(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0088784
(43) 공개일자 2025년06월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) *A61K 47/26* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *A61P 37/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2851 (2013.01)
A61K 47/183 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7018429(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년04월27일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2024-7035142
원출원일자(국제) 2017년04월27일
심사청구일자 2024년11월21일
(85) 번역문제출일자 2025년06월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/029802
(87) 국제공개번호 WO 2017/189827
국제공개일자 2017년11월02일
(30) 우선권주장
62/328,959 2016년04월28일 미국(US)

(71) 출원인
바이오젠 엠에이 인코포레이티드
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 225
(72) 발명자
크렙스 마크 알. 에이치.
미국 02474 매사추세츠주 알링턴 라파예트 스트리트 30
다이 데이빗
미국 02467 매사추세츠주 체스넛 힐 우드클리프 로드 80
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

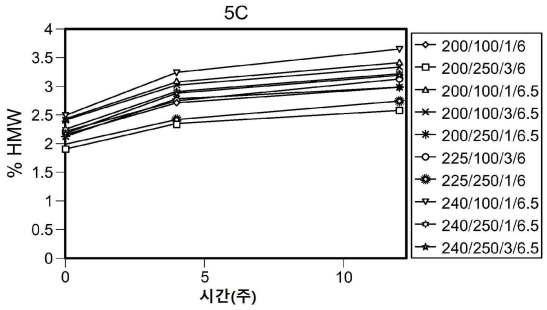
전체 청구항 수 : 총 129 항

(54) 발명의 명칭 **항-혈액 수지상 세포 항원 2 항체의 임상적 사용을 위한 약제학적 조성물 및 투약 요법**

(57) 요 약

항-혈액 수지상 세포 항원 2 (BDCA2) 항체의 제형 및 투약 요법이 제공된다. 이러한 제형 및 투약 요법은 BDCA2-관련된 장애 예컨대 체계적인 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 및 원판성 홍반성 낭창, 및 사이토카인 방출 증후군의 치료에의 용도가 발견된다.

대 표 도 - 도9



(52) CPC특허분류
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 37/00 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
(72) 발명자
슐레 샨타누
미국 02474 매사추세츠주 알링턴 매사추세츠 애비뉴 333 아파트먼트 11
라바 다니아
미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 매거진 스트리트 59 유닛 35
마르틴 데이빗
미국 02445 매사추세츠주 브루클린 클린턴 로드 20

명 세 서

청구범위

청구항 1

항-혈액 수지상 세포 항원 2 (BDCA2) 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편, 수크로오스, 및 아르기닌 하이드로클로라이드 (Arg.HCl)를 포함하는 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 각각 하기를 포함하고, 5.0 내지 6.0의 pH를 가지는 약제학적 조성물:

(a) VH 상보성 결정 영역 (CDR)로서,

H-CDR1은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역; 및

(b) VL CDR로서,

L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

청구항 2

제1항에 있어서, 50 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 125 mg/ml 내지 175 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 150 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 0.05% 내지 10%의 농도로 수크로오스를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 1% 내지 5%의 농도로 수크로오스를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 3%의 농도로 수크로오스를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 50 mM 내지 250 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 75 mM 내지 125 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 100 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리소르베이트-80 (PS80)을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 0.01% 내지 0.1%의 농도로 PS80을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 0.03% 내지 0.08%의 농도로 PS80을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서, 0.05%의 농도로 PS80을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 히스티딘을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 5 mM 내지 50 mM의 농도로 히스티딘을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, 15 mM 내지 25 mM의 농도로 히스티딘을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 18

제15항에 있어서, 20 mM의 농도로 히스티딘을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 5.3 내지 5.7의 pH를 가지는 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 5.5의 pH를 가지는 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서, 125 mg/ml 내지 175 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편;

1% 내지 5%의 농도의 수크로오스;

15 mM 내지 25 mM의 농도의 히스티딘;

75 mM 내지 125 mM의 농도의 Arg.HCl; 및

0.03% 내지 0.08%의 농도의 PS80을 포함하고,

5.3 내지 5.7의 pH를 가지는 약제학적 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서, 150 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편;

3%의 농도의 수크로오스;

20 mM의 농도의 히스티딘;

100 mM의 농도의 Arg.HCl; 및

0.05%의 농도의 PS80을 포함하고,

5.5의 pH를 가지는 약제학적 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 약제학적 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BDCA2 항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하고,

(i) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 식별 번호:10에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 약제학적 조성물.

청구항 25

치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 전신 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 원판성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 피부다발성근염, 경피증, 및 사이토카인 방출 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병의 치료 방법으로서, 인간 대상체에게 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 인간 대상체에게 피하로 투여되는 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편이 50 mg의 용량으로 인간 대상체에 매4주 투여되는 방법.

청구항 28

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편이 150 mg의 용량으로 인간 대상체에 매4주 투여되는 방법.

청구항 29

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편이 450 mg의 용량으로 인간 대상체에 매4주 투여되는 방법.

청구항 30

치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 전신 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 원판성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 피부다발성근염, 경피증, 및 사이토카인 방출 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병의 치료 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 피하로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 50 mg의 용량으로 매4주 투

여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 각각 하기를 포함하는 방법:

(a) VH 상보성 결정 영역 (CDR)로서,

H-CDR1은 서열 식별 번호:1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역; 및

(b) VL CDR로서,

L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 인간 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 최초 투여 이후 2주 차에 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 부하 용량은 50 mg인 방법.

청구항 33

치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 전신 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 원판성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 피부다발성근염, 경피증, 및 사이토카인 방출 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병의 치료 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 피하로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 150 mg의 용량으로 매4주 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 각각 하기를 포함하는 방법:

(a) VH 상보성 결정 영역 (CDR)로서,

H-CDR1은 서열 식별 번호:1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역; 및

(b) VL CDR로서,

L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 인간 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 최초 투여 이후 2주 차에 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 부하 용량은 150 mg인 방법.

청구항 36

치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 전신 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 원판성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 피부다발성근염, 경피증, 및 사이토카인 방출 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병의 치료 방법

으로서, 상기 인간 대상체에게 피하로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 450 mg의 용량으로 매4주 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 각각 하기를 포함하는 방법:

(a) VH 상보성 결정 영역 (CDR)로서,

H-CDR1은 서열 식별 번호:1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역; 및

(b) VL CDR로서,

L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 인간 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 최초 투여 이후 2주 차에 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 부하 용량은 450 mg인 방법.

청구항 39

제27항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 항원-결합 절편의 적어도 4회 용량으로 투여받는 방법.

청구항 40

제27항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 항원-결합 절편의 적어도 7회 용량으로 투여받는 방법.

청구항 41

제27항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 항원-결합 절편의 적어도 10회 용량으로 투여받는 방법.

청구항 42

제30항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 방법.

청구항 43

제30항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BDCA2 항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하고,

(i) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 식별 번호:10에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 방법.

청구항 44

제25항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질병은 전신 홍반성 낭창인 방법.

청구항 45

제25항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질병은 피부 홍반성 낭창인 방법.

청구항 46

제25항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질병은 원판성 홍반성 낭창인 방법.

청구항 47

제45항에 있어서, 상기 인간 대상체는 또한 전신 홍반성 낭창을 가지는 방법.

청구항 48

제45항에 있어서, 상기 인간 대상체는 전신 홍반성 낭창을 가지지 않는 방법.

청구항 49

제46항에 있어서, 상기 인간 대상체는 또한 전신 홍반성 낭창을 가지는 방법.

청구항 50

제46항에 있어서, 상기 인간 대상체는 전신 홍반성 낭창을 가지지 않는 방법.

청구항 51

제25항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질병은 사이토카인 방출 증후군인 방법.

청구항 52

50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 고정 용량으로의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 피하 투여에 적합한 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 멸균 제제를 포함하는 실린지 또는 펌프.

청구항 53

항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 멸균 제제를 포함하는 실린지 또는 펌프로서, 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 고정 용량으로의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 피하 투여에 적합하며, 상기 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 각각 하기를 포함하는 실린지 또는 펌프:

(a) VH 상보성 결정 영역 (CDR)로서,

H-CDR1은 서열 식별 번호:1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역; 및

(b) VL CDR로서,

L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

청구항 54

제53항에 있어서, (i) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 실린지 또는 펌프.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 상기 항-BDCA2 항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하고,

(i) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 식별 번호:10에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 실린지 또는 펌프.

청구항 56

항-혈액 수지상 세포 항원 2 (BDCA2) 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편, 수크로오스, 및 아르기닌 하이드로클로라이드 (Arg.HCl)를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 각각 하기를 포함하며, 5.0 내지 6.5의 pH를 가지는 약제학적 조성물:

(a) VH 상보성 결정 영역 (CDR)로서,

H-CDR1은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역; 및

(b) VL CDR로서,

L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

청구항 57

제56항에 있어서, 50 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 58

제56항에 있어서, 125 mg/ml 내지 175 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 59

제56항에 있어서, 150 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 60

제56항에 있어서, 200 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 61

제56항에 있어서, 225 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 62

제56항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 1% 내지 10%의 농도로 수크로오스를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 63

제56항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 1% 내지 5%의 농도로 수크로오스를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 64

제56항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 3%의 농도로 수크로오스를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 65

제56항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 1%의 농도로 수크로오스를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 66

제56항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 50 mM 내지 250 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 67

제56항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 75 mM 내지 125 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 68

제56항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 100 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 69

제56항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 250 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 70

제56항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, PS80을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 71

제70항에 있어서, 0.02% 내지 0.08%의 농도로 PS80을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 72

제70항에 있어서, 0.03% 내지 0.08%의 농도로 PS80을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 73

제70항에 있어서, 0.05%의 농도로 PS80을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 74

제56항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 히스티딘을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 75

제74항에 있어서, 10 mM 내지 30 mM의 농도로 히스티딘을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 76

제74항에 있어서, 15 mM 내지 25 mM의 농도로 히스티딘을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 77

제74항에 있어서, 20 mM의 농도로 히스티딘을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 78

제56항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 5.3 내지 6.0의 pH를 가지는 약제학적 조성물.

청구항 79

제56항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 5.5의 pH를 가지는 약제학적 조성물.

청구항 80

제56항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 6.0의 pH를 가지는 약제학적 조성물.

청구항 81

제56항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 티올-함유 산화방지제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인 및 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 83

제81항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 GSH인 약제학적 조성물.

청구항 84

제81항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 GSSG인 약제학적 조성물.

청구항 85

제81항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 GSH 및 GSSG의 조합인 약제학적 조성물.

청구항 86

제81항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 0.02 mM 내지 2 mM의 농도인 약제학적 조성물.

청구항 87

제81항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 0.2 mM의 농도인 약제학적 조성물.

청구항 88

제81항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도인 약제학적 조성물.

청구항 89

제81항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 1 mM의 농도인 약제학적 조성물.

청구항 90

제85항에 있어서, 상기 GSH가 0.4 mM의 농도이고, 상기 GSSG가 0.2 mM의 농도인 약제학적 조성물.

청구항 91

항-혈액 수지상 세포 항원 2 (BDCA2) 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편 및:

10 mM 내지 30 mM의 농도의 히스티딘;

50 mM 내지 250 mM의 농도의 Arg.HC1; 및

0.02% 내지 0.08%의 농도의 PS80을 포함하는 약제학적 조성물로서,

5.0 내지 6.5의 pH를 가지고,

상기 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 각각 하기를 포함하는 약제학적 조성물:

(a) VH 상보성 결정 영역 (CDR)로서,

H-CDR1은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역; 및

(b) VL CDR로서,

L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

청구항 92

제91항에 있어서, 50 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 93

제91항 또는 제92항에 있어서, 1% 내지 10%의 농도로 수크로오스를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 94

제91항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 티올-함유 산화방지제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 95

제94항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인 및 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 96

제94항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 GSH인 약제학적 조성물.

청구항 97

제94항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 GSSG인 약제학적 조성물.

청구항 98

제94항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 GSH 및 GSSG의 조합인 약제학적 조성물.

청구항 99

제94항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 0.02 mM 내지 2 mM의 농도인 약제학적 조성물.

청구항 100

제94항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 0.2 mM의 농도인 약제학적 조성물.

청구항 101

제94항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도인 약제학적 조성물.

청구항 102

제94항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 1 mM의 농도인 약제학적 조성물.

청구항 103

제98항에 있어서, 상기 GSH는 0.4 mM의 농도이고, 상기 GSSG는 0.2 mM의 농도인 약제학적 조성물.

청구항 104

제91항에 있어서, 150 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편;

3%의 농도의 수크로오스;

20 mM의 농도의 히스티딘;

100 mM의 농도의 Arg.HCl;

0.05%의 농도의 PS80; 및

0.4 mM의 농도의 GSH를 포함하고,

5.5의 pH를 가지는 약제학적 조성물.

청구항 105

제91항에 있어서, 150 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편;

3%의 농도의 수크로오스;

20 mM의 농도의 히스티딘;

100 mM의 농도의 Arg.HCl;

0.05%의 농도의 PS80; 및

0.2 mM의 농도의 GSSG를 포함하고,

5.5의 pH를 가지는 약제학적 조성물.

청구항 106

제91항에 있어서, 150 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편;

3%의 농도의 수크로오스;

20 mM의 농도의 히스티딘;

100 mM의 농도의 Arg.HCl;

0.05%의 농도의 PS80; 및

0.4 mM의 농도의 GSH 및 0.2 mM의 농도의 GSSG를 포함하고,

5.5의 pH를 가지는 약제학적 조성물.

청구항 107

약제학적 조성물로서,

200 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편;

3%의 농도의 수크로오스;

20 mM의 농도의 히스티딘;

250 mM의 농도의 Arg.HCl;

0.05%의 농도의 PS80를 포함하고,

6.0의 pH를 가지며,

상기 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 각각 하기를 포함하는 약제학적 조성물:

(a) VH 상보성 결정 영역 (CDR)로서,

H-CDR1은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역; 및

(b) VL CDR로서,

L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR..

청구항 108

약제학적 조성물로서,

225 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편;

1%의 농도의 수크로오스;

20 mM의 농도의 히스티딘;

250 mM의 농도의 Arg.HCl;

0.05%의 농도의 PS80를 포함하고,

6.0의 pH를 가지며,

상기 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 각각 하기를 포함하는 약제학적 조성물:

(a) VH 상보성 결정 영역 (CDR)로서,

H-CDR1은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역; 및

(b) VL CDR로서,

L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

청구항 109

제107항 또는 제108항에 있어서, 티올-함유 산화방지제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 110

제109항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인 및 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 111

제109항 또는 제110항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제는 0.02 mM 내지 2 mM의 농도인 약제학적 조성물.

청구항 112

제56항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 약제학적 조성물.

청구항 113

제56항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BDCA2 항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하고,

(i) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 식별 번호:10에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 약제학적 조성물.

청구항 114

치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 전신 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 원판성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 피부다발성근염, 경피증, 및 사이토카인 방출 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병의 치료 방법으로서, 인간 대상체에게 제56항 내지 제113항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 115

제114항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 인간 대상체에 피하로 투여되는 방법.

청구항 116

제114항 또는 제115항에 있어서, 상기 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 50 mg의 용량으로 인간 대상체에 매4주 투여되는 방법.

청구항 117

제114항 또는 제115항에 있어서, 상기 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 150 mg의 용량으로 인간 대상체에 매4주 투여되는 방법.

청구항 118

제114항 또는 제115항에 있어서, 상기 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 450 mg의 용량으로 인간 대상체에 매4주 투여되는 방법.

청구항 119

제114항 또는 제115항에 있어서, 상기 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 하기 인용된 인간 대상체의 체중에 상응하는 용량으로 인간 대상체에 투여되는 방법:

중량	용량
10 내지 18 kg	18 mg 매4주
18.1 내지 25 kg	22 mg 매4주
25.1 내지 48 kg	28 mg 매4주
48 kg 초과	50 mg 매4주.

청구항 120

제114항 또는 제115항에 있어서, 상기 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 하기 인용된 인간 대상체의 체중에 상응하는 용량으로 인간 대상체에 투여되는 방법:

중량	용량
10 내지 18 kg	40 mg 매4주
18.1 내지 25 kg	56 mg 매4주
25.1 내지 48 kg	80 mg 매4주
48 kg 초과	150 mg 매4주.

청구항 121

치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 전신 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 원판성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 피부다발성근염, 경피증, 및 사이토카인 방출 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병의 치료 방법으로서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 하기 인용된 인간 대상체의 체중에 상응하는 용량으로 인간 대상체에 피하로 투여하는 것을 포함하며,

중량	용량
10 내지 18 kg	18 mg 매4주
18.1 내지 25 kg	22 mg 매4주
25.1 내지 48 kg	28 mg 매4주
48 kg 초과	50 mg 매4주,

상기 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 각각 하기를 포함하는 방법:

(a) VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서,

H-CDR1은 서열 식별 번호:1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및

(b) VL CDR로서,

L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

청구항 122

치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 전신 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 원판성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 피부다발성근염, 경피증, 및 사이토카인 방출 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병의 치료 방법으로서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 하기 인용된 인간 대상체의 체중에 상응하는 용량으로 인간 대상체에 피하로 투여하는 것을 포함하며,

중량 용량

10 내지 18 kg 40 mg 매4주

18.1 내지 25 kg 56 mg 매4주

25.1 내지 48 kg 80 mg 매4주

48 kg 초과 150 mg 매4주,

상기 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 각각 하기를 포함하는 방법:

(a) VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서,

H-CDR1은 서열 식별 번호:1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및

(b) VL CDR로서,

L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

청구항 123

제121항 또는 제122항에 있어서, 상기 인간 대상체는 18세 이하인 방법.

청구항 124

제121항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 방법.

청구항 125

제121항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BDCA2 항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하고,

(i) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 식별 번호:10에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 방법.

청구항 126

18 mg, 22 mg, 28 mg, 40 mg, 50 mg, 56 mg, 80 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 고정 용량으로의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 피하 투여에 적합한 제56항 내지 제113항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 멸균 제제를 포함하는 실린지 또는 펌프.

청구항 127

항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 멸균 제제를 포함하는 실린지 또는 펌프로서, 18 mg, 22 mg, 28 mg, 40 mg, 50 mg, 56 mg, 80 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 고정 용량으로의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 피하 투여에 적합하며, 상기 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 각각 하기를 포함하는 실린지 또는 펌프:

(a) VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서,

H-CDR1은 서열 식별 번호:1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및

(b) VL CDR로서,

L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고;

L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

청구항 128

제127항에 있어서, (i) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 VH는 서열 식별 번호:7에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 VL은 서열 식별 번호:8에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 실린지 또는 펌프.

청구항 129

제127항 또는 제128항에 있어서, 상기 항-BDCA2 항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하고,

(i) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지거나;

(ii) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지거나; 또는

(iii) 상기 중쇄는 서열 식별 번호:9에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 경쇄는 식별 번호:10에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 실린지 또는 펌프.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2016년 4월 28일에 출원된 미국 가출원 번호 62/328,959에 대한 우선권을 주장하며, 그것의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함되어 있다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 출원은 일반적으로 항-혈액 수지상 세포 항원 2 항체의 임상적 사용을 위한 약제학적 조성물 및 투약 요법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 혈액 수지상 세포 항원 2 (BDCA2)는 인간 형질세포양 수지상 세포 (pDC) (Dzionek 등, *J. Immunol.*, 165:6037-6046 (2000))에 발현된 C-유형 렉틴, 톨-유사 수용체 (TLR) 리간드에 대한 반응시 I형 인터페론 (IFN)을 분비하는 골수-유래 세포의 특화된 모집단이다. BDCA2는 단일 세포외 탄수화물 인식 도메인 (CRD)으로 이루어져 있고, 이는 그것의 C-말단, 막관통 영역, 및 신호전달 모티프가 잔류하지 않는 그것의 N- 말단에서의 짧은 세포질 테일에서의 II형 C-유형 렉틴 그룹에 속한다. BDCA2는 막관통 어댑터, FcεRIγ를 통해 세포내 신호를 전달하고, B 세포 수용체 (BCR)-유사 신호전달 캐스케이드를 유도한다.

발명의 내용

[0006] 요약

[0007] 본 개시내용은 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 조성물 및 투약 요법 및 BDCA2-관련된 장애 예컨대 전신 홍반성 낭창 (SLE), 피부 홍반성 낭창 (CLE), 및 원판성 홍반성 낭창 (DLE)의 치료시의 이의 용도에 관한 것이다.

[0008] 일 양태에서, 본 개시내용은 항- BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편, 수크로오스, 및 아르기닌 하이드로클로라이드 (Arg.HCl)를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.

[0009] 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, VH 및 VL은 BIIB059의 CDR을 포함한다. 일부 경우에서, BIIB059의 6개의 CDR은 서열 식별 번호:1 또는 17; 서열 식별 번호:2; 서열 식별 번호:3; 서열 식별 번호:4; 서열 식별 번호:5; 및 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 구성된다.

[0010] 일부 구현예에서, 본 조성물은 50 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 125 mg/ml 내지 175 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 150 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다.

[0011] 일부 구현예에서, 본 조성물은 0.05% 내지 10%의 농도로 수크로오스를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 1% 내지 5%의 농도로 수크로오스를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 3%의 농도로 수크로오스를 포함한다.

[0012] 일부 구현예에서, 본 조성물은 50 mM 내지 250 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 75 mM 내지 125 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 100 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함한다.

[0013] 일부 구현예에서, 본 조성물은 추가로 폴리소르베이트-80 (PS80)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 0.01% 내지 0.1%의 농도로 PS80을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 0.03% 내지 0.08%의 농도로 PS80을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 0.05%의 농도로 PS80을 포함한다.

[0014] 일부 구현예에서, 본 조성물은 추가로 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 5 mM 내지 50 mM의 농도로 히스티딘을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 15 mM 내지 25 mM의 농도로 히스티딘을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 20 mM의 농도로 히스티딘을 포함한다.

[0015] 일부 구현예에서, 본 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 가진다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 5.5의 pH를 가진다.

[0016] 일부 구현예에서, 본 조성물은 추가로 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 1 mM 내지 20 mM의 농도로 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 5 mM 내지 15 mM의 농도로 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 10 mM의 농도로 메티오닌을 포함한다.

[0017] 일부 구현예에서, 본 조성물은 추가로 글루탐산을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 50 mM 내지 100 mM의 농도로 글루탐산을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 50 mM 내지 80 mM의 농도로 글루탐산을 포함한

다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 70 mM의 농도로 글루탐산을 포함한다.

[0018] 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 125 mg/ml 내지 175 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편; 1% 내지 5%의 농도의 수크로오스; 15 mM 내지 25 mM의 농도의 히스티딘; 75 mM 내지 125 mM의 농도의 Arg.HCl; 및 0.03% 내지 0.08%의 농도의 PS80을 포함한다. 본 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 가진다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 또한 5 mM 내지 15 mM의 농도의 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물 또한 60 mM 내지 80 mM의 농도의 글루탐산을 포함한다.

[0019] 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 150 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편; 3%의 농도의 수크로오스; 20 mM의 농도의 히스티딘; 100 mM의 농도의 Arg.HCl; 및 0.05%의 농도의 PS80을 포함한다. 본 조성물은 5.5의 pH를 가진다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 또한 10 mM의 농도로 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 또한 70 mM의 농도로 글루탐산을 포함한다.

[0020] 일부 구현예에서, VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, VH는 서열 식별 번호:7의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, VL은 서열 식별 번호:8의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다.

[0021] 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 경우에서, 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 다른 경우에서, 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 다른 경우에서, 중쇄는 서열 식별 번호:9의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 경쇄는 서열 식별 번호:10의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 전신 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 원판성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 피부다발성근염, 경피증, 및 사이토카인 방출 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병의 치료 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 인간 대상체에게 본원에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 수반한다.

[0023] 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 인간 대상체에게 피하로 투여된다.

[0024] 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 인간 대상체에게 매4주 50 mg의 용량으로 투여된다.

[0025] 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 인간 대상체에게 매4주 150 mg의 용량으로 투여된다.

[0026] 다른 구현예에서, 본 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 인간 대상체에게 매4주 450 mg의 용량으로 투여된다.

[0027] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 전신 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 원판성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 피부다발성근염, 경피증, 및 사이토카인 방출 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 인간 대상체에게 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 매4주 50 mg의 용량으로 피하로 투여하는 것을 포함한다. 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함한다. VH 및 VL은 각각 하기를 포함한다:

[0028] VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서, 여기서 H-CDR1은 서열 식별 번호:1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및

[0029] VL CDR로서, 여기서 L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

[0030] 일부 구현예에서, 인간 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 최초 투여 이후 2주차에 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합의 부하 용량을 투여받는다. 특정 경우에서, 부하 용량은 50 mg이다.

[0031] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서에서의 전신 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 원판성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 피부다발성근염, 경피증, 및 사이토카인 방출 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 인간 대상체에 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 매4주 150 mg의 용량으로 피하로 투여하는 것을 포함한다. 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함한다. VH 및 VL을 각각 하기를 포함한다:

[0032] VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서, 여기서 H-CDR1은 서열 식별 번호:1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및

[0033] VL CDR로서, 여기서 L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

[0034] 일부 구현예에서, 인간 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 최초 투여 이후 2주차에 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다. 특정 경우에서, 부하 용량은 150 mg이다.

[0035] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 전신 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 원판성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 피부다발성근염, 경피증, 및 사이토카인 방출 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 인간 대상체에 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 매4주 450 mg의 용량으로 피하로 투여하는 것을 포함한다. 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함한다. VH 및 VL은 각각 하기를 포함한다: VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서, 여기서 H-CDR1은 서열 식별 번호:1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및 VL CDR로서, 여기서 L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

[0036] 일부 구현예에서, 인간 대상체는 인간 대상체에 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 최초 투여 이후 2주차에 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다. 특정 경우에서, 부하 용량은 450 mg이다.

[0037] 이러한 구현예는 상기 기재된 모든 방법에 적용된다. 일부 구현예에서, 인간 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 항원-결합 절편의 적어도 4회 용량을 투여받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 항원-결합 절편의 적어도 7회 용량을 투여받는다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 항원-결합 절편의 적어도 10회 용량을 투여받는다. 일부 구현예에서, VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, VH는 서열 식별 번호:7의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, VL은 서열 식별 번호:8의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 경우에서, 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 다른 경우에서, 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 또 다른 경우에서, 중쇄는 서열 식별 번호:9의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 경쇄는 서열 식별 번호:10의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 질병은 전신 홍반성 낭창이다. 다른 구현예에서, 질병은 (SLE을 가지거나 가지지 않는) 피부 홍반성 낭창이다. 일부 구현예에서, 질병은 (SLE을 가지거나 가지지 않는) 원판성 홍반성 낭창이다. 특정 구현예에서, 질병은 사이토카인 방출 증후군이다.

[0038] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 고정 용량으로의 항-BDCA2 항체 또는 이의

BDCA2-결합 절편의 피하 투여를 위해 적합한 본원에 기재된 약제학적 조성물의 멸균 제제를 포함하는 실린지, 주사기 (예를 들어, 자동주사기, 피하 대용적 주사기), 또는 펌프를 특징으로 한다.

[0039] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 멸균 제제를 포함하는 실린지, 주사기, 또는 펌프를 제공한다. 실린지 또는 펌프는 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 고정 용량으로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 피하 투여에 적합하다. 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함한다. VH 및 VL은 각각 하기를 포함한다: VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서, 여기서 H-CDR1은 서열 식별 번호:1에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; H-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; H-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및 VL CDR로서, 여기서 L-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; L-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; L-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR.

[0040] 일부 구현예에서, VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, VH는 서열 식별 번호:7의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, VL은 서열 식별 번호:8의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 경우에서, 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 다른 경우에서, 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 다른 경우에서, 중쇄는 서열 식별 번호:9의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 경쇄는 서열 식별 번호:10의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다.

[0041] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편, 수크로오스, 및 아르기닌 하이드로클로라이드 (Arg.HCl)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하며, 본 약제학적 조성물은 5.0 내지 6.5의 pH를 가진다. 이러한 양태의 특정 구현예에서, 수크로오스는 약제학적 조성물의 일부가 아니다.

[0042] 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, VH 및 VL은 BIIB059의 CDR을 포함한다. 일부 경우에서, BIIB059의 6개의 CDR은 서열 식별 번호:1 또는 17; 서열 식별 번호:2; 서열 식별 번호:3; 서열 식별 번호:4; 서열 식별 번호:5; 및 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다.

[0043] 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 50 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 125 mg/ml 내지 175 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 150 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 200 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 225 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다.

[0044] 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 1% 내지 10%의 농도로 수크로오스를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 1% 내지 5%의 농도로 수크로오스를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 1%의 농도로 수크로오스를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 3%의 농도로 수크로오스를 포함한다.

[0045] 일부 구현예에서, 본 조성물은 50 mM 내지 250 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 50 mM 내지 200 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 75 mM 내지 150 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 75 mM 내지 125 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 100 mM 내지 250 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 100 mM 내지 200 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 100 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 250 mM의 농도로 Arg.HCl을 포함한다.

[0046] 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 폴리소르베이트-80을 포함한다. 특정 경우에서, 본 조성물은 0.02% 내지 0.08%의 농도로 PS80을 포함한다. 다른 경우에서, 본 조성물은 0.03% 내지 0.08%의 농도로 PS80을 포함한다.

또 다른 경우에서 본 조성물은 0.05%의 농도로 PS80을 포함한다.

[0047] 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 히스티딘을 포함한다. 특정 경우에서, 본 조성물은 10 mM 내지 30 mM의 농도로 히스티딘을 포함한다. 다른 경우에서, 본 조성물은 15 mM 내지 25 mM의 농도로 히스티딘을 포함한다. 또 다른 경우에서, 본 조성물은 20 mM의 농도로 히스티딘을 포함한다.

[0048] 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 5.3 내지 6.5의 pH를 가진다. 특정 경우에서, 본 조성물은 5.3 내지 6.0의 pH를 가진다. 특정 경우에서, 본 조성물은 5.5의 pH를 가진다. 특정 경우에서, 본 조성물은 6.0의 pH를 가진다.

[0049] 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 티올-함유 산화방지제를 포함한다. 특정 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 또는 시스테인 및 시스틴의 조합이다. 일 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH이다. 일 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 GSSG이다. 또 다른 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH 및 GSSG의 조합이다. 일 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 시스테인이다. 또 다른 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 시스테인 및 시스틴의 조합이다. 일부 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 0.02 mM 내지 2 mM의 농도로 약제학적 조성물에서 발견된다. 일부 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 0.2 mM의 농도로 약제학적 조성물에서 발견된다. 다른 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도로 약제학적 조성물에서 발견된다. 일부 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 1.0 mM의 농도로 약제학적 조성물에서 발견된다. 특정 경우에, GSH 및 GSSG는 각각 0.4 mM 및 0.2 mM의 농도로 약제학적 조성물에서 발견된다. 다른 경우에서, 시스테인 및 시스틴은 각각 0.4 mM 및 0.2 mM의 농도로 약제학적 조성물에서 발견된다.

[0050] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 항-혈액 수지상 세포 항원 2 (BDCA2) 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편 및 10 mM 내지 30 mM의 농도의 히스티딘, 50 mM 내지 250 mM의 농도의 Arg.HCl, 및 0.02% 내지 0.08%의 농도의 PS80을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 본 조성물은 5.0 내지 6.5의 pH를 가진다.

[0051] 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, VH 및 VL은 각각 VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서, 여기서 VH-CDR1은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및 VL CDR로서, 여기서 VL-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR을 포함한다.

[0052] 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 50 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 가진다.

[0053] 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 1% 내지 10%의 농도의 수크로오스를 포함한다.

[0054] 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 티올-함유 산화방지제를 포함한다. 특정 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 또는 시스테인 및 시스틴의 조합을 포함한다. 일 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH이다. 일 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 GSSG이다. 또 다른 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH 및 GSSG의 조합이다. 일 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 시스테인이다. 또 다른 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 시스테인 및 시스틴의 조합이다. 일부 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 0.02 mM 내지 2 mM의 농도로 약제학적 조성물에서 발견된다. 일부 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 0.2 mM의 농도로 약제학적 조성물에서 발견된다. 다른 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도로 약제학적 조성물에서 발견된다. 일부 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 1.0 mM의 농도로 약제학적 조성물에서 발견된다. 특정 경우에서, GSH 및 GSSG는 각각 0.4 mM 및 0.2 mM의 농도로 약제학적 조성물에서 발견된다. 다른 경우에서, 시스테인 및 시스틴은 각각 0.4 mM 및 0.2 mM의 농도로 약제학적 조성물에서 발견된다.

[0055] 일 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 150 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편, 3%의 농도의 수크로오스, 20 mM의 농도의 히스티딘, 100 mM의 농도의 Arg.HCl, 0.05%의 농도의 PS80, 및 0.4 mM의 농도의 GSH 또는 시스테인을 포함한다. 본 조성물은 조성물은 5.5의 pH를 가진다. 특정 경우에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, VH 및 VL은 각각 VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서, 여기서 VH-CDR1은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및 VL CDR로서,

여기서 VL-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR을 포함한다. 특정 경우에서, 수크로오스는 본 조성물의 일부가 아니다.

[0056] 일 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 150 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편, 3%의 농도의 수크로오스, 20 mM의 농도의 히스티딘, 100 mM의 농도의 Arg.HCl, 0.05%의 농도의 PS80, 및 0.2 mM의 농도의 GSSG 또는 시스테인을 포함한다. 상기 조성물은 5.5의 pH를 가진다. 특정 경우에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, VH 및 VL은 각각 VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서, 여기서 VH-CDR1은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및 VL CDR로서, 여기서 VL-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR을 포함한다. 특정 경우에서, 수크로오스는 본 조성물의 일부가 아니다.

[0057] 또 다른 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 150 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편, 3%의 농도의 수크로오스, 20 mM의 농도의 히스티딘, 100 mM의 농도의 Arg.HCl, 0.05%의 농도의 PS80, 및 0.4 mM의 농도의 GSH (또는 시스테인) 및 0.2 mM의 농도의 GSSG (또는 시스틴)을 포함한다. 본 조성물은 5.5의 pH를 가진다. 특정 경우에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, VH 및 VL은 각각 VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서, 여기서 VH-CDR1은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및 VL CDR로서, 여기서 VL-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR을 포함한다. 특정 경우에서, 수크로오스는 본 조성물의 일부가 아니다.

[0058] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 200 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편, 3%의 농도의 수크로오스, 20 mM의 농도의 히스티딘, 250 mM의 농도의 Arg.HCl, 및 0.05%의 농도의 PS80을 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 본 조성물은 6.0의 pH를 가진다. 이러한 약제학적 조성물은 특히 치료를 필요로 하는 대상체에게의 피하 투여를 위해 적합하다. 특정 경우에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, VH 및 VL은 각각 VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서, 여기서 VH-CDR1은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및 VL CDR로서, 여기서 VL-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR을 포함한다. 특정 경우에서, 수크로오스는 본 조성물의 일부가 아니다.

[0059] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 225 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편, 1%의 농도의 수크로오스, 20 mM의 농도의 히스티딘, 250 mM의 농도의 Arg.HCl, 및 0.05%의 농도의 PS80을 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 본 조성물은 6.0의 pH를 가진다. 이러한 약제학적 조성물은 특히 치료를 필요로 하는 대상체에게의 피하 투여를 위해 적합하다. 특정 경우에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, VH 및 VL은 각각 VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서, 여기서 VH-CDR1은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및 VL CDR로서, 여기서 VL-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR을 포함한다. 특정 경우에서, 수크로오스는 본 조성물의 일부가 아니다.

[0060] 상기 2개의 양태의 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 티올-함유 산화방지제를 포함한다. 특정 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 또는 시스테인 및 시스틴의 조합이다. 일 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH이다. 일 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 GSSG이다. 또 다른

경우에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH 및 GSSG의 조합이다. 일 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 시스테인이다. 또 다른 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 시스테인 및 시스틴의 조합이다. 일부 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 약제학적 조성물에서 0.02 mM 내지 2 mM의 농도로 발견된다. 일부 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 약제학적 조성물에서 0.2 mM의 농도로 발견된다. 다른 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 약제학적 조성물에서 0.4 mM의 농도로 발견된다. 일부 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 약제학적 조성물에서 1.0 mM의 농도로 발견된다. 특정 경우에서, GSH 및 GSSG는 약제학적 조성물에서 각각 0.4 mM 및 0.2 mM의 농도로 발견된다. 다른 경우에서, 시스테인 및 시스틴은 약제학적 조성물에서 각각 0.4 mM 및 0.2 mM의 농도로 발견된다.

[0061] 이러한 구현예는 모든 상기 양태에 적용된다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 VH 및 VL을 포함하고, 여기서 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어지고; VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 또는 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어진다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어지고; 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어진다.

[0062] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 전신 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 원판성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 피부다발성근염, 경피증, 및 사이토카인 방출 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병의 치료 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 본원에 기재된 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하는 약제학적 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0063] 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 인간 대상체에게 피하로 투여된다. 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 매4주 25 mg의 용량으로 인간 대상체에 투여된다. 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 매4주 50 mg의 용량으로 인간 대상체에 투여된다. 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 매4주 150 mg의 용량으로 인간 대상체에 투여된다. 특정 구현예에서, 본 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 매4주 450 mg의 용량으로 인간 대상체에 투여된다. 특정 경우에서, 본 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 하기 인용된 인간 대상체의 체중에 상응하는 용량으로 인간 대상체에 투여된다:

[0064] **중량 용량**

[0065] 10 내지 18 kg 18 mg 매4주

[0066] 18.1 내지 25 kg 22 mg 매4주

[0067] 25.1 내지 48 kg 28 mg 매4주

[0068] 48 kg 초과 50 mg 매4주.

[0069] 특정 경우에서, 본 약제학적 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 하기 인용된 인간 대상체의 체중에 상응하는 용량으로 인간 대상체에 투여된다:

[0070] **중량 용량**

[0071] 10 내지 18 kg 40 mg 매4주

[0072] 18.1 내지 25 kg 56 mg 매4주

[0073] 25.1 내지 48 kg 80 mg 매4주

[0074] 48 kg 초과 150 mg 매4주.

[0075] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 전신 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 원판성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 피부다발성근염, 경피증, 및 사이토카인 방출 증후군으로 이루어진 군으로

부터 선택되는 질병의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 하기 인용된 인간 대상체의 체중에 상응하는 용량으로 인간 대상체 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 피하로 투여하는 것을 수반한다:

[0076] **중량 용량**

[0077] 10 내지 18 kg 18 mg 매4주

[0078] 18.1 내지 25 kg 22 mg 매4주

[0079] 25.1 내지 48 kg 28 mg 매4주

[0080] 48 kg 초과 50 mg 매4주.

[0082] *특정 경우에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, VH 및 VL은 각각 VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서, 여기서 VH-CDR1은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및 VL CDR로서, 여기서 VL-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 VH 및 VL을 포함하고, 여기서 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어지고; VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 또는 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어진다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어지고; 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어진다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 20세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 18세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 16세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 14세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 12세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 10세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 8세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 6세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 4세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 2세 이하이다.

[0083] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 전신 홍반성 낭창, 피부 홍반성 낭창, 원판성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 피부다발성근염, 경피증, 및 사이토카인 방출 증후군으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질병의 치료 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 인간 대상체에게 하기 인용된 인간 대상체의 체중에 상응하는 용량으로 인간 대상체 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 피하로 투여하는 것을 수반한다:

[0084] **중량 용량**

[0085] 10 내지 18 kg 40 mg 매4주

[0086] 18.1 내지 25 kg 56 mg 매4주

[0087] 25.1 내지 48 kg 80 mg 매4주

[0088] 48 kg 초과 150 mg 매4주.

[0089] 특정 경우에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, VH 및 VL은 각각 VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서, 여기서 VH-CDR1은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및 VL CDR로서, 여기서 VL-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노

산 서열로 이루어지는 VL CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 VH 및 VL을 포함하고, 여기서 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어지고; VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 또는 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어진다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어지고; 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어진다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 20세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 18세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 16세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 14세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 12세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 10세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 8세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 6세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 4세 이하이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체는 2세 이하이다.

[0090] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 18 mg, 22 mg, 25 mg, 28 mg, 40 mg, 50 mg, 56 mg, 80 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 고정 용량으로의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 피하 투여에 적합한 본원에 기재된 약제학적 조성물의 멸균 제제를 포함하는 실린지 또는 펌프를 특징으로 한다.

[0091] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 18 mg, 22 mg, 25 mg, 28 mg, 40 mg, 50 mg, 56 mg, 80 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 고정 용량으로의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 피하 투여에 적합한 본원에 기재된 약제학적 조성물의 멸균 제제를 포함하는 실린지 또는 펌프를 특징으로 하고, 여기서 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하고, VH 및 VL은 각각 VH 상보성 결정 영역 (CDR)으로서, 여기서 VH-CDR1은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR2는 서열 식별 번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VH-CDR3는 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VH 상보성 결정 영역 (CDR); 및 VL CDR로서, 여기서 VL-CDR1은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR2는 서열 식별 번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL-CDR3는 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어지는 VL CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 VH 및 VL을 포함하고, 여기서 VH는 서열 식별 번호:7에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어지고; VL은 서열 식별 번호:8에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 또는 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어진다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어지고; 경쇄는 서열 식별 번호:10에 대해 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 적어도 99% 동일한, 또는 100% 동일한 서열로 이루어진다.

[0092] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 숙련가에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 또는 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 물질이 하기에 기재되어 있다. 본원에 언급된 모든 공보, 특허 출원, 특허, 및 다른 참조문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 상충되는 경우, 정의를 포함하는 본 출원이 우선할 것이다. 물질, 방법, 및 실시예는 단지 설명적인 것이며, 제한하기 위한 것으로 의도되지 않는다.

[0093] 본 발명의 다른 특징 및 장점은 하기 상세한 설명 및 청구항으로부터 자명할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0094] **도 1**은 항체 제형의 점도를 도시하는 그래프이다.

도 2a는 40℃로의 0-4 주의 인큐베이션 이후에의 상기 나타낸 20 mM 완충액, 140 mM Arg.HCl, 및 0.05% PS80을 포함하는 제형에서의 150 mg/ml의 농도로 제형화된 항-BDCA2 항체의 응집을 나타내는 그래프이다. 완충액은 도

면에서 기호로 식별된다.

도 2b는 5℃로의 0-3 개월의 인큐베이션 이후에의 상기 나타낸 20 mM 완충액, 140 mM Arg.HCl, 및 0.05% PS80을 포함하는 제형에서의 150 mg/ml의 농도로 제형화된 항-BDCA2 항체의 응집을 나타내는 그래프이다. 완충액은 2a에 나타낸 바와 동일한 기호를 사용하여 식별된다.

도 2c는 5℃로의 0-3 개월의 인큐베이션 이후에의 상기 나타낸 20 mM 완충액, 140 mM Arg.HCl, 및 0.05% PS80을 포함하는 제형에서의 200 mg/ml의 농도로 제형화된 항-BDCA2 항체의 응집을 나타내는 그래프이다. 완충액은 2a에 나타낸 바와 동일한 기호를 사용하여 식별된다.

도 2d는 5℃로의 0-3 개월의 인큐베이션 이후에의 상기 나타낸 20 mM 완충액, 140 mM Arg.HCl, 및 0.05% PS80을 포함하는 제형에서의 225 mg/ml의 농도로 제형화된 항-BDCA2 항체의 응집을 나타내는 그래프이다. 완충액은 2a에 나타낸 바와 동일한 기호를 사용하여 식별된다.

도 3은 상이한 완충액 (시트레이트 또는 히스티딘) 중의 상이한 pH (5.5, 6, 또는 6.5), 농도 (150 mg/ml, 225 mg/ml, 또는 250 mg/ml)에서의 항-BDCA2 항체의 점도를 도시하는 막대 그래프이다.

도 4는 나타낸 제형에서의 225 ng/ml로의 BDCA2의 응집을 도시하는 그래프이다.

도 5a는 시간 제로 (제1 막대)에서, 25℃에서의 2주 후 (제2 막대) 또는 5℃에서의 2주 후 (제3 막대)에서의 육안으로 보이지 않는 미립 형성 (입자 ≥ 2 μm)을 나타내는 막대 그래프이다. 입자 농도는 로그 눈금으로 도시된다. 제형은 나타낸 부형제(들)뿐만 아니라 20 mM 시트레이트 pH 6.0, 0.05% PS80을 포함하였다.

도 5b는 시간 제로 (제1 막대)에서, 25℃에서의 2주 후 (제2 막대) 또는 5℃에서의 2주 후 (제3 막대)에서의 육안으로 보이지 않는 미립 형성 (입자 ≥ 10 μm)을 나타내는 막대 그래프이다. 입자 농도는 로그 눈금으로 도시된다. 제형은 나타낸 부형제(들)뿐만 아니라 20 mM 시트레이트 pH 6.0, 및 0.05% PS80을 포함하였다.

도 6은 시간 제로 (제1 막대)에서, 25℃에서의 2주 후 (제2 막대) 또는 5℃에서의 2주 후 (제3 막대)에서의 응집을 도시하는 막대 그래프이다. 제형은 나타낸 부형제(들)뿐만 아니라 20 mM 시트레이트 pH 6.0, 및 0.05% PS80을 포함하였다.

도 7은 제형 2 (20 mM His, 100 mM Arg.HCl, 3% 수크로오스, 0.05% PS80, pH 5.5) 대 제형 1 (20 mM 시트레이트, 140 mM Arg.HCl, 0.05% PS80, pH 6.0)에서 제형화된 150 mg/mL의 항-BDCA2 항체의 응집을 비교하는 그래프이다. 좌측 패널은 5℃에서 0 내지 3 개월 동안의 응집을 나타내고; 우측 패널은 25℃에서 0 내지 3 개월 동안의 응집을 나타낸다. 그래프에서 제형 1은 "Cit 150"으로서 나타나고, 제형 2는 "His 150"로서 나타낸다.

도 8은 제형 2에서의 항-BDCA2 항체의 점도를 도시하는 그래프이다.

도 9는 시험된 10개의 제형에서의 5℃에서 시간에 따라 형성되는 고분자량 종의 백분율을 나타내는 그래프이다. 범례 텍스트는 하기에 대응된다: 단백질 농도 (mg/mL)/아르기닌.HCl (mM)/수크로오스 (%)/pH.

도 10은 시험된 10개의 제형에서의 25℃에서 시간에 따라 형성되는 고분자량 종의 백분율을 나타내는 그래프이다. 범례 텍스트는 하기에 대응된다: 단백질 농도 (mg/mL)/아르기닌.HCl (mM)/수크로오스 (%)/pH.

도 11은 시험된 10개의 제형에서의 30℃에서 시간에 따라 형성되는 고분자량 종의 백분율을 나타내는 그래프이다. 범례 텍스트는 하기에 대응된다: 단백질 농도 (mg/mL)/아르기닌.HCl (mM)/수크로오스 (%)/pH.

도 12는 시험된 10개의 제형에서의 40℃에서 시간에 따라 형성되는 고분자량 종의 백분율을 나타내는 그래프이다. 범례 텍스트는 하기에 대응된다: 단백질 농도 (mg/mL)/아르기닌.HCl (mM)/수크로오스 (%)/pH.

도 13은 시험된 10개의 제형에서의 25℃에서 시간에 따라 형성되는 고분자량 종의 백분율을 나타내는 그래프이다. 범례 텍스트는 하기에 대응된다: 단백질 농도 (mg/mL)/아르기닌.HCl (mM)/수크로오스 (%)/pH.

도 14는 시험된 10개의 제형에서의 30℃에서 시간에 따라 형성되는 염기성 동형체의 백분율을 나타내는 그래프이다. 범례 텍스트는 하기에 대응된다: 단백질 농도 (mg/mL)/아르기닌.HCl (mM)/수크로오스 (%)/pH.

도 15는 시험된 10개의 제형에서의 40℃에서 시간에 따라 형성되는 염기성 동형체의 백분율을 나타내는 그래프이다. 범례 텍스트는 하기에 대응된다: 단백질 농도 (mg/mL)/아르기닌.HCl (mM)/수크로오스 (%)/pH.

도 16은 시험된 10개의 제형에서의 5℃에서 시간에 따라 형성되는 염기성 동형체의 백분율을 나타내는 그래프이다. 범례 텍스트는 하기에 대응된다: 단백질 농도 (mg/mL)/아르기닌.HCl (mM)/수크로오스 (%)/pH.

도 17은 25℃ 및 40℃에서 GSH (0.4mM)을 사용하거나 사용하지 않는 수크로오스 (150 mg/ml 항체; 20 mM 히스티딘; 100 mM Arg.HCl; 3% 수크로오스; 0.05% PS80, pH 5.5)를 포함하는 항-BDCA2 항체 제형의 HMW 종의 백분율을 도시하는 그래프를 제공한다.

도 18은 25℃ 및 40℃에서 GSH (0.4mM)을 사용하거나 사용하지 않는 수크로오스 (150 mg/ml 항체; 20 mM 히스티딘; 100 mM Arg.HCl; 0.05% PS80, pH 5.5)가 결여된 항-BDCA2 항체 제형의 HMW 종의 백분율을 도시하는 그래프와 도 17의 그래프의 오버레이를 제공한다. 이는 수크로오스의 존재가 GSH 작용에 대해 효과를 가지지 않음을 보여준다.

도 19는 25℃ 및 40℃에서 GSH (0.4mM)을 사용하거나 사용하지 않는 BENEPALI® (etanercept biosimilar referencing Enbrel®) 제형 (50 mg/ml SB4; 10 mM 인산나트륨; 140 mM NaCl; 1% 수크로오스, pH 6.2)의 HMW 종의 백분율을 도시하는 그래프를 제공한다.

도 20은 25℃ 및 40℃에서 GSH (0.4mM)을 사용하거나 사용하지 않는 항-αvβ5 인테그린 항체 (STX200) 제형 (50 mg/ml 항체; 20 mM 히스티딘; 5% 소르비톨; 0.05% PS80, pH 6.5)의 HMW 종의 백분율을 도시하는 그래프를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0095] 상세한 설명

[0096] 본 출원은 항-BDCA2 항체 및 이의 BDCA2-결합 절편의 약제학적 조성물 및 투약 요법 및 BDCA2-관련된 장애 (예를 들어, SLE, CLE, 및 DLE)의 치료시의 이의 용도를 제공한다.

[0097] **BDCA2**

[0098] BDCA2는 형질세포양 수지상 세포 (pDC) 상에 특이적으로 발현된 II형 C-유형 렉틴이다. BDCA2는 그것의 C-말단, 막관통 영역, 및 신호전달 모티프가 잔류하지 않는 그것의 N- 말단에서의 짧은 세포질 테일에서의 단일 세포외 탄수화물 인식 도메인 (CRD)으로 이루어진다. BDCA2는 관련된 막관통 어댑터, FcεRIγ을 통해 세포내 신호를 전송한다. BDCA2의 항체-매개된 라이게이션은 비장 티로신 키나제 (SYK)의 FcεRIγ의 인산화된 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 (ITAM)로의 모집을 야기한다. Syk 활성화는 B 세포 링커 (Blnk), 브루톤 티로신 키나제 (BTK), 및 포스포리파제 Cγ2 (PLCγ2)의 활성화를 야기하고, 이는 $Ca2^{+}$ 이동을 야기한다.

[0099] 인간 BDCA2 단백질 (Genbank® 수탁 번호 NP_569708.1)의 아미노산 서열은 하기에 나타나 있다 (막관통 도메인은 이탤릭체이고; 엑토도메인은 밑줄 표시된다.

```
  1   MVPEEEPQDR EKGLWWFQLK VWSMAVVSIL LLSVCFTVSS VVPHNFMYSK
 51   TVKRLSKLRE YQQYHPSLTC VMEGKDIEDW SCCPTPWTSF QSSCYFISTG
101   MQSWTKSQKN CSVMGADLVV INTREEQDFI IQNLKRNSSY FLGLSDPGGR
151   RHWQWVDQTP YNENVTFWHS GEPNNLDERC AIINFRSSEE WGWNDIHCHV
201   PQKSICKMKK IYI*  ( 서열 식별 번호 :29)
```

[0100]

[0101] 인간 FcεRIγ (유전자은행® 수탁 번호 NP_004097.1)의 아미노산 서열은 하기에 나타나 있다.

```
  1  MIPAVVLLLL LLVEQAAALG EPQLCYILDA ILFLYGIVLT LLYCRLKIQV
 51  RKAAITSYEK SDGVYTGLST RNQETYETLK HEKPPQ*( 서열 식별 번호 :30)
```

[0102]

[0103] **항-BDCA2 항체**

[0104] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법에서 사용되는 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 "BIIB059"로 지칭되는 항체 3개의 중쇄 가변성 도메인 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 BIIB059의 3개의 경쇄 가변성 도메인 CDR을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 BIIB059의 3개의 중쇄 가변성 도메인 CDR 및 3개의 경쇄 가변성 도메인 CDR을 포함한다. CDR은 본 기술분야의 임의의 CDR 정의, 예를 들어 Kabat, Chothia, Abysis로부터의 Chothia, 향상된 Chothia/AbM에 기초하거나, 또는 콘택트 정의 (contact definition)에 기초할 수 있다. 이들 예시적인 CDR 정의에 따른 BIIB059의 CDR 서열은 하기 표 1에 제공되어 있다.

[0105] [표 1] BIIB059의 CDR의 서열

도메인	Kabat	Abysis로부터의 Chothia	향상된 Chothia/AbM	콘택트
VH CDR1	TYTMS (서열 식별 번호:1)	GFTFSTY (서열 식별 번호:11)	GFTFSTYTMS (서열 식별 번호:17)	STYTMS (서열 식별 번호:23)
VH CDR2	TISPGDSFGYYYPDSVQG (서열 식별 번호:2)	SPGDSFG (서열 식별 번호:12)	TISPGDSFGYY (서열 식별 번호:18)	WVATISPGDSFGYY (서열 식별 번호:24)
VH CDR3	DIYYNYGAWFAY (서열 식별 번호:3)	DIYYNYGAWFAY (서열 식별 번호:13)	DIYYNYGAWFAY (서열 식별 번호:19)	TRDIYYNYGAWFA (서열 식별 번호:25)
VL CDR1	KASQSVDYDGDSYMN (서열 식별 번호:4)	KASQSVDYDGDSYMN (서열 식별 번호:14)	KASQSVDYDGDSYMN (서열 식별 번호:20)	DYDGDSYMNWY (서열 식별 번호:26)
VL CDR2	AASTLES (서열 식별 번호:5)	AASTLES (서열 식별 번호:15)	AASTLES (서열 식별 번호:21)	LLIYAASTLE (서열 식별 번호:27)
VL CDR3	QQANEDPRT (서열 식별 번호:6)	QQANEDPRT (서열 식별 번호:16)	QQANEDPRT (서열 식별 번호:22)	QQANEDPR (서열 식별 번호:28)

[0106]

[0107] 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 VH CDR1, 서열 식별 번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 VH CDR2; 서열 식별 번호. 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 VH CDR3를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 VL CDR1, 서열 식별 번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 VL CDR2; 및 서열 식별 번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 VL CDR3를 포함한다.

[0108] 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호: 1 내지 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 CDR을 포함한다. 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호: 11 내지 16에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 CDR을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호: 17 내지 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 CDR을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호: 23 내지 28을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 CDR을 포함한다. 일 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 VH CDR1, 서열 식별 번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 VH CDR2; 서열 식별 번호. 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 VH CDR3; 및 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 VL CDR1, 서열 식별 번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 VL CDR2; 및 서열 식별 번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 VL CDR3를 포함한다.

[0109] BIIB059는 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법에 사용될 수 있는 예시적인 항-BDCA2 항체이다. BIIB059는 2개의 당화된 인간 IgG1 중쇄 및 2개의 인간 카파 경쇄 (이는 형질세포양 수지상 세포의 표면 상에 BDCA2에 특이적으로 결합됨)를 갖는 인간화된 항체이다. 야생형 IgG1 서열은 단일 N-연결된 당화 부위를 포함하고, 이러한 부류의 분자에 전형적인 친화도를 갖는 Fc 수용체에 결합된다. 이러한 Fc 기능-컴피턴트 IgG1 단클론성 항체는 BDCA2에 대한 높은 친화도를 나타내고, 원상태 인간 및 사이노몰구스 BDCA2에 동등하게 잘 결합된다. BIIB059는 pDC에 의해 모든 TLR9-유도된 I형 인터페론 (IFN)뿐만 아니라 다른 사이토카인 및 케모카인의 강력한 억제제이다. BIIB059는 건강한 인간 공여자 및 SLE 환자로부터의 pDC에 의해 TLR9-유도된 I형 인터페론을 억제하는데 동등하게 강력하다. BIIB059는 특별하게는 pDC에 의해 TLR9-유도된 I형을 억제하고, 상이한 TLR 리간드로 유발된 다른 세포 유형에 의해 IFN 생산에 영향을 주지 않는다. BIIB059는 또한 세포 표면으로부터의 BDCA2의 신속한 내재화를 야기하다. 자극시, BDCA2는 TLR9 신호전달의 그것의 억제에 대해 필요한 것으로 보이는 엔도조말/리소좀 구획에서의 TLR9로 공동 내재화된다. BIIB059는 또한 인간 pDC의 표면으로부터의 CD62L 쉐딩 (shedding)을 야기하는 것으로 밝혀졌다. 시험관내 항체-의존적 세포-매개된 세포독성 (ADCC) 및 보체-의존적 세포독성 (CDC) 연구는 BIIB059가 세포주 과발현 BDCA2에서 세포 고갈 활성을 가질 수 있음을 시사한다.

[0110] BIIB059의 가변성 중쇄 (VH)는 하기 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다:

DVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAAS***GFTFS*** **TYTMS**WVRQA PGKGLEWVA**T ISPGDSFGYY**
YPDSVQGRFT ISRDNAKNSL YLQMNSLRAE DTAVYYCTR**D IYYNYGAWFA Y**WGQGTLVTV SS (서열 식별번호 : 7)

[0111]

[0112] BIIB059의 가변성 경쇄 (VL)는 하기 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다:

DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITC**KASQSVD YDGDSYMN**WY QQKPGKAPKL LIY**AASTLES**
GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YC**QQANEDPR T**FGQGTKVEI K (서열 식별 번호 :8)

[0113]

[0114] 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호:7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 인간 BDCA2의 엑토도메인에 선택적으로 결합되고, BIIB059의 VH 도메인의 아미노산 서열 (서열 식별 번호:7)과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나 또는 적어도 1 내지 5개 아미노산 잔기, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만의 잔기로 서열 식별 번호:7과 상이한 VH 도메인을 포함한다. 특정 경우에서, 이들 항체는 (i) 인간 또는 사이노몰구스 원숭이 BDCA2를 결합하나 영장류 아래의 계통발생적 종으로부터의 BDCA2를 유의미하게 결합하지 않고; 및/또는 (ii) 인간 pDC에 의해 TLR7/TLR9-유도된 I형 인터페론 및 다른 사이토카인 또는 케모카인 생산을 억제하고; 및/또는 (iii) pDC의 표면으로부터의 BDCA2의 내재화를 매개하고; 및/또는 (iv) pDC의 표면으로부터의 CD32a 및/또는 CD62L을 하향조절하고; 및/또는 (v) ADCC 또는 CDC에 의해 시험관내에서 pDC를 감소시킨다.

[0115] 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호:8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 인간 BDCA2의 엑토도메인에 선택적으로 결합하고, BIIB059의 VL 도메인의 아미노산 서열 (서열 식별 번호:8)과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나, 또는 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만의 잔기로 서열 식별 번호:8과 상이한 VL 도메인을 포함한다. 특정 경우에서, 이들 항체는 (i) 인간 또는 사이노몰구스 원숭이 BDCA2를 결합하나 영장류 아래의 계통발생적 종으로부터의 BDCA2를 유의미하게 결합하지 않고; 및/또는 (ii) 인간 pDC에 의해 TLR7/TLR9-유도된 I형 인터페론 및 다른 사이토카인 또는 케모카인 생산을 억제하고; 및/또는 (iii) pDC의 표면으로부터의 BDCA2의 내재화를 매개하고; 및/또는 (iv) pDC의 표면으로부터의 CD32a 및/또는 CD62L을 하향조절하고; 및/또는 (v) ADCC 또는 CDC에 의해 시험관내에서 pDC를 감소시킨다.

[0116] 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호:7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열 식별 번호:8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 인간 BDCA2의 엑토도메인에 선택적으로 결합하고, (i) BIIB059의 VH 도메인의 아미노산 서열 (서열 식별 번호:7)과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 VH 도메인, 및 (ii) BIIB059의 VL 도메인의 아미노산 서열 (서열 식별 번호:8)과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나, 또는 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만의 잔기로 서열 식별 번호:7 및/또는 서열 식별 번호:8과 상이한 VL 도메인을 포함한다. 특정 경우에서, 이들 항체는 (i) 인간 또는 사이노몰구스 원숭이 BDCA2를 결합하나 영장류 아래의 계통발생적 종으로부터의 BDCA2를 유의미하게 결합하지 않고; 및/또는 (ii) 인간 pDC에 의해 TLR7/TLR9-유도된 I형 인터페론 및 다른 사이토카인 또는 케모카인 생산을 억제하고; 및/또는 (iii) pDC의 표면으로부터의 BDCA2의 내재화를 매개하고; 및/또는 (iv) pDC의 표면으로부터의 CD32a 및/또는 CD62L을 하향조절하고; 및/또는 (v) ADCC 또는 CDC에 의해 시험관내에서 pDC를 감소시킨다.

[0117] 하기 열거된 성숙한 중쇄 (서열 식별 번호:9) 및 성숙한 경쇄 (서열 식별 번호:10)로 이루어지는 항체는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "BIIB059"로 지칭된다.

[0118] **성숙한 BIIB059 중쇄 (HC)**

DVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAAS***GFTFS*** **TYTMS**WVRQA PGKGLEWVA**T ISPGDSFGYY**
YPDSVQGRFT ISRDNAKNSL YLQMNSLRAE DTAVYYCTR**D IYYNYGAWFA Y**WGQGTLVTV
SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL
GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR
DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS
RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G (서열 식별 번호 : 9)

[0119]

[0120] **성숙한 BIIB059 경쇄 (LC)**

DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITC**KASQSVD YDGDSYMN**WY QQKPGKAPKL LIY**AASTLES**
GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YC**QQANEDPR T**FGQGTKVEI KRTVAAPSVF
IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS
STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC (서열 식별 번호 :10)

[0121]

[0122] 상기 VH, VL, HC, 및 LC 서열에서, Kabat 정의에 기초한 CDR 1, 2, 및 3은 모두 굵은 글씨로 밑줄 표시되어 있다. VH 및 HC에서의 굵은 글씨의 이탤릭체의 서열은 향상된 Chothia/AbM 정의에 기초하여 CDR1에서 발견되는 추가의 N-말단 서열이다.

[0123] 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호:9에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 인간 BDCA2의 엑토도메인을 선택적으로 결합하고, 서열 식별 번호:9의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나, 또는 1 내지 5개의 아미노산 잔기, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만의 잔기로 서열 식별 번호:9와 상이한 HC를 포함한다.

[0124] 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호:10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 인간 BDCA2의 엑토도메인에 선택적으로 결합되고, 서열 식별 번호:10의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나, 또는 1 내지 5개의 아미노산 잔기, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만의 잔기로 서열 식별 번호:10과 상이한 LC를 포함한다.

[0125] 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호:9에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC 및 서열 식별 번호:10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 인간 BDCA2의 엑토도메인에 선택적으로 결합되고, (i) 서열 식별 번호:9의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 HC, 및 (ii) 서열 식별 번호:10의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나; 또는 1 내지 5개의 아미노산 잔기, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만의 잔기로 서열 식별 번호:9 및/또는 서열 식별 번호:10과 상이한 LC를 포함한다.

[0126] 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체는 IgG 항체이다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체는 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, 및 IgE로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 가진다. 일 구현예에서, 항-BDCA2 항체는 IgG1 아이소타입의 것이다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체는 IgG2 아이소타입의 것이다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체는 IgG3 아이소타입의 것이다. 추가 구현예에서, 항체는 예를 들어 인간 카파 또는 인간 람다 경쇄로부터 선택되는 경쇄 불변 영역을 가진다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체는 IgG1/카파 항체이다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체는 7 내지 15 μg/mL의 EC_{50}을 갖는 FcγRIIa (CD32a)를 결합하는 인간 Fc 부위를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 10 μg/mL의 EC_{50}을 갖는 FcγRIIa (CD32a)를 결합하는 인간 Fc 부위를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 11 μg/mL의 EC_{50}을 갖는 FcγRIIa (CD32a)를 결합하는 인간 Fc 부위를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 12 μg/mL의 EC_{50}을 갖는 FcγRIIa (CD32a)를 결합하는 인간 Fc 부위를 포함한다. 일부 경우에서, 중쇄 불변 영역은 인간 불변 영역의 인간 또는 변형된 형태이다. 특정 경우에서, 인간 불변 영역은 적어도 1 및 최대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 치환을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 변형된 인간 Fc 부위는 변형된 인간 IgG1 Fc 영역이다. 일부 경우에서, 항-BDCA2 항체의 불변 영역은 하나 이상의 아미노산 잔기의 돌연변이에 의해 변형되어 원하는 기능적 특성 (예를 들어, 변경된 효과기 기능 또는 반감기, 감소된 당화)을 부여할 수 있다. 예를 들어, N-연결된 당화 부위는 Fc 부위 (예를 들어, 인간 IgG1 Fc 영역)의 N-연결된 당화를 방지하거나 또는 감소시키기 위해 치환될 수 있다.

[0127] 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체는 전장 (전체의) 항체 또는 실질적으로 전장이다. 단백질은 적어도 하나, 바람직하게는 2개의 완전한 중쇄, 및 적어도 하나, 바람직하게는 2개의 완전한 경쇄를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체는 BDCA2-결합 절편이다. 일부 경우에서, BDCA2-결합 절편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Facb, Fv, 단일 사슬 Fv (scFv), sc(Fv)2, 또는 디아바디이다.

[0128] 항체, 예컨대 BIIB059, 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 예를 들어, 인용된 아미노산 서열을 인코딩하는 합성 유전

자를 준비하고 발현시킴으로써, 또는 인간 생식계열 유전자를 돌연변이화시켜 인용된 아미노산 서열은 인코딩하는 유전자를 제공함으로써 제조될 수 있다. 또한, 이러한 항체 및 다른 항-BDCA2 항체는 예를 들어 하기 방법 중 하나 이상을 사용하여 생성될 수 있다.

[0129] **항체의 제조 방법**

[0130] 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 박테리아 또는 진핵 세포에서 생성될 수 있다. 일부 항체, 예를 들어, Fab's는 박테리아 세포, 예를 들어, *E. 콜리* 세포에서 생성될 수 있다. 또한 항체는 진핵 세포 예컨대 전환된 세포주 (예를 들어, CHO, 293E, COS)에서 생성될 수 있다. 또한, 항체 (예를 들어, scFv's)는 효모 세포 예컨대 *피치아* (예를 들어 문헌 [Powers et al., *J Immunol Methods*. 251:123-35 (2001)] 참조) *한세눌라,* 또는 *사카로마이세스*에서 발현될 수 있다. 관심대상의 항체를 생성하기 위해서, 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 구성되고, 발현 벡터에 도입되고, 그 다음 적합한 숙주세포에서 발현된다. 본 명세서에 기재된 BDCA2 항체의 VH 및/또는 VL, HC 및/또는 LC를 포함하는 항-BDCA2 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 당업자에 의해 용이하게 구상될 것이다. 표준 분자 생물학 기술은 재조합 발현 벡터를 제조하고, 숙주세포를 형질감염시키고, 형질전환체를 선별하고, 숙주세포를 배양하고, 항체를 회수하기 위해 사용된다.

[0131] 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편이 박테리아 세포 (예를 들어, *E. 콜리*)에서 발현되어야 하는 경우, 발현 벡터는 박테리아 세포에서 벡터의 증폭을 가능하게 하는 특징을 가져야 한다. 추가로, *E. 콜리* 예컨대 JM109, DH5α, HB101, 또는 XL1-Blue가 호스트로서 사용되는 경우, 벡터는 프로모터, 예를 들어, lacZ 프로모터 (문헌 [Ward et al., 341:544-546 (1989)]), araB 프로모터 (문헌 [Better et al., *Science*, 240:1041-1043 (1988)]), 또는 *E. 콜리*에서 효율적인 발현을 가능하게 할 수 있는 T7 프로모터를 가져야 한다. 이러한 벡터의 예는, 예를 들어 M13-시리즈 벡터, pUC-시리즈 벡터, pBR322, pBluescript, pCR-Script, pGEX-5X-1 (Pharmacia), "QIAexpress 시스템" (QIAGEN), pEGFP, 및 pET를 포함한다 (이러한 발현 벡터가 사용되는 경우, 호스트는 바람직하게는 BL21 발현 T7 RNA 폴리머라제이다). 발현 벡터는 항체 분비를 위한 신호 서열을 포함할 수 있다. *E. 콜리*의 주변세포질로의 생성을 위해, *pelB* 신호 서열 (문헌 [Lei et al., *J. Bacteriol.*, 169:4379 (1987)])이 박테리아 세포로 발현 벡터를 주입하기 위해 사용될 수 있다. 박테리아 발현의 경우, 염화칼슘 방법 또는 전기천공법이 박테리아 세포로의 발현 베겉를 주입하기 위해 사용될 수 있다.

[0132] 항체가 동물 세포 예컨대 CHO, COS, 및 NIH3T3 세포에서 발현되어야 하는 경우, 발현 벡터는 이들 세포에서의 발현에 필요한 프로모터, 예를 들어, SV40 프로모터 (문헌 [Mulligan *et al., Nature*, 277:108 (1979)])), MMLV-LTR 프로모터, EF1α 프로모터 (문헌 [Mizushima *et al., Nucleic Acids Res.*, 18:5322 (1990)]), 또는 CMV 프로모터를 포함한다. 면역글로불린 또는 이의 도메인을 인코딩하는 핵산 서열 이외에, 재조합 발현 벡터는 추가의 서열, 예컨대 숙주세포 (예를 들어, 복제의 기원) 및 선별 마커 유전자에서의 벡터의 복제를 조절하는 서열을 운반할 수 있다. 선별 마커 유전자는 벡터가 도입되는 숙주세포의 선택을 용이하게 한다 (예를 들어, 미국특허번호 4,399,216, 4,634,665 및 5,179,017 참조). 예를 들어, 전형적으로 선별 마커 유전자는 벡터가 도입되는 숙주 세포에 대해 약물, 예컨대 G418, 하이그로마이신, 또는 메토트렉세이트에 대한 저항성을 부여한다. 선별 마커를 가진 벡터의 예는 pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV, 및 pOP13을 포함한다.

[0133] 일 구현예에서, 항체는 포유동물 세포에서 생성된다. 항체를 발현하기 위한 예시적인 포유동물 숙주세포는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO 세포) (예를 들어, 문헌 [Kaufman 및 Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-621]에 기재된 DHFR 선별 마커와 함께 사용되는 문헌 [Urlaub 및 Chasin (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220]에 기재된 *dhfr*$^-$ CHO 세포 포함), 인간 배아 신장 293 세포 (예를 들어, 293, 293E, 293T), COS 세포, NIH3T3 세포, 림프구성 세포주, 예를 들어, NS0 골수종 세포 및 SP2 세포, 및 유전자도입 동물, 예를 들어, 유전자도입 포유동물로부터의 세포를 포함한다. 예를 들어, 세포는 유선 상피 세포이다.

[0134] 항체 발현을 위한 예시적인 시스템에서, 항-BDCA2 항체 (예를 들어, BIIB059)의 항체 중쇄 및 항체 경쇄 모두를 인코딩하는 재조합 발현 벡터는 인산칼슘-매개된 형질감염에 의해 *dhfr*$^-$ CHO 세포로 도입된다. 재조합 발현 벡터 내에서, 항체 중쇄 및 경쇄 유전자 각각은 인핸서/프로모터 조절 인자 (예를 들어, SV40, CMV, 아데노바이러스 및 기타 동종의 것, 예컨대 CMV 인핸서/AdMLP 프로모터 조절 인자 또는 SV40 인핸서/AdMLP 프로모터 조절 인자로부터 유래됨)에 작동가능하게 연결되어 높은 수준의 유전자 전사를 유도한다. 또한, 재조합 발현 벡터는 *DHFR* 유전자를 운반하고, 이는 메토트렉세이트 선택/증폭을 사용하는 벡터로 형질감염된 CHO 세포의 선택을 가능하게 한다. 선택된 형질전환체 숙주세포는 배양되어 항체 중쇄 및 경쇄의 발현을 가능하게하고, 항체는 배양 배지로부터 회수된다.

[0135] 또한, 항체는 유전자도입 동물에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 미국특허번호 5,849,992는 유전자도입 포유동물의 유선에서 항체를 발현하는 방법을 기재하고 있다. 관심대상의 항체를 인코딩하는 핵산 및 우유-특이적 프로모터 및 분비를 위한 신호 서열을 포함하는 이식유전자가 구성된다. 이러한 유전자도입 포유동물의 암컷에 의해 생성된 우유는 그 안에 분비된 관심 대상의 항체를 포함한다. 항체는 우유로부터 정제될 수 있거나, 또는 일부 응용분야에 대해 직접적으로 사용될 수 있다. 본원에 기재된 핵산 중 하나 이상을 포함하는 동물이 제공된다.

[0136] 본 개시내용의 항체는 숙주세포의 내부 또는 외부 (예컨대 매질)로부터 단리될 수 있고, 실질적으로 순수한 및 균질한 항체로서 정제될 수 있다. 항체 정제를 위해 통상적으로 사용되는 단리 및 정제를 위한 방법은 항체의 단리 및 정제를 위해 사용될 수 있고, 비제한적으로 임의의 특정 방법이다. 항체는 예를 들어, 칼럼 크로마토그래피, 여과, 한외여과, 염석, 용매 침전, 용매 추출, 증류, 면역침강, SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동, 등전점 전기영동, 투석, 및 재결정화를 적절하게 선택하고, 조합함으로써 단리되고, 정제될 수 있다. 크로마토그래피는 예를 들어, 친화성 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 크로마토그래피, 겔 여과, 역상 크로마토그래피, 및 흡착 크로마토그래피 (문헌 [Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996])를 포함한다. 크로마토그래피는 액상 크로마토그래피 예컨대 HPLC 및 FPLC를 사용하여 수행될 수 있다. 친화성 크로마토그래피를 위해 사용되는 칼럼은 단백질 A 칼럼 및 단백질 G 칼럼을 포함한다. 단백질 A 칼럼을 사용하는 칼럼의 예는 Hyper D, POROS, 및 세파로스 FF (GE Healthcare Biosciences)를 포함한다. 본 개시내용은 또한 이러한 정제 방법을 사용하여 고도로 정제된 항체를 포함한다.

[0137] **항-BDCA2 항체 조성물**

[0138] 또한, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하는 조성물 (예를 들어, 본 약제학적 조성물)을 제공한다. 예를 들어, 항-BDCA2 항체 조성물은 면역글로불린 중쇄 가변성 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변성 도메인 (VL)을 포함하는 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하고, 여기서 VH는 H-CDR을 포함하고, VL은 BIIB059의 L-CDR을 포함한다. 특정 경우에서, H-CDR은 서열 식별 번호:1 또는 17, 서열 식별 번호:2, 및 서열 식별 번호:3에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지고; L-CDR은 서열 식별 번호:4, 서열 식별 번호:5, 및 서열 식별 번호:6에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 (i) 서열 식별 번호:7에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 VH; 및 (ii) 서열 식별 번호:8에 제시된 아미노산 서열과 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 VL을 포함하는 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 (i) 서열 식별 번호:9에 제시된 아미노산에 대해 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 중쇄; 및 (ii) 서열 식별 번호:10에 제시된 아미노산에 대해 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 경쇄를 포함하는 항-BDCA2 항체를 포함한다.

[0139] 특정 구현예에서, 이러한 조성물은 고농도 항-BDCA2 항체 조성물이다. "고농도 항-BDCA2 항체 조성물"은 50 mg/ml 초과 및 300 mg/ml 미만의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하는 조성물을 의미한다. 특정 경우에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 50 mg/ml 내지 240 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 특정 경우에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 50 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 다른 경우에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 75 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 다른 경우에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 100 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 또 다른 경우에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 125 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 다른 경우에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 125 mg/ml 내지 175 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 특정 경우에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 240 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 특정 경우에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 225 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 특정 경우에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 200 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 특정 경우에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 175 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 특정 경우에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 150 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 다른 경우에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 125 mg/ml의

농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다. 일부 경우에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 100 mg/ml의 농도로 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함한다.

[0140] 본 명세서에 기재된 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하는 조성물 (예를 들어, 약제학적 조성물)은 다양한 형태 중 임의의 하나일 수 있다. 이들은 예를 들어, 액체 용액 (예를 들어, 주사용 및 불용성 용액), 분산물, 또는 현탁액을 포함한다. 바람직한 형태는 의도된 투여 방식 및 치료 적용에 의존적일 수 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 멸균된 주사용 또는 불용성 용액의 형태이다.

[0141] 멸균된 주사용 용액은 성분 중 하나 또는 조합하여 요구된 양으로 본 명세서에 기재된 항체를 도입하고, 이후 멸균 여과를 후속함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로 분산물은 본원에 기재된 항체를 염기성 분산매 및 요구된 다른 성분을 포함하는 멸균된 비히클로 본 명세서에 기재된 항체를 도입함으로써 제조된다. 멸균된 주사용 용액의 제조용 멸균된 분말의 경우, 예시적인 제조 방법은 본 명세서에 기재된 항체에 이전의 이의 멸균된-여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 원하는 성분을 추가한 분말을 산출하는 진공 건조 및 냉동 건조이다. 용액의 적합한 유체성은 예를 들어 코팅 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산물의 경우 요구된 입자 크기를 유지시킴으로써, 계면활성제를 사용함으로써 유지될 수 있다.

[0142] 항-BDCA2 항체 조성물 (예를 들어, 본 약제학적 조성물)은 추가로 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0143] 일 구현예에서, 부형제는 이 부형제가 없는 약제학적 조성물에서의 항체의 응집 및/또는 점도와 비교하여 조성물에서의 항체의 응집 및/또는 점도를 저하/감소시킨다. 특정 구현예에서, 그와 같은 부형제는 아르기닌이다. 일 경우에서, 부형제는 아르기닌 하이드로클로라이드이다. 아르기닌 (예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드)는 50 mM 내지 250 mM, 50 mM 내지 200 mM, 50 mM 내지 150 mM, 50 mM 내지 125 mM, 50 mM 내지 100 mM, 75 mM 내지 250 mM, 75 mM 내지 200 mM, 75 mM 내지 150 mM, 또는 75 mM 내지 100 mM의 농도로 조성물에 포함될 수 있다. 특정 구현예에서, 아르기닌 (예를 들어, Arg.HCl)은 50 mM 내지 250 mM의 농도로 조성물에 존재한다. 다른 구현예에서, 아르기닌 (예를 들어, Arg.HCl)은 50 mM 내지 200 mM의 농도로 조성물에 존재한다. 특정 경우에서, 아르기닌 (예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드)는 100 mM, 120 mM, 125 mM, 130 mM, 135 mM, 140 mM, 145 mM, 또는 150 mM의 농도로 조성물에 포함될 수 있다. 특정 경우에서, 아르기닌 (예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드)는 100 mM의 농도로 조성물에 포함될 수 있다. 또 다른 특정 경우에서, 아르기닌 (예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드)는 250 mM의 농도로 조성물에 포함될 수 있다.

[0144] 때때로, 아르기닌을 포함하는 용액은 실온 또는 더 고온 (예를 들어, 40℃)에서의 배양 이후 가시적인 입자를 발달시킨다. 놀랍게도, 수크로오스의 첨가는 가시적인 입자의 형성을 감소시키거나 또는 방지할 수 있음이 밝혀졌다. 게다가, 수크로오스는 또한 예상외로 육안으로 보이지 않는 미립자의 수를 저하시키는 것으로 밝혀졌다. 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 0.05% 내지 15%, 0.05% 내지 10%, 0.05% 내지 5%, 1% 내지 15 %, 1% 내지 10%, 1% 내지 5%, 2% 내지 8%, 2% 내지 6%, 또는 2% 내지 4%의 농도로 수크로오스를 포함한다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5% 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 8%, 8.5%, 9%, 9.5% 또는 10%의 농도로 수크로오스를 포함한다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 3%의 농도로 수크로오스를 포함한다. 또 다른 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 조성물은 1%의 농도로 수크로오스를 포함한다.

[0145] 항체 생성물 제조는 다수의 단계, 예컨대, 예를 들어, 약물 물질 및 벌크 제형, 여과, 출하, 풀링, 충전, 동결건조, 점검, 패키징, 및 저장을 수반할 수 있는 복합 공정이다. 이러한 단계 과정에서, 항체는 다수의 상이한 형태의 스트레스, 예를 들어, 진탕, 온도, 광노출, 및 산화에 가해질 수 있다. 이러한 유형의 스트레스는 항체의 변성 및 응집을 야기할 수 있고, 이는 생성물 품질을 저해하고, 심지어 생성물 배치의 손실을 야기할 수 있다. 진탕은 항체 치료제가 제조 공정 과정에 가해지는 일반 물리적 스트레스 중 하나이다. 진탕은 예를 들어 혼합, 한외여과/정용여과, 펌핑, 출하, 및 충전 과정에서 일어난다. 항체 조성물을 진탕 유도된 스트레스에 대해 보호하기 위해서, 본 조성물은 폴리소르베이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 0.01% 내지 0.5%, 0.01% 내지 0.1%, 0.01% 내지 0.09%, 0.01% 내지 0.08%, 0.01% 내지 0.07%, 0.01% 내지 0.06%, 0.01% 내지 0.05%, 0.01% 내지 0.04%, 또는 0.01% 내지 0.03%의 농도로 폴리소르베이트-80을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 0.02% 내지 0.08%의 농도로 폴리소르베이트-80을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 또는 0.1%의 농도로 폴리소르베이트-80을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 0.05% 의 농도로 폴리소르베이트-80을 포함한다.

[0146] 임의의 항체 조성물은 양호한 완충 능력을 제공하는 완충액으로 유리하게 된다. 특정 구현예에서, 항체 조성물은 완충제로서 히스티딘을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 5 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 40 mM, 5 mM

내지 30 mM, 5 mM 내지 25 mM, 10 mM 내지 50 mM, 10 mM 내지 40 mM, 10 mM 내지 30 mM, 10 mM 내지 25 mM, 15 mM 내지 50 mM, 15 mM 내지 40 mM, 15 mM 내지 30 mM, 또는 15 mM 내지 25 mM의 농도로 히스티딘을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 10 mM 내지 30 mM의 농도로 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 또는 30 mM의 농도로 히스티딘을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 20 mM의 농도로 히스티딘을 포함한다.

[0147] 항체 조성물의 pH는 5.0 내지 6.5일 수 있다. 특정 경우에서, 항체 조성물의 pH는 5.0 내지 6.0일 수 있다. 특정 경우에서, 항체 조성물의 pH는 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 또는 6.5이다. 특정 구현예에서, 항체 조성물의 pH는 5.5이다. 또 다른 특정 구현예에서, 항체 조성물의 pH는 6.0이다. 또 다른 특정 구현예에서, 항체 조성물의 pH는 6.5이다.

[0148] 특정 구현예에서, 본 조성물은 0.02 mM 내지 2 mM (예를 들어, 0.02, 0.03, 0.05, 0.06, 0.08, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 또는 2.0 mM)의 농도로 티올-함유 산화방지제 (예를 들어, 환원된 글루타티온 (GSH), 산화된 글루타티온 (GSSG), GSH + GSSG, 시스테인, 시스틴, 시스테인 + 시스틴)을 포함한다. 그와 같은 티올-함유 산화방지제는 유해한 또는 잘못 가교된 이황화 결합을 분리하고, 양호한 또는 적절하게 가교된 이황화 결합의 형성을 촉진할 수 있다. 이는 항체 또는 이의 단편의 원상태 구조의 안정화를 야기할 것이고, 응집 속도를 낮출 것이다. 이러한 분자의 산화방지제 특성은 응집을 야기하는 산화적 과정을 느리게 할 수 있다. 일부 경우에서, 본 조성물은 0.4 mM의 농도로 GSH를 포함한다. 일부 경우에서, 본 조성물은 0.2 mM의 농도로 GSSG를 포함한다. 일부 경우에서, 본 조성물은 0.4 mM의 농도의 GSH 및 0.2 mM의 농도의 GSSG를 포함한다. 일부 경우에서, 본 조성물은 0.4 mM의 농도로 시스테인을 포함한다. 일부 경우에서, 본 조성물은 0.2 mM의 농도로 시스틴을 포함한다. 일부 경우에서, 본 조성물은 0.4 mM의 농도의 시스테인 및 0.2 mM의 농도의 시스틴을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 5 mM 내지 15 mM (예를 들어, 10 mM)의 농도로 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 50 mM 내지 80 mM (예를 들어, 70 mM)의 농도의 글루탐산을 포함한다.

[0149] 특정 구현예에서, 본 조성물 (예를 들어, 약제학적 조성물)은 50 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편, 0.05% 내지 10%의 농도의 수크로오스, 50 mM 내지 250 mM의 농도의 아르기닌 (예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드), 0.01% 내지 0.1%의 농도의 폴리소르베이트-80, 및 10 mM 내지 30 mM의 농도의 히스티딘을 포함한다. 본 조성물은 5.0 내지 6.0의 pH를 가진다. 특정 구현예에서, 본 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 BIIB059 의 CDR(예를 들어, 서열 식별 번호: 1 또는 17, 2, 3, 4, 5, 및 6)을 포함하는 VL 및 VH를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 각각 서열 식별 번호: 7 및 8을 포함하는 VL 및 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 각각 서열 식별 번호: 9 및 10을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 본 조성물은 5.5의 pH를 가지고, 150 mg/ml의 농도의 BIIB059 또는 이의 BIIB059-결합 절편, 3%의 농도의 수크로오스, 100 mM의 농도의 아르기닌 하이드로클로라이드, 0.05%의 농도의 폴리소르베이트-80, 및 20 mM의 농도의 히스티딘을 포함한다. 이러한 구현예는 예를 들어 1833.50 mg의 멸균수 (예를 들어, 역삼투법 탈이온수 (RODI)), 285 mg의 BIIB059, 6.69 mg의 히스티딘 하이드로클로라이드 일수화물, 0.94 mg의 히스티딘 유리 염기, 40.03 mg의 아르기닌 하이드로클로라이드, 57.0 mg의 수크로오스, 및 0.95 mg의 폴리소르베이트-80을 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 추가로 0.02 mM 내지 2 mM의 농도의 티올-함유 산화방지제 (예를 들어, GSH, GSSG, GSH + GSSG, 시스테인, 시스틴, 시스테인 + 시스틴)를 포함한다.

[0150] 특정 구현예에서, 본 조성물 (예를 들어, 약제학적 조성물)은 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편, 50 mM 내지 250 mM의 농도의 아르기닌 (예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드), 0.02% 내지 0.08%의 농도의 폴리소르베이트-80, 및 10 mM 내지 30 mM의 농도의 히스티딘을 포함한다. 본 조성물은 5.0 내지 6.5의 pH를 가진다. 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 50 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도로 조성물에 존재한다. 특정 구현예에서, 본 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 BIIB059의 CDR (예를 들어, 서열 식별 번호: 1 또는 17, 2, 3, 4, 5, 및 6)을 포함하는 VL 및 VH를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 각각 서열 식별 번호: 7 및 8을 포함하는 VL 및 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 각각 서열 식별 번호: 9 및 10을 포함하는 VL 및 VH를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 1% 내지 10%의 농도의 수크로오스를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 0.02 mM 내지 2 mM의 농도의 티올-함유 산화방지제 (예를 들어, GSH, GSSG, GSH + GSSG, 시스테인, 시스틴, 또는 시스테인 + 시스틴)를 포함한다. 일 구현예에서, 본 조성물은 5.5의 pH를 가지고, 150 mg/ml의 농도의 BIIB059 또는 이의 BIIB059-결합 절편, 3%의 농도의 수크로오스, 100 mM의 농도의

아르기닌 하이드로클로라이드, 0.05%의 농도의 폴리소르베이트-80, 및 20 mM의 농도의 히스티딘을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기-열거된 조성물은 추가로, 0.02 mM 내지 2 mM의 농도의 티올-함유 산화방지제 (예를 들어, GSH, GSSG, GSH + GSSG, 시스테인, 시스틴, 또는 시스테인 + 시스틴)을 포함한다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도의 GSH이다.

[0151] 피하 투여를 위한, 조성물 (예를 들어, 약제학적 조성물)은 더 높은 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 그와 같은 조성물은 200 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편; 250 mM의 농도의 아르기닌 (예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드); 3%의 농도의 수크로오스; 0.05%의 농도의 폴리소르베이트-80; 및 20 mM의 농도의 히스티딘을 포함한다. 일부 경우에서, 본 조성물의 pH는 6.0이다. 일부 경우에서, 본 조성물은 추가로 0.02 mM 내지 2 mM의 농도의 티올-함유 산화방지제 (예를 들어, GSH, GSSG, GSH + GSSG, 시스테인, 시스틴, 또는 시스테인 + 시스틴)을 포함한다. 특정 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도의 GSH이다. 또 다른 특정 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 0.2 mM의 농도의 GSSG이다. 또 다른 특정 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도의 GSH 및 0.2 mM의 농도의 GSSG이다. 또 다른 구현예에서, 그와 같은 고농도 조성물은 225 mg/ml의 농도의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편; 250 mM의 농도의 아르기닌 (예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드); 1%의 농도의 수크로오스; 0.05%의 농도의 폴리소르베이트-80, 및 20 mM의 농도의 히스티딘을 포함한다. 일부 경우에서, 이러한 조성물의 pH는 6.0이다. 일부 경우에서, 조성물은 추가로 0.02 mM 내지 2 mM의 농도의 티올-함유 산화방지제 (예를 들어, GSH, GSSG, GSH + GSSG, 시스테인, 시스틴, 또는 시스테인 + 시스틴)를 포함한다. 특정 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도의 GSH이다. 또 다른 특정 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 0.2 mM의 농도의 GSSG이다. 또 다른 특정 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도의 GSH 및 0.2 mM의 농도의 GSSG이다. 또 다른 특정 경우에서, 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도의 시스테인이다. 특정 구현예에서, 본 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 BIIB059의 CDR (예를 들어, 서열 식별 번호: 1 또는 17, 2, 3, 4, 5, 및 6)을 포함하는 VL 및 VH를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 각각 서열 식별 번호: 7 및 8을 포함하는 VL 및 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 각각 서열 식별 번호: 9 및 10을 포함하는 경쇄 및 중쇄를 포함한다.

[0152] **투약**

[0153] 상기 기재된 항-BDCA2 항체 (예를 들어, BIIB059) 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 대상체, 예를 들어, 인간 대상체에게 상이한 용량으로 투여될 수 있다. 항-BDCA2 항체 (예를 들어, BIIB059) 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 고정 용량 (즉, 환자의 중량에 독립적임), 또는 mg/kg 용량 (즉, 대상체의 중량 기준으로 변화되는 용량)으로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 투약 단위 형태 또는 "고정 용량"은 치료되는 대상체에 대한 일원화된 투약량으로 적합한 물리적으로 별개의 단위로 지칭되고; 각각의 단위는 요구되는 약제학적 캐리어와 조합하여 그리고 임의로 다른 제제와 조합하여 원하는 치료 효과를 생성하기 위해 계산되는 활성 화합물의 예정된 양을 포함한다. 단일 또는 다중 투약량이 주어질 수 있다. 치료는 수일, 수주, 수개월 또는 심지어 수년 동안 지속될 수 있다.

[0154] 일 구현예에서, 성인 인간 대상체에서 본 명세서에 기재된 적응증을 치료하는 경우, 항- BDCA2 항체 (예를 들어, BIIB059) 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 투약량은 25 mg의 고정 용량이다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 투약량은 50 mg의 고정 용량이다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 투약량은 150 mg의 고정 용량이다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 투약량은 450 mg의 고정 용량이다.

[0155] 일 구현예에서, 소아 인간 대상체에서 본 명세서에 기재된 적응증을 치료하는 경우, 항- BDCA2 항체 (예를 들어, BIIB059) 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 투약량은 18 mg의 고정 용량이고, 여기서 소아는 10 내지 18 kg의 체중을 가진다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 투약량은 22 mg의 고정 용량이고, 여기서 소아는 18.1 kg 내지 25 kg의 체중을 가진다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 투약량은 28 mg의 고정 용량이고, 여기서 소아는 25.1 kg 내지 48 kg의 체중을 가진다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 투약량은 50 mg의 고정 용량이고, 여기서 소아는 48 kg 초과의 체중을 가진다. 이러한 용량은 50 mg의 성인 용량과 대등하다.

[0156] 일 구현예에서, 소아 인간 대상체에서 본 명세서에 기재된 적응증을 치료하는 경우, 항-BDCA2 항체 (예를 들어, BIIB059) 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 투약량은 40 mg의 고정 용량이고, 여기서 소아는 10 내지 18 kg의 체중을 가진다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 투약량은 56 mg의 고정 용량이고,

여기서 소아는 18.1 kg 내지 25 kg의 체중을 가진다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 투약량은 80 mg의 고정 용량이고, 여기서 소아는 25.1 kg 내지 48 kg의 체중을 가진다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 투약량은 150 mg의 고정 용량이고, 여기서 소아는 48 kg 초과의 체중을 가진다. 이러한 용량은 150 mg의 성인 용량과 대등하다.

[0157] 상기 기재된 고정 용량 각각은 적절한 바에 따라 적어도 2회 용량, 3회 용량, 4회 용량, 5회 용량, 6회 용량, 7회 용량, 8회 용량, 9회 용량, 10회 용량, 12회 용량, 14회 용량, 16회 용량, 18회 용량, 20회 용량, 22회 용량, 24회 용량 이상을 포괄하도록 일정 기간에 걸쳐 매일, 매주, 매2주, 매4주, 매6주, 매8주, 매월, 격주로, 매주, 또는 매일 투여될 수 있다.

[0158] 특정 구현예에서, 25 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량은 그녀/그의 건강관리 제공자에 의해 인간 대상체에 유리하도록 결정된 일정한 기간 동안 매2주 또는 매4주 상기 대상체에게 투여된다. 일부 경우에서, 25 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량은 인간 대상체에게 매4주 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 제1 용량이 상기 대상체에게 투여된 후 2주차에 25 mg, 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다. 일 구현예에서, 부하 용량은 25 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편이다. 또 다른 구현예에서, 부하 용량은 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편이다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 25 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량의 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 또는 적어도 10회 용량으로 투여받는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 25 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량의 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 용량을 투여받는다. 일부 경우에서, 상기 대상체는 25 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량의 2 내지 24, 2 내지 20, 2 내지 18, 2 내지 16, 2 내지 14, 2 내지 12, 2 내지 10, 또는 2 내지 8회 용량을 투여받는다.

[0159] 특정 구현예에서, 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량은 그녀/그의 건강관리 제공자에 의해 인간 대상체에 유리하도록 결정된 일정한 기간 동안 매2주 또는 매4주 상기 대상체에게 투여된다. 일부 경우에서, 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량은 인간 대상체에 매4주 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 제1 용량이 상기 대상체에게 투여된 후 2주차에 25 mg, 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 또한 투여받는다. 일 구현예에서, 부하 용량은 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편이다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량의 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 또는 적어도 10회 용량을 투여받는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량의 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 용량을 투여받는다. 일부 경우에서, 상기 대상체는 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량의 2 내지 24, 2 내지 20, 2 내지 18, 2 내지 16, 2 내지 14, 2 내지 12, 2 내지 10, 또는 2 내지 8회 용량을 투여받는다.

[0160] 특정 구현예에서, 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량은 그녀/그의 건강관리 제공자에 의해 인간 대상체에 유리하도록 결정된 일정한 기간 동안 매2주 또는 매4주 상기 대상체에게 투여된다. 일부 경우에서, 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량은 인간 대상체에 매4주 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 제1 용량이 상기 대상체에게 투여된 후 2주차에 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 또한 투여받는다. 일 구현예에서, 부하 용량은 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편이다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량의 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 또는 적어도 10회 용량을 투여받는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량의 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 용량을 투여받는다. 일부 경우에서, 상기 대상체는 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량의 2 내지 24, 2 내지 20, 2 내지 18, 2 내지 16, 2 내지 14, 2 내지 12, 2 내지 10, 또는 2 내지 8회 용량을 투여받는다.

[0161] 특정 구현예에서, 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량은 그녀/그의 건강관리 제공자에 의해 인간 대상체에 유리하도록 결정된 일정한 기간 동안 매2주 또는 매4주 상기 대상체에게 투여된다. 일부 경우에서, 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량은 인간 대상체에 매4주 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 제1 용량이 상기 대상체에게 투여된 후 2주차에 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 또한

투여받는다. 일 구현예에서, 부하 용량은 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편이다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량의 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 또는 적어도 10회 용량을 투여받는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량의 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 용량을 투여받는다. 일부 경우에서, 상기 대상체는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량의 2 내지 24, 2 내지 20, 2 내지 18, 2 내지 16, 2 내지 14, 2 내지 12, 2 내지 10, 또는 2 내지 8회 용량을 투여받는다.

[0162] 약제학적 조성물은 "치료적 유효량"의 본원에 기재된 제제를 포함할 수 있다. 이러한 유효량은 투여된 제제의 효과, 또는 1개 초과의 제제가 사용되는 경우 제제의 조합 효과에 기초하여 결정될 수 있다. 또한, 치료적 유효량의 제제는 예컨대 질환 상태, 연령, 성별, 및 사람의 체중, 및 사람에서 원하는 반응을 유도하는 화합물의 능력과 같은 인자에 따라 변화될 수 있다. 또한, 치료적 유효량은 본 조성물의 임의의 독성, 또는 해로운 효과가 치료적으로 유리한 효과보다 작은 것이다. 일 구현예에서, 치료적 유효량의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 25 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효량의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 50 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효량의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 150 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효량의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 450 mg이다. 일 구현예에서, 소아 인간 대상체 (예를 들어, 21세 이하의 대상체, 18세 이하의 대상체, 또는 16세 이하의 대상체)의 경우의 치료적 유효량의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 18 mg, 22 mg, 28 mg, 40 mg, 50 mg, 56 mg, 80 mg, 또는 150 mg이다.

[0163] 일부 경우에서, 상기 기재된 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 조성물은 25 mg의 용량으로 상기 대상체에 투여된다. 다른 경우에서, 상기 기재된 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 조성물은 50 mg의 용량으로 상기 대상체에 투여된다. 똔 다른 경우에서, 상기 기재된 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 조성물은 150 mg의 용량으로 상기 대상체에 투여된다. 특정 경우에서, 상기 기재된 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 조성물은 450 mg의 용량으로 상기 대상체에 투여된다.

[0164] 소아 인간 대상체 (예를 들어, 21세 이하의 대상체, 18세 이하의 대상체, 또는 16세 이하의 대상체)의 경우, 50 mg 성인 용량의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 당량을 달성하기 위해, 용량은 하기와 같이 소아의 체중에 기초하여 결정된다:

[0165] **체중 카테고리 투여되는 용량**

[0166] 10 내지 18 kg 18 mg 매4주

[0167] 18.1 내지 25 kg 22 mg 매4주

[0168] 25.1 내지 48 kg 28 mg 매4주

[0169] 48 kg 초과 50 mg 매4주.

[0170] 소아 인간 대상체의 경우, 150 mg 성인 용량의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 당량을 달성하기 위해, 용량은 하기와 같이 소아의 체중에 기초하여 결정된다:

[0171] **체중 카테고리 투여되는 용량**

[0172] 10 내지 18 kg 40 mg 매4주

[0173] 18.1 내지 25 kg 56 mg 매4주

[0174] 25.1 내지 48 kg 80 mg 매4주

[0175] 48 kg 초과 150 mg 매4주.

[0176] 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 투여의 경로 및/또는 방식은 개별 대상체에 대해 맞추어질 수 있다. 다수의 적용을 위해, 투여 경로는 하기 중 하나이다: 피하 주사 (SC), 정맥내 주사 또는 주입 (IV), 복강내 투여 (IP), 또는 근육내 주사. 일 구현예에서, 투여 경로는 피하이다. 또 다른 구현예에서, 투여 경로는 정맥내이다.

[0177] 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편 단독 또는 비-BDCA2 항체 제제(들)과 조합하여 포함하는 약제학적 조성물은 의료 기기로 투여될 수 있다. 장치는 예컨대 휴대성, 실온 저장성, 및 예를 들어, 비숙련된 대상체 또는

의료 설비 및 다른 의료 장비가 없는 그 분야에서의 비상 요원에 의해 비상 상황에서 사용될 수 있는 사용 용이성과 같은 특징을 갖도록 설계될 수 있다. 장치는 예를 들어 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하고, 하나 이상의 단위 용량의 차단제를 전달하기 위해 구성될 수 있는 약제학적 제제를 저장하기 위한 하나 이상의 하우징을 포함할 수 있다.

[0178] 예를 들어, 본 약제학적 조성물은 무바늘 피하 주사 장치, 예컨대 US 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824; 또는 4,596,556에 개시된 장치로 투여될 수 있다. 공지된 이식물 및 모듈의 예는 하기를 포함한다: 제어된 속도로 약물을 분배하기 위한 이식가능 마이크로-주사 펌프를 개시하는 US 4,487,603; 피부를 통해 약제를 투여하기 위한 치료 장치를 개시하는 US 4,486,194; 정확한 주입 속도로 약물을 전달하기 위한 약물 주사 펌프를 개시하는 US 4,447,233; 연속 약물 전달을 위한 가변성 유동 이식가능 주입 장치를 개시하는 US 4,447,224; 다중-챔버 구획을 갖는 삼투 약물 전달 시스템을 개시하는 US 4,439,196; 및 삼투 약물 전달 시스템을 개시하는 US 4,475,196. 다수의 다른 장치, 이식물, 전달 시스템, 및 모듈이 또한 공지되어 있다.

[0179] 일 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 실린지로 인간 대상체에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 피하 전달용 펌프로 인간 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 자동주사기로 인간 대상체에 투여된다. 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 피하 대용적 주사기로 인간 대상체에 투여된다.

[0180] 본 개시내용은 항-BDCA2 항체 (예를 들어, BIIB059) 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 멸균 제제를 포함하는 펌프 또는 실린지를 제공한다. 실린지 또는 펌프는 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 피하 투여에 대해 적합할 수 있다. 일부 경우에서, 실린지 또는 펌프는 고정 용량(들) (예를 들어, 18 mg, 22 mg, 28 mg, 40 mg, 50 mg, 56 mg, 80 mg, 150 mg, 450 mg)의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 전달한다.

[0181] 본 개시내용은 또한 상기 기재된 약제학적 조성물의 멸균 제제를 포함하는 펌프, 실린지, 또는 주사기 (예를 들어, 자동주사기, 피하 대용적 주사기)를 제공한다. 실린지 또는 펌프는 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 포함하는 약제학적 조성물의 피하 투여에 대해 적합할 수 있다. 일부 경우에서, 실린지 또는 펌프는 고정 용량(들) (예를 들어, 18 mg, 22 mg, 28 mg, 40 mg, 50 mg, 56 mg, 80 mg, 150 mg, 450 mg)의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 전달한다.

[0182] **치료 방법**

[0183] 본원에 기재된 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 다양한 면역학적 장애, 예컨대 염증성 및 자가면역 장애를 치료하거나 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 pDC를 불능이게 하거나 또는 결여시키고, 및/또는 pDC에 의해 생성된 염증성 사이토카인 및 케모카인을 억제하고, 및/또는 CD32a를 하향조절하고, 및/또는 pDC의 면역 복합 자극을 억제하고, 및/또는 CD62L의 쉐딩을 하향조절하거나 또는 야기할 수 있다. 본 개시내용의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 염증성 및 자가면역 장애의 치료에 있어서의 개선된 치료 효과를 위해 항말라리아제 (예를 들어, HCQ)와 조합될 수 있다. 항-BDCA2 항체는 사이토카인 및 케모카인 예컨대: I형 인터페론, III형 인터페론, IL-6, TNF-α, MIP1-α 및 MIP1-β, CCL5, 및 IP-10의 수준을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. I형 IFN은 13 IFN-α 하위유형, IFN-β, -ε, -κ, -ω, -δ 및 -τ를 포함하는 사이토카인의 복수 구성원 계열을 구성한다 (문헌 [Theofilopoulos, *Annu. Rev. Immunol.*, 23:307-36 (2005)]). III형 인터페론은 IFN-λ1, IFN-λ2 및 IFN-λ3로 지칭되는 3개의 IFN-λ 분자 (또한 각각 IL29, IL28A 및 IL28B로 지칭됨)로 이루어진다. pDC 기능을 결여시키고 및/또는 약화시킴으로써 본원에 기재된 항-BDCA2 항체는 중화 항체로 특정 IFN 하위유형을 감소시키려는 치료보다 보다 강력한 치료 방법을 제공한다. 또한, 항-BDCA2 항체의 pDC-집중적 치료 방법은 IFN 반응의 전반적인 봉쇄보다 더 선택적이고, 보다 잠재적으로 안전하다. 예를 들어, 본원에 기재된 항-BDCA2 항체는 바이러스성 감염의 경우에 필요할 수 있는 IFN의 다른 공급원을 유지하면서 pDC-유래된 I형 IFN을 효과적으로 근절시킨다.

[0184] 본 개시내용은 본원에 기재된 항체 및 조성물을 사용하는 BDCA2-관련된 장애의 치료 방법을 제공한다. BDCA2-관련된 장애의 비제한적인 예는 SLE, CLE, DLE, 낭창성 신염, 전신 경화증 (경피증), 반상경피증, 건선, 류마티스성 관절염, 염증성 장질환 (IBD), 피부근염, 다발성근염, I형 당뇨병, 및 사이토카인 방출 증후군을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-BDCA2 항체 및 조성물은 낭창 장애 (예를 들어, SLE, CLE, 및 DLE)을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0185] 일 구현예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 SLE (예를 들어, 보통 또는 중증 낭창)의

치료 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 치료적 유효량의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편을 투여하는 것을 수반한다. 특정 경우에서, 상기 대상체는 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 용량을 제공하기 위해서 본원에 기재된 약제학적 조성물을 투여받는다. 특정 경우에서, 상기 대상체가 소아 대상체 (예를 들어, 21세 이하의 대상체, 18세 이하의 대상체, 또는 16세 이하의 대상체)인 경우, 상기 대상체는 18 mg, 22 mg, 28 mg, 40 mg, 50 mg, 56 mg, 80 mg, 또는 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 용량을 제공하기 위해 본원에 기재된 약제학적 조성물을 투여받는다. 용량은 상기 상세하게 기재된 소아의 체중을 기준으로 선택된다. 일부 경우에서, 상기 대상체는 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10 용량, 적어도 11 용량, 적어도 12회 용량, 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 용량으로 투여받는다. 특정 경우에서, 상기 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 약 2주차에 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 또한 투여받는다. 일 구현예에서, SLE을 갖는 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 2주차에 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 고정 용량 및 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다. 또 다른 구현예에서, SLE를 갖는 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 2주차에 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 고정 용량 및 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다. 또 다른 구현예에서, SLE를 갖는 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 2주차에 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 고정 용량 및 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다.

[0186] 본 개시내용은 또한 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 피부 홍반성 낭창 (SLE를 갖거나 또는 갖지 않음)의 치료 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 치료적 유효량의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 투여하는 것을 수반한다. 특정 경우에서, 상기 대상체는 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 용량을 제공하기 위해 본원에 기재된 약제학적 조성물을 투여받는다. 특정 경우에서, 상기 대상체가 소아 대상체 (예를 들어, 21세 이하의 대상체, 18세 이하의 대상체, 또는 16세 이하의 대상체)인 경우, 상기 대상체는 18 mg, 22 mg, 28 mg, 40 mg, 50 mg, 56 mg, 80 mg, 또는 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 용량을 제공하기 위해 본원에 기재된 약제학적 조성물을 투여받는다. 용량은 상기 상세하게 기재된 소아의 체중을 기준으로 선택된다. 일부 경우에서, 상기 대상체는 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10 용량, 적어도 11 용량, 적어도 12회 용량, 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 용량으로 투여받는다. 특정 경우에서, 상기 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 약 2주차에 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 또한 투여받는다. 일 구현예에서, (SLE를 갖거나 또는 갖지 않는) CLE를 갖는 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 2주차에 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 고정 용량 및 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다. 또 다른 구현예에서, (SLE를 갖거나 또는 갖지 않는) CLE를 갖는 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 2주차에 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 고정 용량 및 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다. 또 다른 구현예에서, (SLE를 갖거나 또는 갖지 않는) CLE를 갖는 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 2주차에 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 고정 용량 및 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다.

[0187] 또한, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 원판성 홍반성 낭창 (SLE를 갖거나 또는 갖지 않음)의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에 치료적 유효량의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 투여하는 것을 수반한다. 특정 경우에서, 상기 대상체는 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 용량을 제공하기 위해 본원에 기재된 약제학적 조성물을 투여받는다. 특정 경우에서, 상기 대상체가 소아 대상체 (예를 들어, 21세 이하의 대상체, 18세 이하의 대상체, 또는 16세 이하의 대상체)인 경우, 상기 대상체는 18 mg, 22 mg, 28 mg, 40 mg, 50 mg, 56 mg, 80 mg, 또는 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 용량을 제공하기 위해 본원에 기재된 약제학적 조성물을 투여받는다. 용량은 상기 상세하게 기재된 소아의 체중을 기준으로 선택된다. 일부 경우에서, 상기 대상체는 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10 용량, 적어도 11 용량, 적어도 12회 용량, 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 용량으로 투여받는다. 특정 경우에서, 상기 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 약 2주차에 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 또한 투여받는다. 일 구현예에서, (SLE를 갖거나 또는

갖지 않는) 원판성 낭창을 갖는 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 2주차에 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량 및 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다. 또 다른 구현예에서, (SLE를 갖거나 또는 갖지 않는) 원판성 낭창을 갖는 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 2주차에 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량 및 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다. 또 다른 구현예에서, (SLE를 갖거나 또는 갖지 않는) 원판성 낭창을 갖는 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 2주차에 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량 및 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다.

[0188] 일 구현예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 사이토카인 방출 증후군 및/또는 사이토카인 폭풍의 치료 방법을 특징으로 한다. 사이토카인 방출 증후군 (CRS)은 T 세포-결합 요법 (예를 들어, 키메라성 항원 수용체-변형된 T 세포 (CART) 요법)의 사용으로 발생되는 일반적인 즉각적 합병증이다. 이러한 장애의 중증 경우는 사이토카인 폭풍으로 알려져 있다. CRS는 다수의 단클론성 항체의 사용과 관련되는 증후군이다. 주입 반응으로서 통상적으로 지칭되는 CRS는 항체에 의해 표적화된 세포뿐만 아니라 그 부분에 모집된 면역 효과기 세포로부터 사이토카인의 방출로부터 일어난다. 항체는 T 세포 수용체에 결합되어, 이들이 파괴되기 이전에 T 세포를 활성화시킨다. 활성화된 T 세포에 의해 방출되는 사이토카인은 중증 감염에서 발견되는 것과 유사한 일 유형의 전신 염증 반응을 일으킨다. 사이토카인이 순환으로 방출되는 경우, 대상체는 전신 증상 예컨대 열병, 메스꺼움, 오한, 저혈압, 빈맥, 무력증, 두통, 발진, 따끔거리는 목, 및 호흡곤란이 발달될 수 있다. 대개의 경우, 증상은 중증도에 있어서 경증 내지 중간 정도이고, 상대적으로 용이하게 관리될 수 있다. 그러나, 일부 환자는 중증의 생명 위협 반응을 겪을 수 있고, 이는 사이토카인의 대량의 방출로부터 일어난다. 중증 반응은 선행된 화학요법을 받지 않은 혈액성 악성종양을 갖는 환자에서의 첫번째 주입 과정에서 보다 통상적으로 일어난다. 중증 반응은 관련된 증상의 이의 신속한 개시 및 민감성으로 나타난다. 대량의 사이토카인 방출은 응급 상황이고, 생명 위협 합병증을 야기할 수 있다. CRS의 치료 방법은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편을 투여하는 것을 수반한다. 특정 경우에서, 대상체는 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 용량을 제공하기 위해 본원에 기재된 약제학적 조성물을 투여받는다. 특정 경우에서, 상기 대상체가 소아 대상체 (예를 들어, 21세 이하의 대상체, 18세 이하의 대상체, 또는 16세 이하의 대상체)인 경우, 상기 대상체는 18 mg, 22 mg, 28 mg, 40 mg, 50 mg, 56 mg, 80 mg, 또는 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 용량을 제공하기 위해 본원에 기재된 약제학적 조성물을 투여받는다. 용량은 상기 상세하게 기재된 소아의 체중을 기준으로 선택된다. 일부 경우에서, 상기 대상체는 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10 용량, 적어도 11 용량, 적어도 12회 용량, 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 용량으로 투여받는다. 특정 경우에서, 상기 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 약 2주차에 50 mg, 150 mg, 또는 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 또한 투여받는다. 일 구현예에서, CRS를 갖는 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 2주차에 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량 및 50 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다. 또 다른 구현예에서, CRS를 갖는 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 2주차에 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량 및 150 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다. 또 다른 구현예에서, CRS를 갖는 대상체는 항-BDCA2 항체 또는 BDCA2-결합 절편의 제1 용량의 투여 이후 2주차에 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 고정 용량 및 450 mg의 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편의 부하 용량을 투여받는다. 특정 경우에서, 인간 대상체는 CART 요법 (예를 들어, CART-19 요법)을 받거나, 받을 것으로 계획되거나, 또는 이것을 받고 있다. 특정 경우에서, 인간 대상체는 항-T 세포 항체 (예를 들어, ATG, OKT3, TGN1412) 또는 이중특이적 항체 (예를 들어, 블리나투모맙)를 사용하는 요법을 받거나, 받을 것으로 계획되거나, 또는 이것을 받고 있다. 특정 경우에서, 대상체는 항-CD20 항체 (예를 들어, 리툭시맙)를 사용하는 요법을 받거나, 받을 것으로 계획되거나, 또는 이것을 받고 있다. 특정 경우에서, CRS에 대해 치료되는 인간 대상체는 또한 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편으로의 치료와 동시에, 이와 별개로, 또는 순차적으로 코르티코스테로이드 (예를 들어, 하이드로코르티손) 및/또는 항-히스타민 (예를 들어, 클로르펜아민)을 투여받는다. 일부 경우에서, 대상체는 또한 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편으로의 치료와 동시에, 이와 별개로, 또는 순차적으로 IL-6을 억제하는 제제를 투여받는다. IL-6을 억제하는 제제는 항-IL-6 항체 또는 이의 IL6-결합 절편, IL6 수용체 (IL6R) 길항제 (예를 들어, 토실리주맙 또는 가용성 IL6R)일 수 있다.

[0189] 모든 상기-기재된 치료 방법에서의 일 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 BIIB059의 3개

의 중쇄 가변성 도메인 CDR 및 3개의 경쇄 가변성 도메인 CDR을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호: 1-6에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호: 12-16에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호: 18-22에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 추가 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호: 24-28에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 서열 식별 번호:1 또는 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 VH CDR1, 서열 식별 번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 VH CDR2; 및 서열 식별 번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 VH CDR3; 및 서열 식별 번호:4에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 VL CDR1, 서열 식별 번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 VL CDR2; 및 서열 식별 번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 VL CDR3를 포함한다.

[0190] 모든 상기-기재된 치료 방법에서의 일 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 인간 BDCA2의 엑토도메인에 선택적으로 결합되고, (i) BIIB059의 VH 도메인의 아미노산 서열 (서열 식별 번호:7)에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 VH 도메인, 및/또는 (ii) BIIB059의 VL 도메인의 아미노산 서열 (서열 식별 번호:8)에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나; 또는 1 내지 5개의 아미노산 잔기, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만의 잔기로 서열 식별 번호:7 및/또는 서열 식별 번호:8과 상이한 VL 도메인을 포함한다. 특정 경우에서, 이러한 항-BDCA2 항체 또는 이의 BDCA2-결합 절편은 (i) 인간 또는 사이노몰구스 원숭이 BDCA2를 결합하나 영장류 아래의 계통발생적 종으로부터의 BDCA2를 유의미하게 결합하지 않고; 및/또는 (ii) 인간 pDC에 의해 TLR7/TLR9-유도된 I형 인터페론 및 다른 사이토카인 또는 케모카인 생산을 억제하고; 및/또는 (iii) pDC의 표면으로부터의 BDCA2의 내재화를 매개하고; 및/또는 (iv) pDC의 표면으로부터의 CD32a 및/또는 CD62L을 하향조절하고; 및/또는 (v) ADCC 또는 CDC에 의해 시험관내에서 pDC를 감소시킨다.

[0191] 모든 상기-기재된 치료 방법에서의 특정 구현예에서, 항-BDCA2 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 인간 BDCA2의 엑토도메인에 선택적으로 결합하고, (i) 서열 식별 번호:9의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 HC, 및/또는 (ii) 서열 식별 번호:10의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일하거나; 또는 1 내지 5개의 아미노산 잔기, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만의 잔기로 서열 식별 번호:9 및/또는 서열 식별 번호:10과 상이한 LC를 포함한다.

[0192] 하기는 본 발명의 실시의 실시예이다. 이들은 임의의 방식으로 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.

[0193] 실시예

[0194] **실시예 1: 항-BDCA2 항체 제형의 점도의 평가**

[0195] 고농도 항-BDCA2 항체 제형을 개발하기 위해, 사용될 수 있는 항체의 최고 농도를 결정하였다. 이러한 연구에서 사용되는 항체 제형은 BIIB059, 10 mM 시트레이트 완충액, 140 mM Arg.HCl 및 0.05% PS80을 포함하였다. 상기 제형은 6.0의 pH를 가졌다. 이러한 연구에서의 최고 농도는 대용적 피하 펌프에 의해 부여되는 점도 및 한계값: 50 cP에 의해 제한될 것이다. 점도는 저농도 제형에서 측정되었다 (도 1). 점도 한계값은 225 내지 250 mg/mL의 범위에 있음이 밝혀졌고, 225 mg/mL가 항-BDCA2 항체 제형에 대한 최고 농도로 선택되었다.

[0196] **실시예 2: 항체 제형에 대한 상이한 부형제 및 조건의 시험**

[0197] 초기에, 매우 높은 응집 속도가 40℃에서 관측되고, 그리고 실시예 1에서의 항체 제형에서의 가시적인 입자 및 상당한 육안으로 보이지 않는 미립자 하중이 관측되었다. 다수의 원인 인자가 확인되었다:

[0198] 1. 40℃에서의 거동은 5℃의 것으로 분명하게 예측되지 않는다.

[0199] 2. 예를 들어, UF/DF 과정에서와 같은 공정 관련 스트레스는 응집체가 형성되는 것을 야기할 수 있다. 부형제의 존재에서의 처리는 이러한 것이 일어나는 것을 방지한다.

[0200] 3. 사용되는 상이한 약물 물질 배치는 후속 응집에 영향을 줄 수 있는 HMW의 상이한 출발 수준을 가졌다.

[0201] 4. 단백질은 적어도 중간 정도의 광감수성을 나타내었다.

[0202] 5. 발생되는 산화와의 관련이 존재할 수 있다.

[0203] 물질들은 이에 따라 임의의 추가의 부형제와의 소량 첨가 이전에 적어도 최소 부형제의 존재 하에 제조되었다. 안정성에 대해 시험된 제형은 표 2에 나타나 있다.

[0204] [표 2] 초기 제형 연구

연구	단백질 농도(mg/mL)	완충액	pH	부형제
1	150, 200 및 225	His, 시트레이트	5.5, 6.0, 6.5	140 mM Arg.HCl
2	225	시트레이트	6.0	70 mM Arg 300 mM Arg 7% 수크로오스 300 mM Pro 150 mM Arg, 10 mM Met 70 mM Arg, 70 mM Glu 140 mM NaCl 1% 하이드록시프로필 β-사이클로덱스트린 1% 석시닐 β-사이클로덱스트린

[0205]

[0206] 연구 1

[0207] 연구 1에서, 고도의 응집이 40℃에서 관측되었으나, 탁월한 안정성이 5℃에서 관측되었고, 최대 225 mg/mL의 농도에서 3개월에 걸쳐 고분자량 종 (HMW)에서의 유의미한 증가는 없었다. 데이터의 추가의 분석은 더 낮은 pH는 더 낮은 응집을 야기하였고, 히스티딘이 시트레이트보다 더 양호한 것을 나타내었다 (도 2).

[0208] 가시적 입자는 더 높은 pH에서 40℃로의 인큐베이션 이후에 관측될 수 있었고, 한편 미세-유동 이미징 (MFI)에 의해 계수되는 육안으로 보이지 않는 미립자는 허용가능하게 유지되었다. 유사한 경향이 5℃에서 3개월 이후에 관측되었고, 한편 더 적은 입자를 볼 수 있었다. 이러한 제형에서의 점도는 농도와 함께 증가하였다. 완충액 및 pH에 대한 약한 의존성을 또한 볼 수 있었고, 한편 이러한 효과는 작았다 (도 3).

[0209] 또한, 사용되는 Tween 수준, 0.05% PS80이 고농도의 항-BDCA2 항체에서도 여전히 적절한지 여부를 결정하기 위해 실험을 실시하였다. 외관, MFI, 및 크기 배제 크로마토그래피 (SEC) 모두는 0.02% PS80 이상의 수준에서 진탕에 대한 추가적인 보호가 달성될 수 없음을 나타내었다. 0.05% PS80로 표적 농도를 유지하였고 이에 따라 적절한지 여부를 결정하였다.

[0210] 연구 2

[0211] 본 제2 연구는 상이한 부형제 및 일부 부형제 조합에서 관찰되었다 (표 2 참조).

[0212] 40℃에서, 높은 응집이 관찰되었지만, 일부 부형제, 현저하게는 Arg.HCl는 농도-의존 방식에서 분명한 장점을 제공하였다 (도 4).

[0213] 이들 제형의 점도를 고려하면, Arg.HCl은 마찬가지로 농도 의존 방식으로 점도를 낮추기 때문에 장점을 나타내었다. Arg 함유 용액은 40℃에서의 인큐베이션 이후에 가시적인 입자를 형성하는 경향을 가지지 않았다. 놀랍게도, 수크로오스는 가시적인 입자의 형성을 방지하였다 (표 3). 또한, 수크로오스는 육안으로 보이지 않는-미립자의 수를 저하시켰다 (도 5).

[0214] [표 3] 1개월 동안의 40℃에서의 인큐베이션 이후의 (타임 제로에서의) 점도 및 가시적인 입자. 제형은 하기 나타난 바와 같이 추가적인 부형제가 있는 20 mM 시트레이트 pH 6.0, 0.05% PS80이었다.

부형제	225 mg/mL 에서의 점도	40°C 에서의 1 개월 후 가시적인 입자
70 mM Arg.HCl	47.4	스월링에 의해 생성된 광택성 백색/불투명 가시적인 입자
300 mM Arg.HCl	26.1	스월링에 의해 생성된 광택성 가시적인 입자
7% 수크로오스	168	가시적인 입자 없음
1% 하이드록시프로필 β-사이클로덱스트린	167	가시적인 입자 없음
1% 석시닐 β-사이클로덱스트린	202	가시적인 입자 없음
300 mM 프롤린	104	가시적인 입자 없음
140 mM NaCl	59.1	가시적인 입자 없음
70 mM Arg.HCl / 70 mM Glu	45.9	가시적인 입자 없음
150 mM Arg.HCl / 10 mM Met	33.5	스월링에 의해 생성된 광택성 가시적인 입자

[0215]

[0216] 이러한 결과에 기초하여, 수크로오스 및 Arg.HCl의 조합을 사용하는 발달 안정성 연구 (developmental stability study)를 조합이 더 낮은 응집, 양호한 점도, 및 입자 형성 없음을 야기할 것인지를 알기 위해 시작하였다. 가시적인 미립자는 40℃에서의 인큐베이션 이후에 관측할 수 없었다. 흥미롭게도, 수크로오스 및 Arg.HCl의 조합은 또한 육안으로 보이지 않는 미립자 수를 상당하게 저하시켰다 (도 5). 70 mM Arg.HCl 중의 미립자의 수가 상당하게 낮지만, 수크로오스의 첨가는 놀랍게도 입자수를 낮추었다 (도 5). 수크로오스의 존재는 응집체의 형성에 유의미한 영향을 주지 않았다 (도 6). 5℃에서의 6주까지로의 추가의 데이터는 이러한 경향이 지속되었고, Arg.HCl/수크로오스 조합 제형에서 허용가능한 안정성을 나타내었다. 200 mg/mL에서, 3.5% 수크로오스와 함께의 70 mM Arg.HCl의 점도는 22.5 cP이었고, 7% 수크로오스 점도는 23.5 cP이었다.

[0217] 연구 1 및 연구 2로부터의 결과를 조합하는 경우, 다수의 관측으로 신규한 "최상의" 농도 제형을 제시되었다 (표 4). 이러한 "최상의" 제형은 실시예 3 및 4에서 제형 2로 지칭된다.

[0218] [표 4] 연구 1 및 연구 2로부터의 데이터를 조합하여 제안된 "최상의" 제형의 상세설명

	최초 50 mg/mL 제형	제시된 신규한 제형	근거
완충액	10 mM 시트레이트	20 mM His	완충 능력 증가 His 에서의 더 나은 안정성
pH	pH 6.0	pH 5.5	더 낮은 pH 에서의 더 낮은 응집
[Arg.HCl]	140 mM	100 mM	삼투압 대 더 낮은 점도 및 응집의 균형화
[수크로오스]	--	3%	가시적인 입자 및 육안으로 보이지 않는 미립자 감소
PS80 농도	0.05%	0.05%	요구되는 변화 없음

[0219]

[0220] 항-BDCA2 제형에서의 응집, 육안으로 보이지 않는 미립자, 및 가시적인 입자의 이력이 존재하지 때문에, 항-BDCA2 항체가 150 mg/mL에서 제형화되는 것으로 결정하였다.

[0221] **실시예 3: 항-BDCA2 항체 제형에서의 응집 비교**

[0222] 10 mM 시트레이트, 150 mM Arg.HCl, 0.05% PS80, pH 6.0로 제형화된 50 mg/ml, 항-BDCA2 항체 (BIIB059) 제형을 한외여과/정용여과에 의한 농축에 가하였다. 2개의 상이한 농축된 제형은 하기와 같이 생성되었다: 제형 1: 150 mg/ml BIIB059, 20 mM 시트레이트, 140 mM Arg.HCl, 0.05% PS80, pH 6.0; 및 제형 2: 150 mg/ml BIIB059, 20 mM 히스티딘, 100 mM Arg.HCl, 3% 수크로오스, 0.05% PS80, pH 5.5. 이러한 방식으로 2개의 상이한 제형에서의 높은 농도를 연구하는 것이 가능하였다.

[0223] 흥미롭게도, 제형 2 물질을 농축시키고, 시트레이트/Arg 완충액으로 재처리하였지만, 제형 2 (His/수크로오스/Arg 부형제를 가짐)는 출발 응집체의 낮은 수준을 나타내었다 (도 7). 이러한 물질의 응집 속도는 또한 더 낮

았다 (표 5).

[0224] [표 5] 제형 1 및 2를 비교한 응집 속도 (개월당 % HMW 증가)

	제형 2	제형 1
제형	150 mg/mL, His/Arg/수크로오스	150 mg/mL, Cit/Arg
5°C 응집 속도	0.10	0.20
25°C 응집 속도	0.40	0.50
40°C 응집 속도	2.53	2.00

[0225]

[0226] 관측된 출발 % HMW (도 7), 5℃에서의 응집의 속도 (표 5) 및 25℃에서의 1개월 이후에 HMW에서의 증가 (도 7)에 기초하여, 각각의 생성물의 저장 기한: 즉, 5% HMW에 도달되는데 걸리는 시간, 초기 단계 생성물에 대한 전형적인 사양 한계값을 예상하는 것이 가능하였다. 제형 1에 대해 예상된 저장 기한은 9.5 개월이었고, 한편 제형 2의 것은 26 개월이었다 (이는 가능하게는 심지어 과소평가된 것이며, 5℃ 응집 속도는 응집이 가장 빠른 최초 3개월의 데이터에 기초하고, 1개월 실온은 가능하게는 생성물이 실제 가해질 수 있는 것보다 훨씬 낮기 때문이다). 요컨대, 데이터는 제형 2가 제형 1과 비교하여 응집에 대해 상당하게 증가된 안정성을 제공하는 것을 보여준다.

[0227] **실시예 4: 항-BDCA2 항체 제형 2의 점도**

[0228] 제형 2의 점도를 이후 측정하였다. 도 8에서 알 수 있는 바와 같이, 점도 프로파일은 이들 제형을 장치로 도입할 수 있게 한다. 자동주사기에 대한 10 cP 한계값은 ~155 mg/mL까지 넘지 않았고, 이는 최대 ~140 mg/mL의 물질이 이 장치로 들어갈 수 있음을 시사한다. 50 cP 한계값은 200 mg/mL의 높은 농도에서 넘지 않았고, 이는 이러한 농도까지 될 가능성이 피하 대용적 주사기에 대해 요구되어야 함을 시사한다.

[0229] **실시예 5: 투약 요법의 근거**

[0230] 투약 요법은 pDC IFNα 생산의 안전성, 약동학 (PK), PK-BDCA2 내재화 관계, 및 외삽된 억제성 효력 (반응의 90% 억제율 [IC90]을 야기하는 농도)에 기초하여 선택되었다.

[0231] 건강한 대상체에서 최대 20 mg/kg을 포함하는 BIIB059의 단일 IV 용량은 허용가능한 내성이 입증되었다. BDCA2 내재화 및 재현(reappearance)에 의해 측정되는 BDCA2 표적 결합력은 0.3 mg/kg 내지 20 mg/kg의 용량 범위에 걸쳐 용량-의존적 방식으로 관측되었다. BDCA2 내재화에 대한 EC90 값은 1.5 μg/mL의 평균값을 갖는 모집단-기반 PK 및 PD 모델링으로부터 유도되었다. IFNα 억제에 대한 IC90은 BDCA2 내재화 및 IFNα 억제의 *시험관내* 내지 *생체내* 외삽으로부터 추정되었다.

[0232] 제1 용량의 투여 이후 2주차 (2주)에 추가의 용량 ("부하 용량")과 함께 매4주 (Q4W)차의 50 mg, 150 mg 및 450 mg 피하 (SC) 투여의 BIIB059 고정 용량은 하기에 의해 지지되었다:

[0233] (1) 50 mg SC Q4W의 저용량을 다수의 투약 간격 동안 BDCA2 내재화를 유지하기 위해 선택하였다.

[0234] (2) 150 mg SC Q4W의 중간 용량을 IFNα에 대한 계산된 IC90와 유사한 최소의 관측된 농도 (Cmin) 수준을 달성하기 위해 선택하였다.

[0235] (3) 450 mg SC Q4W의 최고 용량을 IFNα 억제에 대한 계산된 IC90의 3배의 값과 유사한 Cmin 수준을 달성하기 위해 선택하였다. 또한, 2주차에의 450 mg의 추가의 용량과 0.45의 생체이용률 (F)을 갖는 투약 요법은 건강한 지원자에서 시험된 최고 용량인 65-kg 사람에 대한 20 mg/kg IV의 단일 용량에 의해 달성되는 것과 비슷한 3개월에 걸친 누적 노출을 야기하는 것으로 예상되었다.

[0236] SC 투여가 후속되는 1개월 이내의 표적 정상상태 값을 초과하는 충분한 약물 노출 및 농도 수준을 보장하기 위해, 2주차에의 SC 부하 용량 (15일 - 즉 제1 용량의 투여 이후 15일차)이 포함될 것이다.

[0237] 중량-조정된 투약을 사용하여 PK 데이터는 체중이 BIIB059 노출에 대한 영향을 주는 공변량이 아님을 나타내었다. 추가로, 모집단 PK 모의실험은 중량-조정된 용량 및 고정 용량 모두가 비슷한 BIIB059 노출을 야기하는 것을 나타내었다. 고정 용량 요법이 이에 따라 합리적인 것이다.

[0238] (12 주 동안의) 450 mg SC Q4W의 고용량 및 2주차에서의 부하 용량은 SC 및 IV Q2W 두 요법으로의 데이터를 사

용하는 PK 모의실험에 기초하고, 450 mg 용량 수준이 12주에 걸쳐 I형 IFN의 생산을 포함하여 pDC 기능을 억제하기 위한 적절한 표적 (BDCA2) 적용범위를 가질 것으로 예상된다.

[0239] **실시예 6: 항-BDCA2 고농도 제형 연구**

[0240] 항-BDCA2 항체 의약품은 pH 5.5에서 20 mM 히스티딘, 100 mM Arg.HCl, 3% 수크로오스, 0.05% 폴리소르베이트-80에서 150 mg/mL의 농도로 제형화되었다. 고용량으로의 항-BDCA2 항체의 피하 투여가 가능하도록 제형 연구를 실시하여 150 mg/mL 초과의 농도로의 항-BDCA2 항체 액체 제형의 안정성을 조사하였다. 200, 225, 및 240 mg/mL의 농도가 본 연구에서 조사되었다. 아르기닌 및 수크로오스 수준은 또한 고농도 제형의 안정성에 있어서의 이러한 부형제의 역할을 이해하기 위해 변화되었다. 추가로, 제형의 pH는 6.0 또는 6.5로 증가되어 염기성 종의 형성을 감소시켰다. 총 10개의 제형을 시험하였다 (제형 조성물에 대한 표 6 참조).

[0241] [표 6] 시험된 제형

[0242]

제형	[항-BDCA2 항체] (mg/mL)	Arg.HCl (mM)	수크로오스 (%)	pH	His (mM)	PS 80 (%)
1	200	250	3	6	20	0.05
2	200	100	3	6.5	20	0.05
3	200	250	3	6.5	20	0.05
4	225	100	3	6	20	0.05
5	225	250	1	6	20	0.05
6	225	250	1	6.5	20	0.05
7	240	100	1	6	20	0.05
8	240	250	1	6	20	0.05
9	240	100	1	6.5	20	0.05
10	240	250	1	6.5	20	0.05

[0243] 모든 제형을 하기 4개의 조건으로 인큐베이션시켰다: (i) 5℃, (ii) 25℃/60%RH, (iii) 30℃/70%RH, 및 (iv) 40℃/75%RH. 예정된 시점에서 샘플을 분석을 위해 빼내었고, 이 분석은 응집체의 정량화를 위한 크기 배제 크로마토그래피 (SEC) 및 염기성 동형체의 정량화를 위한 영상화 모세관 등전점 전기영동 (icIEF)을 포함하였다.

[0244] 5℃에서, 각각 200/250/3/6 및 225/250/1/6이 표지된 제형 1 및 5는 모든 시험된 시점 (0, 4 및 12주)에서 최저 응집을 보였다 (도 9). 25℃ (도 10), 30℃ (도 11), 및 40℃ (도 12)에서 제형 1은 다른 제형과 비교하여 최저 응집체 형성을 나타내었다. 따라서, 제형 1은 본 연구에서 최상의 성능 제형으로서 확인되었다. 본 연구로부터의 응집 데이터의 선형 모델링은 단백질 농도, 아르기닌 농도, 및 제형의 pH가 유의미하게 응집에 영향을 주는 것을 나타내었다.

[0245] 염기성 종 형성은 매우 pH 의존적이었다: pH 6.5에서의 제형과 비교하여 pH 6.0에서의 제형에서 증가된 수준이 보여졌다. 이러한 경향은 25℃ (도 13), 30℃ (도 14), 및 40℃ (도 15)에서 특히 분명하였다. pH 6.0에서의 제형은 또한 25℃ (도 13), 30℃ (도 14), 및 40℃ (도 15)에서 시간에 따라 염기성 동형체에서의 증가를 나타내는 경향을 가졌다. 5℃에서, 예시적인 BDCA2 제형에서의 종래의 발견과 달리 임의의 제형 (도 16)에서의 염기성 동형체의 일관된 증가는 없었다 (즉, 여기서 항-BDCA2 의약품은 pH 5.5로의 20 mM 히스티딘, 100 mM Arg.HCl, 3% 수크로오스, 0.05% 폴리소르베이트-80에서 150 mg/mL의 농도로 제형화된다).

[0246] **실시예 7: 항-BDCA2 항체 제형에서의 티올-함유 산화제(들)의 영향력 평가**

[0247] *물질 및 방법*:

[0248] 단백질 및 시약

[0249] 항-BDCA2 항체 (BIIB059), SB4 (BENEPALI®), 및 항-αvβ5 항체 (STX 200)을 하기 표에 따라 제형화하였다:

[0250]

분자	농도 (mg/ml)	완충액	pH
BDCA2	150	20 mM His, 100 mM Arg.HCl, 3% 수크로오스, 0.05% PS80	5.5
SB4	50	10 mM 인산나트륨, 140 mM NaCl, 1% 수크로오스	6.2
STX 200	50	20 mM 히스티딘, 5% 소르비톨, 0.05% PS80	6.5

[0251] L-글루타티온의 환원된 및 산화된 형태 (GSH 및 GSSG)를 Sigma Aldrich (St. Louis, MO)로부터 구하였다.

[0252] 크기 배제 HPLC

[0253] 가드 컬럼이 결합된 Acquity UPLC BEH200 SEC 분석적 칼럼이 구비된 Waters Acquity UPLC 기기 상에서 크기 배제 HPLC (SEC) 실험을 수행하였다. UV 검출을 280nm에서 수행하였다. 20 μg의 샘플 양을 0.35 mL/min 이동상의 일정한 유량으로 칼럼으로주입하였다. 각각의 샘플은 10분 동안 실시되었다.

[0254] 안정성 연구

[0255] SB4 및 STX 200을 10K 원심 필터 내에서 150 mg/ml로 농축시켰다. 상응하는 제형 완충액에서 제조된 20 mM GSH 및 10 mM GSSG의 모액을 단백질 용액에 소량 첨가하여 각각 0.4 mM 및 0.2 mM의 최종 농도를 달성하였다. 제조된 용액은 유리 삽입물을 가진 WebSeal 플레이트에 플레이팅시키고, 밀봉하고, 3개월 동안 25℃/60%RH 및 40℃/75%RH에서 인큐베이션시켰다. % HMW의 분석을 예정된 시점에서 SEC에 의해 수행하였다.

[0256] *결과 및 논의*

[0257] 글루타티온, 트리펩타이드 (γ-Glu-Cys-Gly)는 이황화 결합 형성을 조절한다. 환원된 형태 (GSH)는 잘못 가교된 이황화 결합을 분리하고, 산화된 형태 (GSSG)는 이의 형성을 촉진한다. 따라서, 산화환원 쌍 (즉, GSH + GSSG)과 함께 인큐베이션된 응집된 단백질은 원상태 형태를 정정하기 위해 다시 접혀지고, 응집 동력학에 영향을 미칠 것이다.

[0258] 글루타티온의 존재 하의 항-BDCA2 항체는 초기 가역적 응집, 그 이후의 25℃에서 글루타티온이 없는 제형에 대해 더 느려진 응집 속도 (도 17, 좌측 패널)를 보여준다. 더 높은 온도 (40℃)가 다양한 응집 메커니즘에 부가되어, 형태 안정성이 또한 보여진다 (도 17, 우측 패널). 따라서, 글루타티온 단독은 25℃에서의 유사한 환원을 달성할 수 없었다.

[0259] 수크로오스는 단백질 안정화를 위해 널리 사용되는 부형제이다. 이는 단백질 표면으로부터 우선적으로 배제되고, 이에 따라 이는 그것의 원상태 형태에 유리하다. 항-BDCA2 항체 제형에서의 수크로오스의 부재는 응집 프로파일에 영향을 미치지 않고 (도 18), 이는 추가로 BDCA2에서 응집을 조절하기 위한 이황화 결합 스크램블링 (scrambling)의 역할을 강조한다.

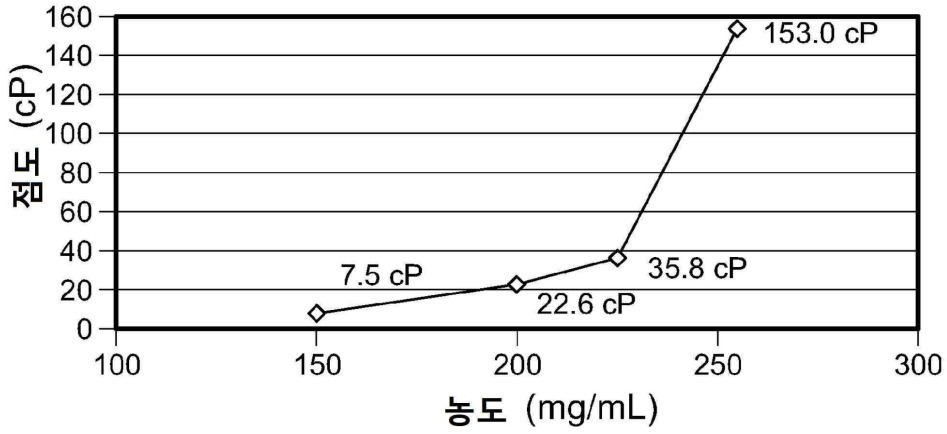
[0260] 글루타티온의 첨가는 STX200에 부정적인 영향을 미치고, 여기서 응집에서의 증가가 관측된다 (도 20). STX 200은 비당화된 분자이고, 이는 더 높은 온도에서 좋지 않은 형태 안정성을 보여준다. 그러므로, 분자의 미접힘부는 티올기를 노출시키고, 이는 글루타티온에서의 티올과의 가교결합에 보다 민감성이게 만들고, 추가의 응집을 촉진한다. 또한, 글루타티온은 25℃에서의 SB4, 융합 단백질에서의 응집 동력학에 임의의 영향을 미치지 않으나, 40℃에서 더 빠른 응집을 용이하게 하였다 (도 19).

[0261] 기타 다른 구현예

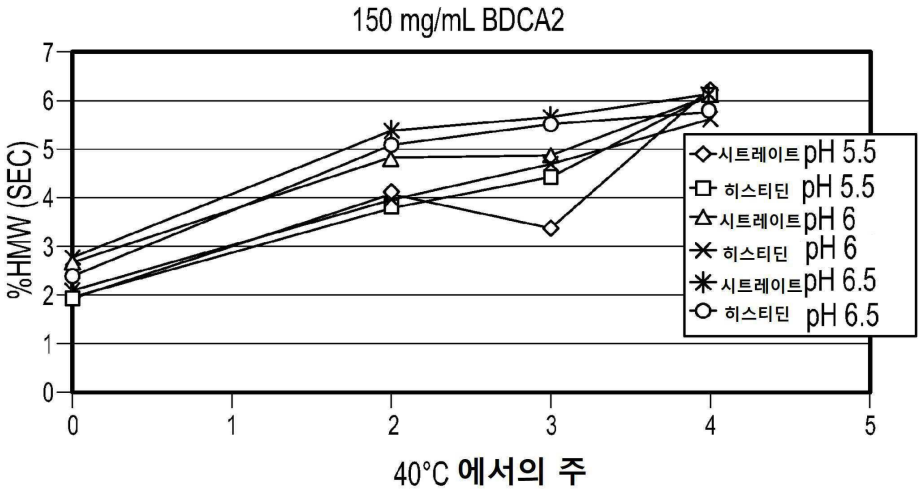
[0262] 본 발명은 이의 상세한 설명과 결합되어 기재되어 있는 한편, 전술한 설명은 예시적이며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않고고, 본 발명의 범위는 첨부된 청구항들의 범위에 의해 정의된다. 다른 양태, 이점, 및 변형은 하기 청구항의 범위 내에 있는 것이다.

도면

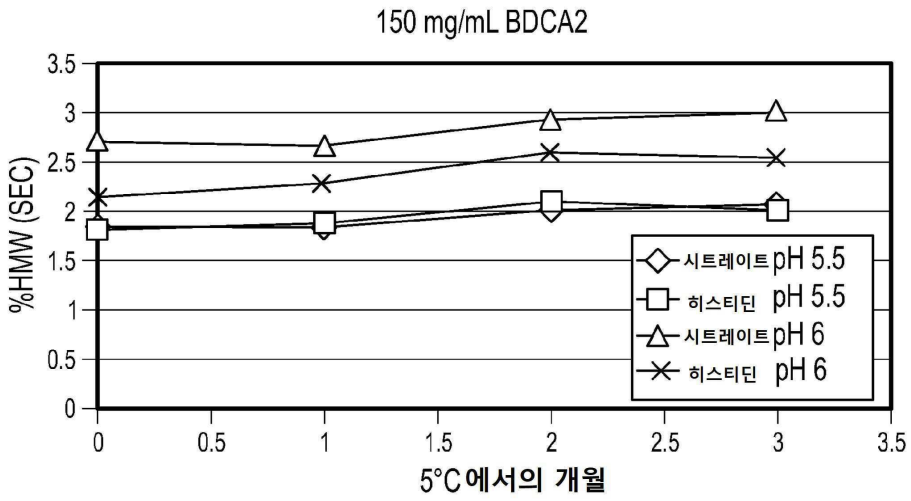
도면1


160
140
120
100
80
60
40
20
0
점도 (cP)
153.0 cP
7.5 cP
22.6 cP
35.8 cP
100
150
200
250
300
농도 (mg/mL)

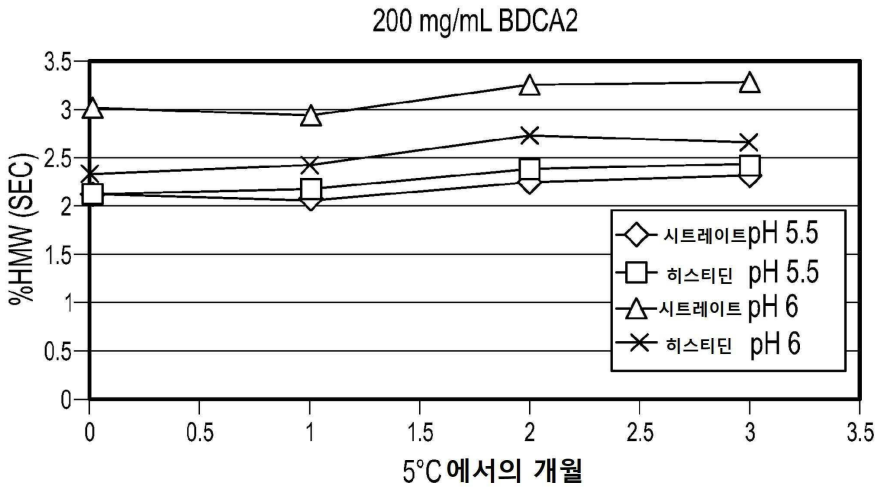
도면2a


150 mg/mL BDCA2
%HMW (SEC)
0
1
2
3
4
5
6
7
40°C 에서의 주
시트레이트 pH 5.5
히스티딘 pH 5.5
시트레이트 pH 6
히스티딘 pH 6
시트레이트 pH 6.5
히스티딘 pH 6.5

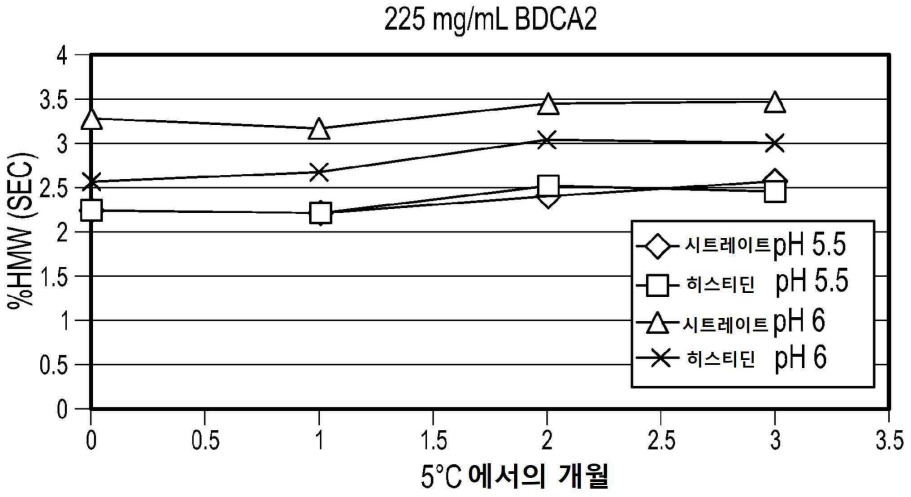
도면2b


150 mg/mL BDCA2
%HMW (SEC)
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
5°C에서의 개월
시트레이트 pH 5.5
히스티딘 pH 5.5
시트레이트 pH 6
히스티딘 pH 6

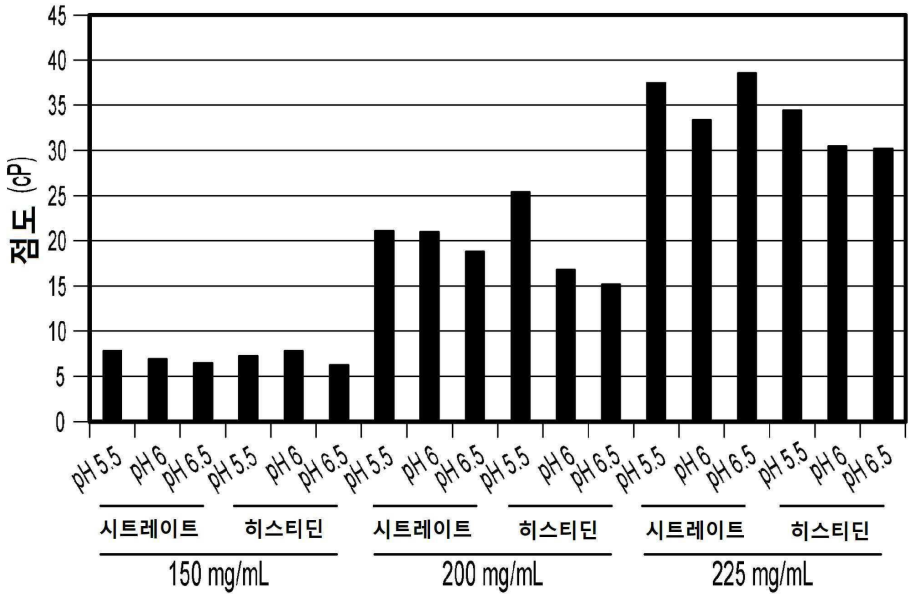
도면2c


200 mg/mL BDCA2
%HMW (SEC)
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
5°C에서의 개월
시트레이트 pH 5.5
히스티딘 pH 5.5
시트레이트 pH 6
히스티딘 pH 6

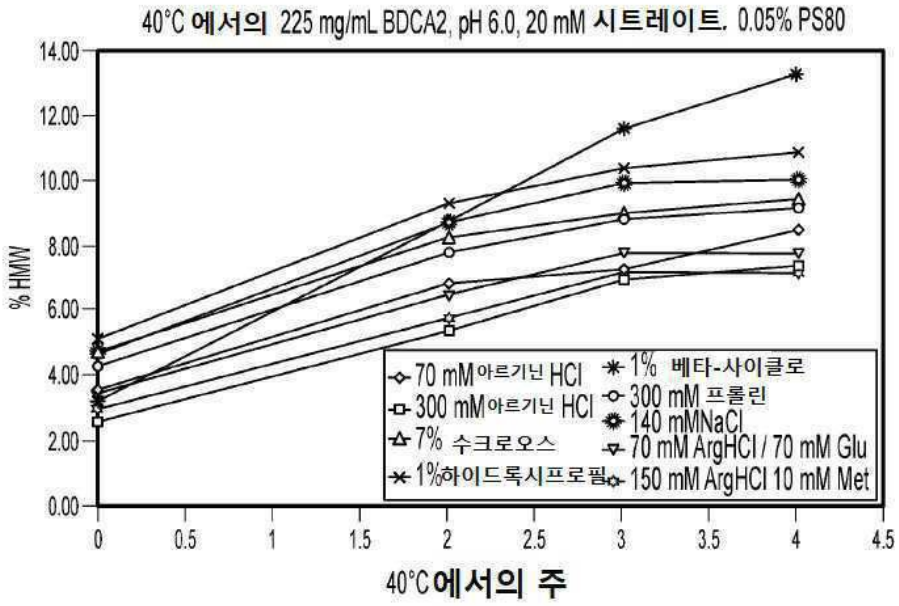
도면2d


225 mg/mL BDCA2
%HMW (SEC)
5°C 에서의 개월
시트레이트pH 5.5
히스티딘 pH 5.5
시트레이트pH 6
히스티딘 pH 6

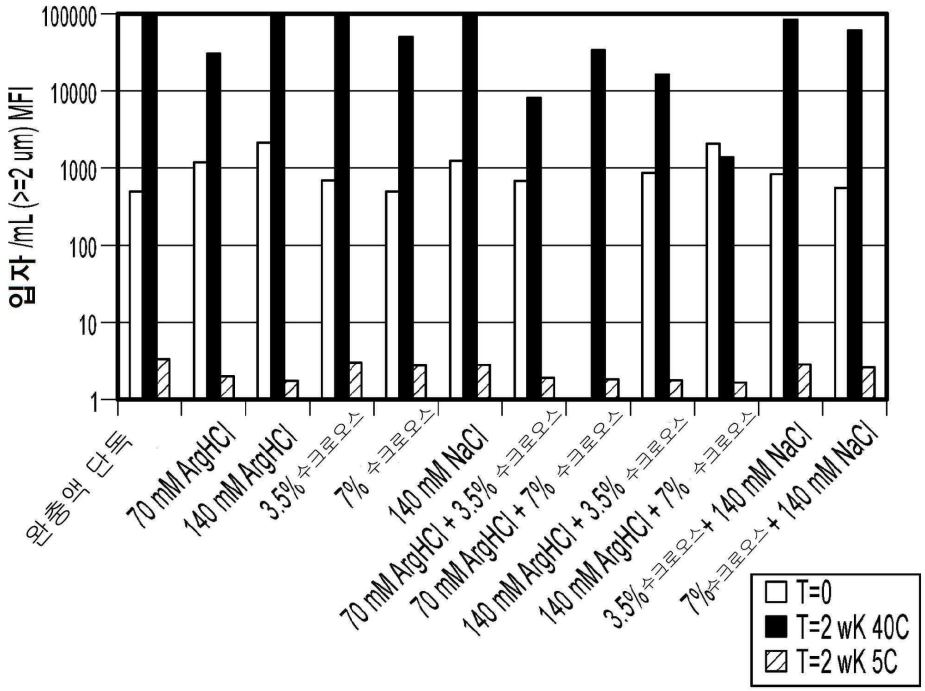
도면3


점도 (cP)
pH 5.5
pH 6
pH 6.5
시트레이트
히스티딘
150 mg/mL
200 mg/mL
225 mg/mL

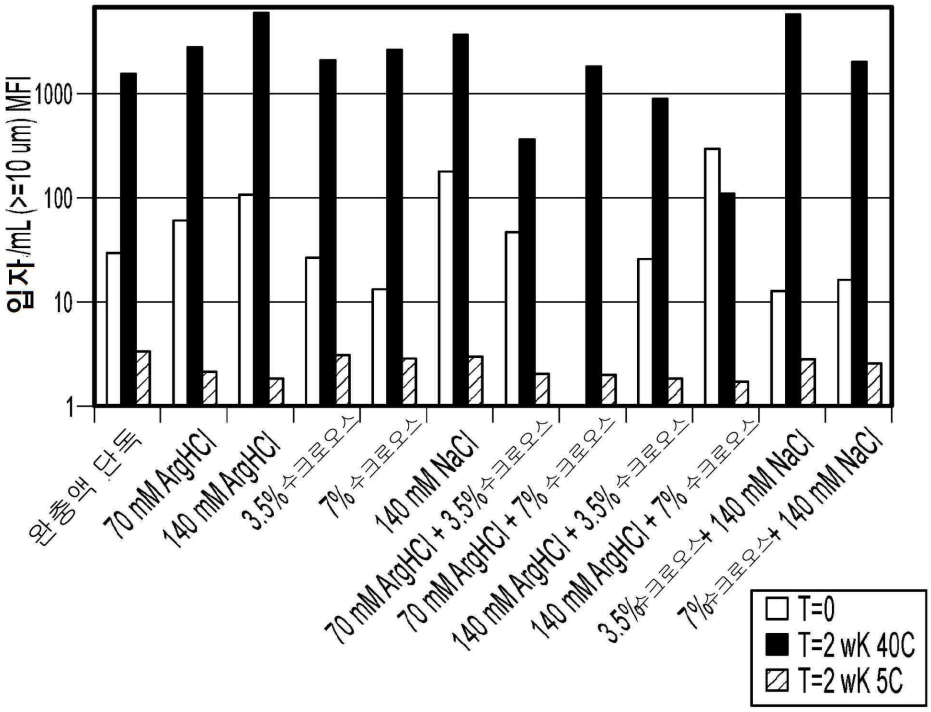
도면4


40°C 에서의 225 mg/mL BDCA2, pH 6.0, 20 mM 시트레이트, 0.05% PS80
% HMW
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
40°C 에서의 주
70 mM 아르기닌 HCl
300 mM 아르기닌 HCl
7% 수크로오스
1%하이드록시프로필
1% 베타-사이클로
300 mM 프롤린
140 mMNaCl
70 mM ArgHCl / 70 mM Glu
150 mM ArgHCl 10 mM Met

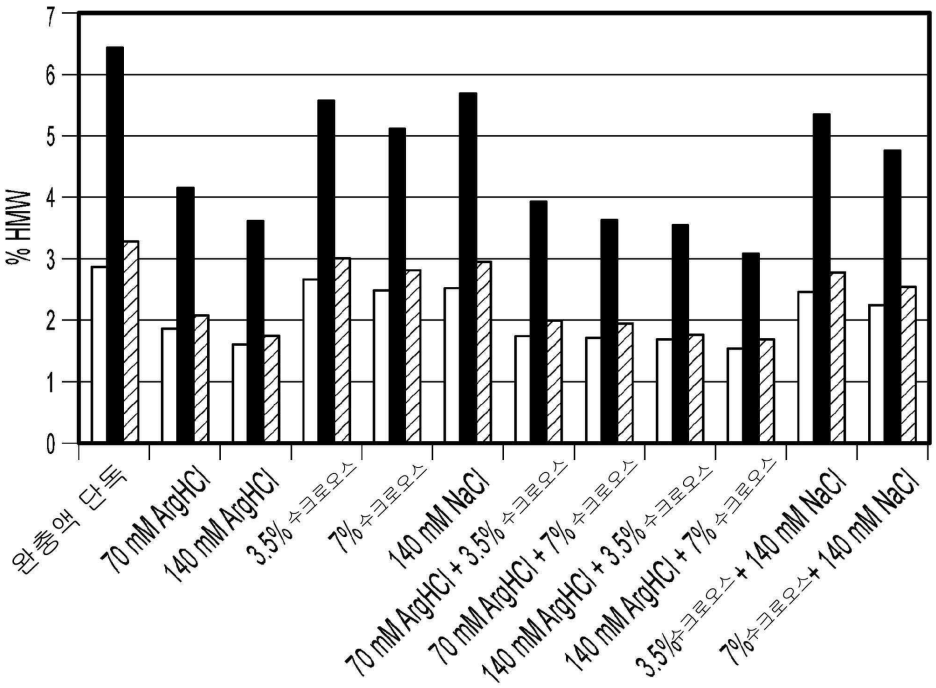
도면5a


입자 /mL (>=2 um) MFI
100000
10000
1000
100
10
1
완충액 단독
70 mM ArgHCl
140 mM ArgHCl
3.5% 수크로오스
7% 수크로오스
140 mM NaCl
70 mM ArgHCl + 3.5% 수크로오스
70 mM ArgHCl + 7% 수크로오스
140 mM ArgHCl + 3.5% 수크로오스
140 mM ArgHCl + 7% 수크로오스
3.5%수크로오스+ 140 mM NaCl
7%수크로오스 + 140 mM NaCl
T=0
T=2 wK 40C
T=2 wK 5C

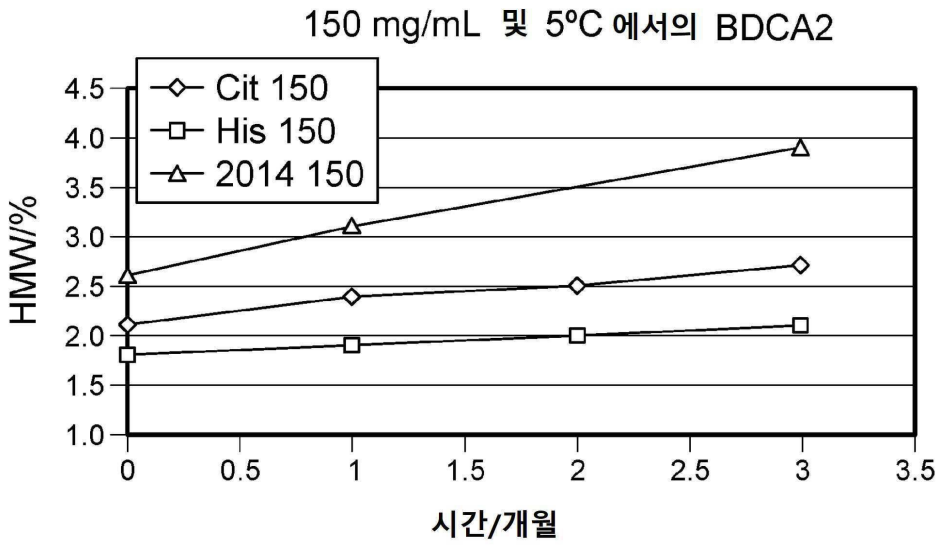
도면5b


입자/mL (>=10 um) MFI
1000
100
10
1
완충액 단독
70 mM ArgHCl
140 mM ArgHCl
3.5%수크로오스
7%수크로오스
140 mM NaCl
70 mM ArgHCl + 3.5%수크로오스
70 mM ArgHCl + 7% 수크로오스
140 mM ArgHCl + 3.5% 수크로오스
140 mM ArgHCl + 7% 수크로오스
3.5%수크로오스+ 140 mM NaCl
7%수크로오스+ 140 mM NaCl
T=0
T=2 wK 40C
T=2 wK 5C

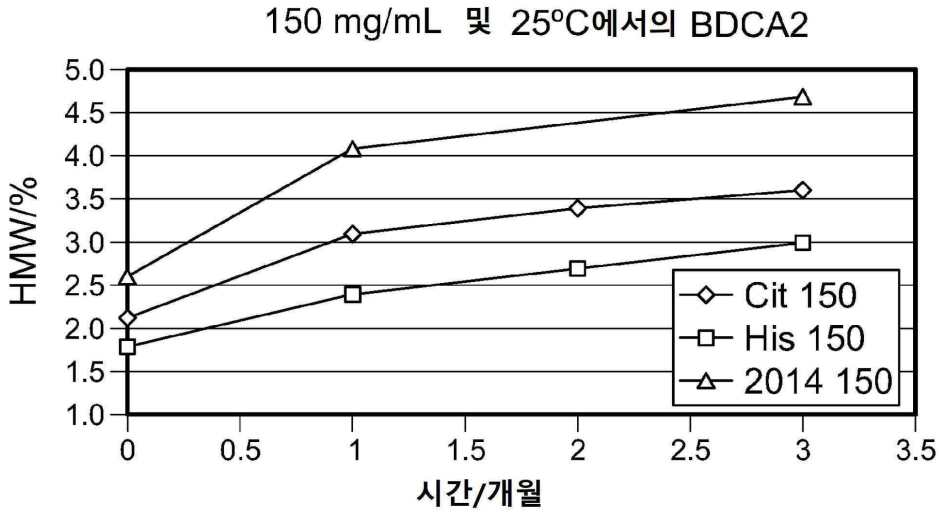
도면6


% HMW
7
6
5
4
3
2
1
0
완충액 단독
70 mM ArgHCl
140 mM ArgHCl
3.5% 수크로오스
7%수크로오스
140 mM NaCl
70 mM ArgHCl + 3.5% 수크로오스
70 mM ArgHCl + 7% 수크로오스
140 mM ArgHCl + 3.5% 수크로오스
140 mM ArgHCl + 7% 수크로오스
3.5%수크로오스+ 140 mM NaCl
7%수크로오스+ 140 mM NaCl

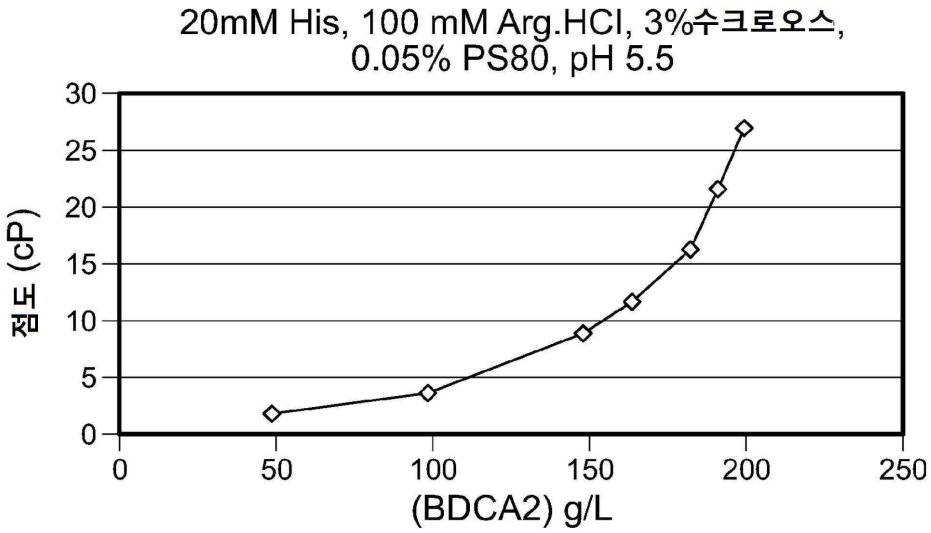
도면7a


150 mg/mL 및 5°C 에서의 BDCA2
Cit 150
His 150
2014 150
HMW/%
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
시간/개월

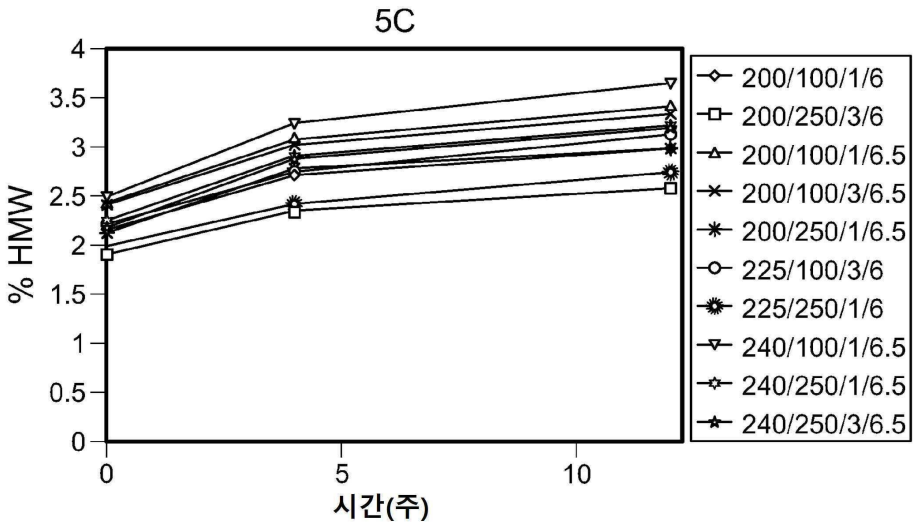
도면7b


150 mg/mL 및 25°C에서의 BDCA2
Cit 150
His 150
2014 150
HMW/%
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
시간/개월

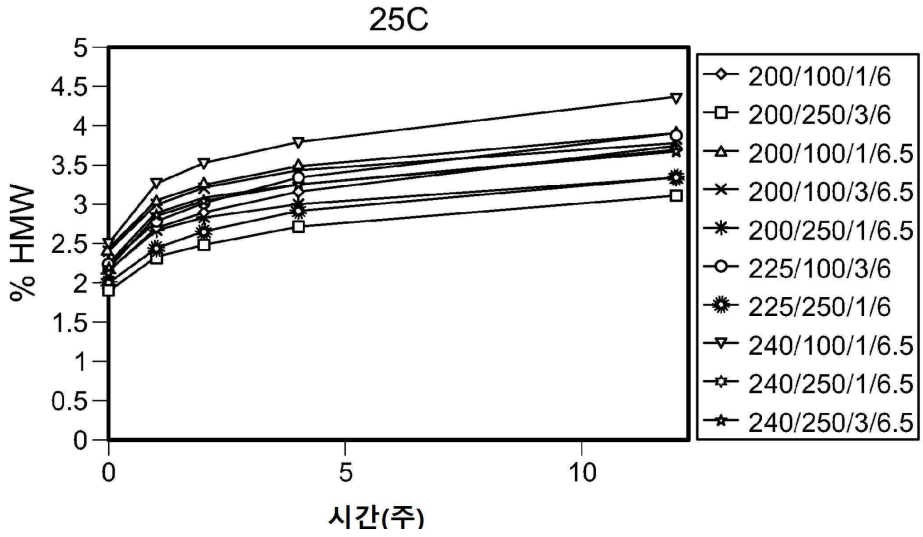
도면8


20mM His, 100 mM Arg.HCl, 3%수크로오스,
0.05% PS80, pH 5.5
점도 (cP)
30
25
20
15
10
5
0
0
50
100
150
200
250
(BDCA2) g/L

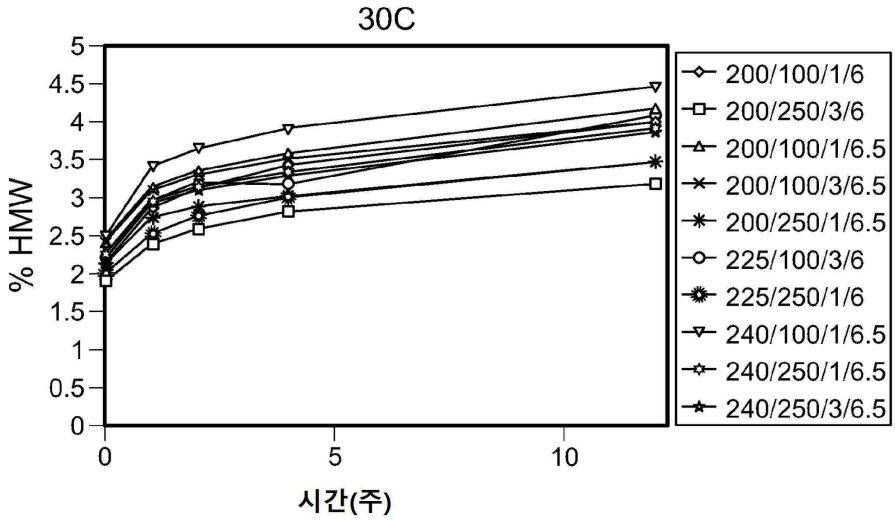
도면9


5C
% HMW
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
5
10
시간(주)
200/100/1/6
200/250/3/6
200/100/1/6.5
200/100/3/6.5
200/250/1/6.5
225/100/3/6
225/250/1/6
240/100/1/6.5
240/250/1/6.5
240/250/3/6.5

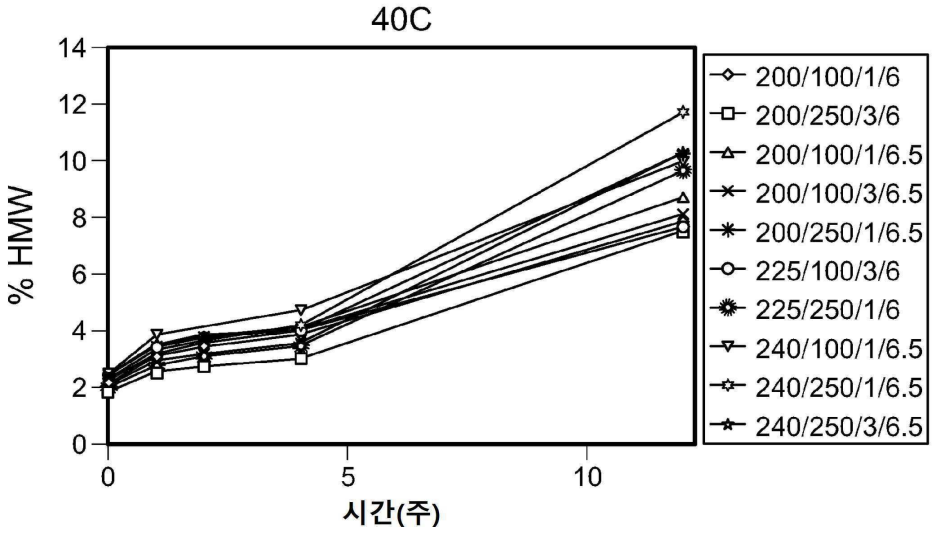
도면10



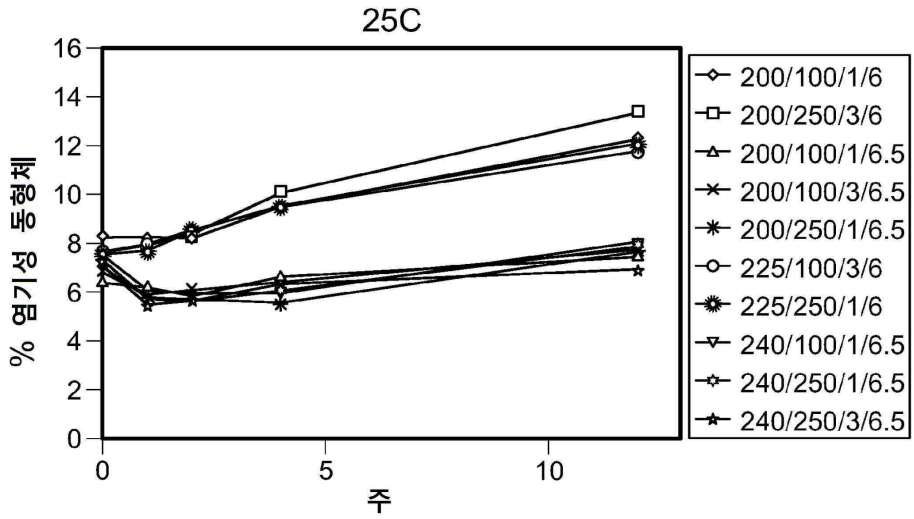
도면11



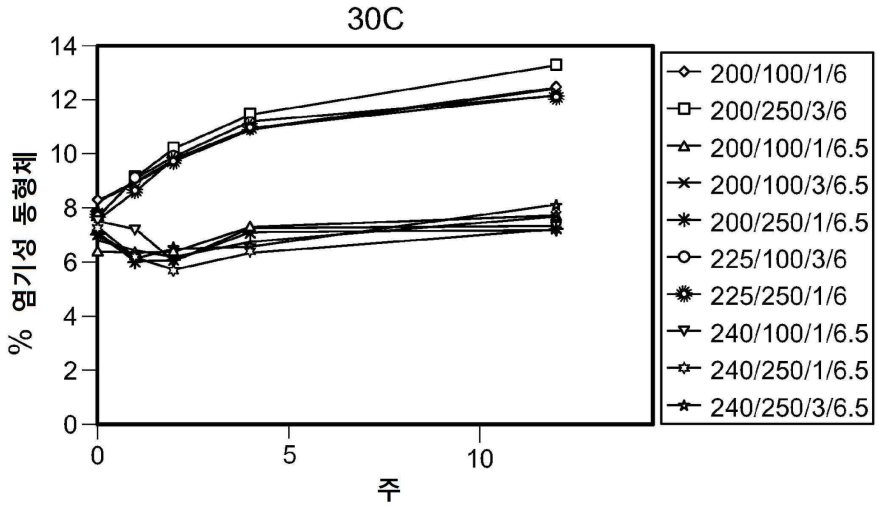
도면12



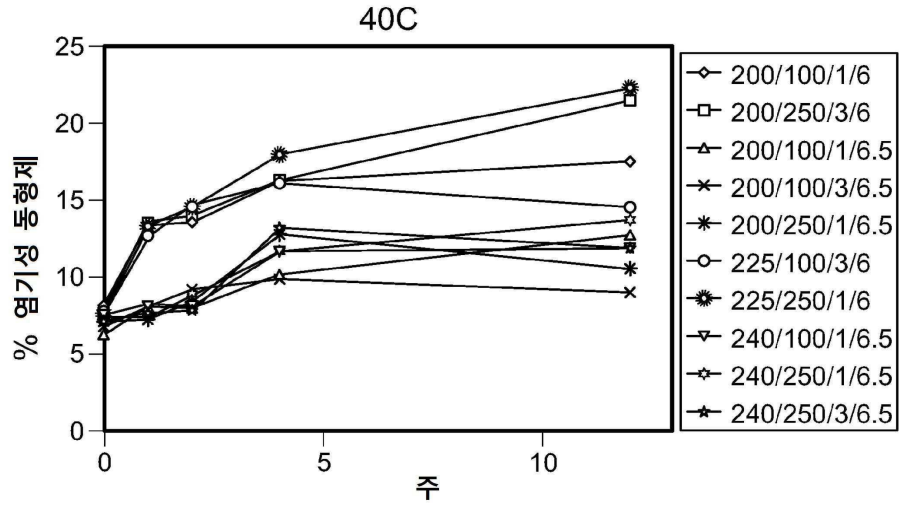
도면13


25C
% 염기성 동형체
주
0
2
4
6
8
10
12
14
16
0
5
10
200/100/1/6
200/250/3/6
200/100/1/6.5
200/100/3/6.5
200/250/1/6.5
225/100/3/6
225/250/1/6
240/100/1/6.5
240/250/1/6.5
240/250/3/6.5

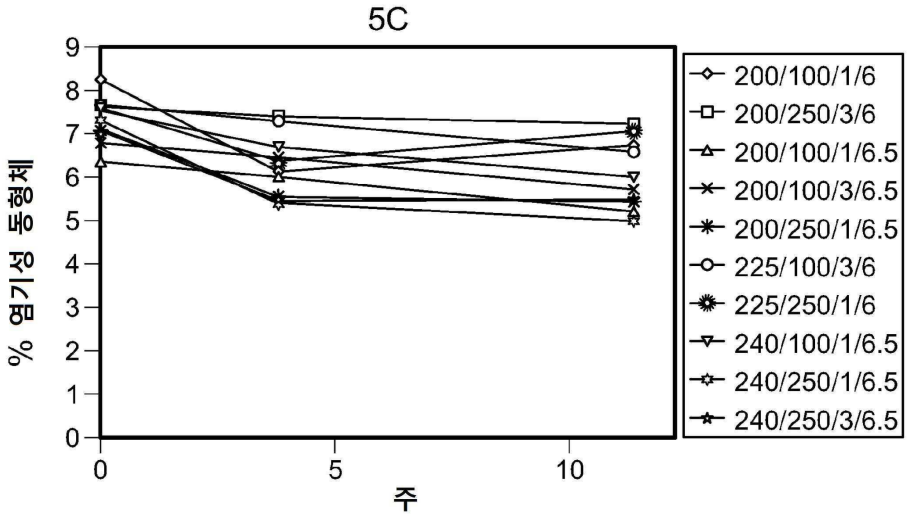
도면14


30C
% 염기성 동형체
주
0
2
4
6
8
10
12
14
0
5
10
200/100/1/6
200/250/3/6
200/100/1/6.5
200/100/3/6.5
200/250/1/6.5
225/100/3/6
225/250/1/6
240/100/1/6.5
240/250/1/6.5
240/250/3/6.5

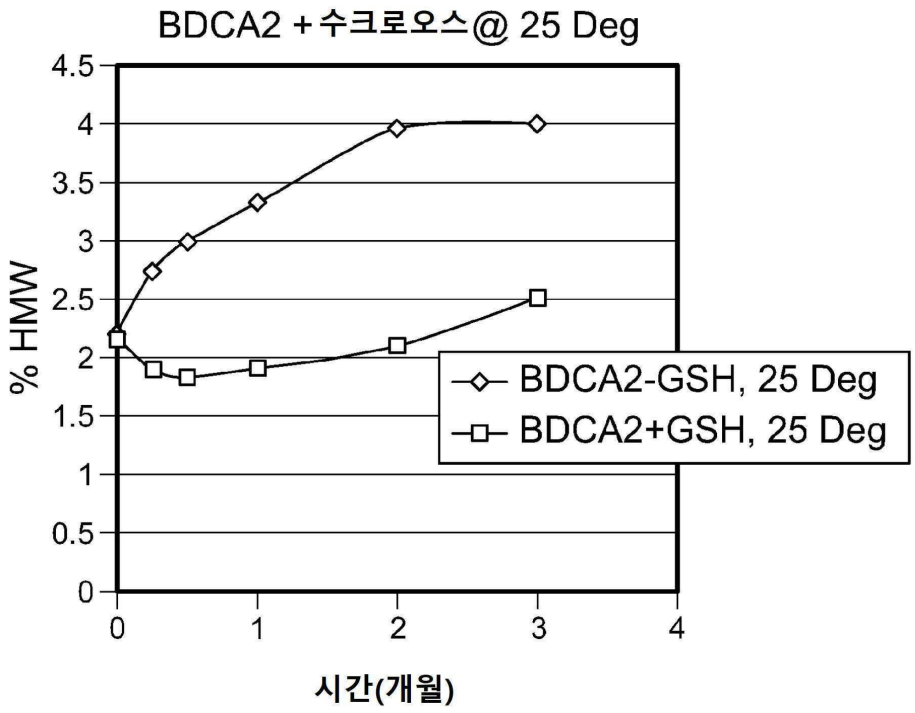
도면15


40C
% 염기성 동형체
주
0
5
10
15
20
25
200/100/1/6
200/250/3/6
200/100/1/6.5
200/100/3/6.5
200/250/1/6.5
225/100/3/6
225/250/1/6
240/100/1/6.5
240/250/1/6.5
240/250/3/6.5

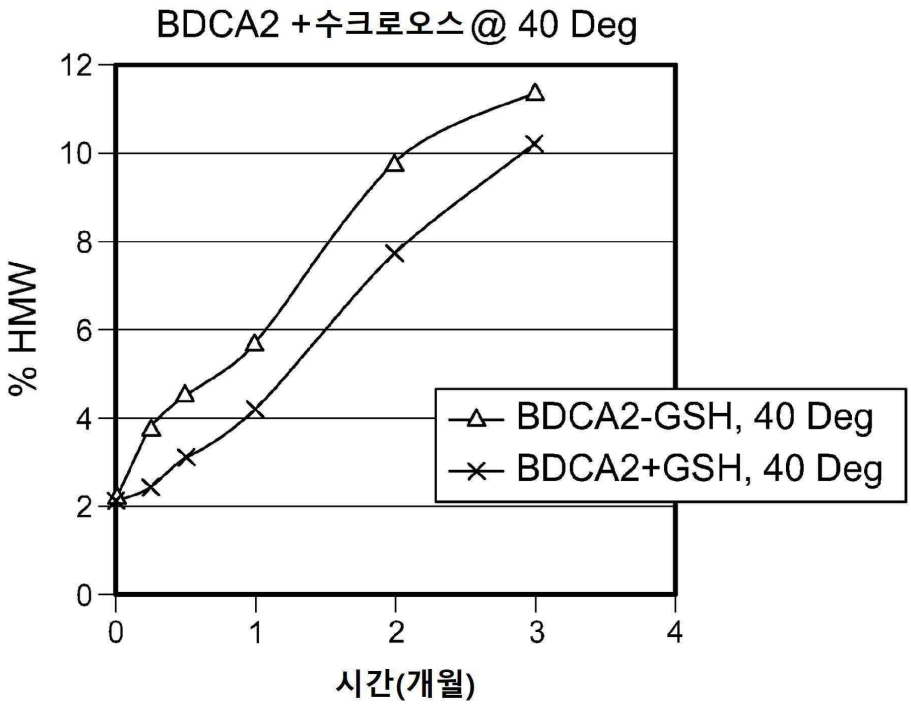
도면16


5C
% 염기성 동형체
주
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
200/100/1/6
200/250/3/6
200/100/1/6.5
200/100/3/6.5
200/250/1/6.5
225/100/3/6
225/250/1/6
240/100/1/6.5
240/250/1/6.5
240/250/3/6.5

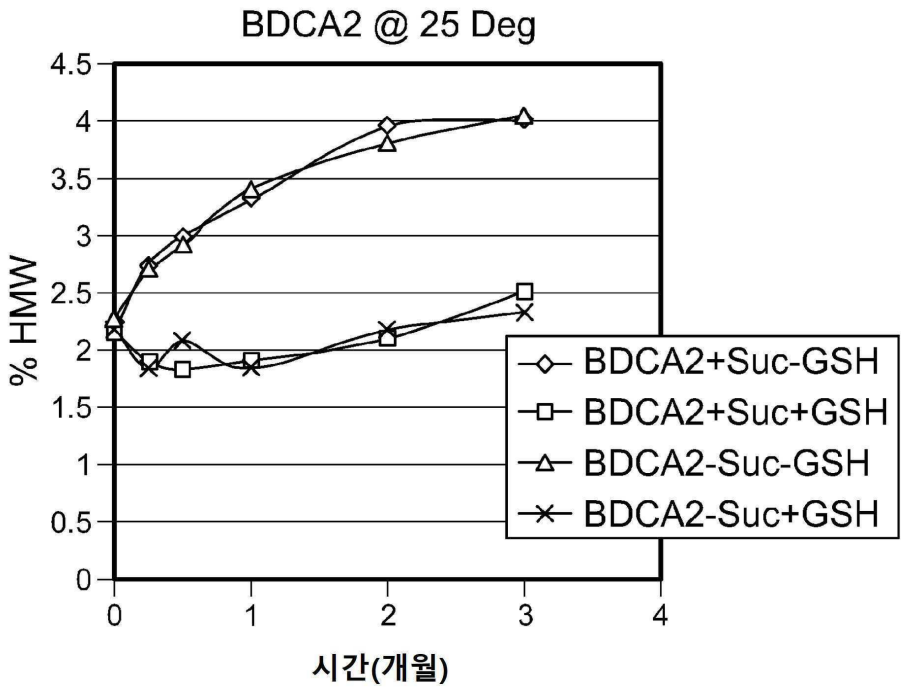
도면17a


BDCA2 +수크로오스@ 25 Deg
% HMW
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
1
2
3
4
시간(개월)
BDCA2-GSH, 25 Deg
BDCA2+GSH, 25 Deg

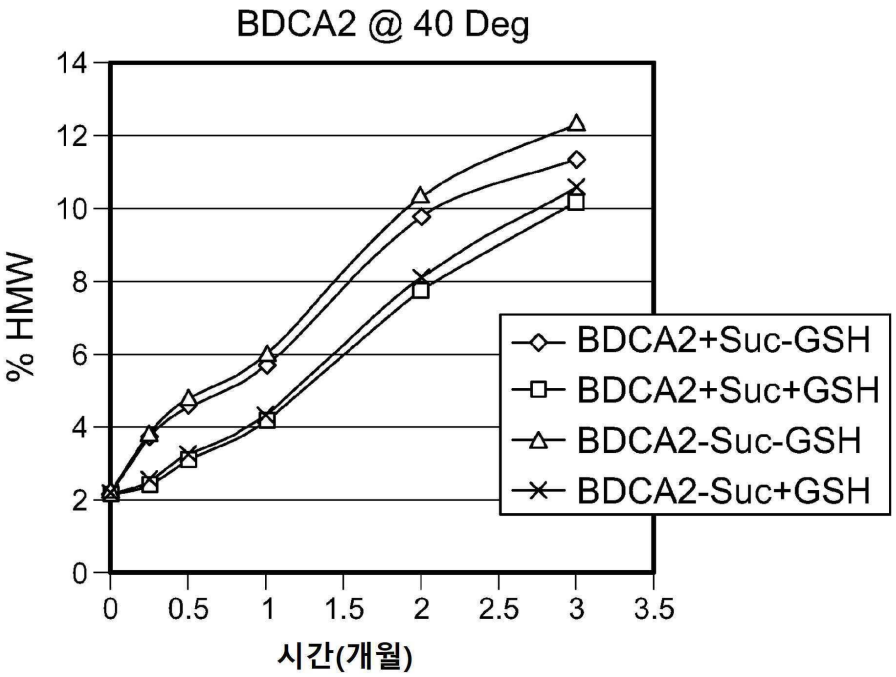
도면17b


BDCA2 +수크로오스@ 40 Deg
% HMW
12
10
8
6
4
2
0
0
1
2
3
4
시간(개월)
BDCA2-GSH, 40 Deg
BDCA2+GSH, 40 Deg

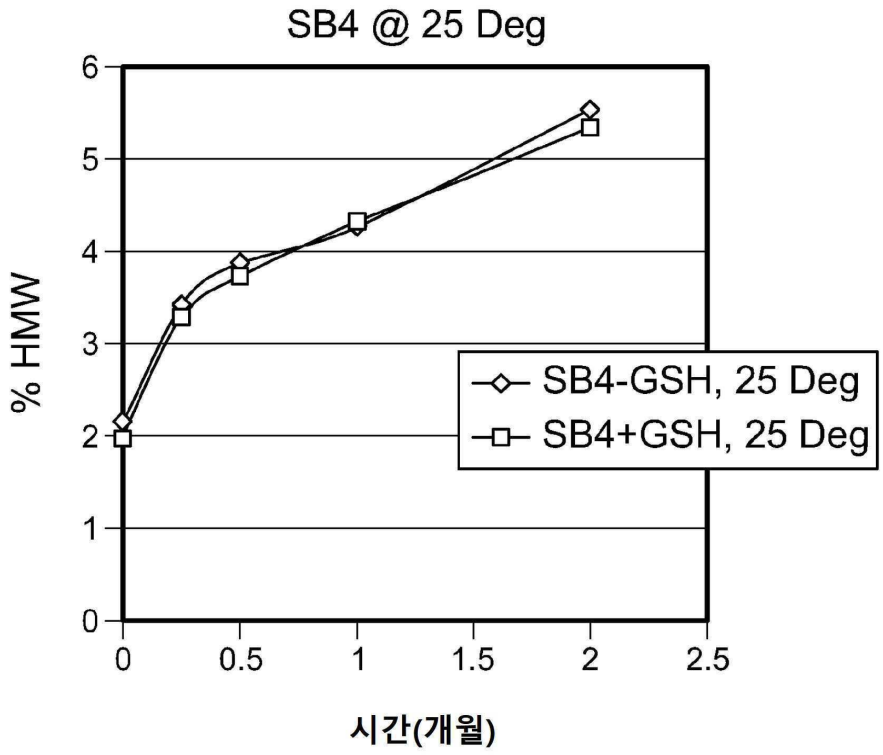
도면18a


BDCA2 @ 25 Deg
% HMW
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
1
2
3
4
시간(개월)
BDCA2+Suc-GSH
BDCA2+Suc+GSH
BDCA2-Suc-GSH
BDCA2-Suc+GSH

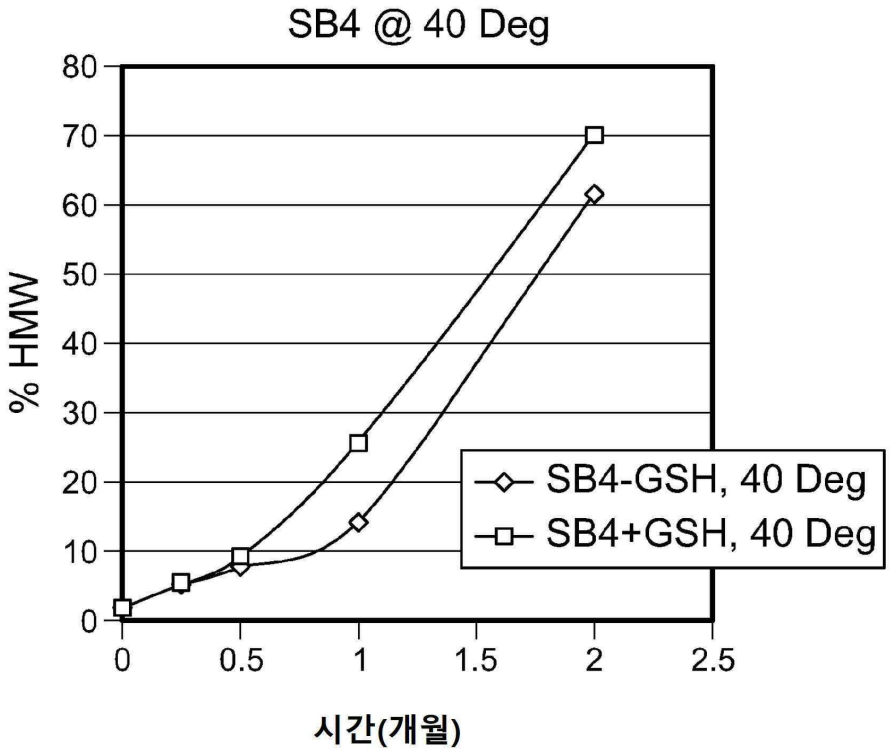
도면18b


BDCA2 @ 40 Deg
% HMW
14
12
10
8
6
4
2
0
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
시간(개월)
BDCA2+Suc-GSH
BDCA2+Suc+GSH
BDCA2-Suc-GSH
BDCA2-Suc+GSH

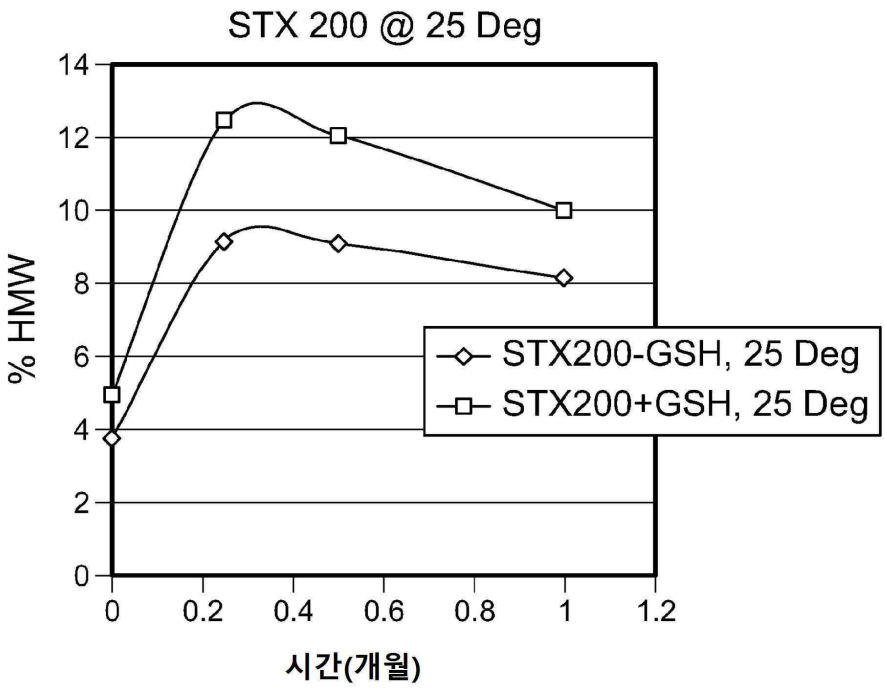
도면19a


SB4 @ 25 Deg
% HMW
0
1
2
3
4
5
6
0
0.5
1
1.5
2
2.5
시간(개월)
SB4-GSH, 25 Deg
SB4+GSH, 25 Deg

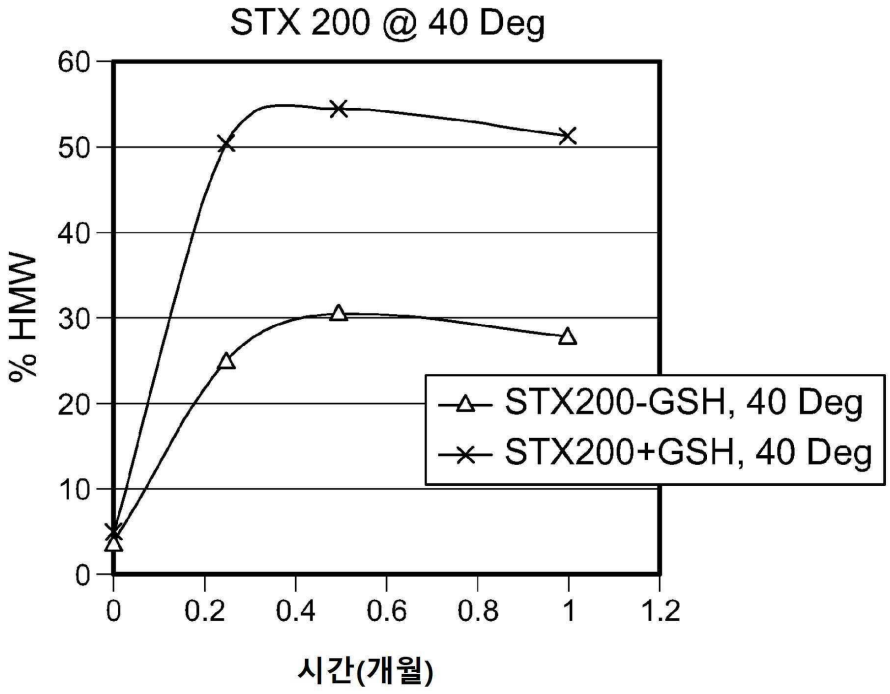
도면19b


SB4 @ 40 Deg
% HMW
0
10
20
30
40
50
60
70
80
0
0.5
1
1.5
2
2.5
시간(개월)
SB4-GSH, 40 Deg
SB4+GSH, 40 Deg

도면20a



도면20b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> BIOGEN MA INC.

<120> PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND DOSAGE REGIMENS FOR CLINICAL USE
OF ANTI-BLOOD DENDRITIC CELL ANTIGEN 2 ANTIBODIES
<130> 13751-0255WO1
<140> PCT/US2017/029802
<141> 2017-04-27
<150> 62/328,959
<151> 2016-04-28
<160> 30
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1
Thr Tyr Thr Met Ser
1 5
<210> 2
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 2
Thr Ile Ser Pro Gly Asp Ser Phe Gly Tyr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
1 5 10 15
Gln Gly
<210> 3
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3

Asp Ile Tyr Tyr Asn Tyr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 4

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1 5 10 15

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 5

Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 6

Gln Gln Ala Asn Glu Asp Pro Arg Thr

1 5

<210> 7

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 7

Asp 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 Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Thr Arg Asp Ile Tyr Tyr Asn Tyr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 8

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

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

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 9

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 9

Asp 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 Ser Thr Tyr
20 25 30

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

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

50 55 60

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 10
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 10
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 11

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

1 5

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 12

Ser Pro Gly Asp Ser Phe Gly

1 5

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 13

Asp Ile Tyr Tyr Asn Tyr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 14

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1 5 10 15

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 15

Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 16

Gln Gln Ala Asn Glu Asp Pro Arg Thr

1 5

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 17

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Thr Met Ser

1 5 10

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 18

Thr Ile Ser Pro Gly Asp Ser Phe Gly Tyr Tyr

1 5 10

<210> 19

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 19

Asp Ile Tyr Tyr Asn Tyr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 20

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1 5 10 15

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 21

Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 22
Gln Gln Ala Asn Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 23
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 23
Ser Thr Tyr Thr Met Ser
1 5

<210> 24
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 24
Trp Val Ala Thr Ile Ser Pro Gly Asp Ser Phe Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 25

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 25

Thr Arg Asp Ile Tyr Tyr Asn Tyr Gly Ala Trp Phe Ala

1 5 10

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 26

Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr

1 5 10

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 27

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu

1 5 10

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 28

Gln Gln Ala Asn Glu Asp Pro Arg

1 5

<210> 29

<211> 213

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Met Val Pro Glu Glu Glu Pro Gln Asp Arg Glu Lys Gly Leu Trp Trp

1 5 10 15

Phe Gln Leu Lys Val Trp Ser Met Ala Val Val Ser Ile Leu Leu Leu

20 25 30

Ser Val Cys Phe Thr Val Ser Ser Val Val Pro His Asn Phe Met Tyr

35 40 45

Ser Lys Thr Val Lys Arg Leu Ser Lys Leu Arg Glu Tyr Gln Gln Tyr

50 55 60

His Pro Ser Leu Thr Cys Val Met Glu Gly Lys Asp Ile Glu Asp Trp

65 70 75 80

Ser Cys Cys Pro Thr Pro Trp Thr Ser Phe Gln Ser Ser Cys Tyr Phe

85 90 95

Ile Ser Thr Gly Met Gln Ser Trp Thr Lys Ser Gln Lys Asn Cys Ser

100 105 110

Val Met Gly Ala Asp Leu Val Val Ile Asn Thr Arg Glu Glu Gln Asp

115 120 125

Phe Ile Ile Gln Asn Leu Lys Arg Asn Ser Ser Tyr Phe Leu Gly Leu

130 135 140

Ser Asp Pro Gly Gly Arg Arg His Trp Gln Trp Val Asp Gln Thr Pro

145 150 155 160

Tyr Asn Glu Asn Val Thr Phe Trp His Ser Gly Glu Pro Asn Asn Leu
165 170 175
Asp Glu Arg Cys Ala Ile Ile Asn Phe Arg Ser Ser Glu Glu Trp Gly
180 185 190
Trp Asn Asp Ile His Cys His Val Pro Gln Lys Ser Ile Cys Lys Met
195 200 205
Lys Lys Ile Tyr Ile
210

<210
> 30
<211> 86
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 30
Met Ile Pro Ala Val Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Glu Gln Ala
1 5 10 15
Ala Ala Leu Gly Glu Pro Gln Leu Cys Tyr Ile Leu Asp Ala Ile Leu
20 25 30
Phe Leu Tyr Gly Ile Val Leu Thr Leu Leu Tyr Cys Arg Leu Lys Ile
35 40 45
Gln Val Arg Lys Ala Ala Ile Thr Ser Tyr Glu Lys Ser Asp Gly Val

50 55 60
Tyr Thr Gly Leu Ser Thr Arg Asn Gln Glu Thr Tyr Glu Thr Leu Lys
65 70 75 80
His Glu Lys Pro Pro Gln
85