 990 mg, 또는 약 1000 mg 이하의 항체를 함유한다.

[0198] 바람직한 실시양태에 따르면, 용량은 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 10 mg/kg 또는 약 11 mg/kg (용량이 투여되는 포유동물의 체중)인 항체의 양을 함유한다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg 또는 약 10 mg/kg을 함유한다.

[0199] 투여 요법은 의사가 달성하고자 하는 약동학적 감쇠 (pharmacokinetic decay) 패턴에 의존할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 1주일에 1-4회 투여하는 것이 고려된다. 심지어 빈도가 더 적은 투여가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 용량은 매주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 15주, 20주, 25주 또는 그 초과 기간당 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 초과 기간당 1회 투여된다. 이 요법의 진행은 통상적인 기술 및 검정에 의해 용이하게 모니터링된다. 투여 요법은 시간이 지남에 따라 달라질 수 있다.

[0200] 본 발명을 위해, 의약의 적절한 투여량은 사용되는 항체, 치료되는 장애의 유형 및 중증도, 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지의 여부, 이전의 요법, 환자의 임상 병력 및 작용제에 대한 반응, 주치의의 판단에 따라 달라질 수 있다. 전형적으로, 의사는 원하는 결과를 얻는 투여량에 도달할 때까지 의약을 투여할 것이다. 투여량은 경험적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 개인에게 의약의 효능을 평가하기 위해 증가하는 투여량이 투여될 경우, 혈당 수준을 지켜볼 수 있다.

[0201] 용량 및/또는 빈도는 치료 과정에 걸쳐 다를 수 있다. 항체 반감기와 같은 경험적 고려 사항은 일반적으로 투여량의 결정에 기여할 것이다. 투여 빈도는 치료 과정에 걸쳐 결정 및 조절될 수 있고, 필수적이지는 않지만 일반적으로, 자가면역 질환의 하나 이상의 증상의 치료 및/또는 억제 및/또는 개선 및/또는 지연에 기초한다. 일부 개체에서는 하나 초과 용량이 필요할 수 있다. 투여 빈도는 치료 과정에 걸쳐 결정 및 조절될 수 있다. 비제한적인 예를 들어, 질환 및 그의 중증도에 따라 며칠 또는 그 초과 기간에 걸친 반복 투여를 위해, 치료는 증상의 원하는 억제가 발생할 때까지 또는 충분한 치료 수준이 달성되어 혈당 수준을 감소시킬 때까지 지속된다.

[0202] 조성물을 포함하는 의약의 투여는 예를 들어 수여자의 생리적 조건, 투여 목적이 치료적인지 예방적인지의 여부 및 숙련된 의료인에게 알려진 다른 인자에 따라 연속적이거나 간헐적일 수 있다. 조성물을 포함하는 의약의 투여는 본질적으로 미리 선택된 기간 동안 연속적일 수 있거나 또는 일련의 이격된 투여일 수 있다.

[0203] 바람직하게는, 용량의 투여는 바람직하게는 정맥내, 동맥내, 복강내, 경막내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 골내, 피내 및 피하로부터 선택되는 비경구 투여이다. 바람직하게는, 상기 의약은 비경구 투여를 위한 단위 투여 멸균 형태이다.

[0204] 하기 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들에 한정되는 것은 아니다. 실제로, 본원에서 제시되고 설명된 것 이외의 본 발명의 다양한 변형이 상기 설명으로부터 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이고, 첨부된 청구항의 범위 내에 속할 것이다. W02011/104687의 실시예는 본 발명에서 사용하기 위한 항체를 설명하기 위해 참조된다. W02011/104687의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0205] 실시예

[0206] 실시예 1. 항-IL-7R 항체 제제 1

[0207] 본 실시예는 고농도 항-IL-7R 항체 제제의 점도를 예시한다.

[0208] 제제 1은 적합한 안정성 특성과 함께, 약 50-70 mg/mL C1GM 항체 (20 mM 히스티딘, 85 g/L 수크로스, 0.05 g/L 디소듐 EDTA 이수화물, 0.2 g/L 폴리소르베이트-80, pH 5.8 내의)의 농도를 달성할 수 있었다. 항체는 또한 입자 형성과 관련되지 않는 현상인 유백광 (opalescence)을 상기 제제에서 보였다.

[0209] pH 변화의 영향을 평가하기 위한 연구를 수행하였다 (등전점 pI 미만 및 초과). 약물 제품은 sWFI로 재구성하기 위해 동결건조된 분말로서 제제화되었다 (표 1). 점도는 25°C에서 원뿔-평판 (cone-plate) 형태의 안톤-파르 레오미터 (Anton-Paar rheometer)를 사용하여 평가하였다. 샘플 크기는 약 81 μl 이었다. 샘플은 일정한 전단 속도 (898 s^{-1})로 측정되었다.

[0210] <표 1>

성분	제제 1
항체 C1GM	0-200 mg/mL
L-히스티딘	20mM
수크로스	85 g/L
디소듐 EDTA	0.05 g/L
폴리소르베이트 80	0.2 g/L
아르기닌 HCl	n/a
WFI	충분량 1.0 mL
pH	5.0 \pm 0.5
제시 형태	동결건조된 100mg/바이알 (= 재구성 후 2mL 용액)

[0211]

[0212] 약물 제품에 대해 pH 5.0으로의 pH 조절은 허용가능한 유백광 값을 유도하였다. pH 5.0 및 5.8 둘 모두에서 높은 점도가 관찰되었다 (도 1a 및 1b: (A) 약 200 mg/mL 이하의 C1GM에 대한 pH 5.8 및 pH 5.0에서의 제제의 점도, (B) y-축 스케일은 100 cP로 제한됨).

[0213] 이 결과는 pH를 낮추면 허용가능한 유백광 값이 유도됨을 보여준다.

[0214] 실시예 2. 아르기닌 HCl을 수반한 항-IL-7R 항체

[0215] 본 실시예는 새로운 항-IL-7R 항체 제제인 제제 2에서 점도에 대한 아르기닌 HCl의 영향을 보여준다.

[0216] 제제 2의 점도를 평가하기 위한 연구를 수행하였다. 하기 표 2의 우측 열에 제시된 제제 2는 100 mM의 아르기닌 HCl을 포함한다.

[0217] <표 2>

성분	제제 1	제제 2
항체 C1GM	101.4 내지 179.1 mg/mL	101.8 내지 182.6 mg/mL
L-히스티딘	20mM	20mM
수크로스	85 g/L	50 g/L
디소듐 EDTA	0.05 g/L	0.05 g/L
폴리소르베이트 80	0.2 g/L	0.2 g/L
아르기닌 HCl	n/a	100 mM
WFI	충분량 1.0 mL	충분량 1.0 mL
pH	5.0 ± 0.5	7.0 ± 0.5
제시 형태	동결건조된 100mg/바이알 (= 재구성 후 2mL 용액)	액체 또는 동결건조

[0218]

[0219] 점도는 25°C에서 원뿔-평판 형태의 안톤-파르 레오미터를 사용하여 평가하였다. 샘플 크기는 약 81 μl이었다. 샘플은 일정한 전단 속도 (898 s⁻¹)로 측정되었다. 점도 데이터는 하기 표 3 및 도 2에 요약되어 있다.

[0220] <표 3>

제제	항체 농도 (mg/mL)	25°C 에서의 점도 (cP)
제제 1, pH 5	179.1	506.3
	151.8	221.8
	116.1	89.5
	101.4	55.1
100 mM 아르기닌 HCl, 을 포함하는 제제 2 (pH 7.0)	182.6	55.1
	148.3	25.7
	118.8	9.7
	101.8	5.5

[0221]

[0222] 100 mM 아르기닌 HCl을 함유하는 제제 2의 점도는 시험된 모든 항체 농도에서 제제 1에 비해 현저히 감소된 점도, 즉 점도의 약 10배 감소를 나타내었다 (표 3 및 도 2). 예를 들어, 118.8 mg/ml 항체에서 제제 2의 점도는 116.1 mg/ml 항체에서의 제제 1의 점도가 89.5 cP인 것과 달리 9.7 cP이었다. 약 101 mg/ml 항체에서, 제제 2의 점도는 55.1 cP인 제제 1의 점도와 달리 5.5 cP이었다. 약 150 mg/ml 항체에서, 제제 2의 점도는 221.8 cP인 제제 1의 점도와 달리 25.7 cP이었다. 약 180 mg/ml 항체에서, 제제 2의 점도는 506.3 cP인 제제 1의 점도와 달리 55.1 cP이었다.

[0223] 이러한 결과는 아르기닌 HCl을 포함시키면 항-IL-7R 항체 제제의 점도가 현저하게 감소함을 입증한다. 100 mM 아르기닌 히드로클로라이드를 함유하고 pH가 7인 제제 2는 치료상 처치에 사용하기 적합한 점도 거동과 함께 100 mg/mL 초과 C1GM 단백질 농도를 허용한다. 이것은 높은 점도 때문에 제제 1의 C1GM에 대해서는 가능하지 않았다. 제제 2는 표적 농도가 제제 1에 비해 농도가 2.4배 증가한 120 mg/mL이고, 점도는 20 cP 미만이다. 이 제제의 동결건조된 형태의 실현가능성이 밝혀졌다. 이 제제에서 약 130 mg/mL의 물질의 제조 가능성은 500L 생물 반응기를 사용하여 실행된 파일럿 규모 공정에서 입증되었다.

[0224] 실시예 3. 점도에 대한 pH의 영향

- [0225] 본 실시예는 항-IL-7R 항체 제제의 점도에 대한 pH의 영향을 입증한다.
- [0226] 제제 1에 대한 pH의 영향을 평가하기 위한 연구를 수행하였다. C1GM 제제화된 약물을 실험실 규모의 카세트를 사용하여 pH 4.0 글루타메이트, pH 5.0 히스티딘, pH 5.8 히스티딘 (20 mM 완충제 농도에서) 내에 투석하였다. 농축 후 (분자량 컷오프 (cutoff)가 30 kDa인 센트리콘 (centricon)에서), 실제 pH 값은 pH 4.6, 5.2 및 5.8이었다. pH 4.6 글루타메이트 샘플을 0.1 N HCl로 적정하여 pH 4.0을 달성하였다.
- [0227] 점도는 25°C에서 원뿔-평판 형태의 안톤-파르 레오미터를 사용하여 평가하였다. 샘플 크기는 약 81 μ l이었다. 샘플은 일정한 전단 속도 (898 s⁻¹)로 측정되었다. 결과를 도 3에 요약하였다.
- [0228] pH 5.9, 5.2 및 4.6에서 항-IL-7R 제제의 점도는 유의한 차이가 없었다 (도 3). pH 4.0에서의 점도는 90 mg/ml 항체에서 증가를 보였다.
- [0229] 이러한 결과는 pH를 더 낮은 값으로 조정하는 것이 점도에 유의한 영향을 미치지 않음을 보여주고, 낮은 pH 제제는 pH 5.8에서의 제제에 비해 90 mg/mL 초과 농도에서 점도가 더 증가하는 경향을 나타낸다.
- [0230] 실시예 4. 점도에 대한 첨가된 부형제의 영향
- [0231] 본 실시예는 항-IL-7R 항체 제제에서 점도에 대한 염화나트륨 및 아르기닌 HCl의 영향을 예시한다.
- [0232] 아르기닌 히드록시클로라이드 및 염화나트륨의 원액을 0.75 M 아르기닌 HCl 또는 1M NaCl의 농도로 각각의 완충제에서 제조하였다. 낮은 부피 스파이크 (spike)를 완충된 단백질 용액에 첨가하여 150 mM의 최종 부형제 농도를 달성하였다.
- [0233] 150 mM 부형제 (NaCl 또는 아르기닌 HCl)를 사용할 때 pH 4.6 및 pH 5.9에서의 점도를 25°C에서 원뿔-평판 형태의 안톤-파르 레오미터를 사용하여 평가하였다. 샘플 크기는 약 81 μ l이었다. 샘플은 일정한 전단 속도 (898 s⁻¹)로 측정되었다. 결과를 도 4에 요약하였다.
- [0234] pH 5.9에서 항-IL-7R 항체 제제 1에 NaCl 또는 아르기닌 HCl을 첨가할 때 유의한 점도 감소가 달성되었다 (도 4). 예를 들어, pH 5.9 및 70 mg/ml 항체에서, 부형제를 첨가하지 않은 항체 제제의 점도는 약 12 cP이었고, 150 mM NaCl을 포함하는 항체 제제의 점도는 약 4 cP이었고, 150 mM 아르기닌 HCl을 포함하는 항체 제제의 점도는 약 3 cP이었다. 아르기닌 HCl 첨가는 보다 낮은 pH에서도 효과가 있는 것으로 나타났다.
- [0235] 이러한 결과는 아르기닌 HCl 또는 NaCl의 첨가가 항-IL-7R 항체 제제의 점도를 유의하게 감소시킨다는 것을 입증한다.
- [0236] 실시예 5. 점도에 대한 pH의 영향
- [0237] 본 실시예는 항-IL-7R 항체 제제의 점도에 대한 보다 높은 pH에서의 샘플 제조의 영향을 예시한다.
- [0238] 항체 C1GM의 계산된 pI는 6.8이다. 이전의 연구에서 낮은 pH가 점도에 대한 영향이 거의 없거나 부정적인 영향을 준다는 것을 보여주었기 때문에, 다음과 같은 완충제를 사용하여 보다 높은 pH에서 샘플을 제조하였다:
- [0239] a. 20 mM 히스티딘, pH 7.0
- [0240] b. 20 mM 히스티딘, 150 mM NaCl, pH 7.0
- [0241] c. 20 mM 히스티딘, 150 mM 아르기닌 HCl, pH 7.0
- [0242] d. 20 mM Tris, pH 8.0
- [0243] e. 20 mM Tris, 150 mM NaCl, pH 8.0
- [0244] 0.5 ml 샘플을 센트리콘에서 완충제 교환하였다.
- [0245] 150 mM의 부형제 (NaCl 또는 아르기닌 HCl)를 사용할 때 pH 7에서의 점도를 25°C에서 원뿔-평판 형태의 안톤-파르 레오미터를 사용하여 평가하였다. 샘플 크기는 약 81 μ l이었다. 샘플은 일정한 전단 속도 (898 s⁻¹)로 측정되었다. 결과를 도 5에 요약하였다.
- [0246] 염이 없는 pH 7 및 pH 8의 샘플은 상 분리를 보였다. 그러나, 150 mM의 염화나트륨 및 아르기닌 HCl을 첨가한 샘플에서, pH 5.9에 비해 pH 7에서 점도의 추가의 감소가 관찰될 수 있었다 (도 5). pH 8로의 추가의 증가 및 완충제의 변화는 제한된 효과를 나타냈다 (데이터는 나타내지 않음). pH 7에서, 항-IL-7R 항체의 약 80 mg/mL 초과 농도 범위에서, 아르기닌 HCl 첨가는 염화나트륨 첨가보다 더 낮은 점도를 갖는 제제를 제시하였다 (도

5, 150 mM 아르기닌 HCl (단한 사각형), 150 mM NaCl (열린 원)).

- [0247] 이러한 결과는 pH 7에서 아르기닌 함유 항-IL-7R 항체 제제가 염화나트륨 함유 제제보다 점도가 낮다는 것을 입증한다.
- [0248] 실시예 6. 점도에 대한 부형제 농도의 영향
- [0249] 본 실시예는 항-IL-7R 항체 제제의 점도에 대한 다양한 부형제 농도의 영향을 예시한다.
- [0250] 부형제 농도는 45, 50, 75 mM 염화나트륨을 포함하는 제제의 점도를 얻기 위해 150 mM 염화나트륨을 함유하는 C1GM 샘플을 20 mM 히스티딘 완충제 (pH 7)로 희석함으로써 감소되었다. 45, 50, 75, 150 mM NaCl을 사용할 때 pH 5.9 또는 pH 7에서의 점도는 25°C에서 원뿔-평판 형태의 안톤-파르 레오미터를 사용하여 평가하였다. 샘플 크기는 대략 81 μ l이었다. 샘플은 일정한 전단 속도 (898 s⁻¹)로 측정되었다. 결과를 도 6에 요약하였다.
- [0251] 보다 소량의 염화나트륨이 보다 다량의 150 mM 염화나트륨에 대해 관찰된 것보다 더 높은 점도를 유도하였다 (도 6). 낮은 이온 강도 (즉, 염 미첨가)의 용액에서 pH 7에서 상 분리가 관찰되었다.
- [0252] 부형제 농도는 38, 50, 75 mM 아르기닌 히드로클로라이드를 포함하는 제제의 점도를 얻기 위해 150 mM 아르기닌 히드로클로라이드를 함유하는 C1GM 샘플을 20 mM 히스티딘 완충제 (pH 7)로 희석함으로써 감소되었다. 38, 50, 75, 150 mM 아르기닌 HCl을 사용할 때 pH 5.9 또는 pH 7에서의 점도는 25°C에서 원뿔-평판 형태의 안톤-파르 레오미터를 사용하여 평가하였다. 샘플 크기는 대략 81 μ l이었다. 샘플은 일정한 전단 속도 (898 s⁻¹)로 측정되었다. 결과를 도 7에 요약하였다.
- [0253] 부형제의 함량이 적으면 점도에 미치는 영향이 작았다. 낮은 이온 강도 (즉, 염 미첨가)의 용액에서 pH 7에서 상 분리가 관찰되었다. 아르기닌 HCl의 농도 효과는 염화나트륨보다 덜 현저한 것으로 보였다.
- [0254] 이러한 결과는 아르기닌 HCl 첨가가 제제의 이온 강도의 범위에 걸쳐 점도 증가에 대한 일부 강력한 보호를 제공하는 것으로 보인다.
- [0255] 실시예 7. 항-IL-7R 항체 제제의 단기 안정성 평가
- [0256] 본 실시예는 항-IL-7R 항체 제제의 안정성 평가를 예시한다.
- [0257] 냉동, 교반 및 승온과 같은 스트레스 요인에 대한 견고성을 위해, 단백질 제제는 일반적으로 완충제 이외에 부형제를 필요로 한다. 수크로스가 제제 1 및 2에 대한 안정화 이당류로 선택되었다. 제제 1 및 2의 안정제로서 디소듐 EDTA (킬레이팅제) 및 폴리소르베이트-80 (PS80, 계면활성제)을 선택하였다.
- [0258] 제제의 오스몰랄 농도 (osmolality)는 치료 용도를 위한 적합한 약물 제품에 대한 중요한 고려 사항이다. 수크로스와 같은 안정화 부형제는 제제의 장성에 기여한다.
- [0259] 150 mM 부형제만을 갖는 20 mM 히스티딘 제제의 오스몰랄 농도는 약 400 mOsm/kg 초과로 계산되었다. 등장성 범위 (약 280-320 mOsm/kg)에 가깝게 유지하고 필요한 양의 수크로스를 첨가할 수 있도록 하기 위해, 점도를 낮추는 부형제 (염화나트륨 또는 아르기닌 히드로클로라이드)의 농도는 100 mM로 선택하였다.
- [0260] 항-IL-7R 항체 제제의 단기 안정성을 평가하기 위해, 투석 및 농축기 (분자량 컷오프가 30 kDa인 셀트리콘에서) 및 농축된 아르기닌 히드로클로라이드 또는 염화나트륨 용액의 스파이크를 사용하여 제제를 150 mg/mL C1GM 항체로 제조하였다. 이어서, 샘플을 단기 안정성 조건 (40°C 및 5°C에서 8주) 하에 놓았다. 단백질 안정성은 응집 (SEC-HPLC에 의한), 단편화 (모세관 전기영동), 전하 이성질체 (iCE), 농도 (A280) 및 pH와 관련하여 평가되었다. 대조군 제제는 150 mg/mL로 농축된 pH 5의 제제 1이었다 (상기 실시예 1 참조).
- [0261] pH 7 또는 5.8에서 항-IL-7R 항체 C1GM 제제 (20 mM 히스티딘, 50 g/L 수크로스, 0.05 g/L EDTA, 0.2 g/L PS80 및 100 mM 아르기닌 HCl 또는 NaCl)의 점도를 제제 1 (pH 5.0)의 점도와 비교하였다:
- [0262] 샘플 A: 100 mM 아르기닌 HCl을 함유하는 제제 (pH 5.8)
- [0263] 샘플 B: 100 mM NaCl을 함유하는 제제 (pH 5.8)
- [0264] 샘플 C: 100 mM 아르기닌 HCl을 함유하는 제제 (pH 7.0)
- [0265] 샘플 D: 100 mM NaCl을 함유하는 제제 (pH 7.0)
- [0266] 샘플 E: 대조군 제제 1.

[0267] 점도는 25℃에서 원뿔-평판 형태의 안톤-파르 레오미터를 사용하여 평가하였다. 샘플 크기는 약 81 μl 이었다. 샘플은 일정한 전단 속도 (898 s^{-1})로 측정되었다. 결과를 도 8에 요약하였다.

[0268] 100 mM 아르기닌 HCl을 갖는 pH 7.0의 제제 C는 가장 낮은 점도를 나타내었고, 100 mM 아르기닌 HCl을 갖는 pH 5.8의 제제 A가 그 다음으로 가장 낮은 점도를 나타내었다 (도 8). 100 mM 부형제 (아르기닌 HCl 또는 NaCl)를 함유하는 모든 제제는 제제 1보다 훨씬 더 낮은 점도를 나타내었다.

[0269] 표 4는 다양한 샘플 A-E의 pH를 요약한 것이다.

[0270] <표 4>

샘플	pH			
	T=0	T=8주/5°C	T=8주/25°C	T=8주/40°C
A: 아르기닌 HCl 포함 pH 5.8	6.05	6.05	6.03	6.05
B: NaCl 포함 pH 5.8	6.07	6.13	6.07	6.04
C: 아르기닌 HCl 포함 pH 7.0	6.88	6.95	6.89	6.90
D: NaCl 포함 pH 7.0	6.95	6.91	6.94	6.99
E: 대조군 pH 5.0 (제제 1)	5.33	5.23	5.28	5.31

[0271]

[0272] 표 5는 다양한 제제 A 내지 E의 T = 0에서의 평균 단백질 농도를 요약한 것이다. 8주에서의 평균 농도는 모든 샘플에 대해 152 내지 158 mg/mL이었다

[0273] <표 5>

샘플	평균 농도 (mg/mL)
A	153.3
B	154.8
C	148.3
D	150.6
E	151.8

[0274]

[0275] 안정성 연구로부터의 데이터를 도 9a 및 b (응집), 도 10a 및 도 10b (전하 이성질체: 산성 중), 도 11a 및 b (단편화 (rCGE)) 및 도 12 (혼탁도 (투명도))에 요약하였다.

[0276] 오스몰랄 농도는 물로 1:1로 희석된 샘플을 사용하여 동결점 강하 (freeze-point depression)에 의해 측정하였다. 희석되지 않은 샘플의 오스몰랄 농도는 대략 400-430 mOsm/kg으로 추정된다. 데이터는 표 6에 요약되어

있다.

[0277] <표 6>

샘플	오스몰랄 농도 (mOsm)
A	188
B	202
C	197
D	190
E	177

[0278]

[0279] 이러한 결과는 제제가 8주 후에 유사한 안정성 프로파일을 보였다는 것을 입증한다. 아르기닌 히드로클로라이드를 포함하는 제제의 투명도가 우수하였다. 100 mM 아르기닌 히드로클로라이드를 포함하는 pH 7 제제는 4가지 제제 모두에서 가장 낮은 점도 프로파일을 나타냈다.

[0280] 실시예 8. 항-IL-7R 항체 제제의 장기 안정성 평가

[0281] 본 실시예는 항-IL-7R 항체 제제의 안정성 평가를 예시한다.

[0282] 상기 제제는 120 mg/mL C1GM 항체, 20 mM 히스티딘, 100 mM 아르기닌 HCl, 50 g/L 수크로스, 0.05 g/L 디소듐 EDTA, 0.2 g/L PS80, pH 7.0을 함유한다. 제제는 표적 제제를 생성하기 위해 적절한 희석제를 사용한 129 mg/mL 약물 물질의 희석을 통해 120 mg/mL C1GM 항체로 제조하였다. 단백질 안정성은 응집 (SEC-HPLC), 단편화 (환원 모세관 전기영동 rCGE), 전하 이성질체 (iCE), 농도 (A280) 및 pH와 관련하여 평가되었다. 샘플은 5°C에서 3년까지의 시간 동안 장기 안정성 조건 하에 배치되었다. 현재, 1년의 안정성 데이터를 이용할 수 있다.

[0283] 안정성 연구의 데이터는 표 7에 요약되어 있다.

[0284] <표 7>

검정	SEC	rCGE	iCE	농도	pH
시점 (개월)	SEC에 의한 % HMMS	% 단편	% 산성	mg/mL	pH
0	0.8	0.7	15	120	7.0
1	0.9	1.1	14.4	120.1	7.0
2	1	1.3	14	121.1	7.0
3	1	1.4	N/A	120.7	7.0
4	1.1	1.2	15.7	121.9	7.0
6	1.2	0.7	15.4	132.9	7.0
12	1.2	N/A	17.5	118.8	7.0

[0285]

[0286] 이러한 결과는 이 제제 (즉, 120 mg/mL C1GM 항체, 20 mM 히스티딘, 100 mM 아르기닌 HCl, 50 g/L 수크로스, 0.05 g/L 디소듐 EDTA, 0.2 g/L PS80, pH 7.0)이 5°C에서 12개월 보관한 후 안정하다는 것을 입증한다.

수탁번호

[0287]

기탁기관명 : ATCC

수탁번호 : PTA-11678

수탁일자 : 20110209

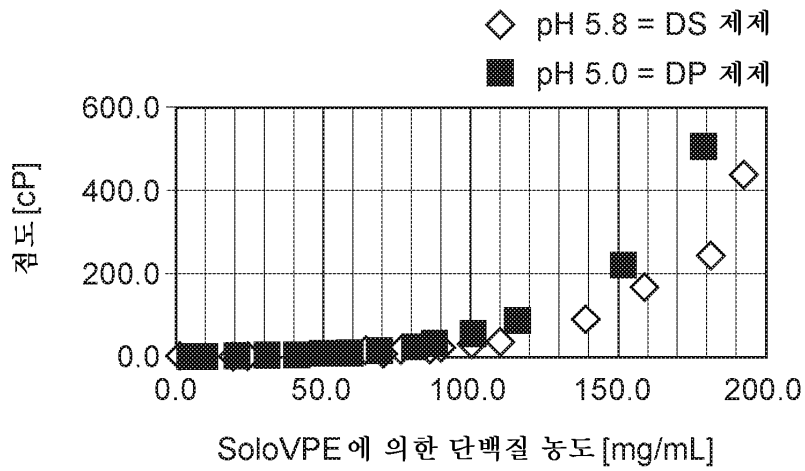
기탁기관명 : ATCC

수탁번호 : PTA-11679

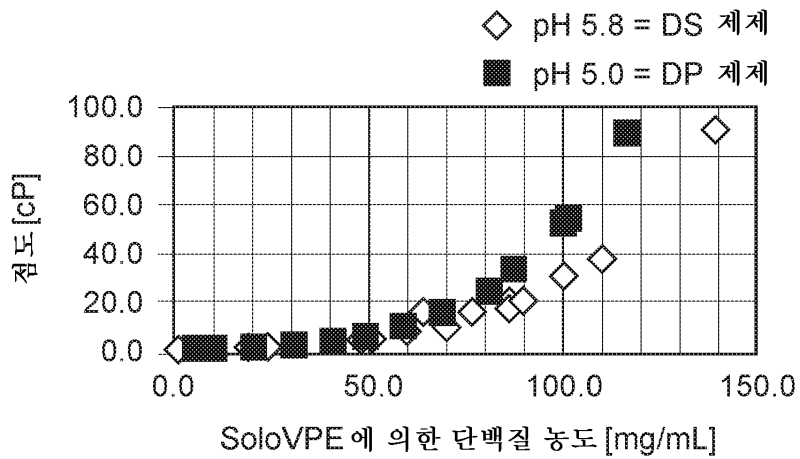
수탁일자 : 20110209

도면

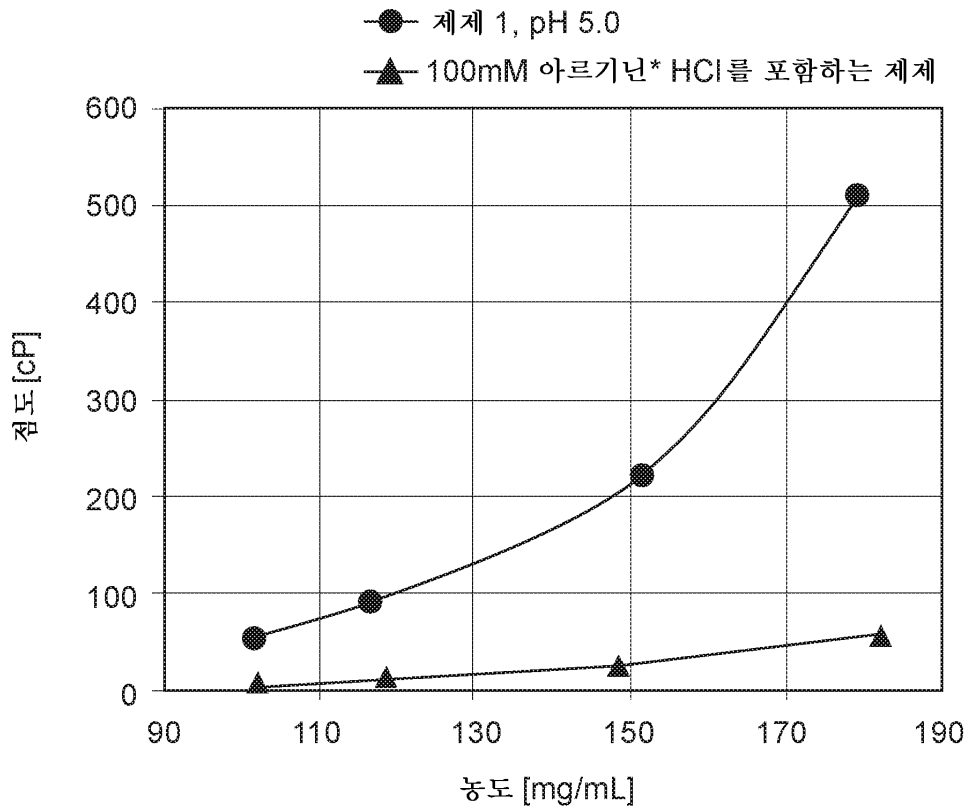
도면1a



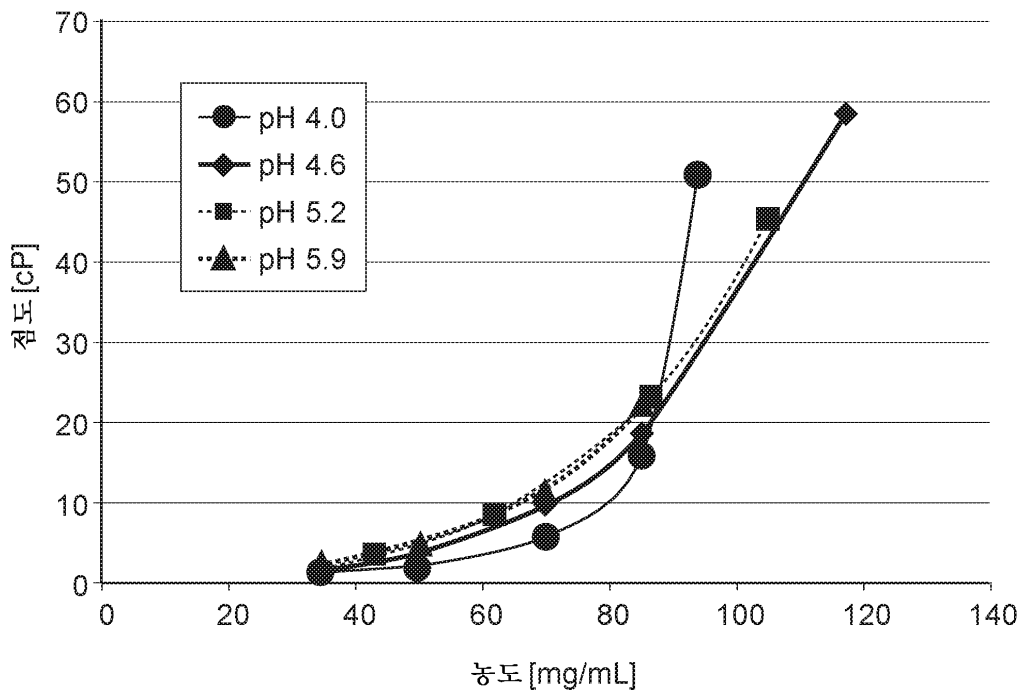
도면1b



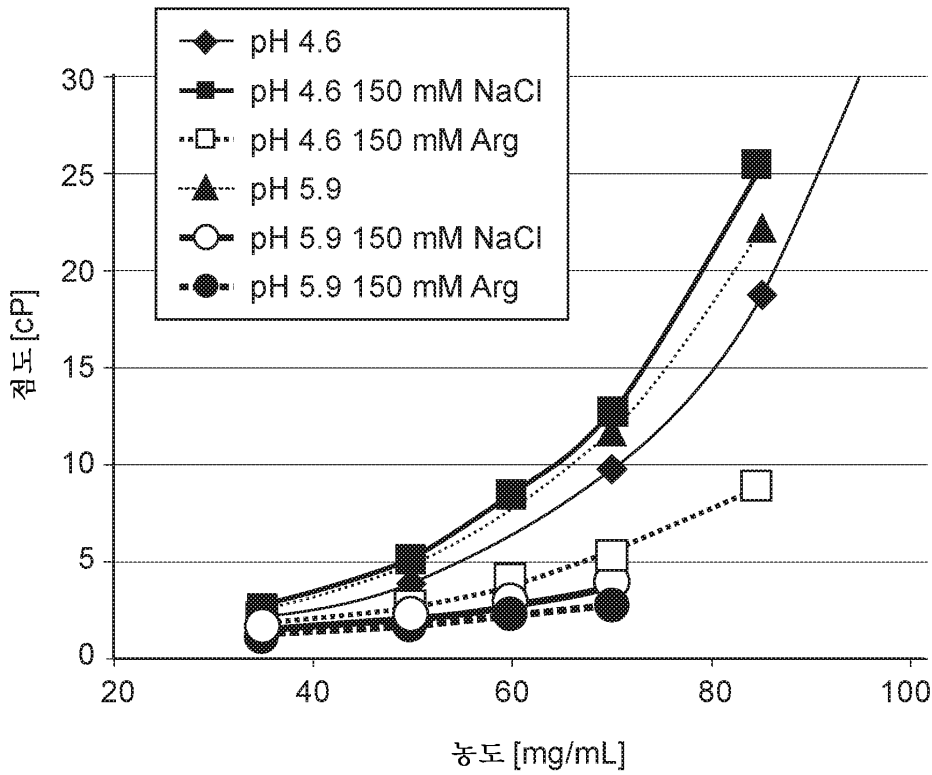
도면2



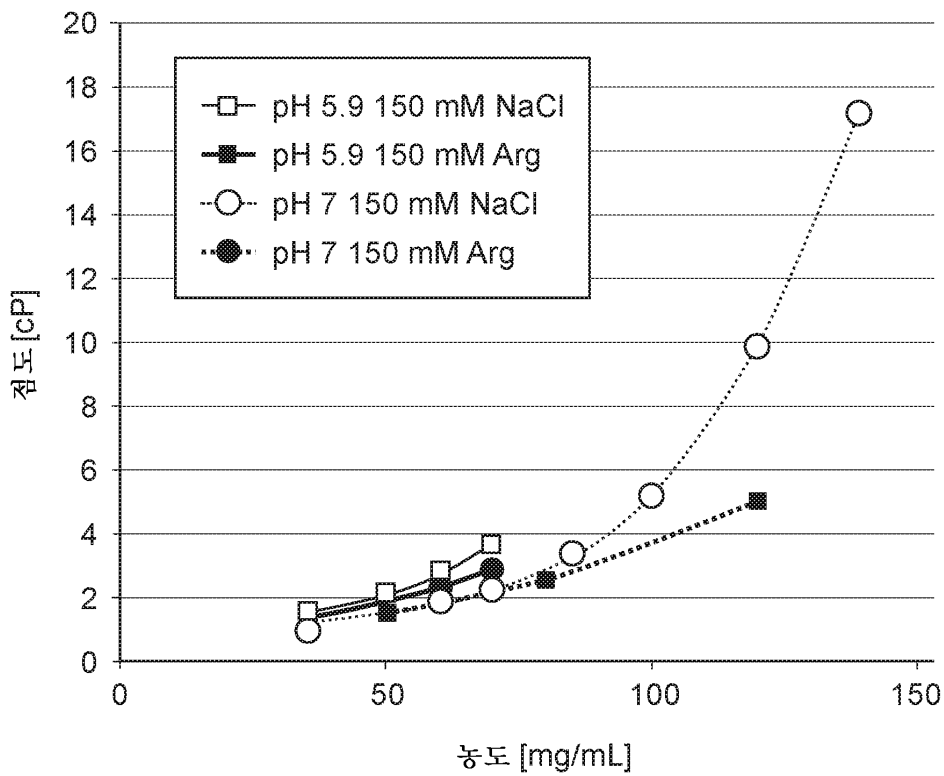
도면3



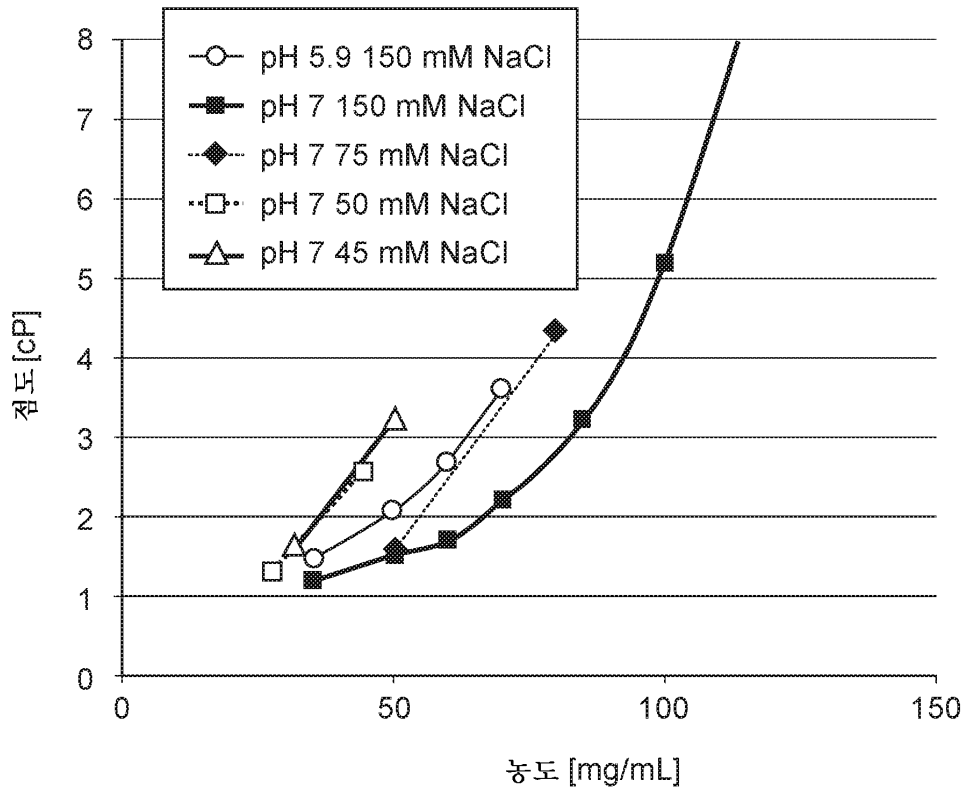
도면4



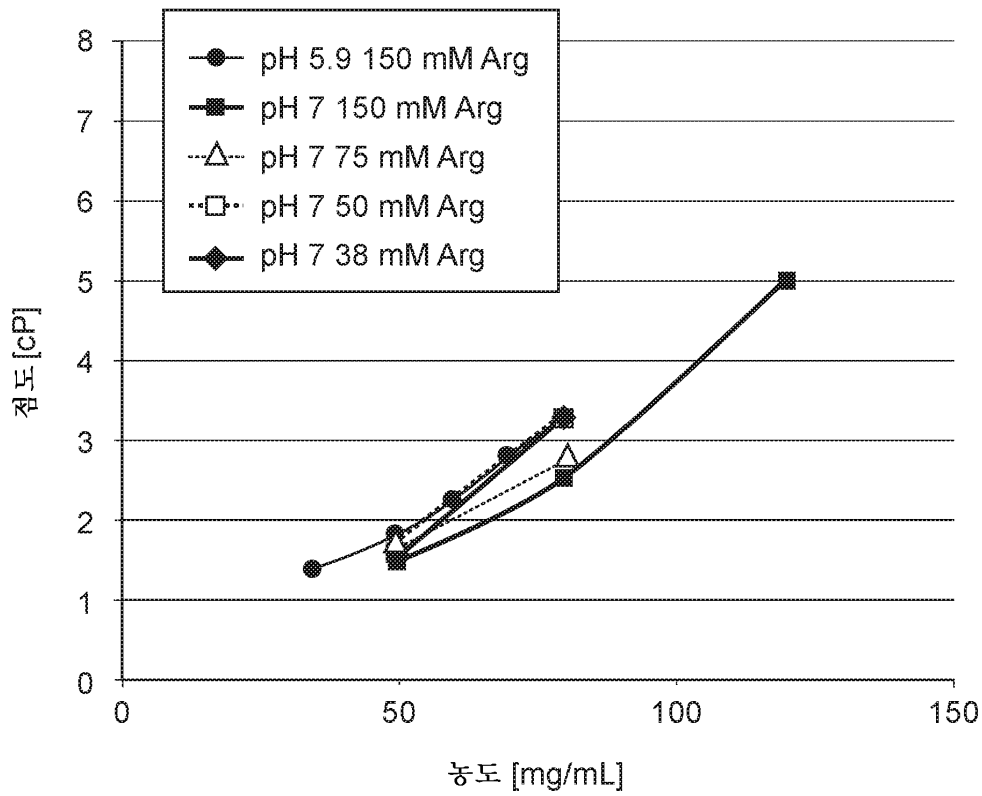
도면5



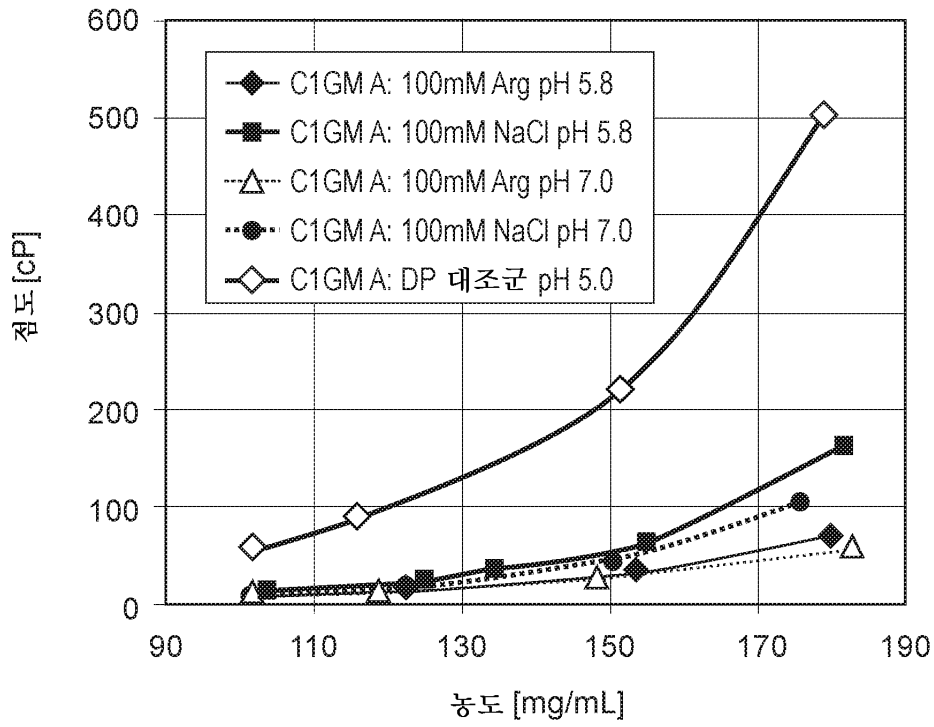
도면6



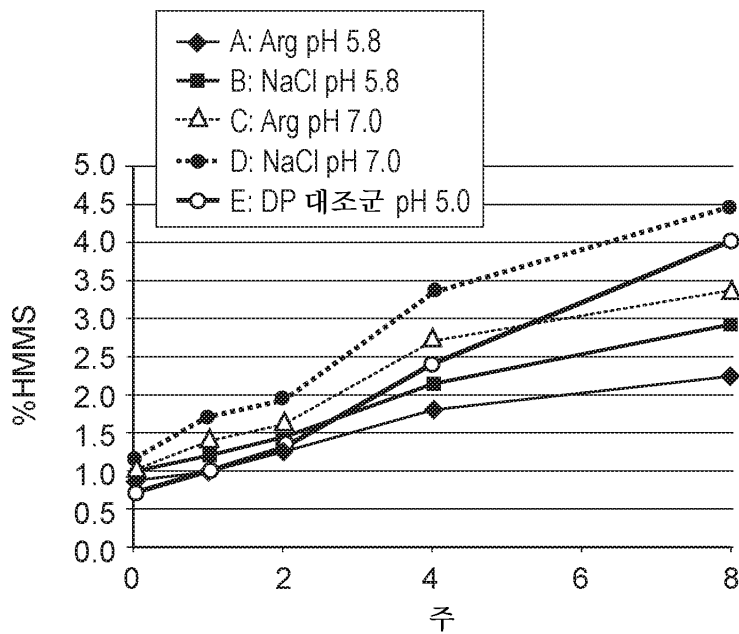
도면7



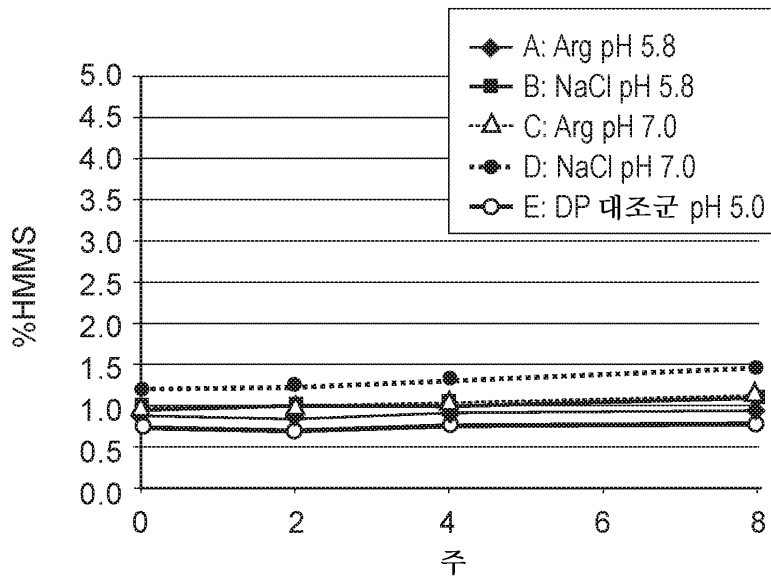
도면8



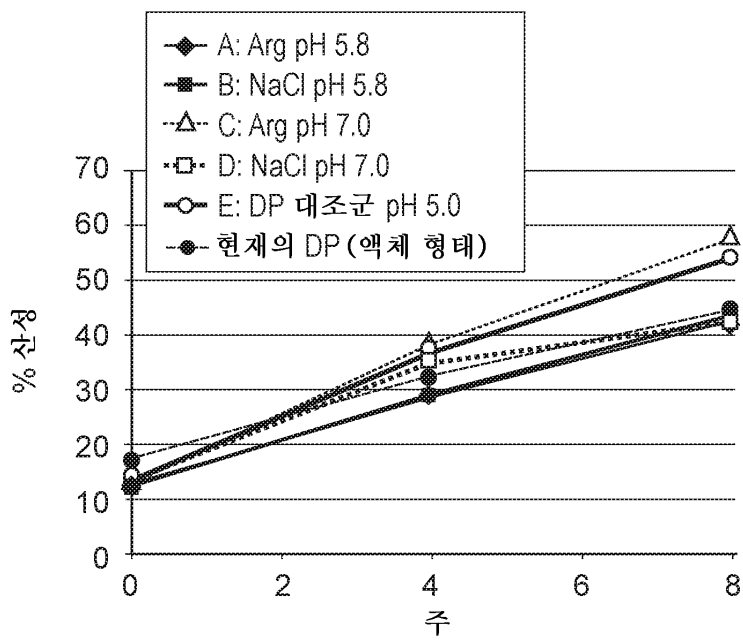
도면9a



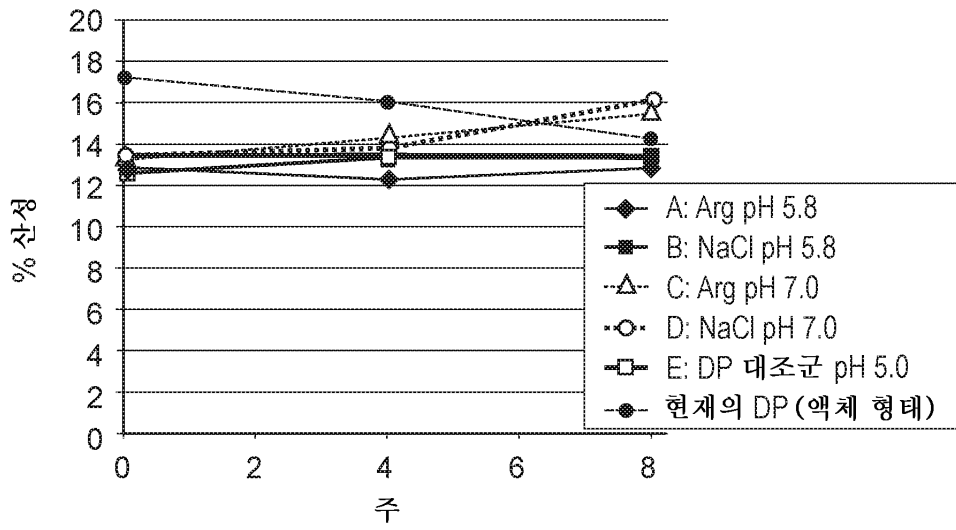
도면9b



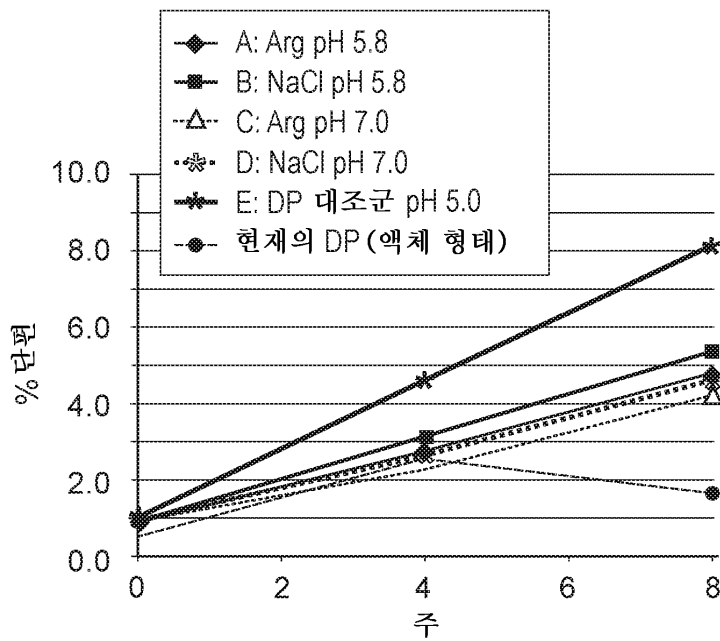
도면10a



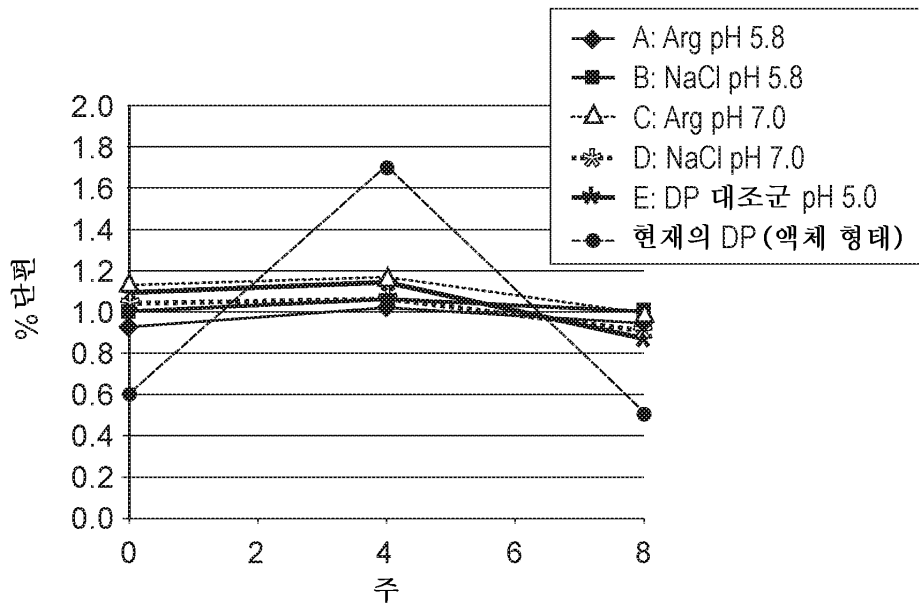
도면10b



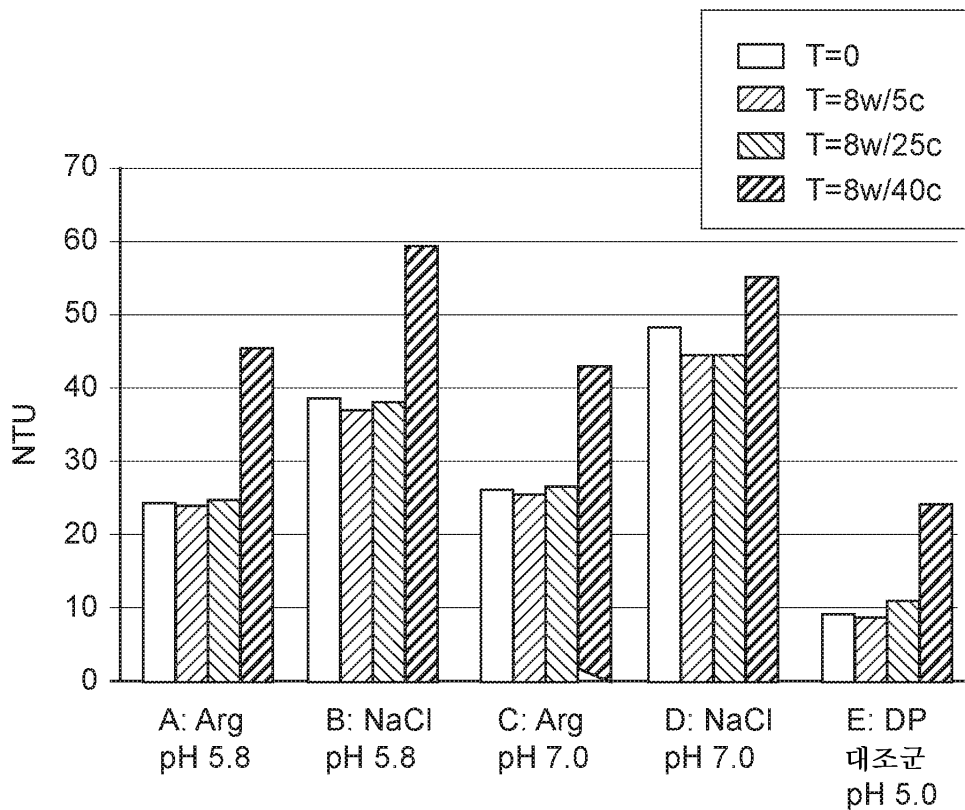
도면11a



도면11b



도면12



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Pfizer Inc.

<120> ANTI-IL-7R ANTIBODY COMPOSITIONS

<130> PC72134A

<150> US 62/065,612

<151> 2014-10-18

<160> 11

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 459

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Thr Ile Leu Gly Thr Thr Phe Gly Met Val Phe Ser Leu Leu Gln

1 5 10 15

Val Val Ser Gly Glu Ser Gly Tyr Ala Gln Asn Gly Asp Leu Glu Asp

 20 25 30

Ala Glu Leu Asp Asp Tyr Ser Phe Ser Cys Tyr Ser Gln Leu Glu Val

 35 40 45

Asn Gly Ser Gln His Ser Leu Thr Cys Ala Phe Glu Asp Pro Asp Val

 50 55 60

Asn Thr Thr Asn Leu Glu Phe Glu Ile Cys Gly Ala Leu Val Glu Val

65 70 75 80

Lys Cys Leu Asn Phe Arg Lys Leu Gln Glu Ile Tyr Phe Ile Glu Thr

 85 90 95

Lys Lys Phe Leu Leu Ile Gly Lys Ser Asn Ile Cys Val Lys Val Gly

 100 105 110

Glu Lys Ser Leu Thr Cys Lys Lys Ile Asp Leu Thr Thr Ile Val Lys

 115 120 125

Pro Glu Ala Pro Phe Asp Leu Ser Val Ile Tyr Arg Glu Gly Ala Asn

 130 135 140

Asp Phe Val Val Thr Phe Asn Thr Ser His Leu Gln Lys Lys Tyr Val

145 150 155 160

Lys Val Leu Met His Asp Val Ala Tyr Arg Gln Glu Lys Asp Glu Asn

Pro Pro Phe Ser Leu Gln Ser Gly Ile Leu Thr Leu Asn Pro Val Ala
 420 425 430

Gln Gly Gln Pro Ile Leu Thr Ser Leu Gly Ser Asn Gln Glu Glu Ala
 435 440 445

Tyr Val Thr Met Ser Ser Phe Tyr Gln Asn Gln
 450 455

<210> 2
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2

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

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

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

Ser Leu Val Gly Trp Asp Gly Phe Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 3
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser

 20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val

 35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

 50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly

65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Phe

 85 90 95

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

 100 105 110

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Ser Val Met His

1 5 10

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Leu Val Gly Trp Asp Gly Phe Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Gln Gly Asp Tyr Met Gly Asn Asn

1 5

<210> 7

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Glu Asp Asp Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Gln Ser Tyr Asp Phe His His Leu Val

1 5

<210> 10

<211> 432

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Leu Val Gly Trp Asp Gly Phe Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Gly Asp Tyr Met Gly Asn Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 210 215 220
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 225 230 235 240
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 245 250 255
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 260 265 270
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

