



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202304507 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：111112453

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 31 日

(51)Int. Cl.：

*A61K39/395 (2006.01)**A61K9/08 (2006.01)**A61K47/12 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/04/02 美國

63/170,320

2022/02/25 美國

63/313,927

(71)申請人：美商再生元醫藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72)發明人：卡曼 道格拉斯 KAMEN, DOUGLAS (US)；楊登傑 YANG, TENG-CHIEH (TW)；
徐曉濱 XU, XIAOBIN (CN)；邱 海波 QIU, HAIBO (US)；格拉漢 肯尼士
GRAHAM, KENNETH (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：91 項 圖式數：7 共 164 頁

(54)名稱

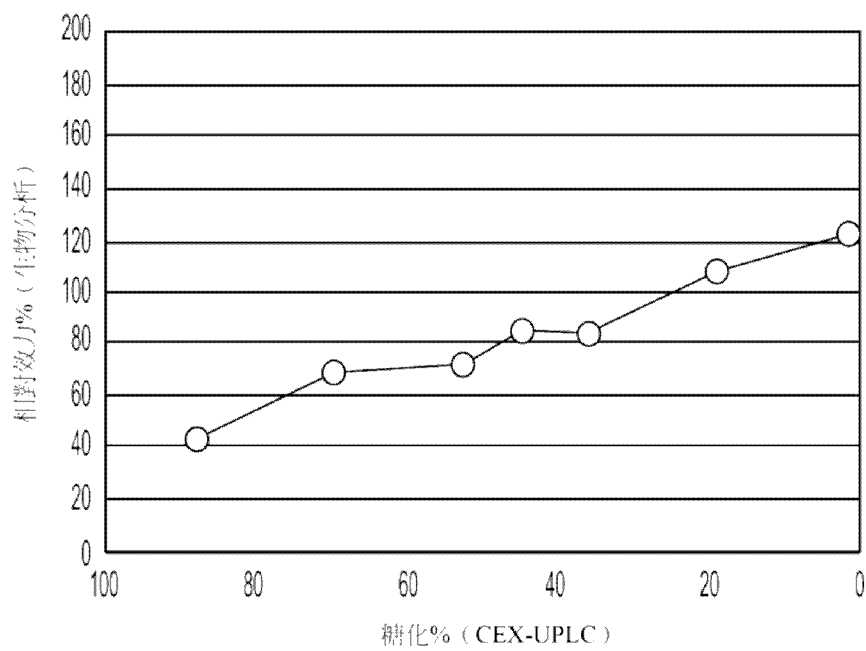
含有抗MUC 16 X抗CD 3 雙特異性抗體之穩定調配物

(57)摘要

本發明提供穩定液體藥物調配物，其包含特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 之人類雙特異性抗體。在某些實施例中，該等調配物除該雙特異性抗體之外亦含有緩衝液、界面活性劑及糖。本發明之藥物調配物在應力及儲存時展現出相當程度的抗體穩定性。

The present invention provides stable liquid pharmaceutical formulations comprising a human bispecific antibody that specifically binds to human MUC16 and human CD3. In certain embodiments, the formulations contain, in addition to the bispecific antibody, a buffer, a surfactant, and a sugar. The pharmaceutical formulations of the present invention exhibit a substantial degree of antibody stability upon stress and storage.

指定代表圖：



【圖 1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 含有抗MUC16×抗CD3雙特異性抗體之穩定調配物

【英文發明名稱】 STABILIZED FORMULATIONS CONTAINING ANTI-MUC16

X ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODIES

【中文】

本發明提供穩定液體藥物調配物，其包含特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 之人類雙特異性抗體。在某些實施例中，該等調配物除該雙特異性抗體之外亦含有緩衝液、界面活性劑及糖。本發明之藥物調配物在應力及儲存時展現出相當程度的抗體穩定性。

【英文】

The present invention provides stable liquid pharmaceutical formulations comprising a human bispecific antibody that specifically binds to human MUC16 and human CD3. In certain embodiments, the formulations contain, in addition to the bispecific antibody, a buffer, a surfactant, and a sugar. The pharmaceutical formulations of the present invention exhibit a substantial degree of antibody stability upon stress and storage.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】含有抗MUC16×抗CD3雙特異性抗體之穩定調配物

【英文發明名稱】STABILIZED FORMULATIONS CONTAINING ANTI-MUC16

X ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODIES

【技術領域】

參考序列表

【0001】本申請案藉由引用以電腦可讀形式提交之檔案名為10820WO01-Sequence.txt之序列表之方式併入，該檔案創建於2022年3月4日且含有25,356位元組。

【0002】本發明係關於治療性抗體調配物之領域。更具體而言，本發明係關於包含特異性結合於人類MUC16及人類CD3之人類雙特異性抗體之藥物調配物的領域。

【先前技術】

【0003】治療性大分子（例如抗體）必須以不僅使分子適於投予患者，且亦在儲存及後續使用期間維持其穩定性的方式調配。舉例而言，除非適當地調配溶液，否則液體溶液中之治療性抗體易於發生降解、聚集及/或非所需之化學改質。液體調配物中之抗體之穩定性不僅視調配物中所使用之賦形劑之種類而定，且亦視賦形劑相對於彼此之量及比例而定。此外，當製備液體抗體調配物時，除穩定性之外，亦必須考慮其他考慮因素。此類額外考慮因素之實例包括可藉由給定調配物調節之抗體之濃度及調配物之視覺品質或外觀。因此，當調配治療性抗體時，必須格外小心以獲得保持穩定、含有足夠濃度之抗體且具有

使得調配物能夠方便地投予至患者之其他特性的調配物。

【0004】黏蛋白 16 (MUC16)，亦稱為癌症抗原 125、癌抗原 125、碳水化合物抗原 125 或 CA-125，為單一跨膜域高度糖基化整合膜醣蛋白，其在卵巢癌中高度表現。CD3 係在與 T 細胞受體複合物 (TCR) 結合之 T 細胞上表現之同源二聚抗原或異源二聚抗原，且為 T 細胞活化所需。

【0005】針對人類 MUC16 及人類 CD3 之雙特異性抗體係需要適當調配之治療相關大分子的一個實例。此類抗體在臨床上適用於例如治療癌症（例如表現 MUC16 之癌症、卵巢癌、乳癌、胰臟癌及非小細胞肺癌）。

【0006】儘管抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體為此項技術中已知（參見例如 WO 2018/067331），但仍需要包含抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體之藥物調配物，其足夠穩定且適用於向患者投予。

【發明內容】

【0007】提供包含雙特異性抗 MUC16×抗 CD3 抗體及一或多種賦形劑之穩定液體藥物調配物，以及包含此類調配物及其用途之套組、單位劑型及容器。

【0008】在一個態樣中，本發明提供一種穩定液體藥物調配物，其包含：
(a) 雙特異性抗體，其包含特異性結合於人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合於人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含重鏈可變區 (HCVR) 中所含之三個重鏈互補決定區 (CDR) (A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3) 及輕鏈可變區 (LCVR) 中所含之三個輕鏈 CDR (LCDR1、LCDR2 及 LCDR3)，且第二抗原結合域包含重鏈可變區 (HCVR) 中所含之三個重鏈 CDR (A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3) 及輕鏈可變區 (LCVR) 中所含之三個輕鏈 CDR (LCDR1、LCDR2 及 LCDR3)，其中 A1-HCDR1、A1-HCDR2

及 A1-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 7、8 及 9 之胺基酸序列，A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 10、11 及 12 之胺基酸序列，且 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 13、14 及 15 之胺基酸序列；(b) 包含醋酸鈉之緩衝液；(c) 包含聚山梨醇酯之有機共溶劑；及 (d) 包含糖之穩定劑；其中調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.5 。

【0009】 在一些情況下，抗體濃度為 $1 \text{ mg/ml} \pm 0.1 \text{ mg/ml}$ 至 $200 \text{ mg/ml} \pm 20 \text{ mg/ml}$ 。在一些情況下，抗體濃度為 $5 \text{ mg/ml} \pm 0.5 \text{ mg/ml}$ 至 $50 \text{ mg/ml} \pm 5 \text{ mg/ml}$ 。在一些情況下，抗體濃度為 $5 \text{ mg/ml} \pm 0.5 \text{ mg/ml}$ 。在一些情況下，抗體濃度為 $50 \text{ mg/ml} \pm 5 \text{ mg/ml}$ 。在一些情況下，抗體濃度為 $150 \text{ mg/ml} \pm 15 \text{ mg/ml}$ 。

【0010】 在一些情況下，醋酸鹽緩衝液濃度為 $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 至 $50 \text{ mM} \pm 5 \text{ mM}$ 。在一些情況下，醋酸鹽緩衝液濃度為 $25 \text{ mM} \pm 2.5 \text{ mM}$ 至 $35 \text{ mM} \pm 3.5 \text{ mM}$ 。在一些情況下，醋酸鹽緩衝液濃度為 $30 \text{ mM} \pm 3 \text{ mM}$ 。

【0011】 在一些情況下，聚山梨醇酯濃度為 $0.01\% \pm 0.005\%$ 至 $0.5\% \pm 0.05\% \text{ w/v}$ 。在一些情況下，聚山梨醇酯濃度為 $0.1\% \pm 0.05\%$ 至 $0.3\% \pm 0.03\% \text{ w/v}$ 。在一些情況下，聚山梨醇酯濃度為 $0.2\% \pm 0.02\% \text{ w/v}$ 。在一些情況下，聚山梨醇酯濃度為 $0.05\% \pm 0.01\% \text{ w/v}$ 。在一些實施例中，聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 20。

【0012】 在一些實施例中，糖為蔗糖。在一些情況下，蔗糖濃度為 $5\% \pm 1\%$ 至 $20\% \pm 4\% \text{ w/v}$ 。在一些情況下，蔗糖濃度為 $7\% \pm 0.5\%$ 至 $12\% \pm 0.5\% \text{ w/v}$ 。在一些情況下，蔗糖濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ 。在一些情況下，蔗糖濃度為 $7\% \pm 0.7\% \text{ w/v}$ 。在一些情況下，蔗糖濃縮為 $8\% \pm 0.8\% \text{ w/v}$ 。

【0013】 在一些實施例中，藥物調配物包含：(a) $5 \text{ mg/ml} \pm 0.5 \text{ mg/ml}$ 之抗體，(b) $25 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ 至 $35 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ 之醋酸鹽緩衝液，(c) $0.1\% \pm 0.05\%$ 至 $0.3\% \pm 0.05\% \text{ w/v}$ 之聚山梨醇酯，及 (d) $5\% \pm 1\%$ 至 $15\% \pm 3\% \text{ w/v}$ 之蔗糖，

pH 值為 5.0 ± 0.5 。

【0014】 在一些實施例中，藥物調配物包含：(a) $5 \text{ mg/ml} \pm 0.5 \text{ mg/ml}$ 之抗體；(b) $30 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 之醋酸鹽緩衝液；(c) $0.2\% \pm 0.02\% \text{ w/v}$ 之聚山梨醇酯；及 (d) $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ 蔗糖，pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0015】 在一些實施例中，藥物調配物包含：(a) $50 \text{ mg/ml} \pm 5 \text{ mg/ml}$ 之抗體，(b) $25 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ 至 $35 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ 之醋酸鹽緩衝液，(c) $0.1\% \pm 0.05\%$ 至 $0.3\% \pm 0.05\% \text{ w/v}$ 之聚山梨醇酯，及 (d) $5\% \pm 1\%$ 至 $15\% \pm 3\% \text{ w/v}$ 之蔗糖，pH 值為 5.0 ± 0.5 。

【0016】 在一些實施例中，藥物調配物包含：(a) $50 \text{ mg/ml} \pm 0.5 \text{ mg/ml}$ 之抗體；(b) $30 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 之醋酸鹽緩衝液；(c) $0.2\% \pm 0.02\% \text{ w/v}$ 之聚山梨醇酯；及 (d) $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ 之蔗糖，pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0017】 在此等實施例中之任一者中，聚山梨醇酯可為聚山梨醇酯 20。

【0018】 在上文所論述之各種實施例中之任一者中，調配物在 5°C 下儲存 12 個月或 24 個月之後含有不超過 2.5% 的高分子量 (HMW) 物種，如藉由尺寸排阻超高效液相層析法 (SE-UPLC) 所測定。在一些情況下，調配物在 25°C 及 60% 相對濕度下儲存 6 個月之後含有不超過 3.5% 的高分子量 (HMW) 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定。在一些情況下，調配物在 -30°C 下儲存 12 個月之後含有不超過 1.5% 的高分子量 (HMW) 物種，或在 -30°C 下儲存 24 個月之後含有不超過 2.0% 的 HMW 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定。在一些情況下，調配物在 -80°C 下儲存 12 個月之後含有不超過 1.5% 的高分子量 (HMW) 物種，或在 -30°C 下儲存 24 個月之後含有不超過 2.0% 的 HMW 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定。

【0019】 在一個態樣中，本發明提供一種從凍乾物復水 (reconstitute) 的穩定液體藥物調配物，其包含：(a) 濃度為 1 mg/ml 至 30 mg/ml 之雙特異性抗體，其中雙特異性抗體包含特異性結合於人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異

性結合於人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含重鏈可變區（HCVR）中所含之三個重鏈互補決定區（CDR）（A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3）及輕鏈可變區（LCVR）中所含之三個輕鏈 CDR（LCDR1、LCDR2 及 LCDR3），且第二抗原結合域包含重鏈可變區（HCVR）中所含之三個重鏈 CDR（A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3）及輕鏈可變區（LCVR）中所含之三個輕鏈 CDR（LCDR1、LCDR2 及 LCDR3），其中 A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 7、8 及 9 之胺基酸序列，A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 10、11 及 12 之胺基酸序列，且 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 13、14 及 15 之胺基酸序列；（b）包含組胺酸之緩衝液；（c）包含聚山梨醇酯之有機共溶劑；及（d）含糖之穩定劑；其中調配物之 pH 值為 6.0 ± 0.5 。

【0020】 在一些情況下，抗體濃度係 $2 \text{ mg/ml} \pm 0.5 \text{ mg/ml}$ 。在一些情況下，抗體濃度為 $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/ml}$ 。在一些情況下，組胺酸緩衝液濃度為 $5 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 至 $15 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 。在一些情況下，組胺酸緩衝液濃度為 $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 。在一些情況下，聚山梨醇酯濃度為 0.01% 至 0.1% w/v。在一些情況下，聚山梨醇酯濃度為 $0.05\% \pm 0.01\% \text{ w/v}$ 。在一些實施例中，聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 20。在一些實施例中，糖為蔗糖。在某些情況下，蔗糖濃度為 $8\% \pm 0.5\%$ 至 $12\% \pm 0.5\% \text{ w/v}$ 。在一些情況下，蔗糖濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ 。

【0021】 在本發明之此態樣之實施例中之任一者中：（a）至少 95% 之抗體在 5°C 下儲存 12 個月之後、18 個月之後、24 個月之後或 36 個月之後具有天然構形；（b）至少 95% 之抗體在 25°C 及 60% 相對濕度下儲存 6 個月後具有天然構形；（c）至少 95% 之抗體在 37°C 下儲存 3 個月之後具有天然構形；（d）調配物在 5°C 下儲存 12 個月之後、18 個月之後、24 個月之後或 36 個月之後含有不超過 1% 的高分子量（HMW）物種；（e）調配物在 25°C 及 60% 相對濕度下儲

存 6 個月之後含有不超過 1% 的 HMW 物種；或 (f) 調配物在 37°C 下儲存 3 個月之後含有不超過 1% 的 HMW 物種；如藉由 SE-UPLC 所測定。

【0022】在一個態樣中，本發明提供一種穩定液體藥物調配物，其包含：
(a) 濃度為 100 mg/ml 至 200 mg/ml 之雙特異性抗體，其中雙特異性抗體包含特異性結合於人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合於人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含重鏈可變區 (HCVR) 中所含之三個重鏈互補決定區 (CDR) (A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3) 及輕鏈可變區 (LCVR) 中所含之三個輕鏈 CDR (LCDR1、LCDR2 及 LCDR3)，且第二抗原結合域包含重鏈可變區 (HCVR) 中所含之三個重鏈 CDR (A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3) 及輕鏈可變區 (LCVR) 中所含之三個輕鏈 CDR (LCDR1、LCDR2 及 LCDR3)，其中 A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 7、8 及 9 之胺基酸序列，A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 10、11 及 12 之胺基酸序列，且 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 13、14 及 15 之胺基酸序列；(b) 包含醋酸鹽之緩衝液；(c) 包含糖之穩定劑；及 (d) 包含聚山梨醇酯之界面活性劑，其中調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.5 。

【0023】在一些情況下，抗體濃度為 125 mg/ml 至 175 mg/ml。在一些情況下，抗體濃度為 $150 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 。在一些實施例中，糖為蔗糖。在一些情況下，蔗糖濃度為 4% 至 12% w/v。在一些情況下，蔗糖濃度為 $8\% \text{ w/v} \pm 1\% \text{ w/v}$ 。在一些情況下，醋酸鹽緩衝液濃度為 25 mM 至 35 mM。在一些情況下，醋酸鹽緩衝液濃度為 $30 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 。在一些情況下，聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 20。在一些情況下，聚山梨醇酯 20 濃度為 0.01% w/v 至 0.1% w/v。聚山梨醇酯 20 濃度為 $0.05\% \text{ w/v} \pm 0.01\% \text{ w/v}$ 。

【0024】在本發明之此態樣之實施例中之任一者中：(a) 調配物在 -30°C 或 -80°C 下儲存 12 個月之後或 24 個月之後含有不超過 2.5% 的高分子量 (HMW)

物種；(b)調配物在 5°C 下儲存 6 個月之後含有不超過 4%的 HMW 物種；或(c)調配物在 25°C 及 60%相對濕度下儲存 6 個月之後含有不超過 6%的 HMW 物種；如藉由 SE-UPLC 所測定。

【0025】 在上文或本文中所述之各種實施例中之任一者中，調配物含有不超過 40%、不超過 39%、不超過 38%、亦不超過 37%、亦不超過 36%或不超過 35%之糖化物種變異體，其中該糖化物種變異體包含在 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 之殘基 98 處、或 SEQ ID NO: 9 之殘基 2 處的糖化。

【0026】 在上文或本文中所述之各種實施例中之任一者中，第一抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少 90%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 90 一致性的 LCVR，且第二抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列具有至少 90%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 90 一致性的 LCVR。

【0027】 在上文或本文中所述之各種實施例中之任一者中，第一抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少 95%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 95%一致性的 LCVR，且第二抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列具有至少 95%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 95%一致性的 LCVR。

【0028】 在上文或本文中所述之各種實施例中之任一者中，第一抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少 99%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 99%一致性的 LCVR，且第二抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列具有至少 99%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 99%一致性的 LCVR。

【0029】 在上文或本文中所述之各種實施例中之任一者中，第一抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之

胺基酸序列的 LCVR，且第二抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR。

【0030】在一個態樣中，本發明提供一種穩定藥物調配物，其包含：(a) 5 mg/ml $\pm$ 0.5 mg/ml 之雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含特異性結合於人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合於人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且第二抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(b) 30 mM $\pm$ 1 mM 之醋酸鈉緩衝液，pH 值為 5.0 $\pm$ 0.2；(c) 0.2% $\pm$ 0.02% w/v 之聚山梨醇酯 20；及 (d) 10% $\pm$ 1% w/v 之蔗糖。

【0031】在一個態樣中，本發明提供一種穩定藥物調配物，其包含：(a) 50 mg/ml $\pm$ 5 mg/ml 之雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含特異性結合於人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合於人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且第二抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(b) 30 mM $\pm$ 1 mM 之醋酸鈉緩衝液，pH 值為 5.0 $\pm$ 0.2；(c) 0.2% $\pm$ 0.02% w/v 之聚山梨醇酯 20；及 (d) 10% $\pm$ 1% w/v 之蔗糖。

【0032】在一個態樣中，本發明提供一種穩定藥物調配物，其包含：(a) 150 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml 之雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含特異性結合於人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合於人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且第二抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(b) 30 mM

± 1 mM 之醋酸鈉緩衝液，pH 值為 5.0 ± 0.2 ；(c) $0.05\% \pm 0.01\%$ w/v 之聚山梨醇酯 20；及 (d) $8\% \pm 1\%$ w/v 之蔗糖。

【0033】 在上文或本文中所論述之各種實施例中之任一者中，抗體包含分別附接至第一抗原結合域及第二抗原結合域中之每一者之 HCVR 的人類 IgG 重鏈恆定區。在一些情況下，重鏈恆定區係同型 IgG1。在一些情況下，重鏈恆定區係同型 IgG4。

【0034】 在一些實施例中，附接至第一抗原結合域之 HCVR 之重鏈恆定區或附接至第二抗原結合域之 HCVR 之重鏈恆定區，但兩者並非同時，含有相對於未經修飾之相同同型之重鏈減少蛋白質 A 結合的胺基酸修飾。在一些情況下，所述修飾包含在同型 IgG1 或 IgG4 之重鏈中的 H435R 取代 (EU 編號)。在一些情況下，所述修飾包含在同型 IgG1 或 IgG4 之重鏈中的 H435R 取代及 Y436F 取代 (EU 編號)。

【0035】 在上文或本文中所論述之各種實施例中之任一者中，抗體包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含選自由 SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18 及 SEQ ID NO: 19 組成之群組之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含：包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列之重鏈恆定區及包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列之重鏈恆定區。在一些實施例中，抗體包含：包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈恆定區及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之重鏈恆定區。

【0036】 在上文或本文中所論述之各種實施例中之任一者中，抗體包含含有第一抗原結合域之 HCVR 之第一重鏈及含有第二抗原結合域之 HCVR 之第二重鏈，其中第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的殘基 1 至 442，且第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的殘基 1 至 449。在一些實施例中，抗體包含含有第一及第二抗原結合域之 LCVR 的共同輕鏈，其中共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列。

【0037】 在上文或本文中所論述之各種實施例中之任一者中，藥物調配物可藉由量測「糖化物種」之百分比變化而認定係穩定的，其中糖化物種之百分比變化係：(i) 在 5°C 下儲存 6 個月之後不超過 1.5%；(ii) 在 5°C 下儲存 12 個月之後不超過 3%；(iii) 在 -30°C 下儲存 12 個月之後、18 個月之後或 24 個月之後不超過 1.5%；或在 -80°C 下儲存 12 個月之後、18 個月之後或 24 個月之後不超過 1%，如藉由陽離子交換超高效液相層析法 (CEX-UPLC) 及/或藉由液相層析-質譜法 (LC-MS) 所測定。

【0038】 在一個態樣中，本發明提供一種藥物組成物，其中該組成物包含如上文或本文中所論述之藥物調配物，且該組成物容納於容器中。

【0039】 在一些實施例中，容器為小瓶。在一些情況下，小瓶為 2 ml、5 ml 或 10 ml 之 1 型透明玻璃小瓶。在一些實施例中，容器為注射器。在一些情況下，注射器為低鎢玻璃。在一些實施例中，容器為預填充注射器。在一些實施例中，藥物組成物容納於自動注射器中。

【0040】 在一個態樣中，本發明提供一種套組，其包含 (i) 裝有包含如上文或本文中所論述之藥物調配物之組成物的容器，以及使用該組成物的說明書。

【0041】 在一些實施例中，容器為玻璃小瓶。在一些實施例中，容器為預填充注射器。在一些實施例中，容器為自動注射器。

【0042】 在一些實施例中，說明書敘述組成物之皮下投予。在一些實施例中，說明書列舉組成物之靜脈內投予。

【0043】 在一個態樣中，本發明提供一種包含如上文或本文中所論述之藥物調配物的單位劑型，其中抗體以 0.1 mg 至 500 mg 之量存在。在一些情況下，抗體以 5 ± 1 mg 至 50 ± 5 mg 之量存在。在一些情況下，抗體以 10 ± 1 mg 至 200 ± 20 mg 之量存在。在一些實施例中，抗體以 4 mg、5 mg、10 mg、12.5 mg、40 mg、50 mg、150 mg 或 180 mg 之量存在。

【0044】 在一些實施例中，單位劑型為玻璃小瓶、預填充注射器或自動注射器。

【0045】 在一個態樣中，本發明提供一種容器，其含有包含如上文或本文中所論述之藥物調配物的組成物。在各種實施例中，容器為玻璃小瓶、預填充注射器或自動注射器。

【0046】 在各種實施例中，上文或本文中所論述之實施例之特徵或組分中之任一者可組合，且此類組合涵蓋在本發明之範疇內。上文或本文中所論述之任何具體值可與上文或本文中所論述之另一相關值組合以列舉範圍，其中該等值表示該範圍之上端及下端，且此類範圍及屬於此類範圍內之所有值均涵蓋於本發明之範疇內。上文或本文中所論述之值中之每一者可表示為具有 1%、5%、10%或 20%之變化。舉例而言，10 mM 濃度可表示為 $10\text{ mM} \pm 0.1\text{ mM}$ (1%變化)、 $10\text{ mM} \pm 0.5\text{ mM}$ (5%變化)、 $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ (10%變化) 或 $10\text{ mM} \pm 2\text{ mM}$ (20%變化)。

【0047】 其他實施例將由隨後實施方式之綜述變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0048】 圖 1 說明 mAb1 之相對效力與 HCDR3-Lys98 之糖化含量之間的關係。藉由用製備型陽離子交換層析純化糖化及非糖化 mAb1 及以不同比率混合兩種物種來產生糖化水準。效力資料指出效力取決於糖化水準。

【0049】 圖 2A、2B、2C 及 2D 說明 pH 值對組胺酸緩衝液中調配之 mAb1 的糖化水準及高分子量 (HMW) 物種的影響。調配物包括含 2 mg/ml mAb1 之 10 mM 組胺酸、10% w/v 蔗糖及具有不同 pH 值之 0.05% w/v 聚山梨醇酯 20，且在 5°C 下培育長達 36 個月或在 25°C 下持續長達 2 個月。在 5°C (圖 2A) 或 25

°C（圖 2B）下藉由陽離子交換層析（CEX-UPLC）監測糖化水準，且在 5°C（圖 2C）或 25°C（圖 2D）下藉由尺寸排阻層析（CEX-UPLC）監測 HMW 水準。

【0050】圖 3A 及 3B 說明 pH 值對在醋酸緩衝液中調配之 mAb1 的糖化及 HMW 物種之水準的影響。調配物包括含 50 mg/ml mAb1 之 10 mM 醋酸鹽及具有不同 pH 值之 5% w/v 蔗糖，且在 40°C 下培育 28 天。藉由 CEX-UPLC 監測糖化水準（圖 3A），且藉由 SEU-PLC 監測 HMW 水準（圖 3B）。

【0051】圖 4 說明 mAb1 濃度、蔗糖濃度及精胺酸濃度對 mAb1 調配物之黏度的影響。該等曲線表示實驗資料之統計模型。

【0052】圖 5 說明 mAb1 濃度、蔗糖濃度及精胺酸濃度對 mAb1 調配物之重量滲透濃度的影響。該等曲線表示實驗資料之統計模型。

【0053】圖 6 說明 mAb1 濃度、蔗糖濃度及精胺酸濃度對 mAb1 調配物之穩定性的影響。該等曲線表示實驗資料之統計模型。

【0054】圖 7A 及 7B 說明兩種 mAb1 調配物用於皮下投予之穩定性。兩種調配物在測試條件下培育時展示類似穩定性：在 40°C/75%相對濕度（RH）下培育 3 個月；在 25°C/60% RH 下培育 6 個月；及在 2 至 8°C 下培育 6 個月。如圖中所示，F1 含有 150 mg/ml mAb1、pH 值為 5.0 之 30 mM 醋酸、8% w/v 蔗糖及 0.05% w/v 聚山梨醇酯 80，且 F2 含有 150 mg/ml mAb1、pH 值為 5.0 之 30 mM 醋酸、7% w/v 蔗糖、50 mM 精胺酸及 0.05% w/v 聚山梨醇酯 80。

【實施方式】

【0055】在描述本發明之前，應理解本發明不限於所描述之特定方法及實驗條件，因而方法及條件可改變。亦應理解，本文所使用之術語是僅出於描述特定實施例的目的而並不意欲為限制性的，因為本發明之範疇將僅由隨附申請

專利範圍限制。

【0056】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域中之一般熟習此項技術者通常所理解之含義相同之含義。如本文所使用，當關於特定敘述數值或值範圍使用時，術語「約」意謂值自敘述值之變化可不超過 1%。舉例而言，如本文所使用，表述「約 100」包括 99 及 101 及其之間的所有值（例如 99.1、99.2、99.3、99.4 等）。

【0057】 儘管類似或等效於本文所描述之方法及物質之任何方法及物質可以用於本發明之實踐或測試中，但現描述例示性方法及物質。本說明書中所提及之所有專利、申請案及非專利出版物均以全文引用之方式併入本文中。

藥物調配物

【0058】 如本文所使用，表述「藥物調配物」意謂至少一種活性成分（例如雙特異性抗 MUC16×抗 CD3 抗體，其能夠在人類或非人類動物中發揮生物作用）與至少一種非活性成分之組合，該非活性成分在與活性成分及/或一或多種額外非活性成分組合時適用於治療性投予至人類或非人類動物。除非另外具體指示，否則如本文所使用之術語「調配物」意謂「藥物調配物」。本發明提供包含至少一種治療性多肽之藥物調配物。根據本發明之某些實施例，治療性多肽係特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 或其抗原結合片段的雙特異性抗體。更具體而言，本發明特別包括藥物調配物，其包含：（i）特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 之人類雙特異性抗體；（ii）包含醋酸鹽之緩衝液；（iii）包含聚山梨醇酯之有機共溶劑；及（iv）包含糖之穩定劑。若額外組分並不顯著地干擾調配物之穩定性，則額外組分可包括於本發明之調配物中。下文詳細描述本發明內所包括之具體例示性組分及調配物。

【0059】 在某些實施例中，本發明之藥物調配物可為流體調配物。如本文

所使用，表述「流體調配物」意謂在約 2°C 至約 45°C 下主要以流體狀態存在之至少兩種組分之混合物。流體調配物尤其包括液體調配物。流體調配物可視其特定成分而具有低黏度、中等黏度或高黏度。

特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 之雙特異性抗體

【0060】 本發明之藥物調配物可包含特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 之人類雙特異性抗體或其抗原結合片段。

【0061】 如本文所使用，術語「抗體」，其包括「雙特異性抗體」，通常意指包含藉由雙硫鍵互連之四個多肽鏈、兩個重（H）鏈及兩個輕（L）鏈之免疫球蛋白分子以及其多聚體（例如 IgM）；然而，在術語「抗體」之定義內亦涵蓋僅由重鏈組成（亦即缺乏輕鏈）之免疫球蛋白分子。各重鏈包含重鏈可變區（在本文中縮寫為 HCVR 或 VH）及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個域，CH1、CH2 及 CH3。各輕鏈包含輕鏈可變區（在本文中縮寫為 LCVR 或 VL）及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個域（CL1）。VH 及 VL 區可以進一步細分成高度變異區，該高度變異區稱為互補決定區（CDR），穿插有稱為骨架區（FR）之更保守區。各 VH 及 VL 係由自胺基末端至羧基末端按以下順序排列之三個 CDR 及四個 FR 構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

【0062】 在本發明之某些實施例中，本發明之抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體為人類抗體。如本文所使用，術語「人類抗體」意欲包括具有來源於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區之抗體。本發明之人類抗體可包括例如 CDR 特別是 CDR3 中之不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基（例如藉由活體外隨機或位點特異性突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入之突變）。然而，如本文所使用，術語「人類抗體」不意指包括其中來源於諸如小鼠之另一哺乳動物物種之生殖系之 CDR 序列已移植至人類框架序列上的抗

體。在各種實施例中，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體為人類 IgG 抗體。在各種實施例中，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體為同型 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 或混合同型之人類抗體。在一些實施例中，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體為人類 IgG1 抗體（即，該抗體包含分別附接至第一抗原結合域及第二抗原結合域中之每一者之 HCVR 的人類 IgG1 重鏈恆定區）。在一些實施例中，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體為人類 IgG4 抗體（即，該抗體包含分別附接至第一抗原結合域及第二抗原結合域中之每一者之 HCVR 的人類 IgG4 重鏈恆定區）。在上文或本文中所論述之實施例中之任一者中，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體可包含人類 κ 輕鏈。在上文或本文中所論述之實施例中之任一者中，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體可包含人類 λ 輕鏈。

【0063】 在任何實施例中，雙特異性抗體可在一條或兩條重鏈中包括修飾以促進自同源二聚體雜質中純化雙特異性抗體（即，異二聚體）。在一些實施例中，雙特異性抗體包括相同的第一及第二重鏈（即，抗 MUC16 結合臂之重鏈及抗 CD3 結合臂之重鏈）（例如，同型 IgG1 或 IgG4 兩者），不同之處在於一條或另一條重鏈之 CH3 域中存在與缺乏修飾之抗體相比，降低了雙特異性抗體與蛋白質 A 之結合的修飾。在一些情況下，第一重鏈之 CH3 域（例如，抗 MUC16 結合臂之 CH3 域）結合蛋白質 A，且第二重鏈之 CH3 域（例如，抗 CD3 結合臂之 CH3 域）含有減少或消除蛋白質 A 結合之突變。在一些情況下，突變係 H435R 修飾（藉由 EU 編號；藉由 IMGT 外顯子編號之 H95R）。在一些情況下，突變係 H435R 修飾（藉由 EU 編號；藉由 IMGT 外顯子編號之 H95R）及 Y436F 修飾（藉由 EU 編號；藉由 IMGT 編號之 Y96F）。可發現於第二 CH3 域內之其他修飾包括：在 IgG1 CH3 域之情況下，藉由 EU（藉由 IMGT 之 D16E、L18M、N44S、K52N、V57M 及 V82I）之 D356E、L358M、N384S、K392N、V397M 及 V422I；及在 IgG4 CH3 域之情況下，藉由 EU（藉由 IMGT 之 Q15R、N44S、

第15頁，共 124 頁(發明說明書)

K52N、V57M、R69K、E79Q 及 V82I) 之 Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q 及 V422I。

【0064】在任何實施例中，雙特異性抗體可包括嵌合鉸鏈。術語「嵌合鉸鏈」意指包括嵌合蛋白，該嵌合蛋白包含衍生自一個 Ig 分子之鉸鏈區的第一胺基酸序列及衍生自 Ig 分子之不同類別或子類別之鉸鏈區的第二胺基酸序列。舉例而言，在實施例中，嵌合鉸鏈包含衍生自人類 IgG1 鉸鏈區或人類 IgG4 鉸鏈區的第一胺基酸序列或「上鉸鏈」序列及衍生自人類 IgG2 鉸鏈區的第二胺基酸序列或「下鉸鏈」序列。在某些實施例中，根據 EU 編號，第一或「上鉸鏈」序列包含來自 216 至 227 位之胺基酸殘基。在一些實施例中，根據 EU 編號，第二或「下鉸鏈」序列包含來自 228 至 236 位之胺基酸殘基。

【0065】在一些實施例中，本發明之抗體為重組人類抗體。如本文所使用，術語「重組人類抗體」意指包括藉由重組方式製備、表現、產生或分離之所有人類抗體，諸如使用轉染至宿主細胞中之重組表現載體表現之抗體、自重組組合性人類抗體庫分離之抗體、自具有人類免疫球蛋白基因之轉殖基因之動物（例如小鼠）分離之抗體（參見例如 Taylor 等人(1992)《核酸研究 (Nucl.Acids Res. 20:6287-6295)》或藉由涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他 DNA 序列之任何其他方式製備、表現、產生或分離之抗體。此類重組人類抗體具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變及恆定區。然而，在某些實施例中，此類重組人類抗體可經受活體外突變誘發（或當使用人類 Ig 序列之轉殖基因動物時，進行活體內體細胞突變誘發），且因此重組抗體之 V_H 及 V_L 區之胺基酸序列雖然衍生自人類生殖系 V_H 及 V_L 序列且與其相關，但可能並非天然存在於活體內之人類抗體生殖系抗體庫內之序列。

【0066】如本文所使用，術語抗體之「抗原結合部分」或「抗原結合片段」（或簡言之「抗體部分」或「抗體片段」）係指保持特異性結合於人類 MUC16

第16頁，共 124 頁(發明說明書)

或人類 CD3 之能力之抗體之一或多個片段。

【0067】如本文所使用，「經分離之抗體」意指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體（例如特異性結合人類 MUC16 及人類 CD3 之經分離之雙特異性抗體實質上不含特異性結合除人類 MUC16 及人類 CD3 之外之抗原的抗體）。

【0068】術語「特異性結合」或其類似術語意謂抗體或其抗原結合片段與在生理條件下相對穩定之抗原形成複合物。特異性結合之特徵可以在於解離常數為至少約 1×10^{-6} M 或更大。用於確定兩個分子是否特異性結合之方法為本技術中熟知的，且包括例如平衡透析、表面電漿子共振及其類似方法。然而，特異性結合人類 MUC16 及人類 CD3 之經分離之抗體可與諸如來自其他物種（異種同源物）之 MUC16 或 CD3 分子之其他抗原具有交叉反應。在本發明之情形下，結合於人類 MUC16 及人類 CD3 之多特異性（例如雙特異性）抗體以及一或多個額外抗原視為「特異性結合」人類 MUC16 及人類 CD3。此外，經分離之抗體可實質上不含其他細胞物質及/或化學物質。

【0069】可包括於本發明之藥物調配物中之例示性抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體係描述於 WO 2018/067331 中，其揭示內容以全文引用之方式併入本文。

【0070】根據本發明之某些實施例，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體或其抗原結合片段包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含重鏈互補決定區（CDR）A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3，其分別包含 SEQ ID NO: 7、8 及 9 之胺基酸序列，且第二抗原結合域包含重鏈 CDR A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3，其分別包含 SEQ ID NO: 10、11 及 12 之胺基酸序列。根據本發明之某些實施例，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體或其抗原結合片段包含共同（對

第17頁，共 124 頁(發明說明書)

於第一及第二抗原結合域兩者而言)輕鏈互補決定區 LCDR1、LCDR2、LCDR3，其分別包含 SEQ ID NO: 13、14 及 15 之胺基酸序列。

【0071】在某些實施例中，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體或其抗原結合片段包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區 (HCVR)，且第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR。在某些實施例中，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體或其抗原結合片段包含有包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的共同輕鏈可變區 (LCVR)。在某些實施例中，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體或其抗原結合片段包含：第一抗原結合域，其包含有包含 SEQ ID NO: 4/6 之胺基酸序列的 HCVR/LCVR 胺基酸序列對；及第二抗原結合域，其包含有包含 SEQ ID NO: 5/6 之胺基酸序列的 HCVR/LCVR 胺基酸序列對。在一些實施例中，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體包含上述 HCVR/LCVR 序列對及人類 IgG1 重鏈恆定區。在一些實施例中，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體包含上述 HCVR/LCVR 序列對及人類 IgG4 重鏈恆定區。在一些實施例中，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體包含上述 HCVR/LCVR 序列對及人類 IgG 重鏈恆定區。在一些實施例中，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體包含上述 HCVR/LCVR 序列對及人類 IgG1 或 IgG4 重鏈恆定區。在一些實施例中，抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及共同輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列。一種具有第一抗原結合域及第二抗原結合域之抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體在本文中稱為 mAb1，該第一抗原結合域特異性結合人類 MUC16 且包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域特異性結合人類 CD3 且包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的

HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR。該抗體具有包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的第一重鏈(包括特異性結合人類 MUC16 的 HCVR)、包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的第二重鏈(包括特異性結合人類 CD3 的 HCVR)及包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的共同輕鏈。在一些情況下，抗體的成熟形式可能不包括 SEQ ID NO: 1 及 2 的 C 端離胺酸殘基。因此，在一些情況下，mAb1 之抗 MUC16 結合臂包含有包含 SEQ ID NO: 1 之殘基 1 至 442 的重鏈，且 mAb1 之抗 CD3 結合臂包含有包含 SEQ ID NO: 2 之殘基 1 至 449 的重鏈。

【0072】 本發明之藥物調配物內所含之抗體或其抗原結合片段之量可視調配物所期望之特定特性以及意欲使用調配物之特定情況及目的而變化。在某些實施例中，藥物調配物可含有約 0.1 mg/mL 至約 500 mg/mL 之抗體；約 0.5 mg/mL 至約 400 mg/mL 之抗體；約 1 mg/mL 至約 200 mg/mL 之抗體；約 2 mg/mL 至約 100 mg/mL；約 1 mg/mL 至約 5 mg/mL 之抗體；約 10 mg/mL 至約 30 mg/mL 之抗體；約 75 mg/mL 至約 125 mg/mL；約 5 mg/mL 至約 50 mg/mL；約 4 mg/ml 至約 60 mg/ml；或約 2 mg/mL 至約 55 mg/mL 之抗體。舉例而言，本發明之調配物可為液體調配物，其包含約 0.5 mg/mL；約 1 mg/mL；約 2 mg/mL；約 3 mg/mL；約 4 mg/mL；約 5 mg/mL；約 6 mg/mL；約 7 mg/mL；約 8 mg/mL；約 9 mg/mL；約 10 mg/mL；約 11 mg/mL；約 12 mg/mL；約 13 mg/mL；約 14 mg/mL；約 15 mg/mL；約 16 mg/mL；約 17 mg/mL；約 18 mg/mL；約 19 mg/mL；約 20 mg/mL；約 21 mg/mL；約 22 mg/mL；約 23 mg/mL；約 24 mg/mL；約 25 mg/mL；約 26 mg/mL；約 27 mg/mL；約 28 mg/mL；約 29 mg/mL；約 30 mg/mL；約 35 mg/mL；約 40 mg/mL；約 45 mg/mL；約 50 mg/mL；約 55 mg/mL；約 60 mg/mL；約 65 mg/mL；約 70 mg/mL；約 75 mg/mL；約 80 mg/mL；約 85 mg/mL；約 90 mg/mL；約 95 mg/mL；約 96 mg/mL；約 97 mg/mL；約 98 mg/mL；約 99 mg/mL；約 100 mg/mL；約 101 mg/mL；約 102 mg/mL；約 103 mg/mL；約 104 mg/mL；約 105

mg/mL；約 110 mg/mL；約 115 mg/mL；約 120 mg/mL；約 125 mg/mL；約 130 mg/mL；約 135 mg/mL；約 140 mg/mL；約 145 mg/mL；約 150 mg/mL；約 155 mg/mL；約 160 mg/mL；約 165 mg/mL；約 170 mg/mL；約 175 mg/mL；約 180 mg/mL；約 185 mg/mL；約 190 mg/mL；約 195 mg/mL；或約 200 mg/mL 之特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 之抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，藥物調配物為液體調配物，其可含有 1 ± 0.1 mg/mL 至 200 ± 20 mg/mL 之抗體； 2 ± 0.2 mg/mL 至 10 ± 1 mg/mL 之抗體； 1 ± 0.5 mg/mL 至 30 ± 5 mg/mL 之抗體； 40 ± 4 mg/mL 至 60 ± 6 mg/mL 之抗體； 1 ± 0.1 mg/mL 至 3 ± 0.3 mg/mL 之抗體； 3 ± 0.5 mg/mL 至 7 ± 0.5 mg/mL 之抗體； 45 ± 1 mg/mL 至 55 ± 1 mg/mL 之抗體； 140 ± 5 mg/ml 至 160 ± 5 mg/ml 之抗體；或 175 ± 5 mg/mL 至 185 ± 5 mg/mL 之抗體。在一些實施例中，藥物調配物含有 5 ± 0.5 mg/mL 之抗體。在一些實施例中，藥物調配物含有 50 ± 5 mg/mL 之抗體。在一些實施例中，藥物調配物含有 150 ± 15 mg/ml 之抗體。在一些實施例中，藥物調配物含有 2 ± 0.2 mg/ml 之抗體。在一些實施例中，藥物調配物含有 20 ± 2 mg/ml 之抗體。在一些實施例中，藥物調配物含有 180 ± 10 mg/ml 之抗體。

生物等效物

【0073】本發明涵蓋具有與本文所揭示之例示性分子之胺基酸序列不同的胺基酸序列但保留結合人類 MUC16 及人類 CD3 之能力的抗體。當相比於親本序列時，此類變異體分子可包含胺基酸之一或多個添加、缺失或取代，但展現與本文所論述之抗體之生物活性基本上等效之生物活性。

【0074】本發明包括與本文所闡述之例示性抗體中之任一者生物等效之抗原結合分子。舉例而言，若兩種抗體為在類似實驗條件下以相同莫耳劑量（單次劑量或多次劑量）投予時，吸收速率及程度不顯示顯著差異之藥物等效物或

藥物替代物時，則該兩種抗體被認定為生物等效的。若一些抗體在其吸收程度方面等效但在其吸收速率方面不等效，則將其視為等效物或藥物替代物，且又可將其視為生物等效的，此係因為吸收速率中之此類差異為既定的且反映在標籤中，對於在例如長期使用方面達到有效主體藥物濃度並非必需的，且對於所研究之特定藥品而言視為醫療上無關緊要的。

【0075】 在一個實施例中，若兩種抗體在其安全性、純度及效力方面不存在臨床上有意義之差異，則其為生物等效的。

【0076】 在一個實施例中，若患者可以在參考產品與生物學產品之間轉換一或多次且相比於不具有該轉換之持續療法，不具有預期副作用風險增加，該副作用包括臨床上顯著之免疫原性變化或經減弱之有效性，則兩種抗體為生物等效的。

【0077】 生物等效性可藉由活體內及活體外方法證實。生物等效性量測包括例如（a）人類或其他哺乳動物中之活體內測試，其中量測血液、血漿、血清或其他生物流體中隨時間而變之抗體或其代謝物的濃度；（b）與人類活體內生物可用性資料相關且合理地預測人類活體內生物可用性資料的活體外測試；（c）人類或其他哺乳動物中之活體內測試，其中量測隨時間而變之抗體（或其目標）之適當急性藥理學作用；及（d）建立抗原結合蛋白之安全性、功效或生物可用性或生物等效性的良好受控之臨床試驗。

調配物賦形劑及 pH 值

【0078】 本發明之藥物調配物包含一或多種賦形劑。如本文所使用，術語「賦形劑」意謂添加至調配物中以提供期望稠度、黏度或穩定作用之任何非治療劑。

【0079】 在某些實施例中，本發明之藥物調配物包含一或多種碳水化合物

物，例如一或多種糖。糖可以為還原糖或非還原糖。「還原糖」包括例如具有酮基或醛基且含有允許糖充當還原劑之反應性半縮醛基之糖。還原糖之具體實例包括果糖、葡萄糖、甘油醛、乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、木糖、核糖、鼠李糖、半乳糖及麥芽糖。非還原糖可包含變旋異構碳，該變旋異構碳為縮醛且實質上不與胺基酸或多肽發生起始梅納反應 (Maillard reaction) 之反應。非還原糖之具體實例包括蔗糖、海藻糖、山梨糖、蔗糖素、松三糖及棉子糖。糖酸包括例如葡萄糖二酸、葡萄糖酸鹽及其他多羥基糖及其鹽。在一些實施例中，糖為蔗糖。在一些情況下，糖（例如蔗糖）充當抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體之熱穩定劑。

【0080】 本發明之藥物調配物內所含之糖（例如蔗糖）之量視使用調配物之具體情況及預期目的而變化。在某些實施例中，調配物可含有約 0.1% 至約 20% 糖、約 0.5% 至約 20% 糖、約 1% 至約 20% 糖、約 2% 至約 15% 糖、約 5% 至約 15% 糖、約 7.5% 至約 12.5% 糖、或約 9% 至約 11% 糖。舉例而言，本發明之藥物調配物可包含約 0.5%、約 1.0%、約 1.5%、約 2.0%、約 2.5%、約 3.0%、約 3.5%、約 4.0%、約 4.5%、約 5.0%、約 5.5%、約 6.0%、約 6.5%、約 7.0%、約 7.5%、約 8.0%、約 8.5%、約 9.0%、約 9.5%、約 10.0%、約 10.5%、約 11.0%、約 11.5%、約 12.0%、約 12.5%、約 13.0%、約 13.5%、約 14.0%、約 14.5%、約 15% 或約 20% 糖（例如蔗糖）。在一些實施例中，調配物含有約 10% 糖（例如蔗糖）。在一些實施例中，調配物含有約 5% 糖（例如蔗糖）。上述百分比中之各者對應於重量/體積百分比 (w/v)。在一些情況下，調配物含有 $5\% \pm 1\%$ 至 $20\% \pm 4\%$ w/v 蔗糖。在一些情況下，調配物含有 5% 至 10% w/v 蔗糖。在一些情況下，調配物含有 $8\% \pm 0.5\%$ 至 $12\% \pm 0.5\%$ w/v 蔗糖。在一些情況下，調配物含有 $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖。

【0081】 本發明之藥物調配物亦可包含一或多種有機共溶劑（或界面穩定

劑)，其類型及量應在諸如回轉式振盪之粗糙處置或攪動條件下使抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體穩定。在一些實施例中，有機共溶劑為界面活性劑。如本文所使用，術語「界面活性劑」意謂降低物質所溶解之流體之表面張力及/或降低油與水之間之界面張力的物質。界面活性劑可以為離子或非離子的。可包括於本發明之調配物中之例示性非離子界面活性劑包括例如烷基聚(環氧乙烷)、烷基多葡萄糖苷（例如辛基葡萄糖苷及癸基麥芽糖苷）、諸如鯨蠟醇及油醇之脂肪醇、椰油醯胺 MEA、椰油醯胺 DEA 及椰油醯胺 TEA。可包括於本發明之調配物中之特定非離子界面活性劑包括例如聚山梨醇酯，諸如聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 28、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 81 及聚山梨醇酯 85；泊洛沙姆（poloxamer），諸如泊洛沙姆 188（亦稱為 Pluronic F68）、泊洛沙姆 407；聚乙烯-聚丙二醇；或聚乙二醇（PEG）。聚山梨醇酯 20 亦稱為 TWEEN 20、脫水山梨糖醇單月桂酸酯及聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯。在一些實施例中，界面活性劑為聚山梨醇酯 20。

【0082】本發明之藥物調配物內所含之界面活性劑之量可視調配物所期望之具體特性以及意欲使用調配物之特定情況及目的而變化。在某些實施例中，調配物可含有約 0.01%至約 1%之界面活性劑、約 0.01%至約 0.5%之界面活性劑、約 0.1%至約 0.3%、約 0.15%至約 0.25%之界面活性劑、或約 0.19%至約 0.21%之界面活性劑。舉例而言，本發明之調配物可包含約 0.01%、約 0.02%、約 0.03%、約 0.04%、約 0.05%、約 0.06%、約 0.07%、約 0.08%、約 0.09%、約 0.10%、約 0.11%、約 0.12%、約 0.13%、約 0.14%、約 0.15%、約 0.16%、約 0.17%、約 0.18%、約 0.19%、約 0.20%、約 0.21%、約 0.22%、約 0.23%、約 0.24%、約 0.25%、約 0.26%、約 0.27%、約 0.28%、約 0.29%、或約 0.30%之界面活性劑（例如聚山梨醇酯 20）。在一些實施例中，調配物含有約 0.2%之界面活性劑（例如聚山梨醇酯 20）。在一些實施例中，調配物含有約 0.05%之界面活性劑（例如

第23頁，共 124 頁(發明說明書)

聚山梨醇酯 20)。上述百分比中之各者對應於重量/體積百分比 (w/v)。在一些情況下，調配物含有 $0.01\% \pm 0.005\%$ 至 $0.5\% \pm 0.25\%$ w/v 之聚山梨醇酯 20。在一些情況下，調配物含有 $0.2\% \pm 0.05\%$ w/v 之聚山梨醇酯 20。在一些情況下，調配物含有 $0.2\% \pm 0.01\%$ w/v 之聚山梨醇酯 20。

【0083】本發明之藥物調配物還可包含緩衝液或緩衝液系統，其用以維持穩定的 pH 值且有助於穩定抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體。在一些實施例中，緩衝液或緩衝液系統包含緩衝範圍完全或部分與 pH 4.5 至 5.5 之範圍重疊之至少一種緩衝液。在某些實施例中，緩衝液包含醋酸鹽緩衝液（例如醋酸鈉）。在某些實施例中，緩衝液（例如醋酸鹽）係以約 1 mM 至約 50 mM、約 20 mM 至約 40 mM、約 25 mM 至約 35 mM、約 28 mM 至約 32 mM、或約 29 mM 至約 31 mM 之濃度存在。在一些實施例中，緩衝液（例如，醋酸鹽）係以約 20 mM、約 21 mM、約 22 mM、約 23 mM、約 24 mM、約 25 mM、約 26 mM、約 27 mM、約 28 mM、約 29 mM、約 30 mM、約 31 mM、約 32 mM、約 33 mM、約 34 mM、約 35 mM、約 36 mM、約 37 mM、約 38 mM、約 39 mM、或約 40 mM 之濃度存在。在一些實施例中，緩衝液為以約 1 mM、約 2 mM、約 3 mM、約 4 mM、約 5 mM、約 6 mM、約 7 mM、約 8 mM、約 9 mM、約 10 mM、約 11 mM、約 12 mM、約 13 mM、約 14 mM、約 15 mM、約 16 mM、約 17 mM、約 18 mM、約 19 mM、或約 20 mM 之濃度存在的組胺酸緩衝液。在一些情況下，調配物含有濃度為 $5\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 至 $15\text{ mM} \pm 3\text{ mM}$ 之組胺酸緩衝液。在一些情況下，調配物含有濃度為 $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 之組胺酸緩衝液。在一些實施例中，調配物含有醋酸鹽緩衝液（例如，處於上文或本文中所論述之任何濃度）。在一些實施例中，調配物含有磷酸鹽緩衝液（例如，處於上文或本文中所論述之任何濃度）。

【0084】在一些實施例中，本發明之藥物調配物亦可包含精胺酸。在一些情況下，精胺酸以 1 至 100 mM 之濃度存在。在一些實施例中，精胺酸以 25 至

75 mM 之濃度存在。在一些情況下，精胺酸以 $50\text{ mM} \pm 5\text{ mM}$ 之濃度存在。在一個實施例中，藥物調配物包含 pH 值為 5.0 ± 0.1 之 $30\text{ mM} \pm 3\text{ mM}$ 醋酸鹽、 $7\% \pm 0.7\%$ w/v 之蔗糖、 $0.05\% \pm 0.01\%$ w/v 之聚山梨醇酯（例如聚山梨醇酯 20）及 $50\text{ mM} \pm 5\text{ mM}$ 之精胺酸。在一些情況下，抗體以 1 mg/ml 至 200 mg/ml 或 $150\text{ mg/ml} \pm 10\text{ mg/ml}$ 之濃度存在。

【0085】 在抗體純化過程期間，可能期望或有必要將一種緩衝液交換為另一種，以達成合適的賦形劑濃度、抗體濃度、pH 值等。可以例如藉由使用例如半透切向流過濾膜的超過濾/透濾作用（UF/DF）來完成緩衝液交換。然而，使用此類技術有可能引起吉布斯-唐南效應（Gibbs-Donnan effect）（Bolton 等人, 2011, 《生物技術進展（Biotechnol. Prog）》27（1）：140-152）。在蛋白質濃縮過程期間，膜的產品側上正電荷之積累藉由正離子偏向膜的另一側移動而在電學上得到平衡。此現象之潛在後果係，由於在 UF/DF 步驟期間帶正電荷的透濾作用緩衝液賦形劑對帶正電荷的抗體蛋白的靜電排斥，因此某些組分（例如醋酸鹽）之最終濃度可能低於此等組分的預期目標濃度。因此，本發明包括調配物，其中由於吉布斯-唐南效應，例如醋酸鹽之濃度自本文所列舉之量或範圍而變化。

【0086】 體積排阻描述了高濃度樣品的行為，其中溶液的總體積中有很大大一部分被溶質佔據，尤其係大分子，例如蛋白質，從該空間中排除了溶劑。隨後，此減少了可用於溶解其他溶質之溶劑的總體積，這可能會導致超過濾膜分配不均。因此，本發明包括調配物，其中由於體積排阻效應，例如醋酸鹽之濃度可不同於本文所敘述之量或範圍。

【0087】 在製造本發明之調配物期間，調配物的組成可能發生變化。這些變化可包括活性成分之濃度、賦形劑之濃度及/或調配物之 pH 值。本發明包括包含抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體之調配物，該抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性

抗體係穩定的且在賦形劑濃度變化高達至少 10%的情況下保留效力。舉例而言，本文包括抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體調配物，其中該調配物之穩定性及效力不受抗體、蔗糖、醋酸鹽緩衝液及/或聚山梨醇酯之濃度的 $\pm 10\%$ 或 $\pm 20\%$ 變化影響。

藥物調配物之穩定性

【0088】本發明之藥物調配物展現高水準之穩定性。如本文所使用之關於藥物調配物之術語「穩定」意謂藥物調配物內之抗體在儲存限定時間量之後保留可接受程度之結構及/或功能及/或生物活性。即使調配物中所含之抗體在儲存限定時間量之後不能維持其結構及/或功能及/或生物活性之 100%，該調配物亦可為穩定的。在某些情況下，約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98% 或約 99% 之抗體在儲存限定時間量之後之結構及/或功能及/或生物活性的維持可視為「穩定的」。

【0089】穩定性可特別藉由測定在給定溫度下儲存限定時間量之後調配物中剩餘之天然抗體的百分比來量測。天然抗體之百分比可尤其藉由尺寸排阻層析法（例如尺寸排阻高效液相層析法[SE-HPLC]）來測定。當本文使用「可接受之穩定度」時，此片語意謂可在給定溫度下儲存限定時間量之後在調配物中偵測到至少 90% 天然形式之抗體。在某些實施例中，可在給定溫度下儲存限定時間量之後在調配物中偵測到至少約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 天然形式之抗體。量測穩定性之前之限定時間量可為至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 18 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月或更長時間。當評定穩定性時藥物調配物可儲存之溫度可為約 -80°C 至約 45°C 之任何溫度，例如

儲存在約-80℃、約-30℃、約-20℃、約 0℃、約 4℃至 8℃、約 5℃、約 25℃、約 35℃、約 37℃或約 45℃下。舉例而言，若在 5℃下儲存 3 個月之後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%或 97%之天然抗體，則藥物調配物可視為穩定的。若在 5℃下儲存 6 個月後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%或 97%之天然抗體，則藥物調配物亦可視為穩定的。若在 5℃下儲存 9 個月後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%之天然抗體，則藥物調配物亦可視為穩定的。若在 5℃下儲存 12 個月後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%之天然抗體，則藥物調配物亦可視為穩定的。若在 5℃下儲存 24 個月後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%之天然抗體，則藥物調配物亦可視為穩定的。若在 5℃下儲存 36 個月之後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%之天然抗體，則藥物調配物亦可視為穩定的。若在 25℃（及視情況 60%相對濕度）下儲存 3 個月之後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%之天然抗體，則藥物調配物亦可視為穩定的。若在 25℃（及視情況 60%相對濕度）下儲存 6 個月之後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%之天然抗體，則藥物調配物亦可視為穩定的。若在 25℃（及視情況 60%相對濕度）下儲存 9 個月之後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%之天然抗體，則藥物調配物亦可視為穩定的。若在 37℃下儲存 3 個月之後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%或 97%之天然抗體，則藥物調配物亦可視為穩定的。若在 45℃（及視情況 75%相對濕度）下儲存 1 個月之後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%或 98%之天然抗體，則藥物調配物亦可視為穩定的。

【0090】 可使用其他方法以評定本發明之調配物之穩定性，諸如用以測定熱穩定性之差示掃描量熱法（DSC）、用以測定機械穩定性之受控攪動及用以測定溶液混濁度之在約 350 nm 或約 405 nm 處之吸光度。舉例而言，若在約 5 °C 至約 25°C 下儲存 6 個月或更多個月後，本發明之調配物之 OD₄₀₅ 相對於 t = 0 時調配物之 OD₄₀₅ 的變化小於約 0.05（例如 0.04、0.03、0.02、0.01 或更小），則調配物可視為穩定的。

【0091】 量測抗體與其目標之結合親和力亦可用於評定穩定性。舉例而言，若在例如 -80°C、-30°C、-20°C、5°C、25°C、37°C、45°C 等下儲存限定時間量（例如 14 天至 9 個月）後，本發明之調配物內所含之抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體以抗體在該儲存之前之結合親和力的至少 80%、85%、90%、95% 或更多親和力結合於人類 MUC16 及人類 CD3，則調配物可視為穩定的。結合親和力可藉由諸如 ELISA 或電漿子共振之任何方法來測定。生物活性可藉由 MUC16 或 CD3 活性分析來測定，例如藉由使表現 MUC16 或 CD3 之細胞與包含抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體之調配物接觸。抗體與此類細胞之結合可諸如經由 FACS 分析來直接量測。

【0092】 穩定性可特別藉由測定在限定溫度下儲存限定時間量之後在調配物內形成聚集物之抗體的百分比來量測，其中穩定性與所形成之聚集物（高分子量（HMW）物種）百分比成反比。經聚集之抗體之百分比可尤其藉由尺寸排阻層析法（例如尺寸排阻高效液相層析法[SE-HPLC]或尺寸排阻超高效液相層析法[SE-UPLC]）來測定。如本文所使用之片語「可接受之穩定度」意謂至多 6% 之抗體呈在給定溫度（最高 25°C）下儲存限定時間量之後在調配物中偵測到之聚集形式。在某些實施例中，可接受之穩定度意謂可在給定溫度下儲存限定時間量之後在調配物中之聚集物中偵測到至多約 6%、5%、4%、3%、2%、1%、

0.5%或 0.1%之抗體。量測穩定性之前之限定時間量可為至少 2 週、至少 28 天、至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 18 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月或更長時間。當評定穩定性時藥物調配物可儲存之溫度可為約-80°C至約 45°C之任何溫度，例如儲存在約-80°C、約-30°C、約-20°C、約 0°C、約 4°C至 8°C、約 5°C、約 25°C、約 35°C、約 37°C或約 45°C下。舉例而言，若在 5°C下儲存九個月之後，偵測到小於約 3%、2.75%、2.5%、2.25%、2%、1.75%、1.5%、1.25%、1%、0.75%、0.5%、0.25%或 0.1%呈聚集形式之抗體，則藥物調配物可視為穩定的。在一些情況下，若在 5°C下儲存六個月之後，偵測到小於約 5%、4.75%、4.5%、4.25%、4%、3.75%、3.5%、3.25%、2%或 1%呈聚集形式之抗體，則藥物調配物可視為穩定的。若在 25°C及 60%相對濕度下儲存六個月之後，偵測到小於約 6%、5.75%、5.5%、5.25%、5%、4.5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%、1.75%、1.5%、1.25%、1%、0.75%、0.5%、0.25%或 0.1%呈聚集形式之抗體，則藥物調配物亦可視為穩定的。若在 37°C下儲存三個月之後，偵測到小於約 6%、5.75%、5.5%、5.25%、5%、4.5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%、1.75%、1.5%、1.25%、1%、0.75%、0.5%、0.25%或 0.1%呈聚集形式之抗體，則藥物調配物亦可視為穩定的。若在-30°C或-80°C下儲存十二個月之後，偵測到小於約 3%、2.75%、2.5%、2.25%、2%、1.9%、1.8%、1.7%、1.6%、1.5%、1%、0.5%或 0.1%呈聚集形式之抗體，則藥物調配物亦可視為穩定的。

【0093】 穩定性特別可藉由測定以糖化物種形式保留的抗體之百分比來量測。抗體之「糖化物種」之百分比可藉由離子交換層析法（例如陽離子交換高效液相層析法[CEX-HPLC]或陽離子交換超高效液相層析法[CEX-UPLC]）及/或藉由 LC-MS 來測定。如本文所使用之片語「可接受之穩定度」意謂呈「糖化

物種」形式之抗體的百分比變化在限定溫度下儲存限定時間量之後不超指定量。在某些實施例中，在給定溫度下儲存限定時間量之後，可接受之穩定度意謂「糖化物種」之百分比變化不超過 25%、不超過 20%、不超過 15%、不超過 10%、不超過 9%、不超過 8%、不超過 7%、不超過 6%、不超過 5%、不超過 4%、不超過 3%、不超過 2.5%、不超過 2%、不超過 1.5%或不超過 1%。量測穩定性之前之限定時間量可為至少 2 週、至少 28 天、至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 18 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月或更長時間。當評定穩定性時藥物調配物可儲存之溫度可為約-80°C至約 45°C之任何溫度，例如儲存在約-80°C、約-30°C、約-20°C、約 0°C、約 4°C至 8°C、約 5°C、約 25°C或約 45°C下。舉例而言，若在-80°C或-30°C下儲存十二個月之後，「糖化物種」之百分比變化不超過 5%、不超過 4%、不超過 3%、不超過 2%或不超過 1.5%，則藥物調配物可視為穩定的。在另一實例中，若在 5°C下儲存六個月之後，「糖化物種」之百分比變化不超過 5%、不超過 4%、不超過 3%、不超過 2%或不超過 1.5%，則藥物調配物可視為穩定的。在另一實例中，若在 5°C下儲存十二個月之後，「糖化物種」之百分比變化不超過 5%、不超過 4%或不超過 3%，則藥物調配物可視為穩定的。在各情況下，可藉由使用陽離子交換超高效液相層析法（CEX-UPLC）及/或藉由 LC-MS 進行量測。

【0094】 對「在指定時段之後」藥物調配物之穩定性之參考意謂在特定時段結束時或特定時段大約結束時進行穩定性參數（例如天然形式%、HMW 物種%、或酸形式%）量測，但不意謂對於其後所量測之參數，藥物調配物維持相同穩定度。舉例而言，對 12 個月之後之特定穩定性之參考意謂在研究開始之後 12 個月時或約 12 個月時進行穩定性量測。用於評定調配物中之抗體之穩定性的額

外方法展示於下文所呈現的實例中。

【0095】 如下文實例中所說明，本發明部分係基於以下發現：所主張之賦形劑與雙特異性抗 MUC16×抗 CD3 抗體之組合產生穩定之調配物。

例示性調配物

【0096】 根據本發明之一個態樣，藥物調配物包含：(i) 特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 之人類抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體；(ii) 包含醋酸鹽（醋酸鈉）之緩衝液；(iii) 包含聚山梨醇酯之有機共溶劑；及(iv) 包含糖之穩定劑。根據另一態樣，藥物調配物包含：(i) 特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 之人類抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體；(ii) 包含醋酸鹽之緩衝液；(iii) 包含糖之穩定劑。根據另一態樣，藥物調配物包含：(i) 特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 之人類抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體；(ii) 包含組胺酸之緩衝液；(iii) 包含聚山梨醇酯之有機共溶劑；及(iv) 包含糖之穩定劑。

【0097】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含(i) 濃度為約 1 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) 濃度為約 25 mM 至約 35 mM 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 0.1% w/v 至約 0.3% w/v 之聚山梨醇酯 20；及(iv) 濃度為約 5% w/v 至約 15% w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0098】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含(i) 濃度為約 1 mg/ml

第31頁，共 124 頁(發明說明書)

至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG1 之重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一者具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白質 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一者或兩者具有嵌合鉸鏈）；（ii）濃度為約 25 mM 至約 35 mM 之醋酸鹽；（iii）濃度為約 0.1% w/v 至約 0.3% w/v 之聚山梨醇酯 20；及（iv）濃度為約 5% w/v 至約 15% w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0099】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含（i）濃度為約 1 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 之重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一者具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白質 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一者或兩者具有嵌合鉸鏈）；（ii）濃度為約 25 mM 至約 35 mM 之醋酸鹽；（iii）濃度為約 0.1% w/v 至約 0.3% w/v 之聚山梨醇酯 20；及（iv）濃度為約 5% w/v 至約 15% w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0100】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含（i）濃度為約 1 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含第一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基

酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；(ii) 濃度為約 25 mM 至約 35 mM 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 0.1% w/v 至約 0.3% w/v 之聚山梨醇酯 20；及(iv) 濃度為約 5% w/v 至約 15% w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0101】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含(i) 濃度為約 1 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) 濃度為約 $30 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 0.2% w/v $\pm 0.02\%$ w/v 之聚山梨醇酯 20；及(iv) 濃度為約 10% w/v $\pm 1\%$ w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0102】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含(i) 濃度為約 1 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG1 之重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一者具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白質 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一者或兩者具有嵌合鉸鏈）；(ii) 濃度為約 $30 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 0.2% w/v $\pm 0.02\%$ w/v 之聚山梨醇酯 20；及(iv) 濃度為約 10% w/v $\pm 1\%$ w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.3 。

第33頁，共 124 頁(發明說明書)

【0103】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含 (i) 濃度為約 1 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 之重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一者具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白質 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一者或兩者具有嵌合鉸鏈）；(ii) 濃度為約 30 mM $\pm$ 1 mM 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 0.2% w/v $\pm$ 0.02% w/v 之聚山梨醇酯 20；及 (iv) 濃度為約 10% w/v $\pm$ 1% w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 $\pm$ 0.3。

【0104】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含 (i) 濃度為約 1 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含第一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；(ii) 濃度為約 30 mM $\pm$ 1 mM 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 0.2% w/v $\pm$ 0.02% w/v 之聚山梨醇酯 20；及 (iv) 濃度為約 10% w/v $\pm$ 1% w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 $\pm$ 0.3。

【0105】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含 (i) 濃度為約 1 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序

列的 LCVR；(ii) 濃度為約 30 mM 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 0.2% w/v 之聚山梨醇酯 20；及 (iv) 濃度為約 10% w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.1 。

【0106】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含 (i) 濃度為約 1 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG1 之重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一者具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白質 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一者或兩者具有嵌合鉸鏈）；(ii) 濃度為約 30 mM 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 0.2% w/v 之聚山梨醇酯 20；及 (iv) 濃度為約 10% w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.1 。

【0107】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含 (i) 濃度為約 1 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 之重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一者具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白質 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一者或兩者具有嵌合鉸鏈）；(ii) 濃度為約 30 mM 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 0.2% w/v 之聚山梨醇酯 20；及 (iv) 濃度為約 10% w/v

之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.1 。

【0108】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含 (i) 濃度為約 1 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含第一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；(ii) 濃度為 10 mM 之組胺酸；(ii) 濃度為約 30 mM 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 0.2% w/v 之聚山梨醇酯 20；及 (iv) 濃度為約 10% w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.1 。

【0109】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含 (i) 濃度為約 3 mg/ml $\pm$ 1 mg/ml 至 7 mg/ml $\pm$ 1 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) 濃度為約 30 mM $\pm$ 1 mM 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 0.2% w/v $\pm$ 0.02% w/v 之聚山梨醇酯 20；及 (iv) 濃度為約 10% w/v $\pm$ 1% w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0110】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含 (i) 濃度為約 5 mg/ml $\pm$ 0.5 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) 濃度為約 30 mM $\pm$ 1 mM 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 0.2% w/v $\pm$ 0.02%

w/v 之聚山梨醇酯 20；及 (iv) 濃度為約 10% w/v $\pm$ 1% w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 $\pm$ 0.3。

【0111】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含 (i) 濃度為約 40 mg/ml $\pm$ 2 mg/ml 至 60 mg/ml $\pm$ 2 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) 濃度為約 30 mM $\pm$ 1 mM 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 0.2% w/v $\pm$ 0.02% w/v 之聚山梨醇酯 20；及 (iv) 濃度為約 10% w/v $\pm$ 1% w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 $\pm$ 0.3。

【0112】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含 (i) 濃度為約 50 mg/ml $\pm$ 5 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) 濃度為約 30 mM $\pm$ 1 mM 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 0.2% w/v $\pm$ 0.02% w/v 之聚山梨醇酯 20；及 (iv) 濃度為約 10% w/v $\pm$ 1% w/v 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 $\pm$ 0.3。

【0113】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含 (i) 濃度為約 5 mg/ml $\pm$ 0.5 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR

及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 之重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一者具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白質 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一者或兩者具有嵌合鉸鏈）；（ii）濃度為約 $30\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 之醋酸鹽；（iii）濃度為約 $0.2\% \text{ w/v} \pm 0.02\% \text{ w/v}$ 之聚山梨醇酯 20；及（iv）濃度為約 $10\% \text{ w/v} \pm 1\% \text{ w/v}$ 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0114】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含（i）濃度為約 $50\text{ mg/ml} \pm 5\text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 之重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一者具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白質 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一者或兩者具有嵌合鉸鏈）；（ii）濃度為約 $30\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 之醋酸鹽；（iii）濃度為約 $0.2\% \text{ w/v} \pm 0.02\% \text{ w/v}$ 之聚山梨醇酯 20；及（iv）濃度為約 $10\% \text{ w/v} \pm 1\% \text{ w/v}$ 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0115】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含（i）濃度為約 $5\text{ mg/ml} \pm 0.5\text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的

LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 之重鏈恆定區，且其中兩條重鏈中之一者具有相對於未經修飾之 IgG4 CH3 域減少蛋白質 A 結合的 CH3 域中之修飾（例如藉由 EU 編號之 H435R 及 Y436F）；(ii) 濃度為約 $30 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 $0.2\% \text{ w/v} \pm 0.02\% \text{ w/v}$ 之聚山梨醇酯 20；及(iv)濃度為約 $10\% \text{ w/v} \pm 1\% \text{ w/v}$ 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0116】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含(i)濃度為約 $50 \text{ mg/ml} \pm 0.5 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 之重鏈恆定區，且其中兩條重鏈中之一者具有相對於未經修飾之 IgG4 CH3 域減少蛋白質 A 結合的 CH3 域中之修飾（例如藉由 EU 編號之 H435R 及 Y436F）；(ii) 濃度為約 $30 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 $0.2\% \text{ w/v} \pm 0.02\% \text{ w/v}$ 之聚山梨醇酯 20；及(iv)濃度為約 $10\% \text{ w/v} \pm 1\% \text{ w/v}$ 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0117】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含(i)濃度為約 $5 \text{ mg/ml} \pm 0.5 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含第一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；(ii) 濃度為約 $30 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 $0.2\% \text{ w/v} \pm 0.02\% \text{ w/v}$ 之聚山梨醇酯 20；及(iv)濃度為約 $10\% \text{ w/v} \pm 1\% \text{ w/v}$ 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0118】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含(i)濃度為約 50 mg/ml

$\pm 5 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含第一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；(ii) 濃度為約 $30 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 之醋酸鹽；(iii) 濃度為約 $0.2\% \text{ w/v} \pm 0.02\% \text{ w/v}$ 之聚山梨醇酯 20；及 (iv) 濃度為約 $10\% \text{ w/v} \pm 1\% \text{ w/v}$ 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0119】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含 (i) 濃度為約 1 mg/ml 至約 3 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) 濃度為約 $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 之組胺酸；(iii) 濃度為約 $0.05\% \text{ w/v} \pm 0.01\% \text{ w/v}$ 之聚山梨醇酯 20；及 (iv) 濃度為約 $10\% \text{ w/v} \pm 1\% \text{ w/v}$ 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 6.0 ± 0.3 。

【0120】 在一些情況下，穩定液體藥物調配物包含 (i) 濃度為約 150 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合於人類 MUC16 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) 濃度為約 $30 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 之醋酸鹽；及 (iii) 濃度為約 $5\% \text{ w/v} \pm 0.5\% \text{ w/v}$ 之蔗糖，其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【0121】 在此等例示性調配物中之任一者中，「穩定」可定義為：(a)

第40頁，共 124 頁(發明說明書)

調配物在 5°C 下儲存 12 個月之後含有不超過 2.5% 的高分子量 (HMW) 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定；(b) 調配物在 25°C 及 60% 相對濕度下儲存 6 個月之後含有不超過 3.5% 的高分子量 (HMW) 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定；(c) 調配物在 -30°C 下儲存 12 個月之後含有不超過 1.5% 的高分子量 (HMW) 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定；(d) 調配物在 -80°C 下儲存 12 個月之後含有不超過 1.5% 的高分子量 (HMW) 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定；(e) 至少 95% 之抗體在 5°C 下儲存 12 個月之後具有天然構形，如藉由 SE-UPLC 所測定；(f) 至少 95% 之抗體在 25°C 及 60% 相對濕度下儲存 6 個月之後具有天然構形，如藉由 SE-UPLC 所測定；(g) 至少 95% 之抗體在 37°C 下儲存 3 個月之後具有天然構形，如藉由 SE-UPLC 所測定；(h) 調配物在 5°C 下儲存 12 個月之後含有不超過 1% 的高分子量 (HMW) 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定；(i) 調配物在 25°C 及 60% 相對濕度下儲存 6 個月之後含有不超過 1% 的高分子量 (HMW) 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定；(j) 調配物在 37°C 下儲存 3 個月之後含有不超過 1% 的 HMW 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定；(k) 調配物在 -30°C 或 -80°C 下儲存 12 個月之後含有不超過 2% 的高分子量 (HMW) 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定；(l) 調配物在 5°C 下儲存 6 個月之後含有不超過 4% 的 HMW 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定；或 (m) 調配物在 25°C 及 60% 相對濕度下儲存 6 個月之後含有不超過 6% 的 HMW 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定。

【0122】 在此等例示性調配物中之任一者中，雙特異性抗體可包括在一條或兩條重鏈中之修飾以促進自同源二聚體雜質中純化雙特異性抗體（即，異二聚體）。在一些實施例中，雙特異性抗體包括相同的第一及第二重鏈（即，抗 MUC16 結合臂之重鏈及抗 CD3 結合臂之重鏈）（例如，同型 IgG1 或 IgG4 兩者），不同之處在於一條或另一條重鏈之 CH3 域中存在與缺乏修飾之抗體相比，降低了雙特異性抗體與蛋白質 A 之結合的修飾。在一些情況下，第一重鏈之 CH3 域

(例如，抗 MUC16 結合臂之 CH3 域) 結合蛋白質 A，且第二重鏈之 CH3 域(例如，抗 CD3 結合臂之 CH3 域) 含有減少或消除蛋白質 A 結合之突變。在一些情況下，突變係 H435R 修飾(藉由 EU 編號；藉由 IMGT 外顯子編號之 H95R)。在一些情況下，突變係 H435R 修飾(藉由 EU 編號；藉由 IMGT 外顯子編號之 H95R) 及 Y436F 修飾(藉由 EU 編號；藉由 IMGT 編號之 Y96F)。可發現於第二 CH3 域內之其他修飾包括：在 IgG1 CH3 域之情況下，藉由 EU(藉由 IMGT 之 D16E、L18M、N44S、K52N、V57M 及 V82I) 之 D356E、L358M、N384S、K392N、V397M 及 V422I)；及在 IgG4 CH3 域之情況下，藉由 EU(藉由 IMGT 之 Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q 及 V82I) 之 Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q 及 V422I。

【0123】 本發明所涵蓋之藥物調配物之額外非限制性實例係在本文其他地方闡述，包括下文所呈現之工作實例。

容器及投予方法

【0124】 本發明之藥物調配物可被容納於適用於儲存藥劑及其他治療性組成物之任何容器內。舉例而言，藥物調配物可含於諸如小瓶、安瓿、注射器、卡匣、瓶或 IV 袋之具有限定體積之經密封且經滅菌之塑膠或玻璃容器內。可使用包括例如澄清且不透明(例如琥珀色)玻璃或塑膠小瓶之不同類型之小瓶以含有本發明之調配物。同樣的，可使用任何類型之注射器以容納及/或投予本發明之藥物調配物。在一些實施例中，藥物調配物被容納於預填充注射器中。在一些實施例中，藥物調配物被容納於預填充立樁針注射器中。

【0125】 本發明之藥物調配物可容納於「正常鎢」注射器或「低鎢」注射器內。如一般熟習此項技術者將瞭解，製造玻璃注射器之方法一般涉及使用熱鎢棒用以刺穿玻璃，由此在玻璃上產生可自其中抽吸液體且自注射器排出之

洞。此過程導致痕量鎢沈積於注射器之內表面上。後續洗滌及其他處理步驟可用於減少注射器中之鎢之量。如本文所使用，術語「正常鎢」意謂注射器含有大於 500 十億分之一 (ppb) 之鎢。術語「低鎢」意謂注射器含有小於 500 ppb 之鎢。舉例而言，根據本發明，低鎢注射器可含有少於約 490、480、470、460、450、440、430、420、410、390、350、300、250、200、150、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10 ppb 或更少之鎢。

【0126】用於注射器中之橡膠柱塞及用於封閉小瓶開口之橡膠塞可經塗佈以防止注射器或小瓶之藥用內容物污染及/或保留其穩定性。因此，根據某些實施例，本發明之藥物調配物可被容納於包含經塗佈之柱塞之注射器內，或被容納於用經塗佈之橡膠塞密封之小瓶內。舉例而言，柱塞或橡膠塞可塗佈有氟碳化合物薄膜。適用於與含有本發明之藥物調配物之小瓶及注射器一起使用之經塗佈之橡膠塞及/或柱塞之實例在例如以下中提及：美國專利第 4,997,423 號、第 5,908,686 號、第 6,286,699 號、第 6,645,635 號、及第 7,226,554 號，該等專利之內容以全文引用之方式併入本文中。可在本發明之情形下使用之特定例示性經塗佈之橡膠塞及柱塞可以以商品名「FluroTec®」商購自賓夕法尼亞州萊昂維爾之西氏醫藥服務公司 (West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA)。FluroTec®係氟碳塗層之一個實例，用於最小化或防止藥物產品黏附至橡膠表面。根據本發明之某些實施例，藥物調配物可被容納於包含經氟碳化合物塗佈之柱塞之低鎢注射器內。在一些實施例中，容器為諸如 Ompi EZ-Fill™注射器或 BD Neopak™注射器之注射器。在一些情況下，注射器為具有 1 mL iWest 活塞、27G 薄壁針及 FM30 針套或 BD260 針套之 1 mL 長玻璃注射器。在一些情況下，注射器為具有 West NovaPure™ 1-3 mL 活塞、27G 薄壁針及 FM30 針套或 BD260 針套之 2.25 mL 玻璃注射器。在各種實施例中，注射器為 0.5 mL、0.6 mL、0.7 mL、0.8 mL、0.9 mL、1.0 mL、1.1 mL、1.2 mL、1.3 mL、1.4 mL、1.5 mL、1.6 mL、

1.7 mL、1.8 mL、1.9 mL、2.0 mL、2.1 mL、2.2 mL、2.3 mL、2.4 mL、2.5 mL、2.6 mL、2.7 mL、2.8 mL、2.9 mL、3.0 mL、3.5 mL、4.0 mL、4.5 mL、5.0 mL、5.5 mL、6.0 mL、6.5 mL、7.0 mL、7.5 mL、8.0 mL、8.5 mL、9.0 mL、9.5 mL 或 10 mL 注射器（例如玻璃注射器）。

【0127】藥物調配物可藉由諸如注射（例如皮下、靜脈內、肌內、腹膜內等）或經皮、經黏膜、經鼻、經肺及/或經口投予之非經腸途徑投予至患者。大量可再用筆式及/或自動注射器式遞送裝置可以用於皮下遞送本發明之藥物調配物。僅舉幾例，實例包括但不限於 AUTOPENT™（英國伍德斯托克之歐文芒福德公司（Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK））、DISETRONIC™筆（瑞士布格多夫（Bergdorf, Switzerland）之 Disetronic Medical Systems）、HUMALOG MIX 75/25™筆、HUMALOG™筆、HUMALIN 70/30™筆（印第安納州印第安納波利斯之禮來公司（Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN））、NOVOPEN™ I、NOVOPEN™ II 及 NOVOPEN™ III（丹麥哥本哈根之諾和諾德（Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark））、NOVOPEN JUNIOR™（丹麥哥本哈根之諾和諾德）、BD™筆（新澤西州富蘭克林湖之 BD 公司（Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ））、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™及 OPTICLIK™（德國法蘭克福之賽諾菲-安萬特（sanofi-aventis, Frankfurt, Germany））。僅舉幾例，應用於本發明之藥物組成物之皮下遞送中之拋棄式筆式及/或自動注射器式遞送裝置之實例包括但不限於 SOLOSTAR™筆（賽諾菲-安萬特）、FLEXPEN™（諾和諾德）及 KWIKPEN™（禮來）、SURECLICK™自動注射器（加利福尼亞州紹曾德奧克斯之安進（Amgen, Thousand Oaks, CA））、PENLET™（Haselmeier, Stuttgart，德國）、EPIPEN（Dey, L.P.）及 HUMIRA™筆（伊利諾伊州亞培園區之亞培（Abbott Labs, Abbott Park, IL））。在一些情況下，藥物調配物被容納於特別適於與自動注射器一起使用之注射器中。皮下注射可使用 20 至 30 號針或

25 至 30 號針來投予。在一些情況下，皮下注射可使用 25 號針來投予。在一些情況下，皮下注射可使用 27 號針來投予。在一些情況下，皮下注射可使用 29 號針來投予。

【0128】另一類型之遞送裝置可包括安全系統。此類裝置可為相對便宜的，且一旦注射完成，則操作以手動或自動地將安全套筒延伸至針上。安全系統之實例可包括西氏醫藥之 ERIS 裝置或碧迪公司（Becton Dickinson）之 UltraSafe 裝置。另外，本文亦考慮使用大容量裝置（「LVD」）或快速注射器（bolus injector）來遞送本發明之藥物調配物。在一些情況下，LVD 或快速注射器可經配置以將藥劑注射至患者中。舉例而言，LVD 或快速注射器可經配置以遞送「大」容量藥劑（通常約 2 ml 至約 10 ml）。

【0129】在某些實施例中，藥物調配物經由 IV 滴注投予，使得調配物在包含生理學可接受溶液的 IV 袋中稀釋。在一個實施例中，藥物組成物係處於靜脈輸液袋中的複合無菌製劑，使得單劑量之藥品稀釋至 100 mL、250 mL（或其他適合於靜脈內滴注遞送之類似量）的生理緩衝液（例如 0.9% 鹽水）。

【0130】本發明之藥物調配物亦可含於單位劑型中。如本文所使用，術語「單位劑型」係指適用作待治療之患者之單位劑量之物理離散單位，各單位含有經計算以與所需醫藥載劑、稀釋劑或賦形劑結合產生所期望治療效果之預定量之活性化合物。在各種實施例中，單位劑型被容納於如本文所論述之容器內。本發明之調配物中之活性成分（例如抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體）之實際劑量水準可變化以便獲得可有效達成特定患者、組成物及投予模式所期望之治療反應且對患者不具有副作用之量的活性成分。所選劑量水準將視各種藥物動力學因素而定，該等因素包括所採用之本發明之特定組成物的活性、投予途徑、投予時間、所採用之特定化合物之排泄速率、治療持續時間、與所採用之特定組成物組合使用的其他藥物、化合物及/或物質、所治療患者之年齡、性別、體

重、病況、一般健康狀況及先前病史；及醫學技術中熟知之類似因素。如本文所使用之術語「稀釋劑」係指適合於更改或達成如本文所描述之例示性或適當濃度或濃度之溶液。

【0131】在各種實施例中，單位劑型含有意欲單次使用之量之活性成分（例如抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體）。在各種實施例中，單位劑型中之活性成分之量為約 0.1 mg 至約 5000 mg、約 100 mg 至約 1000 mg，及約 100 mg 至約 500 mg、約 100 mg 至約 400 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 40 mg 至約 60 mg、約 125 mg 至約 175 mg、約 160 mg 至約 200、約 1 mg 至約 250 mg、約 1 mg 至約 100 mg、約 1 mg 至約 50 mg、約 1 mg 至約 25 mg、約 1 mg 至約 20 mg、約 5 mg 至約 15 mg 或其範圍或間隔。例如約 2 mg 至約 100 mg 或 2 mg 至 20 mg 之上文所敘述量之中間範圍亦成為本發明之一部分。舉例而言，本文包括使用上文所敘述值（或含於上文所敘述範圍內之值）中之任一個之組合作為上限值及/或下限值之值的範圍。在一些實施例中，單位劑型包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190 或 200 mg 之抗體。在一些實施例中，單位劑型包含 5 mg 之抗體。在一些實施例中，單位劑型包含 12.5 mg 之抗體。在特定實施例中，調配物常常以呈單位劑型之液體形式供應。在一些實施例中，單位劑型包含 3 至 7 mg 或 8 至 12 mg、10 至 15 mg、35 至 45 mg、45 至 55 mg、140 至 160 mg 或 170 至 190 mg。在一些實施例中，根據本發明之單位劑型適合於皮下投予至患者（例如，含有濃度為約 100 mg/ml 或約 200 mg/ml，或 $150 \text{ mg/ml} \pm 5 \text{ mg/ml}$ 之抗體的單位劑型）。

【0132】本發明亦包括製備單位劑型之方法。在例示性實施例中，用於製備藥物單位劑型之方法包括在適合容器（例如本文所論述之彼等容器）中組合

前述實施例中之任一個之調配物。

藥物調配物之治療性用途

【0133】 本發明之藥物調配物特別適用於治療、預防及/或緩解與表現人類 MUC16 之細胞相關之任何疾病或病症。可藉由投予本發明之藥物調配物治療的例示性、非限制性疾病及病症包括卵巢癌、乳癌、胰臟癌及非小細胞肺癌。

【0134】 本發明之治療方法包含向個體投予包含如本文所揭示之抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體之任何調配物。投予藥物調配物之個體可為例如需要此類治療之任何人類或非人類動物。舉例而言，個體可為診斷患有前述疾病或病症中之任一者或視為處於罹患前述疾病或病症中之任一者之風險下的個體。本發明進一步包括本文所揭示之藥物調配物中之任一者在製造用於治療與表現人類 MUC16 之細胞相關之任何疾病或病症之藥劑中的用途，該等任何疾病或病症包括上文所提及之例示性疾病、病症及病況中之任一者。

【0135】 在一些實施例中，本發明提供包含如本文所論述之藥物調配物（例如具有調配物或單位劑型之容器）及封裝或標籤（例如藥品說明書）以及藥物調配物使用說明書之套組以治療如上文所論述之疾病或病症。在一些情況下，說明書提供如本文所論述之單位劑型用於治療疾病或病症之用途。

【0136】 本文中所提及之序列及相應 SEQ ID NO 之概述展示於下文表 1 中。

表 1：序列之概述

SEQ ID NO:	描述
1	抗 MUC16 重鏈
2	抗 CD3 重鏈
3	共同抗 MUC16 及抗 CD3 輕鏈
4	抗 MUC16 HCVR
5	抗 CD3 HCVR

6	共同抗 MUC16 及抗 CD3 LCVR
7	抗 MUC16 HCDR1
8	抗 MUC16 HCDR2
9	抗 MUC16 HCDR3
10	抗 CD3 HCDR1
11	抗 CD3 HCDR2
12	抗 CD3 HCDR3
13	共同抗 MUC16 及抗 CD3 LCDR1
14	共同抗 MUC16 及抗 CD3 LCDR2
15	共同抗 MUC16 及抗 CD3 LCDR3
16	IgG4 重鏈恆定區
17	具有 H435R/Y436F 之 IgG4 重鏈恆定區
18	IgG1 重鏈恆定區
19	具有 H435R/Y436F 之 IgG1 重鏈恆定區

實例

【0137】 以下實例用以便於向本領域普通技術人員提供如何製造及使用本發明之方法及組成物之完整揭示內容及描述，而非用於限制本發明人視作其發明之物之範疇。已努力確保關於所用數字（例如量、溫度等）之準確性，但應考慮一些實驗誤差及偏差。除非另有指示，否則份數為重量份，分子量為平均分子量，溫度係以攝氏度計，且壓力為大氣壓或接近大氣壓。

實例 1：研發穩定液體及凍乾抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體調配物

【0138】 調配物之物理穩定性係指顏色、外觀、pH 值、濁度、微粒及蛋白質濃度等特性。化學穩定性係指蛋白質的高分子量（HMW）物種、低分子量（LMW）物種、電荷變異體及其他化學修飾的形成。mAb1 藥品之物理及化學穩定性使用以下分析進行評定：藉由目視檢查之顏色及外觀；pH 值；藉由在 405 nm 處增加光密度（OD）量測濁度；藉由 Micro-Flow Imaging™ (MFI)進行亞可見顆粒分析；藉由反相超高效液相層析法（RP-UPLC）濃縮蛋白質；使用尺寸排阻

超高效液相層析法 (SE-UPLC) 以及還原及非還原微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉 (MCESDS) 評定各藥品之純度；電荷變異體分析使用陽離子交換 UPLC (CEX-UPLC) (糖化 mAb1 藉由 CEX-UPLC 偵測) 及成像毛細管等電聚焦 (iCIEF) 來確定；生物分析效力 (每一樣品之相對效力藉由生物分析測定，且定義為： $(IC_{50} \text{ 參考樣品} / IC_{50} \text{ 樣品}) \times 100\%$ ；儲存穩定性樣品之所量測效力必須在參考標準的測量效力的 50 至 150% 範圍內)。

【0139】 mAb1 之凍乾調配物經開發用於靜脈內 (IV) 或皮下 (SC) 投予。凍乾的 mAb1 藥品可用無菌注射用水 (WFI) 復水至 2 mg/mL mAb1 或 20 mg/ml mAb1 的濃度，用於 IV 輸注或 SC 注射。調配物研發活動涉及評估緩衝液、pH 值、有機共溶劑、界面活性劑及蔗糖 (作為熱穩定劑) 以鑑別增強蛋白質穩定性之賦形劑。由此等研究產生之結果用於開發適合於復水成液體形式之穩定凍乾調配物。

緩衝液及 pH 值選擇

【0140】 藉由將 2 mg/mL mAb1 在 45°C 下在於變化 pH 值範圍內之一系列緩衝液系統中培育 28 天，以在液體調配物中檢驗緩衝液及 pH 值對 mAb1 之熱穩定性之影響。研究以下 pH 值及緩衝液系統：醋酸鹽 (pH 4.5 至 5.5)、組胺酸 (pH 5.5 至 6.5) 及磷酸鹽 (pH 6.5 至 7.5)。此等分析揭露主要降解路徑為 HMW 物種及電荷變異體之形成。如表 2 中所示，基於 SE-UPLC 之結果，當在組胺酸緩衝液中在 pH 5.5 與 pH 6.5 之間或在醋酸鹽中在 pH 4.5 與 5.5 之間調配 mAb1 時，觀測到 HMW 物種形成之最低速率及單體損失之最低速率。如表 2 中所示，CEX-UPLC 分析亦指出，當在醋酸鹽緩衝液中在 pH 5.5 與 6.5 之間或在醋酸鹽中在 pH 4.5 與 5.5 之間調配 mAb1 時，電荷變異體概況係最穩定的。相對於起始物質，mAb1 於 45°C 下培育 28 天之後，藉由 CEX-UPLC 分析觀測到總酸

性物種之相對量降低及主要電荷變異體峰之同時增加。

【0141】 分離由 CEX-UPLC 層析圖中所觀測到之構成約 50%之總酸性電荷變異體的單峰。進一步分析將此峰中之主要組分鑑別為含有雙特異性抗體之 MUC16 結合臂之 CDR3 內之重鏈 (HC) Lys98 糖化的 mAb1 蛋白 (糖化詳細論述於以下段落中)。在與 mAb1 調配物之開發相關的最初活動期間，全部監測主要電荷變異體、總酸性物種、總鹼性物種及分子之糖化形式的穩定性。選擇 pH 6.0 之組胺酸緩衝液用於臨床上賦能之調配物，此係因為 HMW 物種形成速率、單體損失速率及電荷變異體形成速率在此緩衝液及 pH 值中最小。

【0142】 藉由 CEX-UPLC 分析觀測到包含大致 50%之總 mAb1 衍生之酸性電荷變異體的特異性 mAb1 衍生之酸性峰。在 45°C 下培育 28 天之後，藉由 CEX-UPLC 偵測到此峰面積減少。此峰值鑑別為在雙特異性抗體之 MUC16 結合臂之 CDR3 內的 HC Lys98 處含有糖化的 mAb1 變異體。隨著 mAb1 之糖化形式之水準降低，觀測到藉由生物分析之效力增加 (參見圖 1)。儘管 Lys98 去糖化反應容易在溶液中發生，但當調配物在 5°C 下儲存至少 12 個月時，呈凍乾狀態之糖化水準保持不變。此外，當凍乾調配物在 5°C 下儲存長達 12 個月時，效力保持不變。因此，選擇凍乾調配物作為 mAb1 之調配物。

界面活性劑/有機共溶劑選擇

【0143】 在液體調配物中檢測界面活性劑、聚山梨醇酯 20 及聚山梨醇酯 80 對 5 mg/mL mAb1 的攪拌應力穩定性及熱穩定性的影響 (含有界面活性劑之調配物中存在 10%之蔗糖)。測試濃度為 0 至 0.1% (w/v) 之聚山梨醇酯 20 及聚山梨醇酯 80 穩定 mAb1 之能力 (參見下表 3 及 4)。如表 3 中所示，聚山梨醇酯 20 及聚山梨醇酯 80 均能夠使 mAb1 以 0.01%或更高之水準存在時穩定至攪拌應力。當調配物中不包括界面活性劑時，觀測到 HMW 物種增加高達 1.9%。

當≥0.01%聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 包括於調配物中時，未觀測到 HMW 物種增加。

【0144】 選擇 0.05%聚山梨醇酯 20 及 0.05%聚山梨醇酯 80 之濃度來檢驗熱應力對 mAb1 穩定性之影響。如表 4 中所示，在 45℃下培育 28 天之後，與含有 0.05%聚山梨醇酯 80 之調配物相比，含有 0.05%聚山梨醇酯 20 之調配物被觀測到大致少了 0.5% HMW 物種及多了 1.6% mAb1 單體。此外，mAb1 在 0.05%聚山梨醇酯 20 存在下展現改良之穩定性概況，如藉由 CEX-UPLC 分析在 45℃下培育 28 天之後所測定。相對於在 0.05%聚山梨醇酯 80 存在下調配之 mAb1(參見表 4)，在 0.05%聚山梨醇酯 20 存在下之 mAb1 展現 (1) 酸性物種形成減少大致 5%，(2) 主要電荷變異體形式損失降低大致 6%，及 (3) 糖化物種水準變化大致相等。選擇 0.05%聚山梨醇酯 20 作為 mAb1 藥品調配物之界面活性劑，因為其對於攪拌應力能足夠穩定蛋白質。

熱穩定劑/冷凍保護劑

【0145】 穩定劑，諸如蔗糖，有時可添加至液體及凍乾抗體調配物中，以增加蛋白質對於冷凍/解凍應力之熱穩定性及穩定性來。mAb1 調配物中需要包括蔗糖，以使 mAb1 對於冷凍/解凍應力穩定。在不存在蔗糖之情況下，HMW 物種之水準在 mAb1 經歷四個冷凍及解凍循環之後增加 0.4% (參見表 5)。添加 10%蔗糖至調配物穩定之 mAb1 原料藥以進行四次冷凍/解凍循環 (參見表 5)。

【0146】 蔗糖亦為在凍乾過程期間使 mAb1 穩定之冷凍保護劑所必需的。如表 6 所示，在凍乾 mAb1 調配物復水之後，HMW 物種之相對量在無蔗糖存在下增加 0.2%，但在調配物含有 10%蔗糖時不展現明顯變化。

當凍乾 mAb1 在無蔗糖存在下，在 50℃下培育 28 天時，HMW 物種之水準增加 5.9%且單體水準降低 7.1%，如由 SE-UPLC 所測定 (參見表 7)。此外，

在不存在蔗糖之情況下，在 50°C 下培育 mAb1 之後，酸性物種之水準降低 13.8%，鹼性物種之水準增加 14.3%，且糖化物種之水準降低 14.7%，如藉由 CEX-UPLC 所測定（參見表 7）。然而，如表 7 中所示，在 10%蔗糖存在下，未觀測到分子量變異體或電荷變異體之位準發生顯著變化。

【0147】 百分之十蔗糖在凍乾過程期間對 mAb1 之冷凍/解凍穩定性、熱穩定性及穩定性具有積極影響。百分之十蔗糖亦用作凍乾期間之增積劑。因此，選擇 10%蔗糖作為用於產生凍乾 mAb1 調配物之穩定劑。

所選調配物組分之概述

【0148】 當在 10 mM 組胺酸、0.050%聚山梨醇酯 20 及 10%蔗糖存在下在 pH 6.0 下調配時，mAb1 展現最大穩定性。在 mAb1 液體調配物開發期間鑑別之主要降解路徑為 HMW 物種及電荷變異體之形成。所觀測到之特別受關注之電荷變異體為 HC-CDR3-Lys98 之糖化。凍乾 mAb1 在應力條件及即時儲存條件下培育之後，糖化 mAb1 之水準已展示不變。在液體調配物開發及凍乾可行性研究期間獲得之資訊形成用於開發適用於臨床應用之凍乾藥品之調配物的基礎。為使得能夠將凍乾藥品復水至 2 mg/mL mAb1 之濃度用於 IV 投予，研發含有 2 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸、pH 6.0、10%（w/v）蔗糖及 0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20 之調配原料藥。

表 2：緩衝液及 pH 值對在 45°C 下培育 28 天之 2 mg/mL mAb1 之穩定性的影響

配方		2 mg/mL mAb1 及 10 mM 緩衝液									
填充體積		0.4 mL									
容器/封閉件		2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有經 FluorTec®塗佈之 4432/50 丁基橡膠塞									
pH/緩衝液	外觀	混濁度 (在 405 nm 處之 OD 增加)	pH	藉由 RP-UPLC 回收之總 mAb1%	根據 SE-UPLC 之純度變化 ^a			根據 CEX-UPLC 之電荷變異體變化 ^a			
					HMW%	天然%	LMW%	酸性%	主要%	鹼性%	糖化%
pH 4.5， 醋酸鹽	合格	0.00	4.6	104	0.8	-1.6	0.8	-14.5	8.5	6.0	-19.6
pH 5.0， 醋酸鹽	合格	0.00	5.1	101	1.0	-1.4	0.3	-11.0	9.6	1.5	-21.6
pH 5.5， 醋酸鹽	合格	0.00	5.7	100	1.4	-1.6	0.3	-7.8	9.4	-1.6	-22.0

pH 5.5 , 組胺酸	合格	0.00	5.6	99	1.0	-1.4	0.4	-13.3	4.1	9.2	-22.1
pH 6.0 , 組胺酸	合格	0.00	6.1	102	0.7	-0.9	0.2	-9.2	5.8	3.4	-23.2
pH 6.5 , 組胺酸	合格	0.00	6.6	102	0.9	-1.1	0.3	-4.8	3.7	1.1	-22.5
pH 6.5 , 磷酸鹽	合格	0.00	6.4	100	3.8	-4.3	0.5	1.8	-10.1	8.3	-18.2
pH 7.0 , 磷酸鹽	合格	0.01	6.9	95	3.7	-4.5	0.8	10.5	-14.5	4.0	-19.1
pH 7.5 , 磷酸鹽	不合格 ^b	0.08	7.4	91	5.3	-7.2	1.8	-19.5	12.9	6.6	ND ^c

^a 報導為相對於起始物質而言之純度變化。在所有調配物中起始物質（無培育）含有根據 SE-UPLC 之≥97.8%天然峰及根據 CEX-UPLC 之≥42.6%主峰。

^b 樣品渾濁，無可見顆粒。

◦ 由於廣泛降解而未測定

CEX 陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；LMW，低分子量；ND，未測定；OD，光密度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 3：攪拌後界面活性劑濃度對 5 mg/mL mAb1 穩定性之影響（渦旋 120 分鐘）

配方	5 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸，pH 6.0										
填充體積	0.4 mL										
容器/封閉件	2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有經 FluorTec®塗佈之 4432/50 丁基橡膠塞										
有機共溶劑/ 界面活性劑/ 蔗糖	顏色 及外觀	混濁 度（在 405 nm 處 之 OD 增加）	pH	藉由 RP-UPLC 回收之總 mAb1%	根據 SE-UPLC 之純度變化 ^a			根據 CEX-UPLC 之電荷變異體變化 ^a			
					HMW%	天然%	LMW%	酸性%	主要%	鹼性%	糖化%
無共溶劑/蔗糖	合格	0.02	6.0	99	1.3	-1.3	0.0	-0.1	0.1	0	-0.8
10%（w/v）	合格	0.02	6.0	100	1.9	-1.9	0.0	1.1	-0.8	-0.2	-0.4

蔗糖											
0.01% (w/v) 聚山梨醇酯 20 及 10% (w/v) 蔗糖	合格	0.01	6.0	102	0.0	0.0	0.0	0.1	1.3	-1.5	0.0
0.05% (w/v) 聚山梨醇酯 20 及 10% (w/v) 蔗糖	合格	0.01	6.0	103	0.0	0.0	0.0	-0.4	0.5	-0.1	0.7
0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 20 及 10% (w/v) 蔗糖	合格	0.01	6.0	103	0.0	0.0	0.0	-0.2	-1.2	1.3	-0.1
0.01% (w/v) 聚山梨醇酯 80 及 10% (w/v) 蔗糖	合格	0.00	6.0	105	0.0	0.0	0.0	-1.1	0.4	0.7	1.0
0.05% (w/v) 聚山梨醇酯 80 及 10% (w/v) 蔗糖	合格	0.00	6.0	104	0.0	0.0	0.0	0.5	-1.7	1.2	0.2

0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80 及 10% (w/v) 蔗糖	合格	0.00	6.0	105	0.0	0.0	0.0	0.9	-0.6	-0.3	0.2
---	----	------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	-----

^a 報導相對於起始物質之純度變化；在所有調配物中起始物質（未培育）含有根據 SE-UPLC 之≥97.7%天然峰及根據 CEX-UPLC 之≥46.8%主峰。

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；HMW，高分子量；LMW，低分子量；OD，光密度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 4：評估聚山梨醇酯 20 及聚山梨醇酯 80 濃度：界面活性劑濃度對在 45°C 下培育 28 天時 5 mg/mL mAb1 穩定性之影響

配方	5 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸，pH 6.0
填充體積	0.4 mL
容 器/封 閉	2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有經 FluorTec®塗佈之 4432/50 丁基橡膠塞

件											
有機共溶劑 /界面活性 劑/蔗糖	顏色及 外觀	混濁度 (在 405 nm 處之 OD 增加)	pH	藉由 RP-UPLC 回 收之總 mAb1%	根據 SE-UPLC 之純度變化 ^a			根據 CEX-UPLC 之電荷變異體變化 ^a			
					HMW%	天然%	LMW%	酸性%	主要%	鹼性%	糖化%
0.05%(w/v) 聚山梨醇酯 20 及 10% (w/v) 蔗糖	合格	0.02	6.0	101	9.3	-10.1	0.7	1.1	-0.2	-0.9	-17.6
0.05%(w/v) 聚山梨醇酯 80 及 10% (w/v) 蔗糖	合格	0.01	6.0	100	9.8	-11.7	1.9	6.0	-6.5	0.5	-16.1

^a 報導相對於起始物質之純度變化；在所有調配物中起始物質（未培育）含有根據 SE-UPLC 之≥97.6%天然峰及根據 CEX-UPLC 之≥46.0%主峰。

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；HMW，高分子量；LMW，低分子量；OD，光密度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 5：四次冷凍及解凍循環後 10%蔗糖對 5 mg/mL mAb1 穩定性之影響

配方	5 mg/mL mAb1，10 mM 組胺酸，pH 5.5 ^a										
填充體積	0.4 mL										
容 器/封 閉 件	2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有經 FluorTec®塗佈之 4432/50 丁基橡膠塞										
有機共溶劑 /界面活性 劑/蔗糖	顏色及 外觀	混 濁 度 (在 405 nm 處 之 OD 增加)	pH ^a	藉 由 RP-UPLC 回 收 之 總 mAb1%	根據 SE-UPLC 之純度變化 ^b			根據 CEX-UPLC 之帶電變異體變化 ^b			
					HMW%	天然%	LMW%	酸性%	主要%	鹼性%	糖化%
無蔗糖	合格	0.01	5.5	99	0.4	-0.4	0.1	3.3	-2.9	-0.3	-1.4
10% (w/v)	合格	0.00	5.5	101	0.0	0.0	0.0	-0.4	0.3	0.1	0.4

蔗糖											
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

^a對於初始配方開發，使用 5.5 的 pH 值。直至選擇初始界面活性劑之後才進行 pH 值的最佳化。

^b 報導相對於起始物質之純度變化；在所有調配物中起始物質（未培育）含有根據 SE-UPLC 之≥97.4%天然峰及根據 CEX-UPLC 之≥42.8%主峰。

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；HMW，高分子量；LMW，低分子量；OD，光密度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 6：藉由包括 10%蔗糖使 mAb1 在凍乾期間穩定化

凍乾前調配物	5 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸，pH 6.0，0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20
復水調配物	5 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸，pH 6.0，0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20
填充體積	0.5 mL
容器/封閉件	2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有經 FluorTec®塗佈之 4432/50 丁基橡膠塞

熱穩定劑	顏 色 及 外 觀	混 濁 度 (在 405 nm 處 之 OD 增加)	pH	藉 由 RP-UPLC 回 收 之 總 mAb1%	根據 SE-UPLC 之純度變化 ^c			根據 CEX-UPLC 之電荷變異體變化 ^c			
					HMW%	天然%	LMW%	酸性%	主要%	鹼性%	糖化%
無蔗糖	合格	0.01	6.1	105	0.2	-0.1	-0.1	-0.4	0.2	0.1	0.2
10% (w/v) 蔗糖	合格	0.02	6.1	104	0.0	0.1	-0.1	-0.6	0.5	0.1	0.2

(凍乾完成後立即復水及分析 mAb1)

◦ 報導相對於起始物質之純度變化；在所有調配物中起始物質（未培育）含有根據 SE-UPLC 之≥98.7%天然峰及根據 CEX-UPLC 之≥45.1%主峰。

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；HMW，高分子量；LMW，低分子量；OD，光密度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 7：10%蔗糖的存在對在 50℃ 下培育 28 天的凍乾 mAb1 DP 穩定性之影響

凍乾前調配物	5 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸，pH 6.0，0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20										
復水調配物	5 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸，pH 6.0，0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20										
填充體積	0.5 mL										
容 器/封 閉 件	2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有經 FluorTec®塗佈之 4432/50 丁基橡膠塞										
熱穩定劑	顏色及外觀	混濁度 （在 405 nm 處之 OD 增加）	pH	藉 由 RP-UPLC 回 收 之 總 mAb1%	根據 SE-UPLC 之純度變化 ^a			根據 CEX-UPLC 之電荷變異體變化 ^a			
					HMW%	天然%	LMW%	酸性%	主要%	鹼性%	糖化%
無蔗糖	合格	0.00	6.1	94	5.9	-7.1	1.1	-13.8	-0.5	14.3	-14.7
10%（w/v） 蔗糖	合格	0.01	6.1	98	0.0	-0.3	0.3	-1.1	0.8	0.4	-0.9

^a 報導相對於起始物質之純度變化；在所有調配物中起始物質（未培育）含有根據 SE-UPLC 之≥98.7%天然峰及根

據 CEX-UPLC 之 $\geq 45.1\%$ 主峰。

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；HMW，高分子量；LMW，低分子量；OD，光密度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

實例 2：調配物之儲存及應力穩定性

【0149】 進行研究以評估 mAb1 藥品的液體、凍乾及復水調配物之儲存、加速穩定性及應力穩定性（攪拌）。

mAb1 凍乾藥品的分析結果表明，當 mAb1 藥品在 5°C 下儲存至少 36 個月時具有物理及化學穩定性（參見表 8、10 及 12）。在所監測之屬性中之任一者中未偵測到物理或化學穩定性中之顯著變化。在加速條件下培育後 mAb1 凍乾藥品之分析結果提供於表 9、11 及 13。在 37°C 下培育 3 個月之後，在所監測之屬性中之任一者中未偵測到 mAb1 之物理或化學穩定性中之顯著變化。類似地，在 25°C/60%相對濕度（RH）下培育 6 個月之後，在所監測屬性中之任一者中未偵測到物理或化學穩定性中之顯著變化。在 50°C 下培育 3 個月之後，觀測到 HMW 物種（0.3%）及鹼性物種（藉由 CEX-UPLC 觀測為 7.6%，藉由 icIEF 觀測為 4.0%）略有增加。在加速條件下培育後由生物測定分析測定出 mAb1 維持其效力。

表 8：研究在 5°C 下儲存之 mAb1 凍乾藥品之穩定性

凍乾前調配物	2 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸，pH 6.0、10%（w/v）蔗糖、0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20								
填充體積	2.5 mL								
容器/封閉件	5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有 West V10-F597W 4432/50 B2-TR 塞子								
	在 5°C 下之儲存時長（月）								
分析 ^a	0	1	3 ^b	6	9	12	18	24	36
凍乾藥品分析									
餅狀物外觀	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
水分%	0.68	NR	0.81	0.81	NR	0.75	NR	0.76	1.15
復水時間（秒）	62	55	55	54	55	54	56	55	33
復水藥品分析 ^c									
顏色及外觀	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

OD 增加)										
pH 值		6.0	6.0	6.0	6.1	6.0	6.1	6.1	6.0	6.1
藉由 MFI 進行之微粒分析 (顆粒/容器)	2-10 μm	200	NR	84	424	NR	232	NR	759	429
	$\geq 10 \mu\text{m}$	10	NR	7	10	NR	17	NR	30	21
	$\geq 25 \mu\text{m}$	5	NR	2	2	NR	1	NR	5	5
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	99	104	101	100	100	103	101	96
根據 MCE-SDS 之純度	非還原; 主峰%	100	NR	100	100	NR	100	NR	100	100
	還原; 重鏈 + 輕鏈%	100	NR	100	100	NR	100	NR	100	100
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.6	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5
	天然%	99.0	99.1	99.1	99.0	99.0	99.0	99.0	98.8	99.1
	LMW%	0.4	0.4	0.4	0.5	0.4	0.5	0.4	0.6	0.4
藉由 CEX-UPLC 進行之帶電變異體分析	酸性%	50.2	51.9	50.5	51.8	51.3	52.1	51.6	51.7	51.3
	主要%	47.3	45.5	46.9	44.5	45.5	44.8	44.9	45.0	46.1
	鹼性%	2.5	2.7	2.6	3.7	3.2	3.1	3.5	3.4	2.6
	糖化%	28.4	27.9	28.5	27.6	27.4	27.6	27.5	27.1	26.4
藉由 iCIEF 進行之帶電變異體分析	酸性%	47.0	NR	48.9	48.1	NR	48.9	NR	48.6	48.2
	主要%	44.6	NR	43.2	43.7	NR	43.0	NR	43.8	43.6
	鹼性%	8.5	NR	8.0	8.2	NR	8.1	NR	7.6	8.3
相對效力% (生物分析)		125	NR	73	NR	NR	89	NR	67	106

分析 a CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像™；NR，非所需；OD，光密度；RP，反相；SDS，十二烷基硫酸鈉；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

3b 此等樣品之實際儲存時長為 4 個月

復水藥品分析 c 樣品用無菌 WFI 復水至 2 mg/mL mAb1

表 9：研究在加速條件下儲存之 mAb1 凍乾藥品之穩定性

凍乾前調配物	2 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸，pH 6.0、10% (w/v)
--------	---

		蔗糖、0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20				
填充體積		2.5 mL				
容器/封閉件		5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有 West V10-F597W 4432/50 B2-TR 塞子				
		無儲存	25°C/60% RH 儲存 （月）		37°C 儲存 （月）	
分析		t=0	3	6	1	3
凍乾藥品分析						
餅狀物外觀		合格	合格	合格	合格	合格
水分%		0.68	1.01 ^a	0.97	NR	0.89
復水時間（秒）		62	54	52	54	55
復水藥品分析 ^b						
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH 值		6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
藉由 MFI 進行之微粒分析（顆粒/容器）	2-10 µm	200	68 ^{1.01a}	332	NR	800
	≥ 10 µm	10	8 ^{1.01a}	5	NR	52
	≥ 25 µm	5	3 ^{1.01a}	2	NR	25
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	104	102	99	104
根據 MCE-SDS 之純度	非還原；主峰%	100	100	100	NR	100
	還原；重鏈+輕鏈%	100	100	100	NR	100
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	天然%	99.0	99.0	99.0	99.1	98.9
	LMW%	0.4	0.4	0.5	0.4	0.5
藉由 CEX-UPLC 進行之帶電變異體分析	酸性%	50.2	50.3	51.8	51.4	50.0
	主要%	47.3	47.0	44.3	46.0	47.1
	鹼性%	2.5	2.7	3.9	2.7	2.9
	糖化%	28.4	28.4	27.2	28.0	28.2
藉由 iCIEF 進行之帶電變異體分析	酸性%	47.0	48.1	48.4	NR	46.8
	主要%	44.6	43.2	42.7	NR	44.3
	鹼性%	8.5	8.7	9.0	NR	9.0
相對效力%（生物分析）		125	102	NR	NR	93

1.01a 實際儲存時長為 4 個月

復水藥品分析 **b** 樣品用無菌 WFI 復水至 2 mg/mL mAb1

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；
iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；
MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光密度；RP，反相；SDS，十二烷基硫酸
鈉；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 10：研究在 5°C 下儲存之 mAb1 凍乾藥品的穩定性

凍乾前調配物	2 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸，pH 6.0、10%（w/v）蔗糖、0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20								
填充體積	2.5 mL								
容器/封閉件	5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有 West V10-F597W 4432/50 B2-TR 塞子								
	在 5°C 下之儲存時長（月）								
分析 ^a	0	1	3	6	9	12	18	24	36
凍乾藥品分析									
餅狀物外觀	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
水分%	0.44	NR	0.28	0.40	NR	0.52	NR	0.26	0.74
復水時間（秒）	49	49	48	46	48	45	53	49	44
復水藥品分析 ^b									
顏色及外觀	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01
pH 值	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
藉由 MFI 進行之微粒分析（顆粒/容器）	2-10 μm	176	NR	129	207	NR	163	NR	193
	≥10 μm	7	NR	3	5	NR	3	NR	8
	≥25 μm	3	NR	0	0	NR	2	NR	0
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%	100	105	107	107	107	106	109	104	109
根據 MCE-SDS 之純度	非還原；主峰%	100	NR	100	100	NR	100	NR	100
	還原；重鏈+輕鏈%	100	NR	100	100	NR	100	NR	100
根據	HMW%	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7

SE-UPLC 之 純度	天然%	99.0	99.0	98.9	98.9	98.9	98.9	98.8	98.7	98.8
	LMW%	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.5	0.6	0.6
藉由 CEX-UPLC 進行之帶電 變異體分析	酸性%	48.8	48.4	49.1	49.3	48.3	49.4	49.3	49.7	49.6
	主要%	47.7	47.9	46.7	46.6	47.7	47.0	47.8	46.2	47.0
	鹼性%	3.5	3.7	4.3	4.1	4.0	3.6	2.9	4.0	3.5
	糖化%	27.1	27.1	27.1	26.9	26.9	26.5	26.3	24.9	25.7
藉由 iCIEF 進行之帶電 變異體分析	酸性%	47.5	NR	47.8	47.6	NR	45.6	NR	46.9	46.0
	主要%	43.5	NR	43.1	43.0	NR	45.0	NR	43.8	44.9
	鹼性%	9.0	NR	9.1	9.3	NR	9.4	NR	9.4	9.1
相對效力%（生物分析）		70	NR	139	110	NR	109	NR	88	84

分析 a CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像™；NR，非所需；OD，光密度；RP，反相；SDS，十二烷基硫酸鈉；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

復水藥品分析 b 樣品用無菌 WFI 復水至 2 mg/mL mAb1

表 11：研究在加速條件下儲存之 mAb1 凍乾藥品的穩定性

凍乾前調配物	2 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸，pH 6.0、10%（w/v）蔗糖、0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20				
填充體積	2.5 mL				
容器/封閉件	5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有 West V10-F597W 4432/50 B2-TR 塞子				
	無儲存	25°C/60% RH 儲存 （月）		37°C 儲存 （月）	
分析	t=0	3	6	1	3
凍乾藥品分析					
餅狀物外觀	合格	合格	合格	合格	合格
水分%	0.44	0.60	0.80	NR	0.71
復水時間（秒）	49	48	50	43	51
復水藥品分析 ^a					
顏色及外觀	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度(在 405 nm 處之 OD 增加)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH 值	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0

藉由 MFI 進行之微粒分析 (顆粒/容器)	2-10 μm	176	277	133	NR	281
	$\geq 10 \mu\text{m}$	7	0	8	NR	0
	$\geq 25 \mu\text{m}$	3	0	3	NR	0
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	106	108	105	105
根據 MCE-SDS 之純度	非還原；主峰%	100	100	100	100	100
	還原；重鏈+輕鏈%	100	100	100	100	100
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	天然%	99.0	98.9	98.9	98.9	98.8
	LMW%	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5
藉由 CEX-UPLC 進行之帶電變異體分析	酸性%	48.8	49.0	49.1	48.1	48.5
	主要%	47.7	46.7	46.3	48.0	46.6
	鹼性%	3.5	4.4	4.6	3.9	4.9
	糖化%	27.1	27.0	26.7	27.0	26.5
藉由 iCIEF 進行之帶電變異體分析	酸性%	47.5	46.5	47.4	47.7	46.1
	主要%	43.5	44.6	43.1	42.8	44.5
	鹼性%	9.0	9.0	9.4	9.5	9.3
相對效力% (生物分析)		70	121	95	NR	111

復水藥品分析 a 樣品用無菌 WFI 復水至 2 mg/mL mAb1

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像™；NR，非所需；OD，光密度；RP，反相；SDS，十二烷基硫酸鈉；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 12：研究在 5°C 下儲存之 mAb1 50 mg 凍乾藥品的穩定性

凍乾前調配物	20 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸，pH 6.0、10% (w/v) 蔗糖、0.05% (w/v) 聚山梨醇酯 20
填充體積	2.5 mL
容器/封閉件	5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有 West V10-F597W 4432/50 B2-TR 塞子
在 5°C 下之儲存時長 (月)	

分析 ^a		0	1	3	6	9	12	18	24	36 ^b
凍乾藥品分析										
餅狀物外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
水分%		0.74	NR	NR	0.99	NR	1.16	NR	1.56	1.18
復水時間（秒）		49	44	60	66	55	53	48	47	29
復水藥品分析 ^c										
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH 值		5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	6.0	6.0
藉由 MFI 進行之微粒分析 （顆粒/容器）	2-10 μm	259	NR	NR	1274	NR	2707	NR	2343	NA
	≥10 μm	30	NR	NR	28	NR	48	NR	21	NA
	≥25 μm	5	NR	NR	3	NR	4	NR	1	NA
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	100	103	101	100	99	99	91	108
根據 MCE-SDS 之純度	非還原；主峰%	100	NR	NR	100	NR	100	NR	100	100
	還原；重鏈+輕鏈%	100	NR	NR	100	NR	100	NR	100	100
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.8	0.8	0.9	0.8	0.9	0.9	0.9	0.8	0.9
	天然%	98.8	98.9	98.6	98.8	98.7	98.7	98.7	98.8	98.6
	LMW%	0.4	0.4	0.5	0.4	0.5	0.4	0.5	0.4	0.5
藉由 CEX-UPLC 進行之帶電變異體分析	酸性%	47.7	48.0	48.8	48.3	49.5	48.3	48.1	49.7	47.7
	主要%	47.1	47.3	45.9	46.8	42.5	45.3	46.2	43.8	46.7
	鹼性%	5.1	4.7	5.3	4.8	8.0	6.4	5.7	6.5	5.5
	糖化%	24.4	24.0	24.5	24.2	21.3	22.1	23.2	22.2	23.0
藉由 iCIEF 進行之帶電變異體分析	酸性%	45.1	NR	NR	44.8	NR	47.8	NR	47.7	47.2
	主要%	46.0	NR	NR	46.5	NR	45.5	NR	45.1	45.3
	鹼性%	8.8	NR	NR	8.7	NR	6.7	NR	7.2	7.4
相對效力%（生物分析）		98	NR	NR	104	NR	104	NR	91	118

分析^a CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像™；NA，不可用；NR，非所需；OD，光密度；RP，反相；SDS，十二烷基硫酸鈉；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

36b 36 個月的 MFI 資料因儀器故障及備用樣品不足而無法獲得。

復水藥品分析 c 樣品用無菌 WFI 復水至 20 mg/mL mAb1

表 13：研究在加速條件下儲存之 mAb1 50 mg 凍乾藥品的穩定性

凍乾前調配物		20 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸，pH 6.0、10% (w/v) 蔗糖、0.05% (w/v) 聚山梨醇酯 20			
填充體積		2.5 mL			
容器/封閉件		5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有 West V10-F597W 4432/50 B2-TR 塞子			
		無儲存	25°C/60% RH 儲存 (月)	50°C 儲存 (月)	
分析 ^a		t=0	6	1	3
凍乾藥品分析					
餅狀物外觀		合格	合格	合格	合格
水分%		0.74	1.00	NR	1.00
復水時間 (秒)		49	48	55	62
復水藥品分析 ^b					
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格
混濁度 (在 405 nm 處之 OD 增加)		0.00	0.00	0.00	0.00
pH 值		5.9	5.9	5.9	5.9
藉由 MFI 進行之微粒分析 (顆粒/容器)	2-10 µm	259	1227	NR	11225
	≥ 10 µm	30	36	NR	429
	≥ 25 µm	5	9	NR	64
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	99	100	99
根據 MCE-SDS 之純度	非還原；主峰%	100	100	NR	100
	還原；重鏈+輕鏈%	100	100	NR	100
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.8	1.1	0.9	1.1
	天然%	98.8	98.4	98.7	98.3
	LMW%	0.4	0.5	0.4	0.5
藉由 CEX-UPLC	酸性%	47.7	47.4	44.5	43.9
	主要%	47.1	46.9	47.2	43.4

進行之帶電變異體分析	鹼性%	5.1	5.7	8.4	12.7
	糖化%	24.4	23.7	22.3	20.5
藉由 iCIEF 進行之帶電變異體分析	酸性%	45.1	48.4	NR	48.4
	主要%	46.0	45.3	NR	38.8
	鹼性%	8.8	6.3	NR	12.8
相對效力%（生物分析）		98	118	NR	NR

分析 a CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光密度；RP，反相；SDS，十二烷基硫酸鈉；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

復水藥品分析 b 樣品用無菌 WFI 復水至 20 mg/mL mAb1

【0150】 復水的 mAb1 藥品亦進行其他穩定性研究以評估復水的藥品在 25 °C 下培育長達 24 小時以及在應力（攪動）條件下的穩定性。用 2.3 mL WFI（至 2.5 mL 最終體積）將凍乾藥品（在 5 mL 1 型玻璃小瓶中調配的 2.5 mL 原料藥）復水為 2 mg/mL mAb1 或 20 mg/mL mAb1。此等穩定性研究的結果顯示於下表 14 及 15 中。在 25°C 下培育 24 小時時，發現 2 mg/mL mAb1 及 20 mg/ml mAb1 之復水 mAb1 藥品溶液在物理及化學上係穩定的。在所監測之屬性中之任一者中未偵測到物理或化學穩定性中之顯著變化。此等資料表明復水的藥品在室溫下係穩定。亦發現當攪動（在環境溫度下渦旋）60 分鐘時，2 mg/mL mAb1 及 20 mg/ml mAb1 之復水的 mAb1 藥品溶液在物理及化學上係穩定的。在所監測之屬性中之任一者中未偵測到物理或化學穩定性中之顯著變化。

表 14：研究用於 IV 投予之 mAb1 復水藥品的穩定性

配方	2 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸，pH 6.0、10% (w/v)
----	---

		蔗糖、0.05% (w/v) 聚山梨醇酯 20				
填充體積		2.5 mL				
容器/封閉件		5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有 West V10-F597W 4432/50 B2-TR 塞子				
分析		無應力	攪動 (分鐘)		25°C 儲存 (小時)	
		t=0	30	60	8	24
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格
混濁度 (在 405 nm 處之 OD 增加)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH 值		6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
藉由 MFI 進行之微粒分析 (顆粒/mL)	2-10 µm	1066	NR	3183	NR	407
	≥ 10 µm	68	NR	60	NR	13
	≥ 25 µm	6	NR	9	NR	5
藉由 RP-UPLC 回收之總蛋白質%		100	100	100	100	101
根據 MCE-SDS 之純度 ^a	非還原；主峰%	100	NR	100	NR	100
	還原；重鏈+輕鏈%	100	NR	100	NR	100
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	天然%	99.0	98.9	98.9	98.9	99.0
	LMW%	0.4	0.5	0.5	0.5	0.4
藉由 CEX-UPLC 進行之帶電變異體分析	酸性%	50.0	50.0	50.1	50.1	47.9
	主要%	45.1	45.1	45.1	45.2	46.2
	鹼性%	4.9	4.9	4.8	4.7	5.9
	糖化%	23.8	23.6	23.6	23.5	24.4
藉由 iCIEF 進行之帶電變異體分析	酸性%	48.4	NR	48.4	NR	48.3
	主要%	43.6	NR	43.6	NR	43.6
	鹼性%	8.0	NR	8.0	NR	8.1
藉由生物分析進行之相對效力%		88	NR	92	NR	94

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像™；NR，非所需；OD，光密度；RP，反相；SDS，十二烷基硫酸鈉；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 15：研究用於 IV 投予之 mAb1 復水 20 mg/mL 藥品的穩定性

配方		20 mg/mL mAb1、10 mM 組胺酸，pH 6.0、10% (w/v) 蔗糖、0.05% (w/v) 聚山梨醇酯 20				
填充體積		2.5 mL				
容器/封閉件		5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有 West V10-F597W 4432/50 B2-TR 塞子				
分析		無應力	攪動 (分鐘)		25°C 儲存 (小時)	
		t=0	30	60	8	24
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格
混濁度 (在 405 nm 處之 OD 增加)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH 值		6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
藉由 MFI 進行之微粒分析 (顆粒/mL)	2-10 µm	8437	NR	4282	NR	2799
	≥ 10 µm	1387	NR	134	NR	345
	≥ 25 µm	249	NR	15	NR	74
藉由 RP-UPLC 回收之總蛋白質%		100	101	100	101	102
根據 MCE-SDS 之純度 ^a	非還原；主峰%	100	NR	100	NR	100
	還原；重鏈+輕鏈%	100	NR	100	NR	100
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
	天然%	98.7	98.7	98.7	98.7	98.7
	LMW%	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
藉由 CEX-UPLC 進行之帶電變異體分析	酸性%	47.7	47.7	47.4	47.6	47.4
	主要%	46.9	47.0	47.2	46.5	46.6
	鹼性%	5.4	5.4	5.5	5.9	6.0
	糖化%	24.1	24.7	24.4	24.1	24.5
藉由 iCIEF 進行之帶電變異體分析	酸性%	47.3	NR	47.2	NR	47.5
	主要%	45.2	NR	45.0	NR	44.4
	鹼性%	7.6	NR	7.8	NR	8.1
藉由生物分析進行之相對效力%		75	NR	64	NR	88

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；

iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；

MFI，微流成像™；NR，非所需；OD，光密度；RP，反相；SDS，十二烷基硫酸鈉；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

【0151】 mAb1 藥品儲存及應力穩定性研究的結果表明 mAb1 係穩定的。mAb1 調配物可在不損害物理或化學穩定性之情況下承受短暫的暴露於室溫。當經復水至 2 mg/mL 或 20 mg/ml 之濃度時，mAb1 調配物亦為穩定的。使經復水之 mAb1 藥品暴露於 25°C 持續長達 24 小時將不損害蛋白質之完整性，亦不損害經復水之藥品之攪動。

【0152】 mAb1 藥品的復水體積顯示於下表 16 及 17 中。

表 16：為 IV 投予而重組之 5 mg/ml mAb1 藥品的復水體積、溢出體積及可抽取體積

配方組分	為 IV 投予而復水
FDS 中之 mAb1 濃度（預凍乾）	2 mg/mL
每小瓶蛋白質之量	5 mg
復水 DP 中之 mAb1 濃度	2 mg/mL
填充體積	2.5 mL
用於復水之 WFI 體積	2.3 mL
最終復水體積	2.5 mL
溢出體積	0.5 mL
可供抽取之體積	2.0 mL

DP，藥品；FDS，調配原料藥；IV，靜脈內；WFI，注射用水

表 17：為 IV 投予而復水之 50 mg/ml mAb1 DP 的復水體積、溢出體積及可抽取體積

配方組分	為 IV 投予而重組
FDS 中之 mAb1 濃度（預凍乾）	20 mg/mL
每小瓶蛋白質之量	50 mg

配方組分	為 IV 投予而重組
FDS 中之 mAb1 濃度（預凍乾）	20 mg/mL
每小瓶蛋白質之量	50 mg
復水 DP 中之 mAb1 濃度	20 mg/mL
目標填充體積	2.5 mL
用於復水之 WFI 體積	2.3 mL
最終復水體積	2.5 mL
溢出體積	0.5 mL
可供抽取之體積	2.0 mL

DP，藥品；FDS，調配原料藥；IV，靜脈內；WFI，注射用水

【0153】 進行研究穩定性研究以確定 mAb1 原料藥（≥180 mg/ml mAb1、30 mM 醋酸鹽、5% w/v 蔗糖，pH 5.0）及調配原料藥（50 mg/ml mAb1、30 mM 醋酸鹽、10% w/v 蔗糖、0.2% w/v 聚山梨醇酯 20，pH 5.0）之長期儲存、加速穩定性（高於儲存條件的溫度）及應力穩定性（40°C/75% RH，攪動、冷凍及解凍），如下文更充分地論述。

【0154】 在-80°C 及-30°C 下儲存長達 24 個月時，未偵測到 mAb1 原料藥的物理或化學穩定性發生顯著變化（參見表 18 及 19）。此等結果表明當 mAb1 原料藥在儲存條件下冷凍儲存時穩定至少 24 個月。研究加速穩定性研究之結果呈現於表 20 至表 22 中。在-20°C 下培育長達 6 個月之後，任何所監測屬性均未觀測到顯著變化。很可能歸因於樣品蒸發，在 5°C 及 25°C/60% RH 下培育長達 6 個月之後，藉由 SoloVPE 觀測到蛋白質濃度增加。在 5°C 及 25°C/60% RH 下培育長達 6 個月之後，藉由 SE-UPLC 及非還原 MCE 觀測到 HMW 物種增加。由於 MUC16 臂之 HC-CDR3-Lys98 處之去糖化，在 5°C 及 25°C/60% RH 下培育 6 個月之後，藉由 CEX-UPLC 觀測到區域 1（酸性物種）減少，同時伴隨區域 2（主峰）增加。很可能歸因於脫醯胺作用，在 25°C/60% RH 下培育 6 個月之後，藉由 iCIEF 觀測到區域 1（酸性物種）增加，同時伴隨區域 2（主峰）減少。此

等結果表明 mAb1 原料藥可耐受在-20℃下培育至少 6 個月而不損害蛋白質之物理或化學穩定性。研究應力穩定性研究之結果呈現於表 23 及表 24 及表 17 中。當攪動（渦旋）10 分鐘或暴露於 4 次冷凍/解凍循環時，mAb1 原料藥在物理及化學上係穩定的。很可能歸因於樣品蒸發，在 40℃/75% RH 下培育長達 3 個月之後，藉由 SoloVPE 觀測到蛋白質濃度增加。在 40℃/75% RH 下培育 3 個月之後觀測到顏色強度增加。在 40℃/75% RH 下培育長達 3 個月之後，藉由 SE-UPLC 及 MCE 觀測 HMW 及 LMW 物種增加。由於在 MUC16 臂之 HC-CDR3-Lys98 處之去糖化，在 40℃/75% RH 下培育之後，藉由 CEX-UPLC 觀測到區域 1 減少，同時伴隨區域 2 增加。在 40℃/75% RH 下培育 3 個月之後，藉由 CEX-UPLC 觀測到區域 3 增加，同時伴隨區域 2 減少。區域 3 增加係由於 CEX-UPLC 所需之高鹽溶離步驟期間鹼性峰溶離增加。加速及加壓條件之結果指出 mAb1 原料藥之主要降解路徑為 HMW、LMW 及電荷變異體。

表 18：mAb1 原料藥在-80℃下之穩定性

配方	182.0 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸、5%（w/v）蔗糖，pH 5.0								
容器/封閉件	5 mL 具有 HDPE 閉合之 γ 輻射聚碳酸酯小瓶								
分析	在-80℃下之儲存時長（月）								
	0	1	3	6	9	12	18	24	36
物理形態/條件	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	
透明度	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	
顏色	Not > BY3	Not > BY3	Not > BY3	Not > BY3	Not > BY3	Not > BY2	Not > BY2	Not > BY3	
pH 值	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.9	4.9	5.0	
總蛋白（mg/mL）	181.1	181.9	185.6	189.5	189.2	181.4	183.3	186.1	
效力（%）	126	NR	NR	106	NR	87	NR	80	
還 原 MCE 純度（%）	97.0	97.5	97.2	97.2	97.3	97.1	97.8	96.9	
	LMW	0.4	0.4	0.4	0.2	0.5	0.2	0.8	
非還原 MCE 純度（%）	97.7	97.8	97.7	97.6	96.1	97.0	97.1	97.4	
	LMW	1.8	1.8	1.7	1.7	2.8	2.4	1.7	1.6
SE-UPLC 純度（%）	98.3	98.2	98.3	98.2	98.2	98.3	98.3	98.3	
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	HMW	1.7	1.9	1.8	1.8	1.8	1.7	1.7	
CEX-UPLC 區域 1	51.5	51.7	51.4	51.1	51.7	52.0	52.2	51.8	

(%)	糖化	35.8	34.9	34.5	35.1	35.0	34.9	35.0	34.6	
	區域 2	44.6	44.2	44.7	44.9	43.6	43.4	43.5	43.6	
	區域 3	4.0	4.0	3.9	4.0	4.7	4.7	4.3	4.6	

CEX，陽離子交換；HDPE，高密度聚乙烯；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；Not>BY2，顏色不比參考溶液 BY2 更深；Not>BY3，顏色不比參考溶液 BY3 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更渾濁；NR，非所需；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 19：mAb1 原料藥在-30℃下之穩定性

配方		182.0 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸、5%（w/v）蔗糖，pH 5.0								
容器/封閉件		5 mL 具有 HDPE 閉合之 γ 輻射聚碳酸酯小瓶								
分析		在-30℃下之儲存時長（月）								
		0	1	3	6	9	12	18	24	36
物理形態/條件		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	
透明度		Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	
顏色		Not > BY3	Not > BY3	Not > BY3	Not > BY3	Not > BY3	Not > BY2	Not > BY2	Not > BY3	
pH 值		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.9	5.0	
總蛋白（mg/mL）		181.1	187.2	182.7	187.1	181.1	185.8	182.6	188.3	
效力（%）		126	NR	NR	106	NR	92	NR	105	
還原 MCE（%）	純度	97.0	97.7	97.5	96.9	97.1	97.1	97.4	96.6	
	LMW	0.4	0.3	0.3	0.5	0.3	0.5	0.2	0.8	
非 還 原 MCE（%）	純度	97.7	97.8	97.7	98.1	97.0	97.5	95.7	97.6	
	LMW	1.8	1.7	1.7	1.5	2.3	2.0	1.8	1.5	
SE-UPLC（%）	純度	98.3	98.2	98.2	98.2	98.2	98.2	98.2	98.1	
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	HMW	1.7	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.9	
CEX-UPLC（%）	區 域 1	51.5	51.8	51.4	51.2	51.5	51.8	52.2	51.7	
	糖化	35.8	34.9	34.7	35.1	34.9	34.6	35.1	34.5	
	區 域 2	44.6	44.3	44.7	45.0	43.7	43.3	43.6	43.9	
	區 域 3	4.0	3.9	3.9	3.9	4.7	4.9	4.3	4.5	

CEX，陽離子交換；HDPE，高密度聚乙烯；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；Not>BY2，顏色不比參考溶液 BY2 更深；Not>BY3，顏色不比參考溶液 BY3 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更渾濁；NR，非所需；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 20：在-20°C下儲存之 mAb1 原料藥的穩定性

配方		182.0 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸、5% (w/v) 蔗糖，pH 5.0			
容器/封閉件		5 mL 具有 HDPE 閉合之 γ 輻射聚碳酸酯小瓶			
分析		在-20°C下儲存之時長（月）			
		0	1	3	6
物理形態/條件		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度		Not > I	Not > I	Not > I	Not > I
顏色		Not > BY3	Not > BY3	Not > BY3	Not > BY3
pH 值		5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白（mg/mL）		181.1	185.2	187.1	189.4
還 原 MCE （%）	純度	97.0	97.4	97.2	97.1
	LMW	0.4	0.6	0.5	0.5
非還原 MCE （%）	純度	97.7	97.4	97.5	97.4
	LMW	1.8	2.4	1.8	1.7
SE-UPLC （%）	純度	98.3	98.2	98.2	98.2
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0
	HMW	1.7	1.8	1.8	1.8
CEX-UPLC （%）	區域 1	51.5	51.7	51.3	51.2
	糖化	35.8	34.9	34.1	35.2
	區域 2	44.6	44.3	44.7	44.8
	區域 3	4.0	4.0	4.0	4.0

CEX，陽離子交換；HDPE，高密度聚乙烯；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；Not>BY3，顏色不比參考溶液 BY3 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更渾濁；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 21：在 5°C 下儲存之 mAb1 原料藥的穩定性

配方		182.0 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸、5% (w/v) 蔗糖，pH 5.0				
容器/封閉件		5 mL 具有 HDPE 閉合之 γ 輻射聚碳酸酯小瓶				
分析		在 5°C 下之儲存時長 (月)				
		0	0.5	1	3	6
物理形態/條件		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度		Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I
顏色		Not > BY3	Not > BY3	Not > BY3	Not > BY3	Not > BY3
pH 值		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白 (mg/mL)		181.1	183.3	188.4	187.9	197.5
還原 MCE (%)	純度	97.0	97.4	97.3	97.2	97.0
	LMW	0.4	0.4	0.3	0.4	0.6
非還原 MCE (%)	純度	97.7	97.1	96.9	96.5	95.7
	LMW	1.8	2.3	2.3	1.8	2.1
SE-UPLC (%)	純度	98.3	97.9	97.6	97.0	96.5
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	HMW	1.7	2.1	2.4	3.0	3.5
CEX-UPLC (%)	區域 1	51.5	50.0	50.8	49.3	47.9
	糖化	35.8	34.9	34.6	34.0	33.9
	區域 2	44.6	46.0	45.1	46.4	48.0
	區域 3	4.0	4.0	4.1	4.3	4.1

CEX，陽離子交換；HDPE，高密度聚乙烯；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；Not>BY3，顏色不比參考溶液 BY3 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更渾濁；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 22：在 25°C/60% RH 下儲存之 mAb1 原料藥的穩定性

配方		182.0 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸、5% (w/v) 蔗糖，pH 5.0				
容器/封閉件		5 mL 具有 HDPE 閉合之 γ 輻射聚碳酸酯小瓶				
分析		在 25°C/60% RH 下之儲存時長 (月)				

		0	0.5	1	3	6
物理形態/條件		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度		Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I
顏色		Not > BY3	Not > BY3	Not > BY3	Not > BY3	Not > BY2
pH 值		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白 (mg/mL)		181.1	184.0	180.1	203.1	207.9
還 原 MCE (%)	純度	97.0	96.7	97.2	96.8	96.3
	LMW	0.4	0.5	0.4	0.6	0.7
非還原 MCE (%)	純度	97.7	96.5	96.1	94.9	93.7
	LMW	1.8	2.2	2.3	2.2	2.4
SE-UPLC (%)	純度	98.3	96.8	96.2	95.2	94.2
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
	HMW	1.7	3.2	3.8	4.8	5.7
CEX-UPLC (%)	區域 1	51.5	45.1	42.4	31.7	23.6
	糖化	35.8	31.9	29.0	19.4	13.5
	區域 2	44.6	50.7	53.5	63.7	71.2
	區域 3	4.0	4.2	4.2	4.6	5.2

CEX，陽離子交換；HDPE，高密度聚乙烯；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；Not>BY2，顏色不比參考溶液 BY2 更深；Not>BY3，顏色不比參考溶液 BY3 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更渾濁；RH，相對濕度；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 23：在 40°C/75% RH 下儲存之 mAb1 原料藥的穩定性

配方	182.0 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸、5% (w/v) 蔗糖，pH 5.0				
容器/封閉件	5 mL 具有 HDPE 閉合之 γ 輻射聚碳酸酯小瓶				
分析	40°C/75% RH 下儲存之時長 (月)				
	0	0.25	0.5	1	3
物理形態/條件	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I
顏色	Not > BY3	Not > BY2	Not > BY2	Not > BY2	Not > BY1
pH 值	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

總蛋白 (mg/mL)		181.1	187.7	187.7	191.9	207.1
還 原 MCE (%)	純度	97.0	97.1	96.8	96.0	93.9
	LMW	0.4	0.4	0.5	0.7	1.4
非還原 MCE (%)	純度	97.7	95.8	95.3	93.2	86.2
	LMW	1.8	1.9	2.2	3.7	5.6
SE-UPLC (%)	純度	98.3	95.0	92.6	88.4	78.1
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.2	0.6
	HMW	1.7	5.0	7.4	11.4	21.3
CEX-UPLC (%)	區域 1	51.5	32.1	22.7	17.6	18.4
	糖化	35.8	21.4	13.5	7.4	9.3
	區域 2	44.6	62.5	70.3	71.7	55.7
	區域 3	4.0	5.5	7.0	10.6	25.9

CEX，陽離子交換；HDPE，高密度聚乙烯；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；Not>BY1，顏色不比參考溶液 BY1 更深；Not>BY2，顏色不比參考溶液 BY2 更深；Not>BY3，顏色不比參考溶液 BY3 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更渾濁；RH，相對濕度；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 24：mAb1 原料藥之穩定性－攪動及冷凍/解凍之影響

配方		182.0 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸、5% (w/v) 蔗糖，pH 5.0				
容器/封閉件		5 mL 具有 HDPE 閉合之 γ 輻射聚碳酸酯小瓶				
分析		t=0	攪動（分鐘）		冷凍/解凍（循環）	
			5	10	2	4
物理形態/條件		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度		Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I
顏色		Not > BY3	Not > BY3	Not > BY3	Not > BY2	Not > BY2
pH 值		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白（mg/mL）		181.1	183.9	183.5	183.7	187.2
還 原 MCE （%）	純度	97.0	NR	96.7	NR	97.1
	LMW	0.4	NR	0.5	NR	0.5
非還原 MCE （%）	純度	97.7	NR	97.9	NR	97.5
	LMW	1.8	NR	1.6	NR	1.9
SE-UPLC （%）	純度	98.3	98.3	98.3	98.3	98.2
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

	HMW	1.7	1.7	1.7	1.7	1.8
CEX-UPLC (%)	區域 1	51.5	51.5	51.4	49.9	50.6
	糖化	35.8	35.1	35.0	34.7	34.9
	區域 2	44.6	44.7	44.6	46.0	45.3
	區域 3	4.0	3.8	3.9	4.0	4.0

CEX，陽離子交換；HDPE，高密度聚乙烯；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；Not>BY2，顏色不比參考溶液 BY2 更深；Not>BY3，顏色不比參考溶液 BY3 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更渾濁；NR，非所需；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

【0155】 當在-80℃及-30℃下儲存長達 24 個月時，未偵測到 mAb1 調配之原料藥之物理或化學穩定性的顯著變化（參見表 25 及 26）。此等結果表明當 mAb1 原料藥在儲存條件下冷凍儲存時能穩定至少 24 個月。研究加速穩定性研究之結果呈現於表 27 至 29 中。在-20℃或 5℃下培育 mAb1 調配之原料藥長達 6 個月之後，未觀測到所監測屬性之顯著變化。可能歸因於樣品蒸發，在 25℃/60% RH 下培育長達 6 個月之後，藉由 SoloVPE 觀測到蛋白質濃度增加。在 5℃及 25℃/60% RH 下培育長達 6 個月之後，藉由 SE-UPLC 及非還原 MCE 觀測到 HMW 物種增加。由於 MUC16 臂之 HC-CDR3-Lys98 處之去糖化，在 25℃/60% RH 下培育 6 個月之後，藉由 CEX-UPLC 觀測到區域 1（酸性物種）減少，同時伴隨區域 2（主峰）增加。很可能歸因於脫鹽胺作用，在 25℃/60% RH 下培育 6 個月之後，藉由 iCIEF 觀測到區域 1（酸性物種）增加，同時伴隨區域 2（主峰）減少。此等結果表明 mAb1 原料藥可耐受在-20℃下培育至少 6 個月及在 5℃下培育 3 個月而不損害蛋白質之物理或化學穩定性。mAb1 調配之原料藥亦可耐受短時間暴露的溫度至 25℃/60% RH。研究應力穩定性研究之結果呈現於表 30 及表 31 中。mAb1 調配之原料藥在攪動（渦旋）長達 120 分鐘或經歷至多四個冷凍及

解凍循環時在物理及化學上係穩定的（在經受 4 次冷凍/解凍循環之後藉由 MFI 觀測到顆粒之較少增加）。很可能歸因於樣品蒸發，在 40°C/75% RH 下培育長達 3 個月之後，藉由 SoloVPE 觀測到蛋白質濃度增加。在 40°C/75% RH 下培育長達 3 個月之後，藉由 SE-UPLC 及 MCE 觀測 HMW 及 LMW 物種增加。由於在 MUC16 臂之 HC-CDR3-Lys98 處之去糖化，在 40°C/75% RH 下培育之後，藉由 CEX-UPLC 觀測到區域 1 減少，同時伴隨區域 2 增加。在 40°C/75% RH 下培育 2 個月之後，存在區域 1 之減少且伴隨區域 2 之增加。然而，在三個月時間點之後趨勢顛倒，而觀測到區域 1 及區域 3 之明顯增加，並伴隨區域 2 之減少。區域 1 之增加可能歸因於天冬醯胺酸或麩醯胺酸上之競爭脫醯胺作用，而區域 3 之增加係歸因於在高鹽洗提步驟處，洗提出之鹼性峰增加。加速及加壓條件之結果指出 mAb1 調配之原料藥之主要降解路徑為 HMW、LMW 及電荷變異體。4 次冷凍及解凍循環之後，藉由 MFI 觀測到 2 至 10 μm 顆粒的小量增加。

表 25：在-80°C 下 mAb1 調配之原料藥的穩定性

配方	50 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸鹽、10% (w/v) 蔗糖、0.2% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 5.0							
容器/封閉件	5 mL 具有 HDPE 閉合之 γ 輻射聚碳酸酯小瓶							
分析	在-80°C 下之儲存時長（月）							
	0	1	3	6	9	12	18	24
物理形態/條件	LEFV P	LEFV P	LEFV P	LEFV P	LEFV P	LEFV P	LEFV P	LEFV P
透明度	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I
顏色	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY5
pH 值	5.0	4.9	5.0	5.0	5.0	4.9	4.9	5.0
總蛋白 (mg/mL)	51.6	52.4	50.1	51.9	51.0	49.7	51.2	52.2
效力 (%)	92	NR	NR	105	NR	91	NR	90
還原 MCE (%)	純度	96.9	96.8	97.1	97.5	97.4	96.7	96.8
	LMW	0.4	0.5	0.4	0.5	0.5	0.5	0.9
非 還 原	純度	97.6	98.0	97.4	97.8	97.5	97.6	97.9

MCE (%)	LMW	2.0	1.8	1.9	1.8	2.2	2.0	1.8	1.6
SE-UPLC (%)	純度	98.6	98.6	98.6	98.6	98.6	98.6	98.6	98.4
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	HMW	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.5	1.4	1.6
CEX-UPLC (%)	區域 1	51.8	51.9	51.5	51.4	51.9	52.1	52.4	50.7
	糖化	35.3	35.2	34.7	35.3	35.1	35.0	35.1	34.3
	區域 2	44.5	44.1	44.7	44.9	43.7	43.2	43.5	44.8
	區域 3	3.7	4.0	3.8	3.8	4.4	4.7	4.0	4.5

CEX，陽離子交換；HDPE，高密度聚乙烯；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；Not>BY4，顏色不比參考溶液 BY4 更深；Not>BY5，顏色不比參考溶液 BY5 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更渾濁；NR，非所需；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 26：在-30℃下 mAb1 調配之原料藥的穩定性

配方	50 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸鹽、10% (w/v) 蔗糖、0.2% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 5.0							
容器/封閉件	5 mL 具有 HDPE 閉合之 γ 輻射聚碳酸酯小瓶							
分析	在-30℃下之儲存時長 (月)							
	0	1	3	6	9	12	18	24
物理形態/條件	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I
顏色	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY5
pH 值	5.0	4.9	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白 (mg/mL)	51.6	50.1	50.9	52.5	51.8	51.5	50.7	49.7
效力 (%)	92	NR	NR	105	NR	85	NR	94
還原 MCE (%)	純度	96.9	96.6	96.5	97.2	97.4	97.3	96.8
	LMW	0.4	0.5	0.5	0.5	0.2	0.5	0.9
非還原 MCE (%)	純度	97.6	98.0	97.6	97.4	97.2	97.6	97.8
	LMW	2.0	1.7	1.9	2.3	2.2	1.9	1.6
SE-UPLC	純度	98.6	98.6	98.6	98.6	98.5	98.5	98.4

(%)	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
	HMW	1.4	1.4	1.4	1.4	1.5	1.5	1.5	1.6
CEX-UPLC (%)	區域 1	51.8	51.9	51.6	51.4	51.8	52.0	52.4	50.8
	糖化	35.3	35.1	34.7	35.1	34.9	34.9	35.2	34.3
	區域 2	44.5	44.1	44.7	44.8	43.7	43.2	43.6	44.8
	區域 3	3.7	4.0	3.8	3.8	4.5	4.7	4.1	4.4

CEX，陽離子交換；HDPE，高密度聚乙烯；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；Not>BY4，顏色不比參考溶液 BY4 更深；Not>BY5，顏色不比參考溶液 BY5 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更渾濁；NR，非所需；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 27：在-20°C下儲存之 mAb1 調配之原料藥的穩定性

配方		50 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸鹽、10% (w/v) 蔗糖、0.2% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 5.0			
容器/封閉件		5 mL 具有 HDPE 閉合之 γ 輻射聚碳酸酯小瓶			
分析		在-20°C下儲存之時長 (月)			
		0	1	3	6
物理形態/條件		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度		Not > I	Not > I	Not > I	Not > I
顏色		Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4
pH 值		5.0	4.9	5.0	5.0
總蛋白 (mg/mL)		51.6	51.8	52.0	52.0
還 原 MCE (%)	純度	96.9	97.3	97.4	97.0
	LMW	0.4	0.4	0.4	0.5
非還原 MCE (%)	純度	97.6	97.9	97.5	97.6
	LMW	2.0	1.6	1.9	1.9
SE-UPLC (%)	純度	98.6	98.6	98.6	98.6
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0
	HMW	1.4	1.5	1.4	1.5
CEX-UPLC (%)	區域 1	51.8	51.9	51.5	51.3
	糖化	35.3	35.2	34.6	35.1
	區域 2	44.5	44.2	44.7	45.0
	區域 3	3.7	3.9	3.8	3.8

CEX，陽離子交換；HDPE，高密度聚乙烯；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；Not>BY4，顏色不比參考溶液 BY4 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更渾濁；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 28：在 5°C 下儲存之 mAb1 調配之原料藥的穩定性

配方		50 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸鹽、10% (w/v) 蔗糖、0.2% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 5.0				
容器/封閉件		5 mL 具有 HDPE 閉合之 γ 輻射聚碳酸酯小瓶				
分析		在 5°C 下之儲存時長 (月)				
		0	0.5	1	3	6
物理形態/條件		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度		Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I
顏色		Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4
pH 值		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白 (mg/mL)		51.6	51.7	53.2	51.9	54.3
還 原 MCE (%)	純度	96.9	97.6	96.4	97.4	97.2
	LMW	0.4	0.4	0.5	0.4	0.7
非還原 MCE (%)	純度	97.6	97.6	97.9	97.4	97.0
	LMW	2.0	2.1	1.7	1.8	2.0
SE-UPLC (%)	純度	98.6	98.6	98.4	98.2	97.9
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	HMW	1.4	1.4	1.6	1.8	2.1
CEX-UPLC (%)	區域 1	51.8	50.3	51.3	50.0	48.7
	糖化	35.3	35.1	34.5	34.7	33.8
	區域 2	44.5	45.9	44.9	46.1	47.7
	區域 3	3.7	3.8	3.8	3.9	3.7

CEX，陽離子交換；HDPE，高密度聚乙烯；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；Not>BY4，顏色不比參考溶液 BY4 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更渾濁；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 29：在 25°C/60% RH 下儲存之 mAb1 調配之原料藥的穩定性

配方		50 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸鹽、10% (w/v) 蔗糖、0.2% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 5.0				
容器/封閉件		5 mL 具有 HDPE 閉合之 γ 輻射聚碳酸酯小瓶				
分析		在 25°C/60% RH 下之儲存時長 (月)				
		0	0.5	1	3	6
物理形態/條件		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度		Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I
顏色		Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4
pH 值		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白 (mg/mL)		51.6	50.8	52.2	54.8	60.0
還原 MCE (%)	純度	96.9	96.3	96.1	97.0	96.6
	LMW	0.4	0.5	0.5	0.7	0.8
非還原 MCE (%)	純度	97.6	97.0	96.9	96.1	95.7
	LMW	2.0	2.4	2.3	2.3	2.4
SE-UPLC (%)	純度	98.6	98.3	97.9	97.3	96.7
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
	HMW	1.4	1.8	2.2	2.7	3.2
CEX-UPLC (%)	區域 1	51.8	45.5	42.6	31.4	24.0
	糖化	35.3	32.1	28.1	19.5	13.8
	區域 2	44.5	50.7	53.7	65.2	72.3
	區域 3	3.7	3.8	3.7	3.4	3.7

CEX，陽離子交換；HDPE，高密度聚乙烯；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；Not>BY4，顏色不比參考溶液 BY4 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更渾濁；RH，相對濕度；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 30：在 40°C/75% RH 下儲存之 mAb1 調配之原料藥的穩定性

配方		50 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸鹽、10% (w/v) 蔗糖、0.2% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 5.0				
容器/封閉件		5 mL 具有 HDPE 閉合之 γ 輻射聚碳酸酯小瓶				
分析		40°C/75% RH 下儲存之時長 (月)				
		0	0.25	0.5	1	3
物理形態/條件		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP

透明度		Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > II
顏色		Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4
pH 值		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白 (mg/mL)		51.6	52.9	52.3	53.2	56.2
還 原 MCE (%)	純度	96.9	97.1	96.8	96.1	94.7
	LMW	0.4	0.5	0.5	1.0	1.3
非還原 MCE (%)	純度	97.6	96.4	96.2	95.2	90.4
	LMW	2.0	2.7	2.8	3.4	5.9
SE-UPLC (%)	純度	98.6	98.1	97.1	95.5	88.1
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.2	0.5
	HMW	1.4	1.9	2.9	4.4	11.4
CEX-UPLC (%)	區域 1	51.8	32.4	23.0	20.6	26.4
	糖化	35.3	20.6	13.5	9.7	13.1
	區域 2	44.5	63.9	72.8	73.7	62.8
	區域 3	3.7	3.7	4.2	5.7	10.8

CEX，陽離子交換；HDPE，高密度聚乙烯；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；Not>BY4，顏色不比參考溶液 BY4 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更渾濁；Not>II，不比參考懸浮液 II 更渾濁；RH，相對濕度；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

表 31：mAb1 調配之原料藥的穩定性

攪動及冷凍/解凍之作用

配方	50 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸鹽、10% (w/v) 蔗糖、0.2% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 5.0				
容器/封閉件	5 mL 具有 HDPE 閉合之 γ 輻射聚碳酸酯小瓶				
分析	t=0	攪動 (分鐘)		冷凍/解凍 (循環)	
		60	120	2	4
物理形態/條件	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I	Not > I
顏色	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4
pH 值	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白 (mg/mL)	51.6	51.7	52.9	50.3	51.7

還 原 MCE (%)	純度	96.9	NR	97.7	NR	96.9
	LMW	0.4	NR	0.4	NR	0.5
非還原 MCE (%)	純度	97.6	NR	97.4	NR	97.9
	LMW	2.0	NR	2.1	NR	1.8
SE-UPLC (%)	純度	98.6	98.6	98.6	98.6	98.6
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	HMW	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
CEX-UPLC (%)	區域 1	51.8	51.7	51.7	50.2	50.7
	糖化	35.3	35.0	35.1	34.9	35.1
	區域 2	44.5	44.7	44.5	46.1	45.4
	區域 3	3.7	3.7	3.8	3.7	3.9

CEX，陽離子交換；HDPE，高密度聚乙烯；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；Not>BY4，顏色不比參考溶液 BY4 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更渾濁；NR，非所需；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

【0156】 穩定性研究已進行以評估液體 mAb1 藥品之儲存及加速穩定性。用於儲存及加速穩定性研究之液體藥品係藉由在 6R ISO 1 型玻璃小瓶中填充 2.5 mL 調配之原料藥來製造。液體藥品在儲存、加速及應力條件下培育。當在 5°C 下儲存長達 12 或 24 個月時未偵測到 mAb1 液體藥品之物理或化學穩定性之顯著變化（參見表 32 及 33）。此等結果表明 mAb1 液體藥品在儲存條件下能保持穩定至少 12 或 24 個月。研究加速穩定性研究之結果呈現於表 34 及表 35 中。由於在 MUC16 臂之 HC-CDR3-Lys98 處的去糖化，當在 25°C/60% RH 下儲存長達 6 個月時，藉由 CEX-UPLC 觀測到區域 1 之減少，同時伴隨區域 2 之增加。在 25 °C/60% RH 下培育長達 6 個月之後，藉由 iCIEF 觀測到區域 1 之增加，同時伴隨區域 2 之減少。在其他監測之屬性中未觀測到顯著變化。研究加壓穩定性研究之結果呈現於表 34 至表 37 中。mAb1 液體藥品在攪動（渦旋）120 分鐘時在物理及化學上係穩定的。在 40°C/75% RH 下培育 3 個月之後，藉由 SE-UPLC 觀測

到 HMW 及 LMW 物種增加。在 40°C/75% RH 下培育 3 個月之後，藉由還原及非還原之 MCE 觀測到 LMW 物種增加。由於各分析之敏感性不同，藉由 CEX-UPLC 及 iCIEF 觀測到電荷變異體之不同趨勢。在 40°C/75% RH 下培育長達 3 個月之後，很可能歸因於天冬醯胺酸或麩醯胺酸之脫醯胺作用，觀測到區域 1 之增加，同時伴隨區域 2 之減少。在 40°C/75% RH 下培育長達 2 個月之後，藉由 CEX-UPLC 觀測到存在區域 1 之減少，同時伴隨區域 2 之增加。很可能歸因於競爭脫醯胺反應，此後為在 3 個月時間點藉由 CEX-UPLC 觀測到區域 1 之明顯增加，同時伴隨區域 2 之減少。當在 40°C/75% RH 下培育時，藉由 iCIEF 在 3 個月時間點觀測到區域 3 之減少。在 4 次冷凍及解凍循環之後，藉由 MFI 觀測到 2 至 10 um 顆粒之增加。加速及加壓條件之結果指出 mAb1 液體藥品之主要降解路徑為 HMW、LMW 及電荷變異體。

表 32：在 5°C 下儲存之 5.0 mg/ml mAb1 液體藥品的穩定性

配方	mAb1 藥品；含有 30 mM 醋酸鹽、10% (w/v) 蔗糖及 0.2% (w/v) 聚山梨醇酯 20 之 pH 為 5.0 的水性緩衝溶液中之無菌 5.0 mg/mL 小瓶裝 mAb1 重組蛋白								
容器封閉件	6R (5 mL) USP/Ph. Eur.1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶；20 mm 經 FluroTec® 塗佈之氯丁基塞子；20 mm Flip-Off®密封								
儲存條件	5°C								
分析	儲存時長 (月)								
	0	3	6	9	12	18	24	30	36
物理形態/條件	LEF VP	LEF VP	LEF VP	LEF VP	LEF VP	LEF VP	LEF VP		
透明度	Not >I	Not >I	Not >I	Not >I	Not >I	Not >I	Not >I		
顏色	Not >BY7	Not >BY7	Not >BY7	Not >BY7	Not >BY7	Not >BY7	Not >BY7		
pH 值	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0		
總蛋白 (mg/mL)	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2		
效力 (%)	135	NR	106	NR	107	NR	101		
聚山梨醇酯 20 (%)	0.21	NR	0.20	NR	0.21	NR	0.21		

還原 MCE (%)	純度	97.5	97.3	96.9	97.2	96.9	97.4	96.8		
	LMW	0.2	0.3	0.5	0.1	0.6	0.1	0.3		
非還原 MCE (%)	純度	97.4	97.5	97.3	97.0	96.8	97.3	97.0		
	LMW	2.2	2.0	2.1	2.5	2.7	2.1	2.2		
SE-UPLC (%)	MP 純度	98.5	98.6	98.5	98.5	98.5	98.4	98.4		
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
	HMW	1.5	1.5	1.5	1.5	1.6	1.6	1.6		
藉由 CEX-UPLC 之電荷變異體分析 (%)	區域 1	41.0	39.6	38.8	37.7	37.0	35.9	34.3		
	糖化	28.6	27.0	27.2	26.6	25.9	25.1	23.7		
	區域 2	53.9	55.5	56.6	57.5	57.6	59.7	61.8		
	區域 3	5.2	4.9	4.7	4.8	5.5	4.4	3.8		
藉由不透光度 (#/容器) 之顆粒物質	≥10 μm	37	135	229	NR	1074	NR	1460		
	≥25 μm	0	0	0	NR	8	NR	0		

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MP，主峰；Not>BY7，顏色不比參考溶液 BY7 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更混濁；NR，非所需；Ph. Eur，歐洲藥典；SE、尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法；USP，美國藥典

表 33：在 5°C 下儲存之 50.0 mg/ml mAb1 液體藥品的穩定性

配方	mAb1 藥品；含有 30 mM 醋酸鹽、10% (w/v) 蔗糖及 0.2% (w/v) 聚山梨醇酯 20 之 pH 值為 5.0 的水性緩衝溶液中之無菌 50.0 mg/mL 小瓶裝 mAb1 重組蛋白									
容器封閉件	6R(5 mL)USP/Ph. Eur.1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶；20 mm 經 FluroTec® 塗佈之氯丁基塞子；20 mm Flip-Off®密封									
儲存條件	5°C									
分析	儲存時長 (月)									
	0	3	6	9	12	18	24	30	36	
物理形態/條件	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP					
透明度	Not >III	Not >III	Not >III	Not >III	Not >III					
顏色	Not	Not	Not	Not	Not					

		>BY5	>BY5	>BY5	>BY5	>BY5				
pH 值		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0				
總蛋白 (mg/mL)		51.0	49.3	49.5	49.8	49.4				
效力 (%)		81	NR	104	NR	130				
聚山梨醇酯 20 (%)		0.19	NR	0.20	NR	0.20				
還 原 MCE (%)	純度	97.1	97.2	97.3	96.5	96.7				
	LMW	0.3	0.4	0.1	0.7	0.8				
非還原 MCE (%)	純度	96.9	97.2	97.0	97.0	96.8				
	LMW	2.3	2.0	2.1	2.1	2.3				
SE-UPLC (%)	MP 純度	97.9	97.9	97.8	97.7	97.6				
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0				
	HMW	2.1	2.1	2.2	2.3	2.4				
藉 由 CEX-UPLC 之電荷變異 體分析 (%)	區域 1	39.9	38.9	38.1	37.4	36.9				
	糖化	28.0	27.0	26.8	26.4	26.1				
	區域 2	54.3	55.8	56.6	57.8	58.1				
	區域 3	5.8	5.3	5.3	4.9	5.1				
藉由不透光 度 (#/容器) 之顆粒物質	≥10 μm	25	18	62	NR	49				
	≥25 μm	2	0	0	NR	0				

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MP，主峰；Not>BY5，顏色不比參考溶液 BY5 更深；Not>III，不比參考懸浮液 III 更混濁；NR，非所需；Ph. Eur，歐洲藥典；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法；USP，美國藥典

表 34：在 25°C/60% RH 及 40°C/75% RH 下儲存之 5.0 mg/ml mAb1 液體藥品的穩定性

配方	mAb1 藥品；含有 30 mM 醋酸鹽、10% (w/v) 蔗糖及 0.2% (w/v) 聚山梨醇酯 20 之 pH 值為 5.0 的水性緩衝溶液中之無菌 5.0 mg/mL 小瓶裝 mAb1 重組蛋白			
容器封閉件	6R (5 mL) USP/Ph. Eur.1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶；20 mm 經 FluroTec®塗佈之氯丁基塞子；20 mm Flip-Off®密封			
分析	t = 0	25°C/60% RH 儲存	40°C/75% RH 儲存	

			(月)			(月)		
			1	3	6	0.5	1	3
物理形態/條件		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度		Not >I	Not >II	Not >I	Not >II	Not >II	Not >II	Not >II
顏色		Not >BY7	Not >BY7	Not >BY7	Not >BY7	Not >BY7	Not >BY7	Not >BY7
pH 值		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白 (mg/mL)		5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.4
聚山梨醇酯 20 (%)		0.21	NR	NR	0.21	NR	NR	0.20
還原 MCE (%)	純度	97.5	97.1	96.9	96.6	96.7	96.6	94.5
	LMW	0.2	0.4	0.5	0.6	0.5	0.4	1.5
非 還 原 MCE (%)	純度	97.4	97.0	97.1	96.9	97.0	96.1	92.9
	LMW	2.2	2.6	2.4	2.6	2.6	3.5	5.8
SE-UPLC (%)	MP 純度	98.5	98.7	98.4	98.3	98.6	97.5	95.4
	LMW	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.8	0.7
	HMW	1.5	1.3	1.5	1.7	1.4	1.7	3.9
藉由 CEX-UPLC 之電荷變異體分析 (%)	區域 1	41.0	31.5	24.6	19.7	17.8	14.2	26.2
	糖化	28.6	22.6	14.7	10.1	9.4	6.2	13.2
	區域 2	53.9	64.4	71.9	76.9	78.4	81.5	67.7
	區域 3	5.2	4.1	3.5	3.4	3.7	4.3	6.1
藉由不透光度 (#/容器) 之顆粒物質	≥10 μm	37	NR	451	580	NR	NR	484
	≥25 μm	0	NR	8	10	NR	NR	5

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MP，主峰；Not>BY7，顏色不比參考溶液 BY7 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更混濁；Not>II，不比參考懸浮液 II 更混濁；NR，非所需；Ph. Eur，歐洲藥典；RH，相對濕度；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法；USP，美國藥典

表 35：在 25°C/60% RH 及 40°C/75% RH 下儲存之 50.0 mg/ml mAb1 液體藥品的穩定性

配方	mAb1 藥品；含有 30 mM 醋酸鹽、10% (w/v) 蔗糖及 0.2% (w/v) 聚山梨醇酯 20 之 pH 值為 5.0 的水性緩衝溶液中之無菌 50.0 mg/mL 小瓶裝 mAb1 重組蛋白
----	---

容器封閉件		6R(5 mL)USP/Ph. Eur. 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶; 20 mm 經 FluroTec® 塗佈之氯丁基塞子; 20 mm Flip-Off®密封						
分析		t = 0	25°C/60% RH 儲存(月)			40°C/75% RH 儲存(月)		
			1	3	6	0.5	1	3
物理形態/條件		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度		Not >I II	Not >II I	Not >II I	Not >II I	Not >II I	Not >II I	Not >II I
顏色		Not > BY5	Not >B Y5	Not >B Y5	Not >B Y5	Not >B Y5	Not >B Y5	Not >B Y4
pH 值		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白 (mg/mL)		51.0	48.6	50.3	51.0	49.5	49.3	51.1
聚山梨醇酯 20 (%)		0.19	NR	NR	0.20	NR	NR	0.19
還 原 MCE (%)	純度	97.1	97.4	96.7	96.5	96.7	95.9	93.5
	LMW	0.3	0.2	0.6	0.3	0.4	1.0	2.6
非還原 MCE (%)	純度	96.9	96.2	96.4	93.2	95.9	94.7	91.6
	LMW	2.3	2.9	2.5	3.0	2.9	3.8	6.0
SE-UPLC (%)	MP 純度	97.9	97.8	97.5	97.4	97.0	96.1	90.4
	LMW	0.0	0.0	0.1	0.0	0.4	0.5	0.4
	HMW	2.1	2.2	2.5	2.6	2.6	3.5	9.2
藉 由 CEX-UPLC 之電荷變異 體分析 (%)	區域 1	39.9	33.3	25.4	20.9	18.5	17.4	28.6
	糖化	28.0	23.2	15.6	11.4	11.1	8.8	13.1
	區域 2	54.3	62.0	69.6	74.7	77.2	77.1	59.4
	區域 3	5.8	4.7	5.1	4.4	4.3	5.5	12.0
藉由不透光 度 (#/容器) 之顆粒物質	≥10 μm	25	NR	55	75	NR	NR	20
	≥25 μm	2	NR	1	1	NR	NR	1

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；LEFVP，基本不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MP，主峰；Not>BY4，顏色不比參考溶液 BY4 更深；Not>BY5，顏色不比參考溶液 BY5 更深；Not>III，不比參考懸浮液 III 更混濁；NR，非所需；Ph. Eur，歐洲藥典；RH，相對濕度；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法；USP，美國藥典

表 36：5.0 mg/nl mAb1 液體藥品的穩定性
攪動及冷凍/解凍之作用

配方		mAb1 藥品；含有 30 mM 醋酸鹽、10% (w/v) 蔗糖及 0.2% (w/v) 聚山梨醇酯 20 之 pH 值為 5.0 的水性緩衝溶液中之無菌 5.0 mg/mL 小瓶裝 mAb1 重組蛋白				
容器/封閉件		6R (5 mL) USP/Ph. Eur.1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶；20 mm 經 FluroTec®塗佈之氯丁基塞子；20 mm Flip-Off®密封				
分析		T = 0	攪動 (分鐘)		冷凍/解凍 (循環)	
			60	120	2	4
物理形態/條件		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度		Not >I	Not >I	Not >I	Not >I	Not >I
顏色		Not >BY7	Not >BY7	Not >BY7	Not >BY7	Not >BY7
pH 值		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白 (mg/mL)		5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
聚山梨醇酯 20 (%)		0.21	NR	0.20	NR	0.21
還原 MCE (%)	純度	97.5	NR	97.2	NR	97.3
	LMW	0.2	NR	0.2	NR	0.2
非還原 MCE (%)	純度	97.4	NR	97.2	NR	97.8
	LMW	2.2	NR	2.4	NR	1.9
SE-UPLC (%)	MP 純度	98.5	98.3	98.3	98.4	98.5
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	HMW	1.5	1.7	1.7	1.7	1.6
藉由 CEX-UPLC 之電荷變異體分析 (%)	區域 1	41.0	40.9	40.8	39.2	39.5
	糖化	28.6	28.5	28.5	28.1	28.1
	區域 2	53.9	53.9	54.2	55.7	55.3
	區域 3	5.2	5.2	5.1	5.1	5.2
藉由不透光度 (#/容器) 之顆粒物質	≥10 µm	37	NR	125	NR	294
	≥25 µm	0	NR	0	NR	15

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MP，主峰；Not>BY7，顏色不比參考溶液 BY7 更深；Not>I，不比參考懸浮液 I 更混濁；NR，非所需；Ph. Eur，歐洲藥典；SE、尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法；USP，美國藥典

表 37：50.0 mg/nl mAb1 液體藥品的穩定性

攪動及冷凍/解凍之作用

配方		mAb1 藥品；含有 30 mM 醋酸鹽、10% (w/v) 蔗糖及 0.2% (w/v) 聚山梨醇酯 20 之 pH 值為 5.0 的水性緩衝溶液中之無菌 50.0 mg/mL 小瓶裝 mAb1 重組蛋白				
容器/封閉件		6R (5 mL) USP/Ph. Eur.1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶；20 mm 經 FluroTec®塗佈之氯丁基塞子；20 mm Flip-Off®密封				
分析		T = 0	攪動 (分鐘)		冷凍/解凍 (循環)	
			60	120	2	4
物理形態/條件		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度		Not >III	Not >III	Not >III	Not >II	Not >III
顏色		Not >BY5	Not >BY5	Not >BY5	Not >BY5	Not >BY5
pH 值		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白 (mg/mL)		51.0	49.4	49.1	49.4	48.1
聚山梨醇酯 20 (%)		0.19	NR	0.19	NR	0.19
還 原 MCE (%)	純度	97.1	NR	97.1	NR	97.3
	LMW	0.3	NR	0.2	NR	0.1
非還原 MCE (%)	純度	96.9	NR	96.6	NR	96.8
	LMW	2.3	NR	2.8	NR	2.4
SE-UPLC (%)	MP 純度	97.9	97.8	97.9	97.8	97.8
	LMW	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	HMW	2.1	2.2	2.2	2.2	2.2
藉由 CEX-UPLC 之電荷變異體分析 (%)	區域 1	39.9	40.0	40.1	39.0	39.0
	糖化	28.0	27.9	28.1	28.0	28.1
	區域 2	54.3	54.2	54.1	55.6	55.6
	區域 3	5.8	5.8	5.8	5.5	5.4
藉由不透光度 (#/容器) 之顆粒物質	≥10 μm	25	NR	12	NR	34
	≥25 μm	2	NR	0	NR	1

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；LEFVP，基本上不含可見微粒的液體；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MP，主峰；Not>BY5，顏色不比參考溶液 BY5 更深；Not>II，不比參考懸浮液 II 更混濁；Not>III，不比參考懸浮液 III 更混濁；NR，非所需；Ph. Eur，歐洲藥典；SE，尺寸排阻；UPLC，

超高效液相層析法；USP，美國藥典

實例 3：凍乾循環開發

【0157】 開發用於臨床生產之凍乾過程由以下組成：冷凍、初次乾燥及二次乾燥。凍乾過程使用基於-31.2°C 之部分餅狀物崩潰溫度的 FTS LyoStar™ III 凍乾器進行，使用冷凍乾燥顯微鏡測定經冷凍調配之原料藥。在初次乾燥期間，產品溫度不超過部分餅狀物崩潰溫度，藉此在凍乾循環期間維持餅狀物狀完整性。開發二次乾燥過程以確保藥品具有較低殘餘水分含量。

【0158】 該凍乾循環花費大致 63 小時在含有 2.5 mL 2 mg/mL mAb1 調配之原料藥的 5 mL 1 型玻璃小瓶中產生冷凍乾燥之 mAb1 藥品。凍乾循環含有下表 38 中所示之步驟。

表 38：凍乾循環

凍乾步驟	儲存溫度與變速率 (與變持續時間)	儲存溫度 (°C)	保持時間(小時)	腔室壓力
加載量	NA	5-25	NA	環境壓力
保持	0.5°C/分鐘	5	1	環境壓力
冷凍	0.5°C/分鐘 (100 分鐘)	-45	2	環境壓力
初次乾燥	0.5°C/分鐘 (50 分鐘)	-20	40	100 毫托
二次乾燥	0.2°C/分鐘 (300 分鐘)	40	10	100 毫托
加塞之溫度 斜線變化	0.5°C/分鐘 (30 分鐘)	25	1	100 毫托
用氣體氮氣 充填	NA	25	NA	80%大氣壓力 (608,000 毫托)
加塞	NA	25	NA	80%大氣壓力 (608,000 毫托)

NA，不適用

實例 4：開發用於靜脈內投予之穩定液體抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體調配物及調配物穩定性

【0159】 進行靜脈內（IV）調配物（包括包含 5 mg/ml mAb1 及 50 mg/ml mAb1 之調配物）之開發以鑑別使 MUC16 結合臂中 HCDR3-Lys98 處之糖化變化降至最低的 pH 值、適當緩衝液及維持 pH 值且克服製造期間所觀測到之唐南效應（Donnan effect）的濃度、維持所需黏度及張力之濃度的適合熱穩定劑及在 IV 投予期間維持足以稀釋之濃度的適合界面活性劑，同時維持穩定液體調配物。

【0160】 如上文所論述，MUC16 結合臂之 HC-CDR3-Lys98 處之糖化對效力具有直接影響。去糖化導致如藉由生物分析所量測之效力增加。影響 mAb1 中之去糖化速率的主要調配物因子係 pH 值。在液體調配物中藉由在三個不同 pH 值：5.0、5.5 及 6.0 下的 10 mM 組胺酸、10%（w/v）蔗糖及 0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20 中在 5°C 下培育 2 mg/mL mAb1 36 個月或在 25°C 下培育 2 個月來研究 pH 值對糖化及高分子量（HMW）物種之水準的影響（圖 2A 至 2D）。在此等條件下觀測到之主要降解路徑為 HMW 物種之形成及如藉由 CEX-UPLC 偵測到之 HC-CDR3-Lys98 處的去糖化。隨著 mAb1 調配物之 pH 值降低，所形成之 HMW 物種之水準及去糖化速率降低。

【0161】 此係因為組胺酸在 pH 5.0 下並非良好緩衝液，所以選擇醋酸鈉作為 mAb1 液體調配物之緩衝液。藉由用 5%（w/v）蔗糖及五種不同 pH 值：4.8、5.0、5.2、5.5 及 5.7 在熱應力下培育含 50 mg/mL mAb1 之 10 mM 醋酸鹽中研究 pH 值之影響。在 40°C 下培育 28 天之後，主要降解路徑為 HMW 物種之形成及 HC-CDR3-Lys98 處之去糖化。與組胺酸緩衝液中之觀測結果一致，所形成 HMW 物種之水準及在較低 pH 值下去糖化速率降低（圖 3A 至 3B）。選擇 pH 5.0 作為目標以產生保持穩定 mAb1 所需之範圍內的正常製造變化的穩健調配物。

【0162】 在液體調配物中檢測在 pH 5.0 下醋酸鹽濃度對 150 mg/mL mAb1

第99頁，共 124 頁(發明說明書)

調配物之穩定性的作用。含有 21 至 40 mM 範圍內之醋酸鹽緩衝液的調配物在 45°C 下培育 14 天。較高溫度允許快速偵測蛋白質降解。此等分析揭露主要降解路徑為 HMW 物種及電荷變異體之形成。基於該資料選擇導致增加 HMW 物種及 30 mM 之醋酸鹽濃度增加。濃度為 30 mM 之醋酸鹽能夠處理在製造過程期間所觀測到之唐南效應。作為唐南效應之結果，需要 30 mM 醋酸鹽以將調配物 pH 值維持在 5.0。與具有較高濃度之醋酸鹽的調配物相比，此醋酸鹽濃度在此應力條件下提供相對於 HMW 物種之形成的經改良之穩定（表 39）。因此，選擇 30 mM 作為用於 IV 投予之 mAb1 液體調配物之醋酸鹽濃度。

表 39：在 45°C 下培育 14 天之含 150 mg/mL mAb1 之 pH 值為 5.0 之醋酸鹽緩衝液中的穩定性

配方		含 150 mg/mL mAb1 之醋酸鹽緩衝液，pH 值為 5.0			
填充體積		0.5 mL			
容器/封閉件		2R USP/Ph. Eur. 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶；13 mm 經 FluroTec®塗佈之丁基彈性塞；13 mm Flip-Off®密封			
儲存條件		在 45°C 下培育 14 天			
緩衝液		t=0 ^a	21 mM 醋酸鹽	30 mM 醋酸鹽	40 mM 醋酸鹽
顏色及外觀 ^b		合格	合格	合格	合格
濁度（OD 在 405 nm 下之增加） ^c		0.00	0.02	0.03	0.06
pH 值		5.0	5.0	5.1	5.1
藉由 RP-UPLC 之總蛋白（mg/mL）		155	152	166	161
SE-UPLC（%）	HMW	1.3	18.1	20.0	21.9
	純度	98.4	80.1	78.7	76.8
	LMW	0.3	1.8	1.4	1.3
CEX-UPLC（%）	區域 1	47.1	22.3	23.7	24.0
	糖化	28.9	5.0	5.5	5.5
	區域 2	48.4	73.3	72.0	71.6
	區域 3	4.5	4.4	4.4	4.4

^a t=0 結果報導表示此研究中所有樣品之起始值的平均值

顏色及外觀 ^b 樣品通過顏色及目視外觀評估，若其為透明至淺乳白色，基本上不含可見微粒，且無色至淡黃色。

濁度 (OD 在 405 nm 下之增加) ^c 與各調配物之 t=0 相比

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；HMW，高分子量；LMW，低分子量；OD，光密度；Ph. Eur，歐洲藥典；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法；USP，美國藥典

【0163】 在液體調配物（150 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸鹽，pH 值為 5.0，具有 0 至 13%[w/v]蔗糖）中在冷凍/解凍及熱應力下檢驗蔗糖對 mAb1 之穩定性的影響。較高溫度允許在此等應力下快速偵測蛋白質降解。在冷凍/解凍應力下，主要降解路徑為 HMW 物種之形成（表 40）。在 45°C 熱應力下，主要降解路徑為 HMW 及 LMW 物種之形成及電荷變異體之變化。具有較高濃度蔗糖之調配物（≥10%）藉由降低 HMW 及 LMW 物種之水準及 HC-CDR3-Lys98 處之去糖化速率而提供經改良之穩定（表 41）。為維持 mAb1 之所需黏度及張力，選擇 10%（w/v）蔗糖作為用於 IV 投予之液體調配物之熱穩定劑。

表 40：在冷凍/解凍應力條件下，含有 150 mg/mL mAb1 之 30 mM 醋酸鹽緩衝液的穩定性，其中該醋酸鹽緩衝液具有不同濃度之蔗糖（pH 值為 5.0）

配方	含 150 mg/mL mAb1 之 30 mM 醋酸鹽緩衝液，pH 值為 5.0					
填充體積	0.5 mL					
容器/封閉件	2R USP/Ph. Eur. 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶；13 mm 經 FluroTec®塗佈之丁基橡膠塞子；13 mm Flip-Off®密封					
應力條件	8 次冷凍/解凍循環					
熱穩定劑	t=0 ^a	0% (w/v) 蔗糖	2% (w/v) 蔗糖	5% (w/v) 蔗糖	10% (w/v) 蔗糖	13% (w/v) 蔗糖
顏色及外觀 ^b	合格	合格	合格	合格	合格	合格

濁度 (OD 在 405 nm 下之增加) ^c		0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.01
pH 值		5.0	5.1	5.1	5.1	5.1	5.0
總蛋白 (mg/mL)		155	148	150	162	149	157
SE-UPLC (%)	HMW	1.3	2.4	1.5	1.4	1.4	1.4
	純度	98.4	97.1	98.2	98.3	98.3	98.4
	LMW	0.3	0.5	0.3	0.3	0.3	0.3
CEX-UPLC (%)	區域 1	47.1	46.3	46.8	46.8	47.0	46.9
	糖化	28.9	28.7	28.3	28.4	27.9	28.5
	區域 2	48.4	48.5	48.4	48.4	48.3	48.4
	區域 3	4.5	5.2	4.8	4.8	4.8	4.7

^{t=0} ^a ^{t=0} 結果報導表示此研究中所有樣品之起始值的平均值

顏色及外觀 ^b 樣品通過顏色及目視外觀評估，若其為透明至淺乳白色，基本上不含可見微粒，且無色至淡黃色。

濁度 (OD 在 405 nm 下之增加) ^c 與各調配物之 ^{t=0} 相比

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；HMW，高分子量；LMW，低分子量；OD，光密度；Ph. Eur，歐洲藥典；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法；USP，美國藥典

表 41：在 45°C 下培育 14 天之含有 150 mg/mL mAb1 之 30 mM 醋酸鹽緩衝液的穩定性，其中該醋酸鹽緩衝液具有不同濃度之蔗糖（pH 值為 5.0）

配方	含 150 mg/mL mAb1 之 30 mM 醋酸鹽緩衝液，pH 值為 5.0					
填充體積	0.5 mL					
容器/封閉件	2R USP/Ph. Eur. 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶；13 mm 經 FluroTec®塗佈之丁基橡膠塞子；13 mm Flip-Off®密封					
儲存條件	在 45°C 下培育 14 天					
熱穩定劑	^{t=0} ^a	0% (w/v) 蔗糖	2% (w/v) 蔗糖	5% (w/v) 蔗糖	10% (w/v) 蔗糖	13% (w/v) 蔗糖
顏色及外觀 ^b	合格	合格	合格	合格	合格	合格
濁度 (OD 在 405 nm 下之增加) ^c	0.00	0.03	0.03	0.03	0.01	0.02
pH 值	5.0	5.1	5.0	5.0	5.0	5.0

總蛋白 (mg/mL)		155	166	156	157	161	165
SE-UPLC (%)	HMW	1.3	20.0	26.0	23.4	17.3	14.5
	純度	98.4	78.7	72.8	75.6	81.8	84.7
	LMW	0.3	1.4	1.2	1.1	0.9	0.8
CEX-UPLC (%)	區域 1	47.1	23.7	24.7	25.1	27.1	28.3
	糖化	28.9	5.5	6.1	5.1	6.7	8.1
	區域 2	48.4	72.0	70.8	70.4	68.3	67.1
	區域 3	4.5	4.4	4.5	4.5	4.6	4.5

^a t=0 結果報導表示此研究中所有樣品之起始值的平均值

顏色及外觀 ^b 樣品通過顏色及目視外觀評估，若其為透明至淺乳白色，基本上不含可見微粒，且無色至淡黃色。

濁度 (OD 在 405 nm 下之增加) ^c 與各調配物之 t=0 相比

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；HMW，高分子量；LMW，低分子量；OD，光密度；Ph. Eur，歐洲藥典；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法；USP，美國藥典

【0164】 在 mAb1 調配物初始開發期間表明對界面活性劑之需求。當不存在界面活性劑時，當藉由渦旋攪動調配物時，觀測到 mAb1 HMW 物種增加。添加界面活性劑使 mAb1 穩定至攪動應力。在初始開發中，由於與聚山梨醇酯 80 相比改良之熱穩定性，選擇聚山梨醇酯 20 作為界面活性劑。當在 0.9%氯化鈉中稀釋以用於 IV 投予時，意欲用於 IV 投予之 mAb1 調配物亦需要調配物中之聚山梨醇酯 20 使 mAb1 穩定。

【0165】 在液體調配物 (50 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸鹽、10%[w/v]蔗糖，pH 值為 5.0，具有 0 至 0.25%[w/v]聚山梨醇酯 20) 中在攪拌及熱應力下檢驗聚山梨醇酯 20 對 mAb1 之穩定性的影響。

【0166】 在攪動應力下，mAb1 在所測試之所有液體調配物中係穩定的(表 42)。在 45°C 熱應力下，HMW 物種及電荷變異體之形成為主要降解路徑(表

43)。增加聚山梨醇酯 20 濃度對電荷變異體之形成具有無意義影響，然而，在增加聚山梨醇酯 20 濃度之情況下觀測到所形成 HMW 物種之水準的一些增加。此係因為此等 mAb1 調配物藉由在 0.9%氯化鈉中稀釋而進行 IV 遞送，所以調配物將含有 0.2% (w/v) 聚山梨醇酯 20。0.2%聚山梨醇酯 20 使 mAb1 穩定且在稀釋用於 IV 投予時提供 mAb1 之足夠穩定化。

表 42：含 50 mg/mL mAb1 之 30 mM 醋酸鹽緩衝液、10% (w/v) 蔗糖，pH 值為 5.0 與聚山梨醇酯 20 藉由渦旋攪動之穩定性

配方		含 50 mg/mL mAb1 之 30 mM 醋酸鹽緩衝液、10% (w/v) 蔗糖，pH 值為 5.0					
填充體積		0.5 mL					
容器/封閉件		2R USP/Ph. Eur.1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶；13 mm 經 FluroTec®塗佈之丁基橡膠塞子；13 mm Flip-Off®密封					
應力條件		以 1,000 rpm 渦旋 60 min					
界面活性劑		t=0 ^a	0% (w/v) 聚山梨醇酯 20	0.05% (w/v) 聚山梨醇酯 20	0.10% (w/v) 聚山梨醇酯 20	0.20% (w/v) 聚山梨醇酯 20	0.25% (w/v) 聚山梨醇酯 20
顏色及外觀 ^b		合格	合格	合格	合格	合格	合格
濁度 (OD 在 405 nm 下之增加) ^c		0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00
pH 值		5.1	5.0	5.0	5.1	5.0	5.1
總蛋白 (mg/mL)		51	48	49	49	49	49
SE-UPLC (%)	HMW	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
	純度	98.0	98.0	98.0	98.0	98.0	98.0
	LMW	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
CEX-UPLC (%)	區域 1	43.4	43.3	43.3	43.5	43.3	43.6
	糖化	30.9	31.0	31.0	30.9	30.9	31.3
	區域 2	51.8	51.9	51.9	51.6	51.9	51.8
	區域 3	4.8	4.8	4.8	4.9	4.8	4.6

^a t=0 結果報導表示此研究中所有樣品之起始值的平均值

樣品通過顏色及目視外觀評估，若其為透明至淺乳白色，基本上不含可

見微粒，且無色至淡黃色。

濁度 (OD 在 405 nm 下之增加) ^c 與各調配物之 t=0 相比

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；HMW，高分子量；LMW，低分子量；
OD，光密度；Ph. Eur，歐洲藥典；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法；
USP，美國藥典

表 43: 在 45°C 下培育 14 天之含 50 mg/mL mAb1 之 30 mM 醋酸鹽緩衝液、
10% (w/v) 蔗糖、pH 值為 5.0 與聚山梨醇酯 20 的穩定性

配方		含 50 mg/mL mAb1 之 30 mM 醋酸鹽緩衝液、10% (w/v) 蔗糖，pH 值為 5.0					
填充體積		0.5 mL					
容器/封閉件		2R USP/Ph. Eur.1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶；13 mm 經 FluroTec®塗佈之丁基橡膠塞子；13 mm Flip-Off®密封					
儲存條件		在 45°C 下培育 14 天					
界面活性劑		t=0 ^a	0% (w/v) 聚山梨醇酯 20	0.05% (w/v) 聚山梨醇酯 20	0.10% (w/v) 聚山梨醇酯 20	0.20% (w/v) 聚山梨醇酯 20	0.25% (w/v) 聚山梨醇酯 20
顏色及外觀 ^b		合格	合格	合格	合格	合格	合格
濁度 (OD 在 405 nm 下之增加) ^c		0.00	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
pH 值		5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
總蛋白 (mg/mL)		51	50	50	51	51	50
SE-UPLC (%)	HMW	1.7	4.2	5.1	5.1	5.8	6.0
	純度	98.0	95.0	94.0	94.0	93.3	93.1
	LMW	0.3	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
CEX-UPLC (%)	區域 1	43.4	17.7	17.4	17.4	16.6	16.8
	糖化	30.9	8.0	7.8	7.9	7.3	7.4
	區域 2	51.8	75.1	74.5	74.7	74.8	74.5
	區域 3	4.8	7.2	8.1	7.9	8.6	8.7

^a t=0 結果報導表示此研究中所有樣品之起始值的平均值

顏色及外觀 ^b 樣品通過顏色及目視外觀評估，若其為透明至淺乳白色，基本上

不含可見微粒，且無色至淡黃色。

濁度 (OD 在 405 nm 下之增加)° 與各調配物之 t=0 相比

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；HMW，高分子量；LMW，低分子量；
OD，光密度；Ph. Eur，歐洲藥典；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法；
USP，美國藥典

【0167】 進行長期、加速及壓力穩定性研究以驗證液體調配物之穩定性。
結果指示此等調配物提供足夠的穩定性。

實例 5：開發用於皮下投予之穩定液體抗 MUC16×抗 CD3 雙特異性抗體調配物及調配物穩定性

【0168】 開發包括包含 150 mg/ml mAb1 之調配物的皮下（SC）調配物以鑑別用於 SC 投予及穩定性而最大化的賦形劑及濃度。

【0169】 鑑別緩衝液、pH 值及界面活性劑參數用於 IV 調配物（實例 4）且此等參數應用於皮下調配物。界面活性劑（聚山梨醇酯 20）濃度亦在 IV 調配物開發期間表徵且資料用於選擇適合於皮下調配物之界面活性劑濃度。在 mAb1 之皮下調配物開發期間，緩衝液、pH 值及界面活性劑類型及濃度保持恆定至以下水準：

- pH：5.0。為使去糖化速率及 HMW 物種形成降至最低
- 緩衝液：30 mM 醋酸鈉。為維持 pH 5.0，即使在處理期間觀測到唐南效應
- 界面活性劑：0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20。為了平衡對攪拌應力之穩定性同時最小化對熱穩定性之影響

【0170】 評估 mAb1 SC 調配物之其他因素係：

- mAb1 濃度：在 50 至 150 mg/mL 範圍內評定
 - mAb1 濃度，其在 2 至 8°C 下儲存時達成所需臨床劑量，同時維持穩定性至少 24 個月，且在 20°C 下維持黏度小於 20 cP，其中目標重量滲透濃度為 290 至 400 mOsm/kg。
- 蔗糖濃度：在 2 至 10%範圍內評定
 - 蔗糖濃度以提供足夠熱穩定性，同時最小化對重量滲透濃度及黏度之影響
 - 需要至少 2% (w/v) 蔗糖以使 mAb1 穩定至冷凍/解凍應力
- 精胺酸濃度：在 0 至 100 mM 範圍內評定
 - 評定精胺酸降低黏度及評定對穩定性及重量滲透濃度之影響的能力

【0171】 用於 SC 投予所評估之調配物展示於下表 44 中。

表 44：針對 mAb1 之 SC 投予測試之調配物

配方編號	[蛋白質] (mg/mL)	[蔗糖] (%，w/v)	[精胺酸] (mM)	醋酸鹽 (mM)	聚山梨醇酯 20 (％)
1	100	2	37.5	30	0.05
2	100	10	0	30	0.05
3	50	2	100	30	0.05
4	150	10	100	30	0.05
5	50	2	0	30	0.05
6	50	10	100	30	0.05
7	150	10	50	30	0.05
8	50	6	50	30	0.05
9	100	6	100	30	0.05
10	150	4.44	0	30	0.05
11	100	6	50	30	0.05
12	150	2	100	30	0.05

【0172】 黏度分析-圖 4 顯示 mAb1 黏度作為 mAb1 濃度、蔗糖濃度及精胺酸濃度之函數的依賴性。自此研究得到以下觀測結果：(i) 促成黏度之主要因素為 mAb1 濃度。在 50 至 150 mg/mL 範圍內，黏度自約 2 cP 至約 11 cP(在 20 °C 下)以指數方式增加；(ii)黏度對蔗糖存在較小依賴性。在 150 mg/mL mAb1 濃

度下，當蔗糖在 2 至 10% (w/v) 變化時，黏度在約 11 cP 至 13 cP (在 20°C 下) 範圍內增加；且 (iii) 精胺酸濃度對黏度之影響在量值方面與蔗糖類似，但精胺酸增加黏度自約 11 cP 降至 9 cP (在 20°C 下)。

【0173】黏度分析-圖 5 顯示 mAb1 重量滲透濃度作為 mAb1 濃度、蔗糖濃度及精胺酸濃度之函數的依賴性。自此研究得到以下觀測結果：(i) mAb1 濃度對 50 至 150 mg/mL 範圍內之重量滲透濃度產生可忽略的貢獻；(ii) 促成重量滲透濃度之主要因素為蔗糖。在 150 mg/mL mAb1 濃度下，當蔗糖在 2 至 10% (w/v) 變化時，重量滲透濃度自約 90 mOsm/kg 增加至約 410 mOsm/kg；及 (iii) 增加精胺酸濃度亦使得重量滲透濃度增加。在 150 mg/mL mAb1 下，精胺酸自 0 增加至 100 mM 使重量滲透濃度自約 90 mOsm/kg 增加至約 300 mOsm/kg。

【0174】穩定性分析-圖 6 展示 mAb1 隨 mAb1 濃度、蔗糖濃度及精胺酸濃度變化的穩定性。在此研究中，評定在 25°C/60% RH 及 40°C/75% RH 下 HMW 物種形成。另外，在相同條件下評定酸性物種之損失及糖化物種之損失。進行以下觀測：(i) 增加蔗糖濃度引起在 25°C/60% RH 及 40°C/75% RH 下 HMW 形成速率降低；(ii) 增加精胺酸濃度引起在 25°C/60% RH 下 HMW 形成速率降低但 HMW 形成速率在 40°C/75% RH 下增加；(iii) 增加蔗糖濃度引起酸性物種及糖化物種形成速率在 25°C/60% RH 下降低。(酸性及糖化物種隨時間推移減少，因此較小的負速率意謂隨時間推移之較少降解)；及 (iv) 增加精胺酸濃度使得在 25°C/60% RH 下形成糖化物種之速率降低。

【0175】基於先前開發研究 (例如實例 1 及 2) 及此研究，選擇兩種主導調配物用於進一步穩定性、黏度及重量滲透濃度評定。兩種主導調配物及相應黏度及重量滲透濃度顯示於下表 45 中。兩種調配物均滿足在 150 mg/mL mAb1 濃度下之黏度及重量滲透濃度目標。兩種調配物在 40°C/75% RH 下培育 3 個月、在 25°C/60% RH 下培育 6 個月或在 2 至 8°C 下培育 6 個月時顯示類似的穩定性(圖

第108頁，共 124 頁(發明說明書)

7A 及 7B)。兩種調配物均顯示 HMW 物種及糖化物種之類似變化。

表 45：例示性 mAb1 SC 調配物

配方	20C (CP) 下之黏度	重量滲透濃度 (MMOL/KG)
150 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸鹽、8% (w/v) 蔗糖、0.05% (w/v) PS20，pH 5.0	12.6	333
150 mg/mL mAb1、30 mM 醋酸鹽、7% (w/v) 蔗糖、50 mM 精胺酸、0.05% (w/v) PS20，pH 5.0	11.6	389

【0176】基於此等資料，兩種調配物均為可比較的。不選擇精胺酸作為皮下調配物中之賦形劑，因為其提供對穩定性或黏度之極小改良但引起重量滲透濃度增加。因此，較佳例示性皮下調配物為：150 mg/mL mAb1；30 mM 醋酸鹽，pH 5.0；8% w/v 蔗糖；及 0.05% w/v 聚山梨醇酯 20。

【0177】亦開始進行穩定性研究以評估 mAb1 調配物之儲存、應力及加速穩定性。穩定性研究包括在肖特(Schott) 6R 硼矽酸鹽玻璃小瓶中儲存之皮下(SC)調配物（含 150 mg/mL mAb1 之 30 mM 醋酸鈉、8% (w/v) 蔗糖、0.05% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 5.0）。液體調配物在儲存、應力及加速條件下培育。應力及加速條件經選擇以模擬藥品在製造及處理期間將經受之條件，及闡明 mAb1 之降解路徑。亦評估額外應力（包括攪動及冷凍/解凍）下之穩定性。

【0178】當在 5°C 下儲存至少 6 個月時，評估調配物中之抗體（mAb1）在物理及化學上係穩定的（表 46）。在 6R 小瓶中，在 5°C 下在經監測屬性中之任一者中未偵測到穩定性之顯著變化。在加速及應力條件下培育之後 mAb1 調配物之分析的結果提供於表 47 中。在 25°C/60% RH 下培育 6 個月之後，藉由

SE-UPLC 觀測到 1.7% HMW 物種增加。由於各分析之敏感性不同，藉由 CEX-UPLC 及 iCIEF 觀測到電荷變異體之不同趨勢。藉由 iCIEF 觀測到區域 1 之增加，同時伴隨區域 2 之減少。由於 MUC16 臂之 HC-CDR3-Lys98 處之去糖化（去糖化亦出現在熱應力條件下），當在 25°C/60% RH 下儲存至多 6 個月時，藉由 CEX-UPLC 觀測到區域 1 之減少，同時伴隨區域 2 之增加。加速條件之結果指示液體調配物在 6R 小瓶中在熱應力下係穩定的。

【0179】 在 40°C/75% RH 下培育 3 個月之後，藉由 SE-UPLC 分別觀測到 HMW 及 LMW 物種中之 15.9 及 1.1% 增加。由於各分析之敏感性不同，藉由 CEX-UPLC 及 iCIEF 觀測到電荷變異體之不同趨勢。在 40°C/75% RH 下培育長達 3 個月之後，藉由 iCIEF 觀測到區域 1 之增加，同時伴隨區域 2 及 3 之減少，可能歸因於天冬醯胺酸或麩醯胺酸上之脫醯胺作用。在 40°C/75% RH 下培育長達 2 個月之後，由於 MUC16 臂之 HC-CDR3-Lys98 處之去糖化而藉由 CEX-UPLC 觀測到區域 1 之降低，同時伴隨區域 2 之增加（去糖化亦在加速應力條件下發生）。此後為在 3 個月時間點藉由 CEX-UPLC 觀測到區域 1 之明顯增加，同時伴隨區域 2 之減少，很可能歸因於競爭脫醯胺反應。在 40°C/75% RH 下 3 個月之後，藉由 CEX-UPLC 觀測到區域 3 中亦存在 16.3% 增加。此增加經測定以包含 mAb1 之寡聚物種，主要包括四聚體、五聚物、六聚體及七聚體物種。在 40°C/75% RH 下培育 mAb1 調配物之結果指出 mAb1 藥品之主要降解路徑為 HMW 及 LMW 物種之形成及電荷變異體之分佈變化。

【0180】 當渦旋 60 或 120 分鐘時，mAb1 調配物在物理及化學上係穩定的（表 48）。在所監測之屬性中之任一者中未偵測到物理或化學穩定性中之可觀變化。當經歷 4 次冷凍及解凍循環時，mAb1 調配物亦在物理及化學上係穩定的（表 48）。在所監測之屬性中之任一者中未偵測到物理或化學穩定性中之可觀變化。

表 46：在 5°C 下儲存之 mAb1 藥品的穩定性

配方	150.0 mg/mL REGN4018、30 mM 醋酸鹽、8% (w/v) 蔗糖及 0.05% (w/v) 聚山梨醇酯 20。				
儲存容器	USP/EP 1 型硼矽酸鹽 6R ISO 玻璃小瓶；20 mm West S10-F451 4432/50 B2-40 液體塞子；具有旋轉關閉按鈕之 West 20 mm 鋁密封				
儲存條件	5°C，直立式				
分析	品質接受準則 ^a	儲存時長（月）			
		T=0	1	3	6
物理形態/條件	基本上不含可見微粒的液體	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度	不比參考懸浮液 IV 更渾濁	Not > II	Not > II	Not > II	Not > II
顏色	顏色不比參考溶液 BY2 更深	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4
pH 值	4.7 至 5.3	5.0	5.0	5.0	5.0
總 蛋 白 (SoloVPE)	135 至 165 mg/mL	144.8	145.3	150.7	146.2
藉由生物分析 之效力	50 至 150%	103	NR	NR	146
根據 SE-UPLC 之純度	a. 純度 ≥ 90% 總峰面積	97.8	97.7	97.5	97.4
	b. ≤ 5% LMW 物種	0.0	0.0	0.0	0.0
	c. ≤ 7% HMW 物種	2.2	2.3	2.5	2.6
藉由 iCIEF 進 行之帶電變異 體分析	區域 1 報導%	39.9	NR	NR	40.2
	區域 2 報導%	41.9	NR	NR	42.7
	區域 3 報導%	18.2	NR	NR	17.1
藉由 CEX 進 行之帶電變異 體分析	a. 15 至 60% 區域 1	45.7	45.5	44.3	43.5
	b. 糖化物種% (報導%)	32.4	32.6	31.6	31.2
	c. ≥ 35% 區域 2	48.3	48.8	49.9	50.9
	d. ≤ 25% 區域 3	6.0	5.8	5.8	5.6
微粒物質（不 透光度）	≥ 10 µm： ≤ 6000（顆粒/容器）	13	NR	NR	22
	≥ 25 µm： ≤ 600（顆粒/容器）	0	NR	NR	4
微 粒 物 質 (MFI™)	報導顆粒/mL： 2 µm ≤ x < 10 µm（顆 粒/mL）	3641	NR	NR	1829
	≥ 10 µm（顆粒/mL）	240	NR	NR	86

	≥ 25 μm (顆粒/mL)	34	NR	NR	23
聚山梨醇酯 20 含量	0.05± 0.025% PS20	0.05	NR	NR	0.06

^a運用程式特定調整自 FBP-015-FD FDG 平台品質目標採用之準則。NR 指出未在設定時間點處進行之測試。

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；LMW，低分子量；MFI，微流成像™；MP，主峰；SE-UPLC，尺寸排阻超高效液相層析法；NR，非所需；LEFVP，基本上不含可見顆粒的液體。

表 47：在 25°C/60% RH 及 40°C 下培育之 mAb1 藥品的穩定性

配方		150.0 mg/mL REGN4018、30 mM 醋酸鹽、8% (w/v) 蔗糖及 0.05% (w/v) 聚山梨醇酯 20。								
儲存容器		USP/EP 1 型硼矽酸鹽 6R ISO 玻璃小瓶；20 mm West S10-F451 4432/50 B2-40 液體塞子；具有旋轉關閉按鈕之 West 20 mm 鋁密封								
儲存條件		無儲存	25°C/60% RH 儲存 (月)				40°C 儲存 (月)			
分析		T = 0	0.5	1	3	6	0.25	0.5	1	3
物理形態/條件	基本上不含可見微粒的液體	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度	不比參考懸浮液 IV 更渾濁	Not > II	Not > III	Not > III	Not > III	Not > III	Not > II	Not > III	Not > III	Not > III
顏色	顏色不比參考溶液 BY2 更深	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY3
pH 值	4.7 至 5.3	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

總 蛋 白 (SoloVPE)	135 至 165 mg/mL	144.8	149.0	145.3	153.9	148.4	145.2	148.9	144.8	147.9
藉 由 生 物 分 析 之 效 力	50 至 150%	103	NR	NR	NR	148	NR	NR	NR	132
根 據 SE-UPL C 之 純 度	a.純 度 ≥90%總 峰面積	97.8	97.4	97.2	96.6	96.0	95.7	94.8	92.2	80.9
	b.≤5% LMW 物 種	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.3	0.0	0.1	1.1
	c. ≤7% HMW 物 種	2.2	2.6	2.8	3.3	3.9	4.0	5.2	7.7	18.1
藉 由 iCIEF 進 行 之 帶 電 變 異 體 分 析	區 域 1 報 導 %	39.9	NR	NR	NR	49.0	NR	NR	NR	72.0
	區 域 2 報 導 %	41.9	NR	NR	NR	33.5	NR	NR	NR	18.0
	區 域 3 報 導 %	18.2	NR	NR	NR	17.5	NR	NR	NR	10.0
藉 由 CEX 進 行 之 帶 電 變 異 體 分 析	a.15-60 %區域 1	45.7	41.3	38.8	29.2	23.1	30.8	23.4	18.3	25.1
	b.糖 化 物 種 % (報 導 %)	32.4	29.5	27.5	18.6	13.2	20.3	13.5	7.5	12.2
	c. ≥ 35% 區域 2	48.3	53.0	56.2	65.6	71.3	63.7	69.5	72.4	55.6
	d. ≤25% 區域 3	6.0	5.6	5.0	5.2	5.6	5.5	7.1	9.3	19.3
微 粒 物 質 (不 透 光 度)	≥ 10 μm : ≤ 6000 個 顆 粒/ 容 器	13	NR	NR	NR	25	NR	NR	NR	48
	≥ 25 μm : ≤ 600 個	0	NR	NR	NR	2	NR	NR	NR	5

	顆 粒/容 器									
微 粒 物 質 (MFI™)	2 μm ≤ x < 10 μm (顆 粒 /mL)	3641	NR	NR	NR	1238	NR	NR	NR	653
	≥ 10 μm (顆 粒 /mL)	240	NR	NR	NR	29	NR	NR	NR	33
	≥ 25 μm (顆 粒 /mL)	34	NR	NR	NR	2	NR	NR	NR	2
聚 山 梨 醇 酯 20 含 量	報 導 PS20%	0.05	NR	NR	NR	0.06	NR	NR	NR	0.05

NR 指出未在設定時間點處進行之測試。

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；
iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MFI，微流成像™；MP，主
峰；SE-UPLC，尺寸排阻超高效液相層析法；NR，非所需

表 48：mAb1 藥品的穩定性-攪動及冷凍/解凍之作用

配方		150.0 mg/mL REGN4018、30 mM 醋酸鹽、8%（w/v）蔗糖及 0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20。				
儲存容器		USP/EP 1 型硼矽酸鹽 6R ISO 玻璃小瓶；20 mm West S10-F451 4432/50 B2-40 液體塞子；具有旋轉關閉按鈕之 West 20 mm 鋁密封				
儲存條件		無應力	攪動（分鐘）		冷凍/解凍（循環）	
分析		T = 0	60	120	2	4
物理形態/條件	基本上不含可見微粒的液體	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度	不比參考懸浮液 IV 更渾濁	Not > II	Not > II	Not > II	Not > II	Not > II

顏色	顏色不比參考溶液 BY2 更深	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4
pH 值	4.7 至 5.3	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總 蛋 白 (SoloVPE)	135 至 165 mg/mL	144.8	144.4	144.4	145.7	147.9
藉由生物分析 之效力	50 至 150%	103	NR	138	NR	97
根據 SE-UPLC 之純度	a.純度≥90%總峰面積	97.8	97.8	97.8	97.8	97.8
	b.≤5% LMW 物種	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
	c. ≤7% HMW 物種	2.2	2.2	2.2	2.2	2.1
藉由 iCIEF 進 行之帶電變異 體分析	區域 1 報導%	39.9	NR	40.3	NR	39.5
	區域 2 報導%	41.9	NR	42.3	NR	42.5
	區域 3 報導%	18.2	NR	17.5	NR	18.0
藉由 CEX 進行 之帶電變異體 分析	a.15 至 60%區域 1	45.7	45.7	45.8	45.2	45.5
	b.糖化物種% (報導 %)	32.4	32.4	32.5	32.0	32.3
	c. ≥35%區域 2	48.3	48.3	48.3	48.8	48.4
	d. ≤25%區域 3	6.0	6.0	6.0	6.1	6.0
微粒物質 (不 透光度)	≥ 10 µm : ≤6000 個顆粒/容器	13	NR	4	NR	40
	≥ 25 µm : ≤ 600 個顆粒/容器	0	NR	0	NR	3
微 粒 物 質 (MFI™)	2 µm ≤ x < 10 µm (顆 粒/mL)	3641	NR	1470	NR	271
	≥ 10 µm (顆粒/mL)	240	NR	73	NR	13
	≥ 25 µm (顆粒/mL)	34	NR	0	NR	2
聚山梨醇酯 20 含量	報導 PS20%	0.05	NR	0.05	NR	0.05

NR 指出未在設定時間點處進行之測試。

DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；LMW，低分子量；

MFI、微流成像™；MP，主峰；SE-UPLC，尺寸排阻超高效液相層析法；NR，非所需

【0181】 開始進行額外穩定性研究，以確定在 150 mg/ml 抗體下之 mAb1

調配物的長期儲存、加速穩定性(儲存條件以上之溫度)及應力穩定性(40°C/75% RH, 攪動、冷凍及解凍)。將具有 150 mg/mL 抗體之 mAb1 調配物裝入用於攪動、冷凍/解凍、冷凍儲存及加速及應力儲存條件的 5 mL 聚碳酸酯小瓶中。聚碳酸酯小瓶代表用於在 GMP 設施中製造之 mAb1 調配物(經調配之原料藥)之儲存容器。測試調配物含有 150 mg/mL 經純化之 mAb1 於含有 30 mM 醋酸鈉(pH 5.0)、8% (w/v) 蔗糖及 0.05% (w/v) PS20 的緩衝水溶液中。

【0182】當在-80°C及-30°C下儲存長達 6 個月時，未偵測到 mAb1 調配物之物理或化學穩定性的顯著變化(表 49 及表 50)。此等結果指出 mAb1 (150 mg/mL) 當在儲存條件下冷凍儲存時穩定至少 6 個月。

【0183】研究加速穩定性研究之結果呈現於表 51A 及 51B 中。在 mAb1 調配物(150 mg/mL 抗體)在-20°C下培育長達 6 個月之後，未觀測到所監測屬性之顯著變化。在 25°C/60% RH 下培育 6 個月之後，很可能歸因於樣品蒸發，藉由 SoloVPE 觀測到蛋白質濃度增加。在 5°C 及 25°C/60% RH 下培育 6 個月之後，藉由 SE-UPLC 觀測到 HMW 物種增加。由於 MUC16 臂之 HC-CDR3-Lys98 處之去糖化，在 25°C/60% RH 下培育 6 個月之後，藉由 CEX-UPLC 觀測到區域 1(酸性物種)減少，同時伴隨區域 2(主峰)增加。很可能歸因於脫鹽胺作用，在 25°C/60% RH 下培育 6 個月之後，藉由 iCIEF 觀測到區域 1(酸性物種)增加，同時伴隨區域 2(主峰)減少。此等結果表明 mAb1 (150 mg/mL) 調配物可耐受在-20°C下培育至少 6 個月及在 5°C下培育 3 個月而不損害蛋白質之物理或化學穩定性。mAb1 調配物亦可耐受至 25°C/60% RH 之溫度的短時間暴露。

【0184】研究應力穩定性研究之結果呈現於表 51A 及 51B，及表 52 中。當攪動(渦旋)長達 120 分鐘或經歷至多四個循環之冷凍及解凍時，mAb1 (150 mg/mL) 調配物在物理及化學上係穩定的。在 40°C/75% RH 下培育長達 3 個月之後，很可能歸因於樣品蒸發，藉由 SoloVPE 觀測到蛋白質濃度增加。在 40°C

/75% RH 下培育長達 3 個月之後，藉由 SE-UPLC 觀測 HMW 及 LMW 物種增加。由於在 MUC16 臂之 HC-CDR3-Lys98 處之去糖化，在 40°C/75% RH 下培育之後，藉由 CEX-UPLC 觀測到區域 1 減少，同時伴隨區域 2 增加。在 40°C/75% RH 下培育 2 個月之後，存在區域 1 之減少且伴隨區域 2 之增加。然而，在三個月時間點之後，趨勢顛倒且存在區域 1 及區域 3 之明顯增加，且伴隨區域 2 之減少。區域 1 之增加很可能歸因於天冬醯胺酸或麩醯胺酸上之競爭脫醯胺作用，而區域 3 之增加經確定為包含 mAb1 之寡聚物種，主要包括四聚體、五聚體、六聚體及七聚體物種。加速及加壓條件之結果指出 mAb1（150 mg/mL）之主要降解路徑為 HMW、LMW 及電荷變異體。

表 49：mAb1 調配之原料藥在-80°C 下之穩定性

配方	150 mg/mL REGN4018、30 mM 醋酸鹽，pH 5.0、8%（w/v）蔗糖、0.05%聚山梨醇酯 20				
填充體積	2.5 mL				
儲存容器	5 mL 具有 HDPE 內襯封閉件 Cellon 聚碳酸酯小瓶				
儲存條件	-80°C，直立式小瓶定向				
分析	品質接受準則 ^a	儲存時長（月）			
		T=0	1	3	6
物理形態/條件	基本上不含可見微粒的液體	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度	不比參考懸浮液 IV 更渾濁	Not > II	Not > II	Not > II	Not > II
顏色	顏色不比參考溶液 BY2 更深	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4
pH 值	4.8 至 5.2	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白	45 至 55 mg/mL	146.3	148.9	153.2	148.7
根據 SE-UPLC 之純度	a.純度≥90%總峰面積	97.8	97.9	97.8	97.9
	b.≤5% LMW 物種	0.0	0.0	0.0	0.0
	c.≤7% HMW 物種	2.2	2.1	2.2	2.1
藉由 iCIEF 進行之帶電	區域 1 報導%	39.4			41.7
	區域 2 報導%	42.5			41.6

變異體分析	區域 3 報導%	18.1			16.7
藉由 CEX 進行之帶電變異體分析	a.15 至 60%區域 1	45.8	45.9	45.1	45.5
	b.糖化物種% (報導%)	32.5	32.6	32.0	32.2
	c. ≥35%區域 2	48.2	48.5	48.6	48.6
	d. ≤25%區域 3	6.0	5.6	6.3	5.9
微 粒 物 質 (MFI™)	2 μm ≤ x < 10 μm (顆粒/mL)	9537			250
	≥ 10 μm (顆粒/mL)	622			4
	≥ 25 μm (顆粒/mL)	76			0
聚山梨醇酯 20 含量	PS20 報導%	0.05			

a.運用程式特定調整自 FBP-015-FD FDG 平台品質目標採用之準則。僅針對資訊，來自無品質目標報導百分比之分析的結果。灰色框表示測試並非在設定時間點處進行。

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LEFVP，基本上不含可見顆粒的液體；LMW，低分子量；MFI，微流成像™；MP，主峰；SE-UPLC，尺寸排阻超高效液相層析法。

表 50：在-30°C 下 mAb1 調配之原料藥的穩定性

配方	150 mg/mL REGN4018、30 mM 醋酸鹽，pH 5.0、8% (w/v) 蔗糖、0.05%聚山梨醇酯 20				
填充體積	2.5 mL				
儲存容器	5 mL 具有 HDPE 內襯封閉件 Cellon 聚碳酸酯小瓶				
儲存條件	-30°C，直立式小瓶定向				
分析	品質接受準則 ^a	儲存時長（月）			
		T=0	1	3	6
物 理 形 態/條件	基本上不含可見微粒的液體	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度	不比參考懸浮液 IV 更渾濁	Not > II	Not > II	Not > II	Not > II
顏色	顏色不比參考溶液 BY2 更深	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4

pH 值	4.8 至 5.2	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白	45 至 55 mg/mL	146.3	146.1	148.3	149.2
根據 SE-UPLC 之純度	a. 純度≥90%總峰面積	97.8	97.9	97.8	97.9
	b. ≤5% LMW 物種	0.0	0.0	0.0	0.0
	c. ≤7% HMW 物種	2.2	2.1	2.2	2.1
藉由 iCIEF 進行之帶電變異體分析	區域 1 報導%	39.4			41.6
	區域 2 報導%	42.5			42.4
	區域 3 報導%	18.1			16.1
藉由 CEX 進行之帶電變異體分析	a. 15 至 60%區域 1	45.8	46.0	45.3	45.7
	b. 糖化物種% (報導%)	32.5	32.3	32.2	32.5
	c. ≥35%區域 2	48.2	48.3	48.5	48.5
	d. ≤25%區域 3	6.0	5.7	6.2	5.8
微粒物質 (MFI™)	2 µm ≤ x < 10 µm (顆粒/mL)	9537			469
	≥ 10 µm (顆粒/mL)	622			13
	≥ 25 µm (顆粒/mL)	76			4
聚山梨醇酯 20 含量	PS20 報導%	0.05			
藉由生物分析之效力	50%至 150%參考標準	94			149

a. 運用程式特定調整自 FBP-015-FD FDG 平台品質目標採用之準則。僅針對資訊，來自無品質目標報導百分比之分析的結果。灰色框表示測試並非在設定時間點處進行。

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LEFVP，基本上不含可見顆粒的液體；LMW，低分子量；MFI，微流成像™；MP，主峰；SE-UPLC，尺寸排阻超高效液相層析法。

表 51A：在-20°C、5°C 下培育之 mAb1 調配之原料藥的穩定性

配方	150 mg/mL REGN4018、30 mM 醋酸鹽，pH 5.0、8% (w/v) 蔗糖、0.05%聚山梨醇酯 20
填充體積	2.5 mL

儲存容器		5 mL 具有 HDPE 內襯封閉件 Cellon 聚碳酸酯小瓶							
儲存條件		無儲存	-20℃ 儲存 (月)			5℃ 儲存 (月)			
分析	品質接受準則 ^a	T = 0	1	3	6	0.5	1	3	6
物理形態/條件	基本上不含可見微粒的液體	LEFV P	LEFV P	LEFV P	LEFV P	LEFV P	LEFV P	LEFV P	LEFV P
透明度	不比參考懸浮液 IV 更渾濁	Not > II	Not > II	Not > II	Not > II	Not > II	Not > II	Not > II	Not > II
顏色	顏色不比參考溶液 BY2 更深	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4
pH 值	4.8 至 5.2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白	45 至 55 mg/mL	146.3	146.4	150.4	154.2	146.8	151.1	150.9	161.3
根據 SE-UP LC 之純度	a.純度≥90% 總峰面積	97.8	97.8	97.8	97.9	97.7	97.7	97.5	97.4
	b.≤5% LMW 物種	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	c.≤7% HMW 物種	2.2	2.2	2.2	2.1	2.3	2.3	2.5	2.6
藉由 iCIEF 進行之帶電變異體分析	區域1報導%	39.4			41.3				43.6
	區域2報導%	42.5			42.1				40.2
	區域3報導%	18.1			16.6				16.3
藉由 CEX 進行之帶電變異體分析	a.15 至 60% 區域 1	45.8	45.9	45.4	45.4	45.3	45.5	44.1	43.5
	b.糖化物種 % (報導%)	32.5	32.6	32.3	32.1	32.3	32.3	31.7	31.2
	c. ≥35%區域 2	48.2	48.4	48.3	48.6	48.9	48.8	49.9	50.7
	d. ≤25%區域 3	6.0	5.7	6.3	6.0	5.8	5.7	6.1	5.8
微粒物質	報導顆粒 /mL：	9537			284				298

(MFI™)	2 μm ≤ x < 10 μm (顆粒/mL)								
	≥ 10 μm (顆粒/mL)	622			35				29
	≥ 25 μm (顆粒/mL)	76			17				2

品質接受準則 a 運用程式特定調整自 FBP-015-FD FDG 平台品質目標採用之準則。僅針對資訊，來自無品質目標報導百分比之分析的結果。灰色框表示測試並非在設定時間點處進行。

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LEFVP，基本上不含可見顆粒的液體；LMW，低分子量；MFI，微流成像™；MP，主峰；SE-UPLC，尺寸排阻超高效液相層析法。

表 51B：在 25°C/60% RH 及 40°C/75% RH 下培育之 mAb1 調配之原料藥的穩定性

配方		150 mg/mL REGN4018、30 mM 醋酸鹽，pH 5.0、8% (w/v) 蔗糖、0.05%聚山梨醇酯 20								
填充體積		2.5 mL								
儲存容器		5 mL 具有 HDPE 內襯封閉件 Cellon 聚碳酸酯小瓶								
儲存條件		無儲存	25°C/60% RH 儲存 (月)				40°C/75% RH 儲存 (月)			
分析	品質接受準則 a	T = 0	0.5	1	3	6	0.25	0.5	1	3
物理形態/條件	基本上不含可見微粒的液體	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度	不比參考懸浮液 IV 更渾濁	Not > II	Not > II	Not > III	Not > III	Not > III	Not > II	Not > III	Not > III	Not > III
顏色	顏色不比參	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY3

	考溶液 BY2 更深									
pH 值	4.8 至 5.2	5.0	5.0	5.0	5.1	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總 蛋 白	45 至 55 mg/mL	146.3	149.2	149.5	160.6	162.6	142.5	146.8	151.9	164.0
根 據 SE-UP LC 之 純度	a.純度≥90% 總峰面積	97.8	97.4	97.1	96.5	95.7	95.7	94.7	92.1	80.9
	b.≤5% LMW 物種	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.3	0.0	0.1	1.2
	c. ≤7% HMW 物種	2.2	2.6	2.8	3.5	4.2	4.0	5.3	7.8	17.9
藉 由 iCIEF 進 行 之 帶 電 變 異 體 分析	區域 1 報導 %	39.4				50.5				70.1
	區域 2 報導 %	42.5				32.3				19.5
	區域 3 報導 %	18.1				17.2				10.3
藉 由 CEX 進 行 之 帶 電 變 異 體 分析	a.15 至 60% 區域 1	45.8	41.4	38.7	29.2	23.4	30.9	23.5	18.4	25.2
	b.糖化物種 % (報導%)	32.5	29.5	27.2	18.6	13.1	20.4	13.4	7.6	12.0
	c. ≥35%區 域 2	48.2	52.8	56.0	65.5	70.5	63.4	69.2	72.0	55.0
	d. ≤25%區 域 3	6.0	5.8	5.3	5.3	6.1	5.7	7.3	9.6	19.8
微 粒 物 質 (MFI TM)	報 導 顆 粒 /mL :									
	2 µm ≤ x < 10 µm (顆 粒/mL)	9537				58				113
	≥ 10 µm (顆 粒/mL)	622				4				19
	≥ 25 µm (顆 粒/mL)	76				4				0

品質接受準則 a 運用程式特定調整自 FBP-015-FD FDG 平台品質目標採用之準

則。僅針對資訊，來自無品質目標報導百分比之分析的結果。灰色框表示測試

並非在設定時間點處進行。

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LEFVP，基本上不含可見顆粒的液體；LMW，低分子量；MFI，微流成像™；MP，主峰；SE-UPLC，尺寸排阻超高效液相層析法。

表 52：mAb1 調配之原料藥的穩定性-攪動及冷凍/解凍之作用

配方		150 mg/mL REGN4018、30 mM 醋酸鹽，pH 5.0、8%（w/v）蔗糖、0.05%聚山梨醇酯 20				
填充體積		2.5 mL				
儲存容器		5 mL 具有 HDPE 內襯封閉件 Cellon 聚碳酸酯小瓶				
儲存條件		無應力	攪動（分鐘）		冷凍/解凍(循環)	
分析	品質接受準則 ^a	T = 0	60	120	2	4
物理形態/條件	基本上不含可見微粒的液體	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
透明度	不比參考懸浮液 IV 更渾濁	Not > II	Not > II	Not > II	Not > II	Not > II
顏色	顏色不比參考溶液 BY2 更深	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4	Not > BY4
pH 值	5.8 至 6.2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總蛋白	22.5 至 27.5 mg/mL	146.3	145.4	144.9	147.6	146.9
根據 SE-UPLC 之純度	a.純度≥90%總峰面積	97.8	97.8	97.8	97.8	97.8
	b.≤5% LMW 物種	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	c.≤7% HMW 物種	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
藉由 iCIEF 進行之帶電變異體分析	a.≤75%區域 1	39.4		39.3		39.3
	b.≥25%區域 2	42.5		43.0		43.2
	C.≤ 25%區域 3	18.1		17.7		17.6
藉由 CEX 進行之帶電變異體分析	a.15 至 60%區域 1	45.8	45.6	45.8	45.3	45.5
	b.糖化物種%（報導%）	32.5	32.4	32.4	32.3	32.5
	c. ≥35%區域 2	48.2	48.3	48.3	48.5	48.3
	d. ≤25%區域 3	6.0	6.0	5.9	6.2	6.2

微 粒 物 質 (MFI™)	2 μm ≤ x < 10 μm (顆 粒/mL)	9537		1353		242
	≥ 10 μm (顆 粒/mL)	622		90		19
	≥ 25 μm (顆 粒/mL)	76		15		13

品質接受準則 a 運用程式特定調整自 FBP-015-FD FDG 平台品質目標採用之準則。僅針對資訊，來自無品質目標報導百分比之分析的結果。灰色框表示測試並非在設定時間點處進行。

CEX，陽離子交換；DS，原料藥；FDG，配方開發群；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LEFVP，基本上不含可見顆粒的液體；LMW，低分子量；微流成像™；MP，主峰；SE-UPLC，尺寸排阻超高效液相層析法。

【0185】 本發明之範疇不受本文所描述之具體實施例限制。實際上，根據前述描述，除本文所描述之修改之外，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言亦會變得顯而易見。此等修改意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

111083-發明序列表-final.txt
序列表

<110> 美商再生元醫藥公司 (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)

<120> 含有抗MUC16×抗CD3雙特異性抗體之穩定調配物

<130> 10820W001

<160> 19

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 443

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 1

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

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

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

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

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

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

Val Lys Asp Arg Gly Gly Tyr Ser Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

111083-發明序列表-final.txt

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

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

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

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

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

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

111083-發明序列表-final.txt

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

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

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 2
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 2

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

111083-發明序列表-final.txt

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

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

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

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

111083-發明序列表-final.txt

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 3
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 3

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

111083-發明序列表-final.txt

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 4
<211> 117

111083-發明序列表-final.txt

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 4

Gln 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 Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Val Lys Asp Arg Gly Gly Tyr Ser Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 5

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

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

20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 6

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

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

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

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

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

111083-發明序列表-final.txt

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

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 7

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr
1 5

<210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 8

Ile Ser Gly Arg Gly Ser Thr Ile
1 5

<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 9

Val Lys Asp Arg Gly Gly Tyr Ser Pro Tyr
1 5 10

<210> 10
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 10

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 11

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 12

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 13

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 13

Gln Ser Ile Ser Thr Tyr
1 5

111083-發明序列表-final.txt

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 14

Thr Ala Ser
1

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 15

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 16
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 16

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

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

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

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

111083-發明序列表-final.txt

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
275 280 285

111083-發明序列表-final.txt

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

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

Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 17
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 17

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

111083-發明序列表-final.txt

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
275 280 285

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 18
<211> 329
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 18

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

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

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

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

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

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

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

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

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
165 170 175

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
180 185 190

111083-發明序列表-final.txt

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
195 200 205

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
225 230 235 240

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
260 265 270

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 19
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 19

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

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

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

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

111083-發明序列表-final.txt

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
260 265 270

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

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

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
305 310 315 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種穩定液體藥物調配物，其包含：

(a) 雙特異性抗體，其包含特異性結合於人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合於人類 CD3 之第二抗原結合域，其中該第一抗原結合域包含重鏈可變區 (HCVR) 中所含之三個重鏈互補決定區 (CDR) (A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3) 及輕鏈可變區 (LCVR) 中所含之三個輕鏈 CDR (LCDR1、LCDR2 及 LCDR3)，且該第二抗原結合域包含重鏈可變區 (HCVR) 中所含之三個重鏈 CDR (A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3) 及輕鏈可變區 (LCVR) 中所含之三個輕鏈 CDR (LCDR1、LCDR2 及 LCDR3)，其中 A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 7、8 及 9 之胺基酸序列，A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 10、11 及 12 之胺基酸序列，且 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 13、14 及 15 之胺基酸序列；

(b) 包含醋酸鈉之緩衝液；

(c) 包含聚山梨醇酯之有機共溶劑；及

(d) 包含糖之穩定劑；

其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.5 。

【請求項2】 如請求項 1 所述之藥物調配物，其中該抗體濃度為 $1 \text{ mg/ml} \pm 0.1 \text{ mg/ml}$ 至 $200 \text{ mg/ml} \pm 20 \text{ mg/mL}$ 。

【請求項3】 如請求項 2 所述之藥物調配物，其中該抗體濃度為 $5 \text{ mg/ml} \pm 0.5 \text{ mg/ml}$ 至 $50 \text{ mg/ml} \pm 5 \text{ mg/ml}$ 。

【請求項4】 如請求項 3 所述之藥物調配物，其中該抗體濃度為 $5 \text{ mg/ml} \pm 0.5 \text{ mg/ml}$ 。

【請求項5】 如請求項 3 之藥物調配物，其中該抗體濃度為 $50 \text{ mg/ml} \pm 5$

mg/ml。

【請求項6】如請求項 1 至 5 中任一項所述之藥物調配物，其中該醋酸鹽緩衝液濃度為 $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 至 $50\text{ mM} \pm 5\text{ mM}$ 。

【請求項7】如請求項 6 所述之藥物調配物，其中該醋酸鹽緩衝液濃度為 $25\text{ mM} \pm 2.5\text{ mM}$ 至 $35\text{ mM} \pm 3.5\text{ mM}$ 。

【請求項8】如請求項 7 所述之藥物調配物，其中該醋酸鹽緩衝液濃度為 $30\text{ mM} \pm 3\text{ mM}$ 。

【請求項9】如請求項 1 至 8 中任一項所述之藥物調配物，其中該聚山梨醇酯濃度為 $0.01\% \pm 0.005\%$ 至 $0.5\% \pm 0.05\%$ w/v。

【請求項10】如請求項 9 所述之藥物調配物，其中該聚山梨醇酯濃度為 $0.1\% \pm 0.05\%$ 至 $0.3\% \pm 0.03\%$ w/v。

【請求項11】如請求項 9 所述之藥物調配物，其中該聚山梨醇酯濃度為 $0.2\% \pm 0.02\%$ w/v。

【請求項12】如請求項 1 至 11 中任一項所述之藥物調配物，其中該聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 20。

【請求項13】如請求項 1 至 12 中任一項所述之藥物調配物，其中該糖為蔗糖。

【請求項14】如請求項 13 所述之藥物調配物，其中該蔗糖濃度為 $5\% \pm 1\%$ 至 $20\% \pm 4\%$ w/v。

【請求項15】如請求項 14 所述之藥物調配物，其中該蔗糖濃度為 $7\% \pm 0.5\%$ 至 $12\% \pm 0.5\%$ w/v。

【請求項16】如請求項 15 所述之藥物調配物，其中該蔗糖濃度為 $10\% \pm 1\%$ w/v。

【請求項17】如請求項 1 所述之藥物調配物，其包含：

第2頁，共 13 頁(發明申請專利範圍)

- (a) $5 \text{ mg/ml} \pm 0.5 \text{ mg/ml}$ 之抗體，
 - (b) $25 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ 至 $35 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ 之醋酸鹽緩衝液，
 - (c) $0.1\% \pm 0.05\%$ 至 $0.3\% \pm 0.05\%$ w/v 之聚山梨醇酯，及
 - (d) $5\% \pm 1\%$ 至 $15\% \pm 3\%$ w/v 之蔗糖，
- pH 值為 5.0 ± 0.5 。

【請求項18】 如請求項 17 所述之藥物調配物，其包含：

- (a) $5 \text{ mg/ml} \pm 0.5 \text{ mg/ml}$ 之抗體，
 - (b) $30 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 之醋酸鹽緩衝液，
 - (c) $0.2\% \pm 0.02\%$ w/v 之聚山梨醇酯，及
 - (d) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，
- pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【請求項19】 如請求項 1 所述之藥物調配物，其包含：

- (a) $50 \text{ mg/ml} \pm 5 \text{ mg/ml}$ 之抗體，
 - (b) $25 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ 至 $35 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ 之醋酸鹽緩衝液，
 - (c) $0.1\% \pm 0.05\%$ 至 $0.3\% \pm 0.05\%$ w/v 之聚山梨醇酯，及
 - (d) $5\% \pm 1\%$ 至 $15\% \pm 3\%$ w/v 之蔗糖，
- pH 值為 5.0 ± 0.5 。

【請求項20】 如請求項 19 所述之藥物調配物，其包含：

- (a) $50 \text{ mg/ml} \pm 0.5 \text{ mg/ml}$ 之抗體，
 - (b) $30 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 之醋酸鹽緩衝液，
 - (c) $0.2\% \pm 0.02\%$ w/v 之聚山梨醇酯，及
 - (d) $10\% \pm 1\%$ w/v 之蔗糖，
- pH 值為 5.0 ± 0.3 。

【請求項21】 如請求項 17 至 20 中任一項所述之藥物調配物，其中該聚山

梨醇酯為聚山梨醇酯 20。

【請求項22】 如請求項 1 至 21 中任一項所述之藥物調配物，其中該調配物在 5°C 下儲存 12 個月或 24 個月之後含有不超過 2.5% 的高分子量 (HMW) 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定。

【請求項23】 如請求項 1 至 21 中任一項所述之藥物調配物，其中該調配物在 25°C 及 60% 相對濕度下儲存 6 個月之後含有不超過 3.5% 的高分子量 (HMW) 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定。

【請求項24】 如請求項 1 至 21 中任一項所述之藥物調配物，其中該調配物在 -30°C 下儲存 12 個月之後含有不超過 1.5% 的高分子量 (HMW) 物種，或在 -30°C 下儲存 24 個月之後含有不超過 2.0% 的 HMW 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定。

【請求項25】 如請求項 1 至 21 中任一項所述之藥物調配物，其中該調配物在 -80°C 下儲存 12 個月之後含有不超過 1.5% 的高分子量 (HMW) 物種，或在 -30°C 下儲存 24 個月之後含有不超過 2.0% 的 HMW 物種，如藉由 SE-UPLC 所測定。

【請求項26】 一種由凍乾物復水 (reconstitute) 之穩定液體藥物調配物，其包含：

(a) 濃度為 1 mg/ml 至 30 mg/ml 之雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體包含特異性結合於人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合於人類 CD3 之第二抗原結合域，其中該第一抗原結合域包含重鏈可變區 (HCVR) 中所含之三個重鏈互補決定區 (CDR) (A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3) 及輕鏈可變區 (LCVR) 中所含之三個輕鏈 CDR (LCDR1、LCDR2 及 LCDR3)，且該第二抗原結合域包含重鏈可變區 (HCVR) 中所含之三個重鏈 CDR (A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3) 及輕鏈可變區 (LCVR) 中所含之三個輕鏈 CDR (LCDR1、LCDR2 及 LCDR3)，其中 A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 7、8 及 9 之胺基酸序列，A2-HCDR1、A2-HCDR2 及

A2-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 10、11 及 12 之胺基酸序列，且 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 13、14 及 15 之胺基酸序列；

(b) 包含組胺酸之緩衝液；

(c) 包含聚山梨醇酯之有機共溶劑；及

(d) 包含糖之穩定劑；

其中該調配物之 pH 值為 6.0 ± 0.5 。

【請求項27】 如請求項 26 所述之藥物調配物，其中該抗體濃度為 2 mg/ml ± 0.5 mg/ml 或 20 mg/ml ± 2 mg/ml。

【請求項28】 如請求項 27 所述之藥物調配物，其中該組胺酸緩衝液濃度為 5 mM ± 1 mM 至 15 mM ± 1 mM。

【請求項29】 如請求項 28 所述之藥物調配物，其中該組胺酸緩衝液濃度為 10 mM ± 1 mM。

【請求項30】 如請求項 26 至 29 中任一項所述之藥物調配物，其中該聚山梨醇酯濃度為 0.01%至 0.1% w/v。

【請求項31】 如請求項 30 所述之藥物調配物，其中該聚山梨醇酯濃度為 0.05% $\pm 0.01\%$ w/v。

【請求項32】 如請求項 26 至 31 中任一項所述之藥物調配物，其中該聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 20。

【請求項33】 如請求項 26 至 32 中任一項所述之藥物調配物，其中該糖為蔗糖。

【請求項34】 如請求項 33 所述之藥物調配物，其中該蔗糖濃度為 8% $\pm 0.5\%$ 至 12% $\pm 0.5\%$ w/v。

【請求項35】 如請求項 34 所述之藥物調配物，其中該蔗糖濃度為 10% $\pm 1\%$ w/v。

【請求項36】 如請求項 26 至 35 中任一項所述之藥物調配物：其中：（a）至少 95%之該抗體在 5°C 下儲存 12 個月之後、18 個月之後、24 個月之後或 36 個月之後具有天然構形；（b）至少 95%之該抗體在 25°C 及 60%相對濕度下儲存 6 個月之後具有天然構形；（c）至少 95%之該抗體在 37°C 下儲存 3 個月之後具有天然構形；（d）該調配物在 5°C 下儲存 12 個月之後、18 個月之後、24 個月之後或 36 個月之後含有不超過 1%的高分子量（HMW）物種；（e）該調配物在 25°C 及 60%相對濕度下儲存 6 個月之後含有不超過 1%的 HMW 物種；或（f）該調配物在 37°C 下儲存 3 個月之後含有不超過 1%的 HMW 物種；

如藉由 SE-UPLC 所測定。

【請求項37】 一種穩定液體藥物調配物，其包含：

（a）濃度為 100 mg/ml 至 200 mg/ml 之雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體包含特異性結合於人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合於人類 CD3 之第二抗原結合域，其中該第一抗原結合域包含重鏈可變區（HCVR）中所含之三個重鏈互補決定區（CDR）（A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3）及輕鏈可變區（LCVR）中所含之三個輕鏈 CDR（LCDR1、LCDR2 及 LCDR3），且該第二抗原結合域包含重鏈可變區（HCVR）中所含之三個重鏈 CDR（A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3）及輕鏈可變區（LCVR）中所含之三個輕鏈 CDR（LCDR1、LCDR2 及 LCDR3），其中 A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 7、8 及 9 之胺基酸序列，A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 10、11 及 12 之胺基酸序列，且 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 13、14 及 15 之胺基酸序列；

（b）包含醋酸鹽之緩衝液；

（c）包含糖之穩定劑；及

（d）包含聚山梨醇酯之界面活性劑；

第6頁，共 13 頁(發明申請專利範圍)

其中該調配物之 pH 值為 5.0 ± 0.5 。

【請求項38】 如請求項 37 所述之藥物調配物，其中該抗體濃度為 125 mg/ml 至 175 mg/ml。

【請求項39】 如請求項 38 所述之藥物調配物，其中該抗體濃度為 150 mg/ml $\pm$ 10 mg/ml。

【請求項40】 如請求項 37 至 39 中任一項所述之藥物調配物，其中該糖為蔗糖。

【請求項41】 如請求項 40 所述之藥物調配物，其中該蔗糖濃度為 4%至 12% w/v。

【請求項42】 如請求項 41 所述之藥物調配物，其中該蔗糖濃度為 8% w/v $\pm$ 1% w/v。

【請求項43】 如請求項 37 至 42 中任一項所述之藥物調配物，其中該醋酸鹽緩衝液濃度為 25 mM 至 35 mM。

【請求項44】 如請求項 43 所述之藥物調配物，其中該醋酸鹽緩衝液濃度為 30 mM $\pm$ 1 mM。

【請求項45】 如請求項 37 至 44 中任一項所述之藥物調配物，其中該聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 20。

【請求項46】 如請求項 45 所述之藥物調配物，其中該聚山梨醇酯 20 濃度為 0.01% w/v 至 0.1% w/v。

【請求項47】 如請求項 46 所述之藥物調配物，其中該聚山梨醇酯 20 濃度為 0.05% w/v $\pm$ 0.01% w/v。

【請求項48】 如請求項 37 至 47 中任一項所述之藥物調配物，其中：（a）該調配物在-30℃或-80℃下儲存12個月之後或24個月之後含有不超過2.5%的高分子量（HMW）物種；（b）該調配物在 5℃下儲存 6 個月之後含有不超過 4%

的 HMW 物種；或 (c) 該調配物在 25°C 及 60%相對濕度下儲存 6 個月之後含有不超過 6%的 HMW 物種；

如藉由 SE-UPLC 所測定。

【請求項49】 如請求項 1 至 48 中任一項所述之藥物調配物，其中該調配物含有不超過 40%的糖化物種變異體，其中該糖化物種變異體包含在 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 之殘基 98 處或 SEQ ID NO: 9 之殘基 2 處的糖化。

【請求項50】 如請求項 1 至 49 中任一項所述之藥物調配物，其中該第一抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少 90%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 90%一致性的 LCVR，且該第二抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列具有至少 90%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 90%一致性的 LCVR。

【請求項51】 如請求項 50 所述之藥物調配物，其中該第一抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少 95%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 95%一致性的 LCVR，且該第二抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列具有至少 95%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 95%一致性的 LCVR。

【請求項52】 如請求項 51 所述之藥物調配物，其中該第一抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少 99%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 99%一致性的 LCVR，且該第二抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列具有至少 99%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 99%一致性的 LCVR。

【請求項53】 如請求項 1 至 52 中任一項所述之藥物調配物，其中該第一抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 5 之胺基

酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR。

【請求項54】 一種穩定藥物調配物，其包含：

(a) $5\text{ mg/ml} \pm 0.5\text{ mg/ml}$ 之雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含特異性結合於人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合於人類 CD3 之第二抗原結合域，其中該第一抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；

(b) $30\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 之醋酸鈉緩衝液，pH 值為 5.0 ± 0.2 ，

(c) $0.2\% \pm 0.02\%$ w/v 之聚山梨醇酯 20，及

(d) $10\% \pm 1\%$ w/v 之蔗糖。

【請求項55】 一種穩定藥物調配物，其包含：

(a) $50\text{ mg/ml} \pm 5\text{ mg/ml}$ 之雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含特異性結合於人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合於人類 CD3 之第二抗原結合域，其中該第一抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；

(b) $30\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 之醋酸鈉緩衝液，pH 值為 5.0 ± 0.2 ，

(c) $0.2\% \pm 0.02\%$ w/v 之聚山梨醇酯 20，及

(d) $10\% \pm 1\%$ w/v 之蔗糖。

【請求項56】 一種穩定藥物調配物，其包含：

(a) $150\text{ mg/ml} \pm 15\text{ mg/ml}$ 之雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含特異性結合於人類 MUC16 之第一抗原結合域及特異性結合於人類 CD3 之第二抗原結合域，其中該第一抗原結合域包含：包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含：包含 SEQ

ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；

(b) 30 mM $\pm$ 1 mM 之醋酸鈉緩衝液，pH 值為 5.0 $\pm$ 0.2，

(c) 0.05% $\pm$ 0.01% w/v 聚山梨醇酯 20，及

(d) 8% $\pm$ 1% w/v 蔗糖。

【請求項57】 如請求項 50 至 56 中任一項所述之藥物調配物，其中該抗體包含分別附接至該第一抗原結合域及該第二抗原結合域中之每一者的該 HCVR 之人類 IgG 重鏈恆定區。

【請求項58】 如請求項 57 所述之藥物調配物，其中該重鏈恆定區係同型 IgG1。

【請求項59】 如請求項 57 所述之藥物調配物，其中該重鏈恆定區係同型 IgG4。

【請求項60】 如請求項 57 至 59 中任一項所述之藥物調配物，其中附接至該第一抗原結合域之該 HCVR 之該重鏈恆定區或附接至該第二抗原結合域之該 HCVR 之該重鏈恆定區，但兩者並非同時，含有相對於未經修飾之相同同型重鏈減少蛋白質 A 結合的胺基酸修飾。

【請求項61】 如請求項 60 所述之藥物調配物，其中該修飾包含在同型 IgG1 或 IgG4 之重鏈中的 H435R 取代（EU 編號）。

【請求項62】 如請求項 60 所述之藥物調配物，其中該修飾包含在同型 IgG1 或 IgG4 之重鏈中的 H435R 取代及 Y436F 取代（EU 編號）。

【請求項63】 如請求項 57 至 59 中任一項所述之藥物調配物，其中該抗體包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含選自由以下組成之群組之胺基酸序列：SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18 及 SEQ ID NO: 19。

【請求項64】 如請求項 63 所述之藥物調配物，其中該抗體包含：包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列之重鏈恆定區及包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列之重

鏈恆定區。

【請求項65】 如請求項 63 所述之藥物調配物，其中該抗體包含：包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈恆定區及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之重鏈恆定區。

【請求項66】 如請求項 50 至 56 中任一項所述之藥物調配物，其中該抗體包含含有該第一抗原結合域之該 HCVR 之第一重鏈及含有該第二抗原結合域之該 HCVR 之第二重鏈，其中該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的殘基 1 至 442，且該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的殘基 1 至 449。

【請求項67】 如請求項 66 所述之藥物調配物，其中該抗體包含含有該第一抗原結合域及該第二抗原結合域之該 LCVR 的共同輕鏈，其中該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列。

【請求項68】 如請求項 1 至 67 中任一項所述之藥物調配物，其中糖化物種之變化百分比係：(i) 在 5°C 下儲存 6 個月之後不超過 1.5%；(ii) 在 5°C 下儲存 12 個月之後不超過 3%；(iii) 在 -30°C 下儲存 12 個月之後、18 個月之後或 24 個月之後不超過 1.5%；或在 -80°C 下儲存 12 個月之後、18 個月之後或 24 個月之後不超過 1%，如藉由陽離子交換超高效液相層析法 (CEX-UPLC) 及/或藉由液相層析-質譜法 (LC-MS) 所測定。

【請求項69】 一種藥物組成物，其中該組成物包含如請求項 1 至 68 中任一項所述之藥物調配物，且該組成物容納於容器中。

【請求項70】 如請求項 69 所述之藥物組成物，其中該容器為小瓶。

【請求項71】 如請求項 70 所述之藥物組成物，其中該小瓶為 2 ml、5 ml 或 10 ml 的 1 型透明玻璃小瓶。

【請求項72】 如請求項 69 所述之藥物組成物，其中該容器為注射器。

【請求項73】 如請求項 72 所述之藥物組成物，其中該注射器為低鎢玻璃。

【請求項74】 如請求項 69 所述之藥物組成物，其中該容器為預填充注射器。

【請求項75】 如請求項 69 所述之藥物組成物，其容納於自動注射器中。

【請求項76】 一種套組，其包含 (i) 容納包含如請求項 1 至 68 中任一項所述之藥物調配物之組成物的容器，及使用該組成物之說明書。

【請求項77】 如請求項 76 所述之套組，其中該容器為玻璃小瓶。

【請求項78】 如請求項 76 所述之套組，其中該容器為預填充注射器。

【請求項79】 如請求項 76 所述之套組，其中該容器為自動注射器。

【請求項80】 如請求項 76 所述之套組，其中該等說明書敘述該組成物之皮下投予。

【請求項81】 如請求項 76 所述之套組，其中該等說明書敘述該組成物之靜脈內投予。

【請求項82】 一種包含如請求項 1 至 68 中任一項所述之藥物調配物的單位劑型，其中該抗體以 0.1 mg 至 500 mg 之量存在。

【請求項83】 如請求項 82 所述之單位劑型，其中該抗體以 1 至 20 mg 之量存在。

【請求項84】 如請求項 82 所述之單位劑型，其中該抗體以 100 至 200 mg 之量存在。

【請求項85】 如請求項 82 所述之單位劑型，其為玻璃小瓶。

【請求項86】 如請求項 82 所述之單位劑型，其為預填充注射器。

【請求項87】 如請求項 82 所述之單位劑型，其為自動注射器。

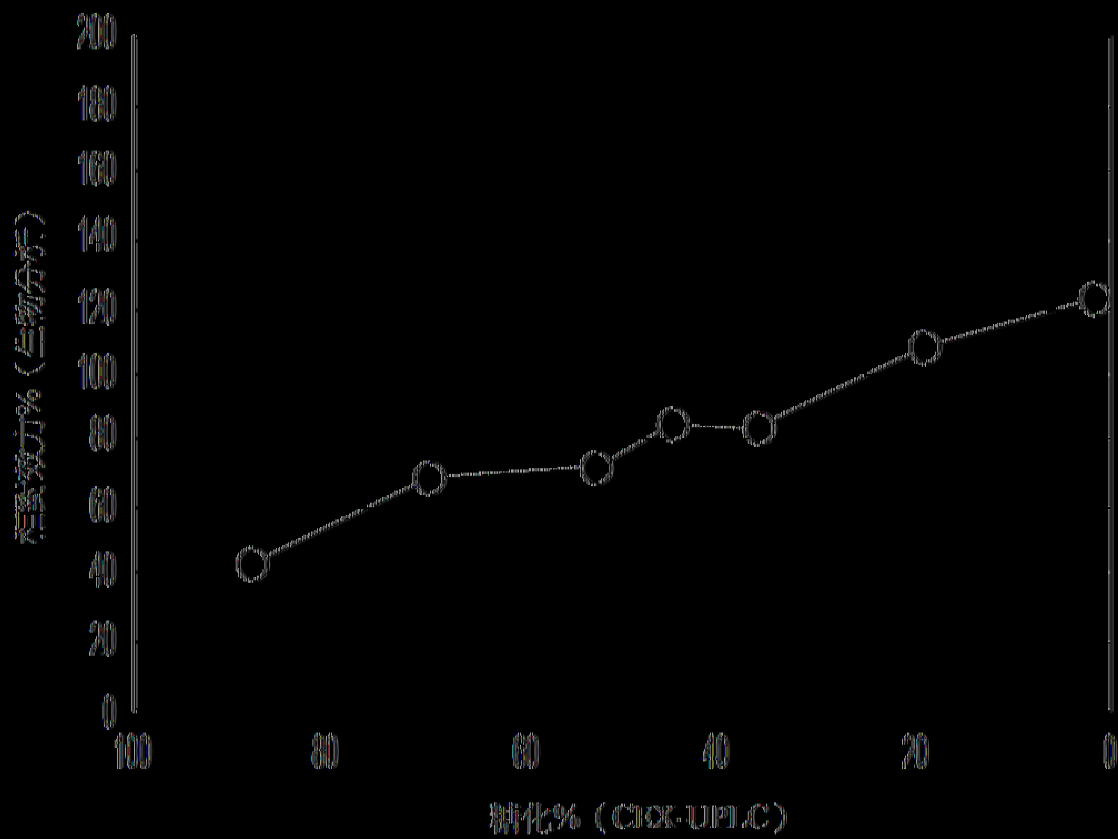
【請求項88】 一種容器，其容納包含如請求項 1 至 68 中任一項所述之藥物調配物的組成物。

【請求項89】 如請求項 88 所述之容器，其為玻璃小瓶。

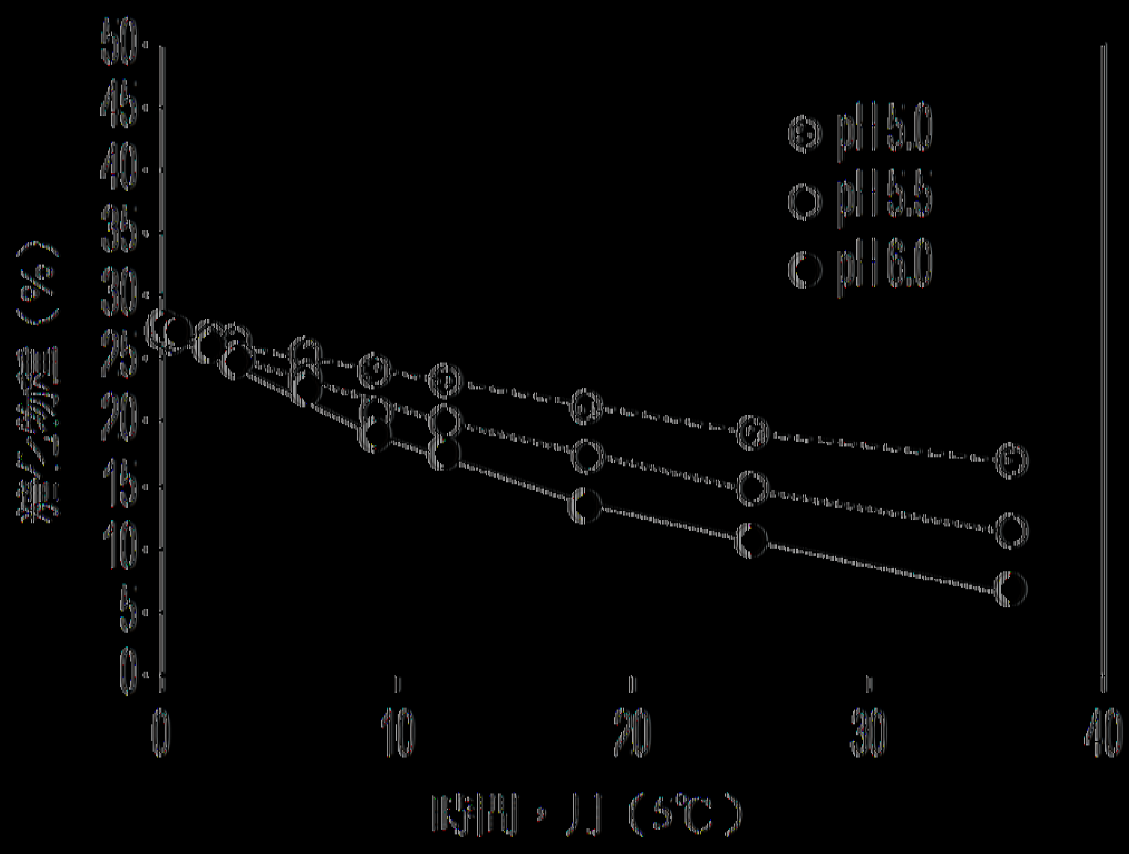
【請求項90】 如請求項 88 所述之容器，其為預填充注射器。

【請求項91】 如請求項 88 所述之容器，其為自動注射器。

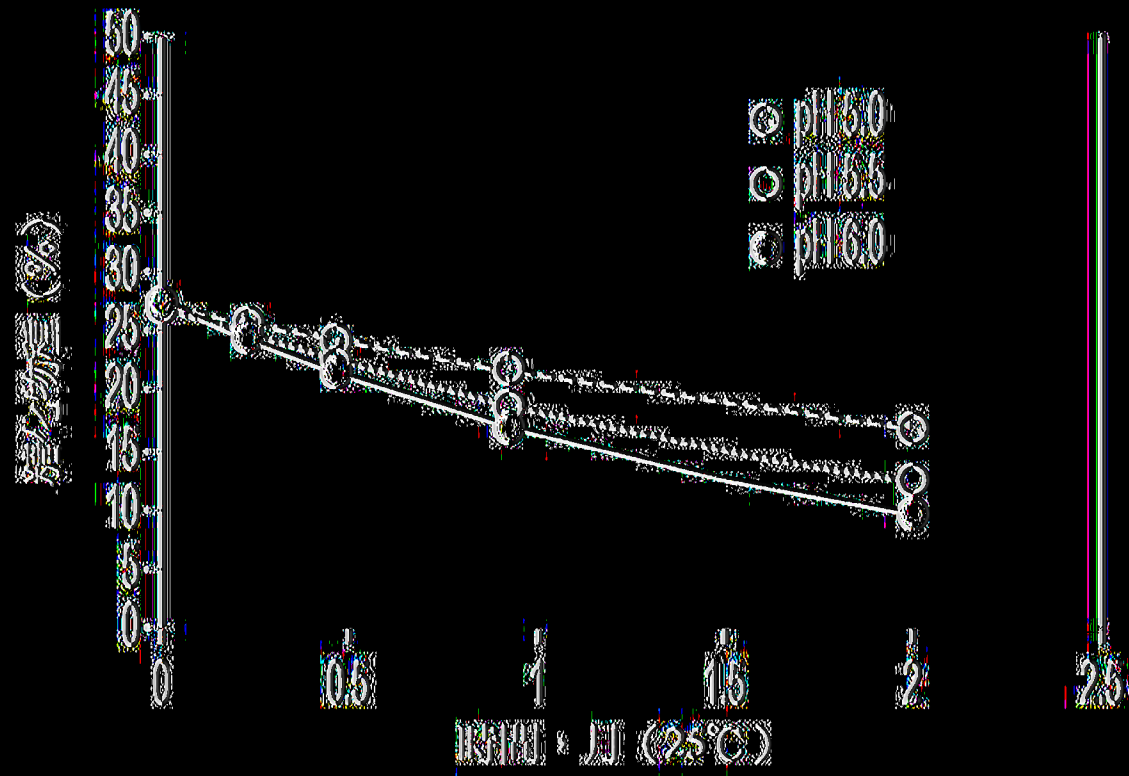
|(發明圖式)|



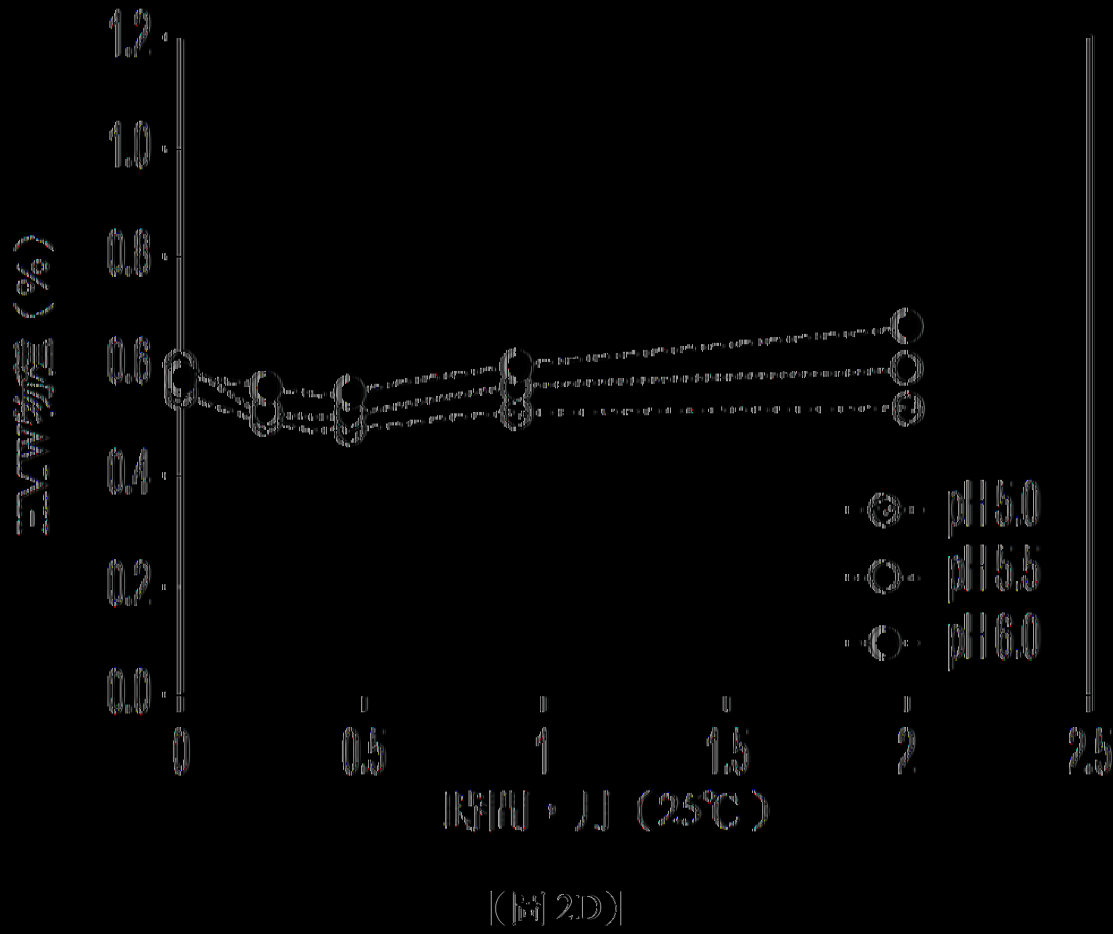
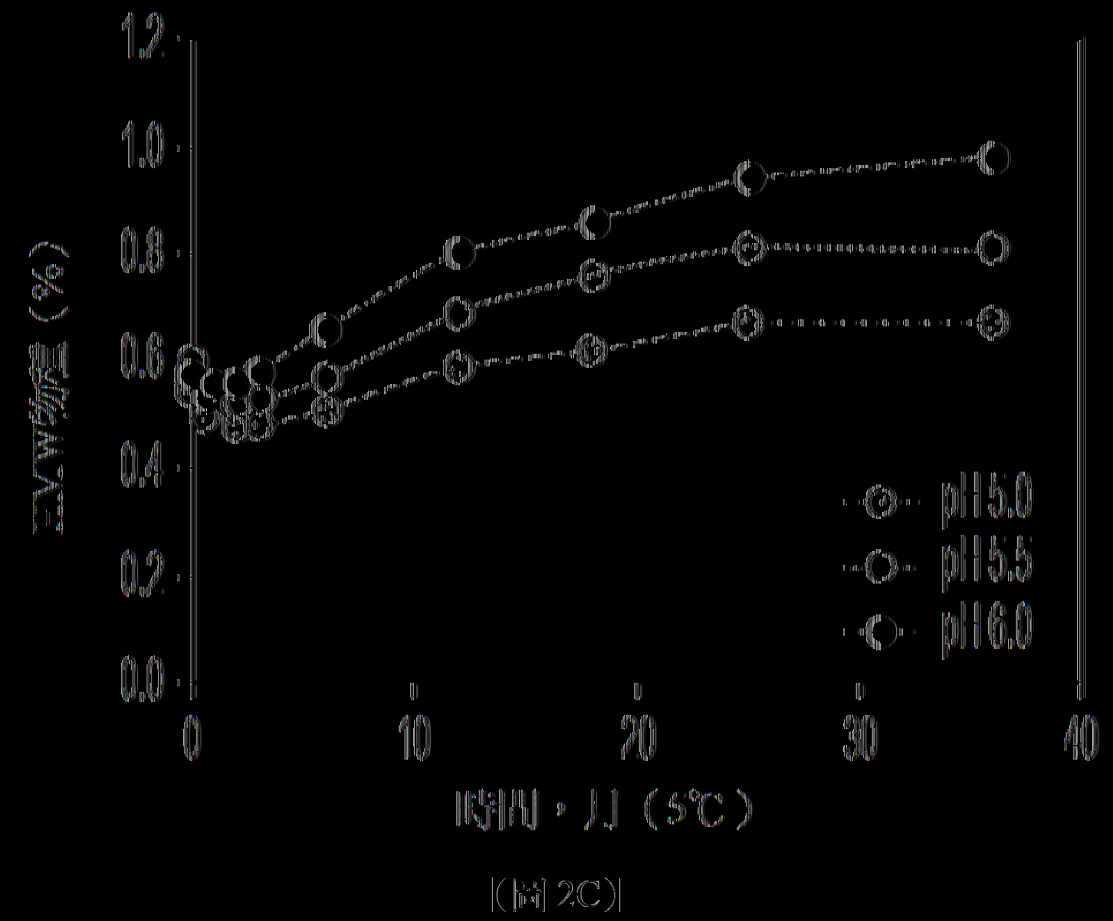
|(圖 1)|

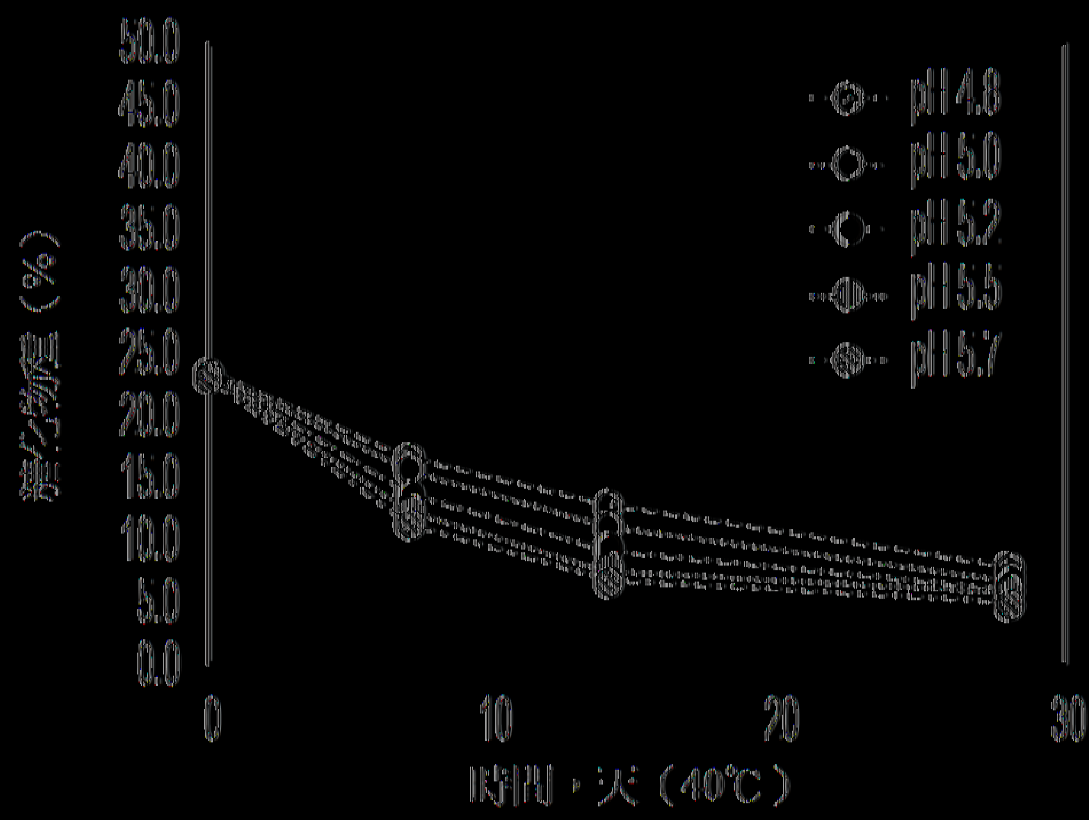


[(図] 2A)]

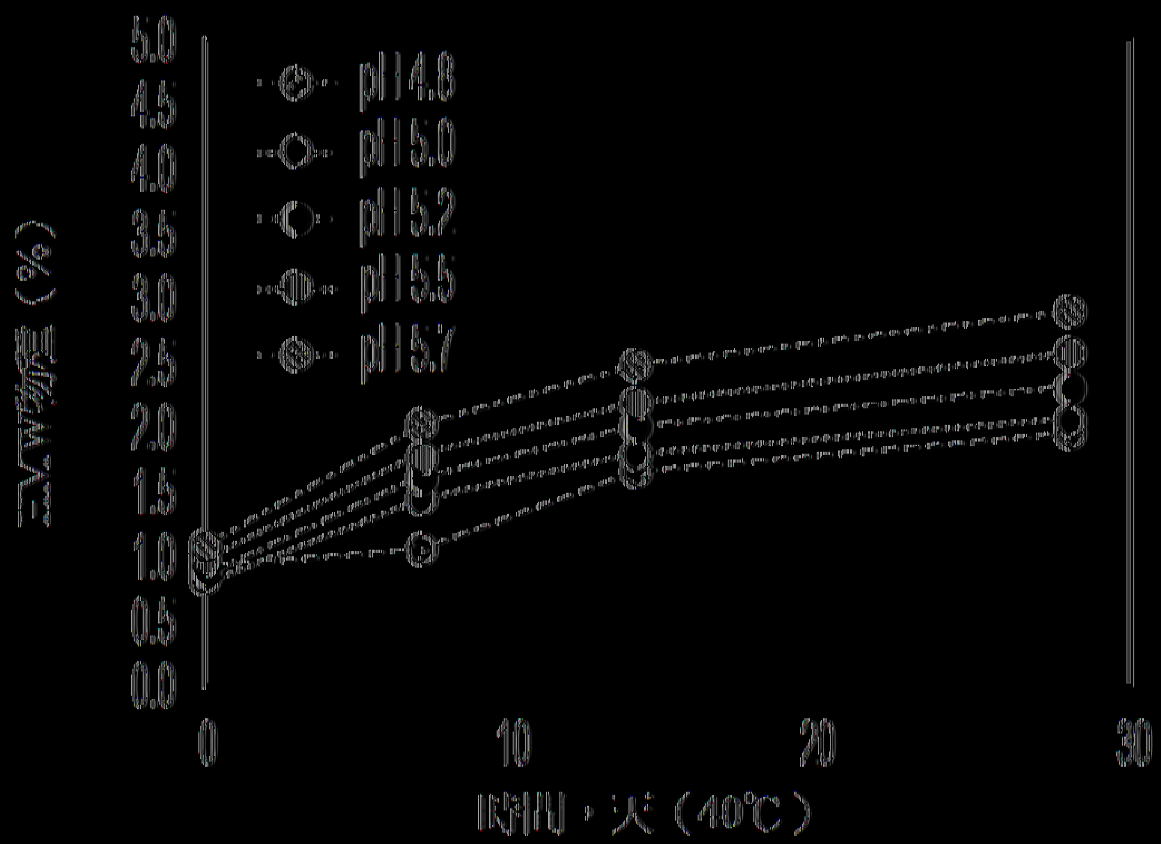


[(図] 2B)]

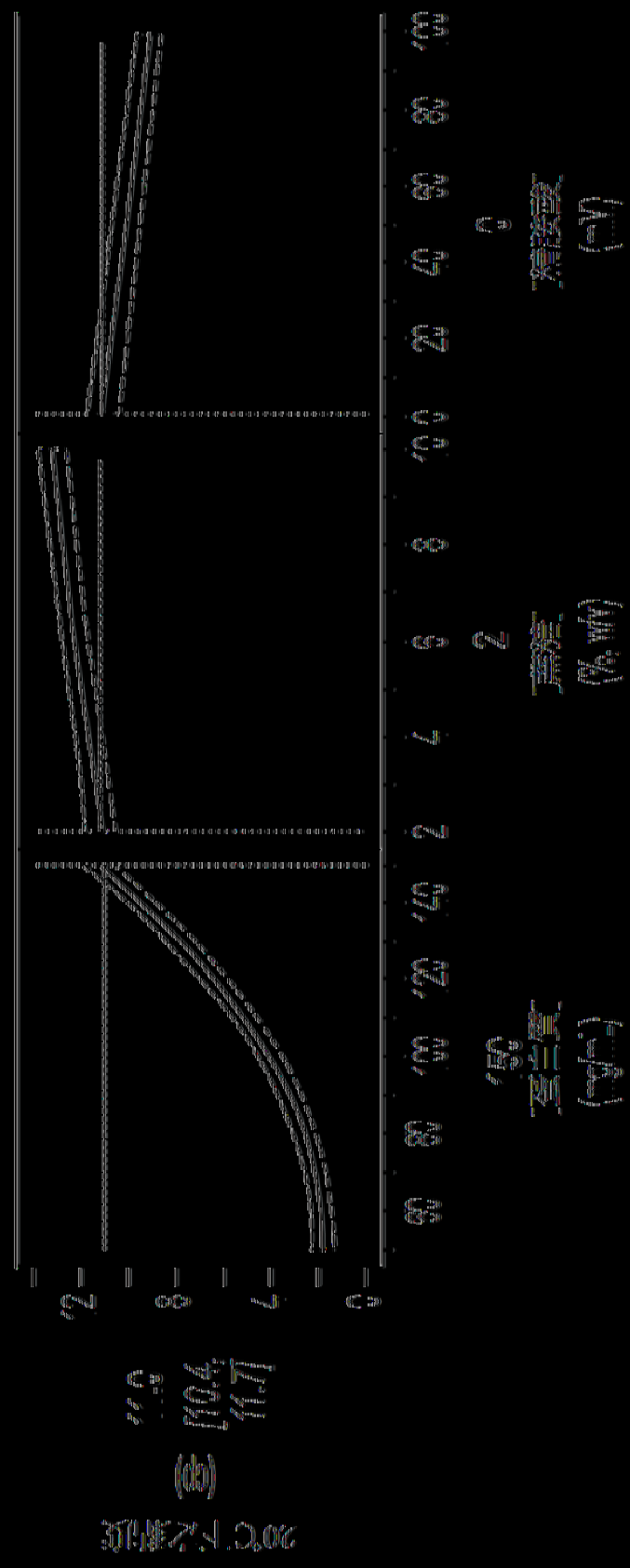




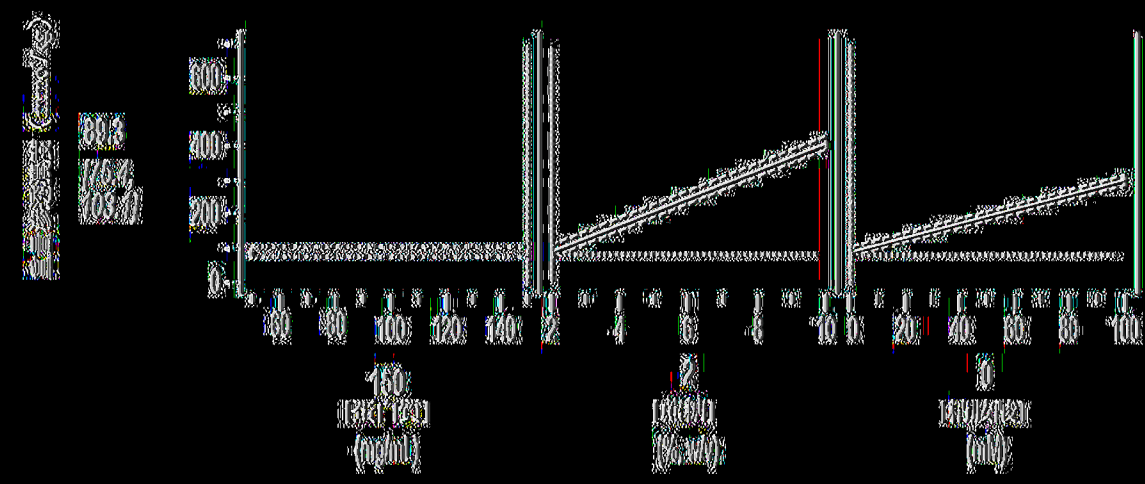
[圖 3A]



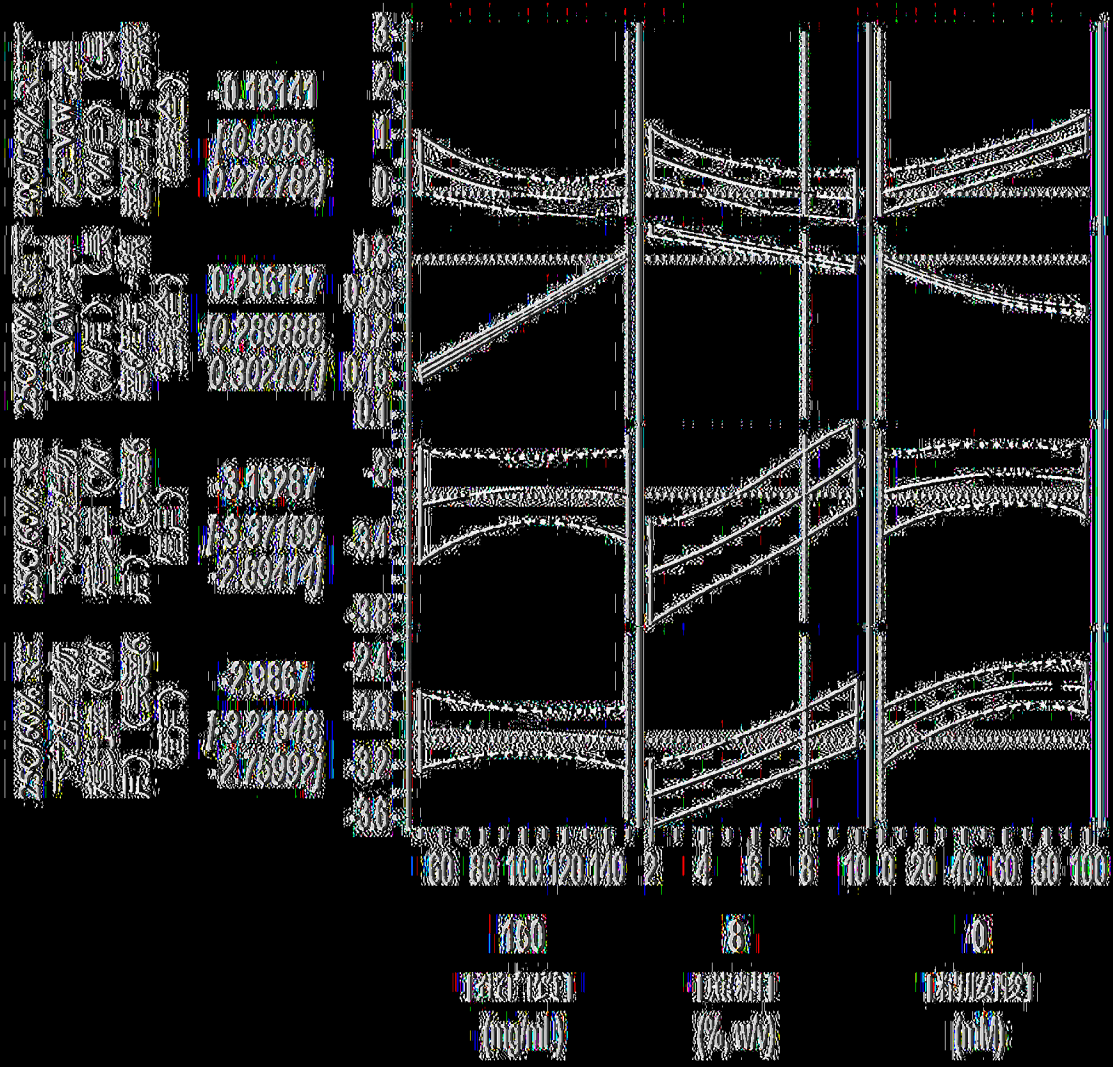
[圖 3B]



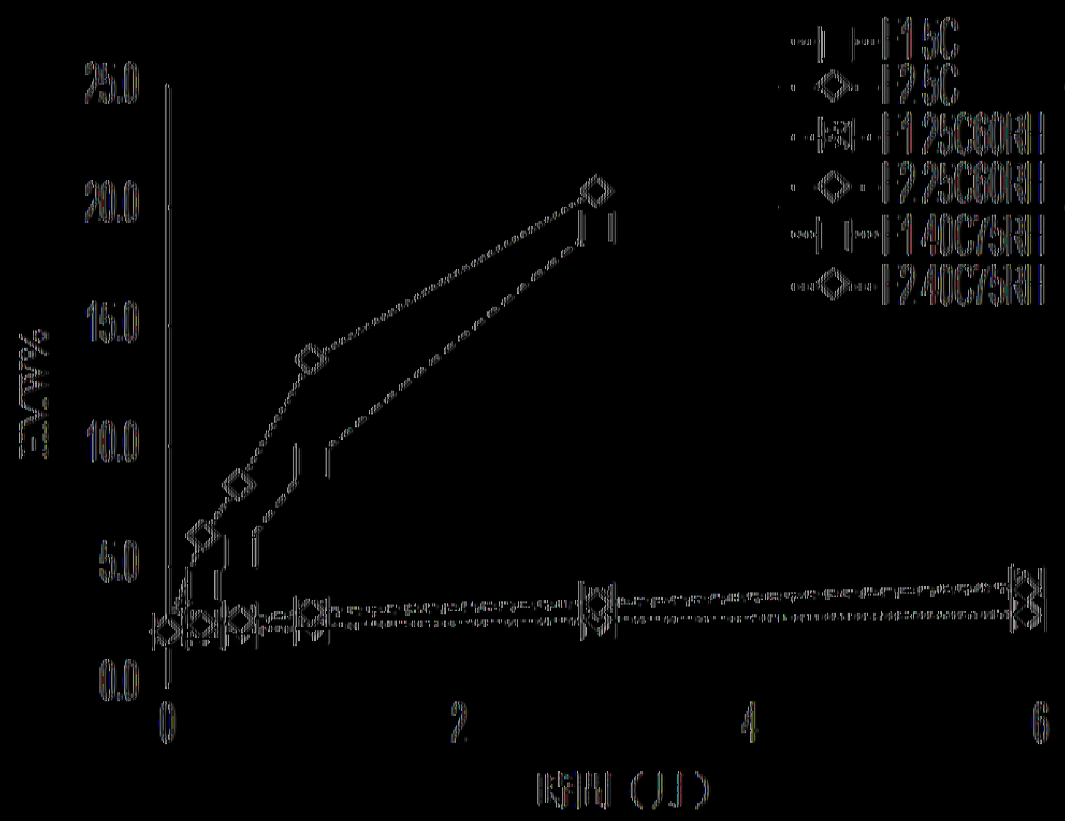
(圖 4)



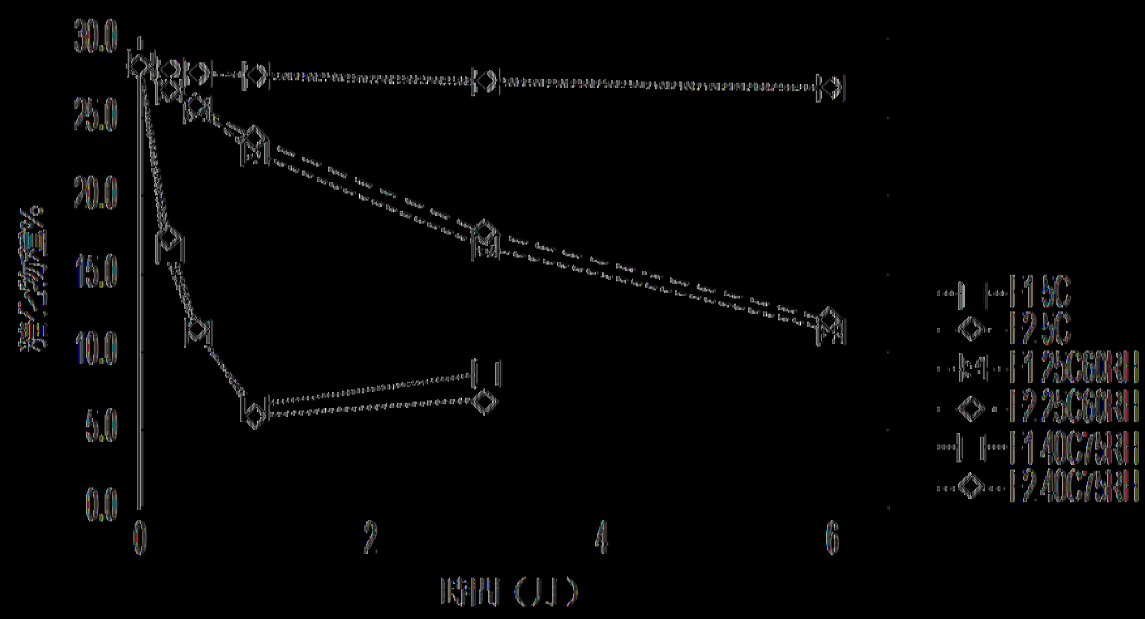
【図 5】



【図 6】



|(圖) 7(A)|



|(圖) 7(B)|