



(21)申請案號：111114958

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 20 日

(51)Int. Cl.：

*A61K39/395 (2006.01)**A61K38/47 (2006.01)**A61K9/08 (2006.01)**A61K47/12 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K47/20 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/04/21 美國

63/177,518

2021/04/28 美國

63/180,690

2022/02/11 美國

63/309,230

(71)申請人：美商健生生物科技公司 (美國) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：諾布勞赫 羅蘭 KNOBLAUCH, ROLAND (US)；托恩 薩提恩 TORNE, SATYEN

(US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：52 項 圖式數：2 共 137 頁

(54)名稱

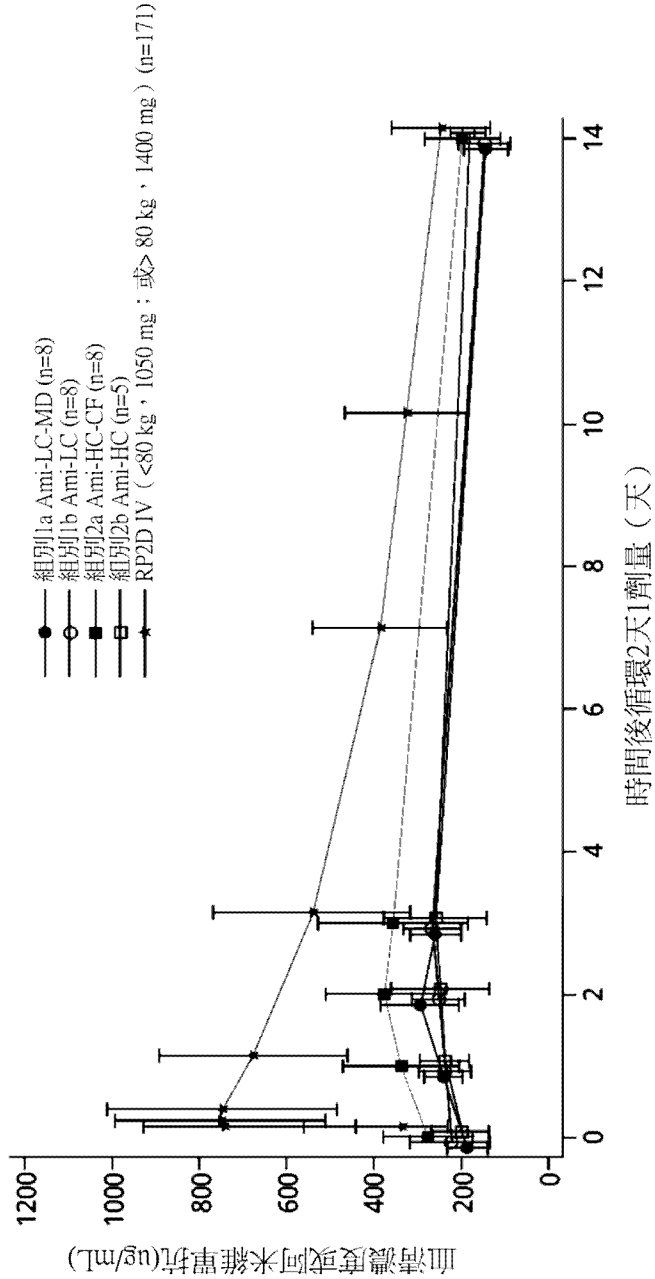
高濃度的雙特異性抗體調配物

(57)摘要

本文提供包含雙特異性表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體之高濃度調配物的穩定水性醫藥組成物及其製備方法。本文亦提供治療有需要之對象之癌症的方法，其係藉由向對象皮下投予如本文所揭示之穩定水性醫藥組成物。

Provided herein are stable aqueous pharmaceutical compositions comprising high concentration formulations of a bispecific epidermal growth factor receptor (EGFR)/hepatocyte growth factor receptor (c-Met) antibody and methods of preparing the same. Also provided herein are methods of treating cancer in a subject in need thereof by subcutaneously administering to the subject the stable aqueous pharmaceutical compositions as disclosed herein.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】高濃度的雙特異性抗體調配物

【英文發明名稱】HIGH CONCENTRATION BISPECIFIC ANTIBODY
FORMULATIONS

【中文】

本文提供包含雙特異性表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體之高濃度調配物的穩定水性醫藥組成物及其製備方法。本文亦提供治療有需要之對象之癌症的方法，其係藉由向對象皮下投予如本文所揭示之穩定水性醫藥組成物。

【英文】

Provided herein are stable aqueous pharmaceutical compositions comprising high concentration formulations of a bispecific epidermal growth factor receptor (EGFR)/hepatocyte growth factor receptor (c-Met) antibody and methods of preparing the same. Also provided herein are methods of treating cancer in a subject in need thereof by subcutaneously administering to the subject the stable aqueous pharmaceutical compositions as disclosed herein.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】高濃度的雙特異性抗體調配物

【英文發明名稱】HIGH CONCENTRATION BISPECIFIC ANTIBODY
FORMULATIONS

【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案主張2021年4月21日申請之美國臨時申請案第63/177,518號、2021年4月28日申請之美國臨時申請案第63/180,690號及2022年2月11日申請之美國臨時申請案第63/309,230號之優先權。前述申請案之整個內容以全文引用之方式併入本文中。

電子提交序列表之參照

【0002】 本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式序列表經由EFS-Web電子提交，檔案名稱為「JBI6529WOPCT1SEQLIST.txt」，建立日期2022年4月7日，且檔案大小係42 KB。經由EFS-Web提交之序列表係本說明書之一部分，其全文以引用方式併入本文中。

【0003】 揭示組成物及使用與調配穩定組成物之方法，該等組成物包含用於投予（包括皮下投予）之雙特異性EGFR/c-Met抗體。

【先前技術】

【0004】 表皮生長因子受體（EGFR、ErbB1、或HER1）及肝細胞生長因子受體(c-Met)兩者在癌症中之作用經充分確立，使得此等目標對組合療法具有吸引力。兩種受體透過相同存活及抗細胞凋亡路徑（ERK及AKT）傳導信號。已在各種臨床試驗中測試靶向EGFR及c-Met之組合療法或雙特異性抗EGFR/c-Met分子。儘管雙特異性抗EGFR/c-Met抗體已展示出具有前景的結果，但所屬技術

領域仍需要包含此類抗體之醫藥組成物，其在冷藏（2至8℃）及環境溫度下長時間穩定，同時最佳地調配以用於其投予模式。

【發明內容】

【0005】 本文揭示包含雙特異性抗體之特定調配物的穩定水性醫藥組成物。

【0006】 在一個態樣中，本文提供包含雙特異性表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體及玻尿酸酶的穩定水性醫藥組成物，其中該抗體包括：

第一重鏈(HC1)，其包含包括SEQ ID NO:13之胺基酸序列的HC1可變區1 (VH1)；

第一輕鏈(LC1)，其包含包括SEQ ID NO:14之胺基酸序列的輕鏈可變區1 (VL1)；

第二重鏈(HC2)，其包含包括SEQ ID NO:15之胺基酸序列的HC2可變區2 (VH2)；

第二輕鏈(LC2)，其包含包括SEQ ID NO:16之胺基酸序列的輕鏈可變區2 (VL2)；

且其中該組成物包含約1,050 mg至約2,240 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體及約13,000 U至約28,000 U之玻尿酸酶。

【0007】 在一些實施例中，該組成物包含約1,050 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。

【0008】 在一些實施例中，該組成物包含約1,400 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。

【0009】 在一些實施例中，該組成物包含約1,575 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。

【0010】 在一些實施例中，該組成物包含約1,600 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。

【0011】 在一些實施例中，該組成物包含約2,100 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。

【0012】 在一些實施例中，該組成物包含約2,240 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。

【0013】 在一態樣中，本文提供穩定水性醫藥組成物，其包含：

a) 約144 mg/mL至約176 mg/mL的雙特異性表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體，該雙特異性抗體包含：

第一重鏈(HC1)，其包含HC1可變區1 (VH1)；

第一輕鏈(LC1)，其包含輕鏈可變區1 (VL1)；

第二重鏈(HC2)，其包含HC2可變區2 (VH2)；及

第二輕鏈(LC2)，其包含輕鏈可變區2 (VL2)，

其中該VH1包含分別為SEQ ID NO: 1、2、及3之重鏈互補決定區1

(HCDR1)、HCDR2、及HCDR3胺基酸序列；該VL1包含分別為SEQ ID

NO: 4、5、及6之輕鏈互補決定區1 (LCDR1)、LCDR2、及LCDR3胺基酸

序列，該VH2包含分別為SEQ ID NO: 7、8、及9之HCDR1、HCDR2、

及HCDR3胺基酸序列；且該VL2包含分別為SEQ ID NO: 10、11、及12

之LCDR1、LCDR2、及LCDR3胺基酸序列；

b) 約10 mM至約50 mM之乙酸酯及/或醫藥學上可接受之乙酸鹽，

c) 約6.8% (w/v)至約10.2% (w/v)的蔗糖、

d) 約0.036% (w/v)至約0.084% (w/v)的聚山梨醇酯80 (PS80)、

e) 約0.8 mg/mL至約1.2 mg/mL的甲硫胺酸、

f) 約16 µg/mL至約24 µg/mL的乙二胺四乙酸(EDTA)、

g) 可選地，約1,000 U/mL至約3,000 U/mL的玻尿酸酶；及

h) 約5.2至約6.2之pH。

【0014】 在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約160 mg/mL之雙特異性EGFR-cMet抗體、約30 mM乙酸酯及/或醫藥學上可接受之乙酸鹽、約8.5%蔗糖、及約1 mg/mL L-甲硫胺酸與聚山梨醇酯80組合至約0.06% (w/v)之最終濃度並與EDTA組合至約20 µg/mL之最終濃度，其中該穩定水性醫藥組成物具有約pH 5.7，且其中該雙特異性EGFR-cMet抗體包含包括SEQ ID NO:17之胺基酸序列的重鏈1 (HC1)、包括SEQ ID NO:19之胺基酸序列的HC2、包括SEQ ID NO:18之胺基酸序列的輕鏈1 (LC1)、及包括SEQ ID NO:20之胺基酸序列的LC2。

【0015】 在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約160 mg/mL之雙特異性EGFR-cMet抗體、約30 mM乙酸酯及/或醫藥學上可接受之乙酸鹽、約8.5%蔗糖、約1 mg/mL L-甲硫胺酸與聚山梨醇酯80組合至約0.06% (w/v)之最終濃度並與EDTA組合至約20 µg/mL之最終濃度、並與rHuPH20組合至約2,000 U/mL之最終濃度，其中該穩定水性醫藥組成物具有約pH 5.7，且其中該雙特異性EGFR-cMet抗體包含包括SEQ ID NO:17之胺基酸序列的重鏈1 (HC1)、包括SEQ ID NO:19之胺基酸序列的HC2、包括SEQ ID NO:18之胺基酸序列的輕鏈1 (LC1)、及包括SEQ ID NO:20之胺基酸序列的LC2。

【0016】 本文亦提供治療有需要之對象之癌症的方法。該等方法包含向對象投予如本文所揭示之穩定水性醫藥組成物。

【0017】 本文亦提供減少用阿米維單抗(amivantamab)治療之對象中之輸注相關反應的方法，該等方法包含向該對象皮下投予如本文所揭示之穩定水性醫藥調配物。

【0018】 本文亦提供用於製備靶向EGFR及cMet之雙特異性抗體之穩定水性醫藥組成物之方法，靶向EGFR及cMet之該雙特異性抗體包含：第一重鏈(HC1)，其包含HC1可變區1 (VH1)；第一輕鏈(LC1)，其包含輕鏈可變區1 (VL1)；第二重鏈(HC2)，其包含HC2可變區2 (VH2)；及第二輕鏈(LC2)，其包含輕鏈可變區2 (VL2)；其中該VH1包含分別包含SEQ ID NO: 1、2、及3之胺基

酸序列的重鏈互補決定區1 (HCDR1)、HCDR2、及HCDR3；該VL1包含分別包含SEQ ID NO: 4、5、及6之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (LCDR1)、LCDR2、及LCDR3；該VH2包含分別為SEQ ID NO: 7、8、及9之HCDR1、HCDR2、及HCDR3胺基酸序列；且該VL2包含分別為SEQ ID NO: 10、11、及12之LCDR1、LCDR2、及LCDR3胺基酸序列。該等方法包含將包含約160 mg/mL的雙特異性抗體、約30 mM乙酸酯及/或醫藥上可接受之乙酸鹽、約8.5% 蔗糖、及約1 mg/mL L-甲硫胺酸之組成物與聚山梨醇酯80組合至約0.06% (w/v) 之最終濃度並與EDTA組合至約20 µg/mL之最終濃度、可選地與rHuPH20組合至約2,000 U/mL之最終濃度，其中該穩定水性醫藥組成物具有約pH 5.7。

【0019】 本文亦提供套組，其包含如本文所揭示之穩定醫藥水性調配物及其使用說明。

【0020】 本文進一步提供製品，其包含容納如本文所揭示之穩定水性醫藥調配物的容器。

【圖式簡單說明】

【0021】

〔圖1〕展示阿米維單抗劑量之血清濃度-時間曲線。

〔圖2〕展示在第一SC阿米維單抗劑量之後可溶性自由基EGFR及MET之飽和度。LLOQ –定量下限；Pre –預劑量；「C」–指示處理循環（各循環為28天）；「D」–指示處理循環內的天數。

【實施方式】

【0022】 所揭露之方法藉由參考下面的詳細描述結合附圖（其形成本揭露的一部分）可以更容易地理解。應當理解的是所揭露之方法不限於本文中所描述及/或顯示之特定方法，且本文中使用之用語目的是僅僅以示例的方式描述具體實施例並且不意圖限制所要求保護的方法。

【0023】 除非另外特別說明，否則任何關於可能的機制或作用模式或改善原因之描述僅用以說明，且所揭示之組成物及方法不受限於任何此類建議的機制或作用模式或改善原因之正確性或不正確性。

【0024】 在本文中記載或建立數值範圍之情況下，該範圍包括其端點及該範圍內之所有個別整數及分數，且亦包括由該等端點及內部整數及分數之所有各種可能組合形成之較窄範圍之各者，以在所述範圍內形成較大值組之子組，其程度如同明確記載該等較窄範圍之各者。在數值範圍在本文中陳述為大於所述值之情況下，該範圍仍係有限的，且在其上端受限於可在如本文所述之本發明之上下文內操作之值。在數值範圍在本文中陳述為小於所述值之情況下，該範圍在其下端仍受限於非零值。本發明之範疇並不意欲限於在定義範圍時所記載之特定值。所有範圍均被包括在內且為可組合的。

【0025】 當數值係以近似值表示時，藉由使用先行詞「約(about)」，將可明瞭特定數值形成另一實施例。提及一具體數值時包括至少該具體值，除非上下文另有明確說明。

【0026】 應理解的是，為了清楚起見，本文在不同實施例之上下文中描述的所揭示之組成物及方法的某些特徵亦可在單一實施例中組合提供。相反地，為了簡潔起見，在單一實施例之上下文中描述的所揭示之組成物及方法的各種特徵亦可單獨地或以任何次組合提供。

【0027】 當用於本文時，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數。

【0028】 各種關於實施方式之態樣的用語係用於說明書與申請專利範圍的各個部分中。這些用語係以其在該項技術領域中之原始意義來使用，除非另有指示。其他經特別定義之用語的解讀係與本說明書中所提供之定義一致。

【0029】 如本文中所使用，當用於指稱數值範圍、截止值、或特定值時，「約」係用以指示所記載之值可與所列舉之值相差高達10%。由於本文中使用之許多數值係由實驗判定，所屬技術領域中具有通常知識者應理解，此類判定可能且經常會在不同實驗之間有所變化。本文中所使用之值不應被視為由於此

固有變化而受到過度限制。因此，用語「約」係用以涵蓋自指定值 $\pm 10\%$ 或更少之變化、 $\pm 5\%$ 或更少之變化、 $\pm 1\%$ 或更少之變化、 $\pm 0.5\%$ 或更少之變化、或 $\pm 0.1\%$ 或更少之變化。

【0030】 用語「包含(comprising)」意欲包括用語「基本上由...所組成(consisting essentially of)」及「由...所組成(consisting of)」所涵蓋的實例；同樣地，用語「基本上由...所組成」意欲包括用語「由...所組成」所涵蓋的實例。

【0031】 用語「抗體(antibody)」及類似用語係以廣義的方式意指並包括免疫球蛋白分子或其片段其包括單株抗體（諸如鼠類、人類、人類調適(human-adapted)、人源化、及嵌合單株抗體）、抗體片段、雙特異性或多特異性抗體、二聚體、四聚體、或多聚體抗體、及單鏈抗體。

【0032】 免疫球蛋白可分為五大類，即IgA、IgD、IgE、IgG、及IgM，此取決於重鏈恆定域胺基酸序列。IgA及IgG係進一步細分為同型IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3、及IgG4。任何脊椎動物物種的抗體輕鏈可分派為兩種截然不同類型（即kappa (κ)及lambda (λ))之一者，視其等恆定域的胺基酸序列而定。

【0033】 「抗體片段(antibody fragment)」係指免疫球蛋白分子之保留親本全長抗體之抗原結合性質的部分。例示性抗體片段係重鏈互補決定區(HCDR) 1、2、及3、輕鏈互補決定區(LCDR) 1、2、及3、重鏈可變區(VH)、或輕鏈可變區(VL)。抗體片段包括：Fab片段，即由VL、VH、恆定輕(CL)、及（恆定重1）CH1域所組成之單價片段；F(ab)₂片段，即包含在鉸鏈區藉由雙硫鍵連接之兩個Fab片段的二價片段；Fd片段，由VH及CH1域所組成；Fv片段，由抗體單臂的VL及VH域所組成；及域抗體(dAb)片段(Ward *et al.*, Nature 341:544- 546, 1989)，其係由VH域所組成。VH及VL域可經工程改造並經由合成連接子連接在一起以形成各種類型的單鏈抗體設計，其中VH/VL域會進行分子內配對，或者在VH及VL域係由分開之單鏈抗體建構體所表現之情況下則會進行分子間配對，以形成單價抗原結合部位，諸如單鏈Fv (scFv)或雙價抗體(diabody)；例如

描述於國際專利公開號WO1998/44001、WO1988/01649、WO1994/13804、及WO1992/01047中。此等抗體片段係使用所屬技術領域中具有通常知識者熟知的技術獲得，且以與全長抗體相同之方式針對實用性篩選該等片段。

【0034】 抗體可變區係由被三個「抗原結合部位(antigen binding site)」中斷的「架構(architecture)」區所組成。抗原結合部位係使用各種用語定義：(i)互補決定區(CDR)（三個在VH（HCDR1、HCDR2、HCDR3），且三個在VL（LCDR1、LCDR2、LCDR3））係基於序列變異性(Wu and Kabat J Exp Med 132:211-50, 1970; Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991)；且(ii)「高度變異區(hypervariable region)」(「HVR」或「HV」)（三個在VH（H1、H2、H3），且三個在VL（L1、L2、L3））係指如Chothia及Lesk所定義般在結構上係高度變異之抗體可變域中的區域(Chothia and Lesk Mol Biol 196:901-17, 1987)。其他用語包括「IMGT-CDR」(Lefranc *et al.*, Dev Comparat Immunol 27:55-77, 2003)及「特異性決定殘基用途(specificity determining residue usage, SDRU)」(Almagro Mol Recognit 17:132-43, 2004)。國際免疫遺傳學(International ImMunoGeneTics, IMGT)資料庫(<http://www.imgt.org>)提供了標準化編號及抗原結合部位的定義。CDR、HV及IMGT描繪之間的對應性係描述於Lefranc等人，Dev Comparat Immunol 27:55-77, 2003。

【0035】 「單株抗體(monoclonal antibody)」係指單一分子組成之抗體分子的製劑。單株抗體組成物對特定表位展示出單一結合特異性及親和力，或者在雙特異性單株抗體的情況下，對兩個不同的表位有雙結合特異性。單株抗體因此係指在各重鏈及各輕鏈中具有單一胺基酸組成之抗體群，除了可能熟知的改變，諸如自抗體重鏈移除C端離胺酸。單株抗體可在抗體群內具有異質醣基化。單株抗體可係單特異性或多特異性，或單價、二價、或多價。雙特異性抗體係包括在用語單株抗體中。

【0036】 用語（經核准之參考產品/生物藥物，即，參考列出藥物）之「生物相似藥(biosimilar)」係指高度類似於參考產品的生物產品，儘管在不具臨床活性的組份上有微小差異，但在生物相似藥與參考產品之間，就安全性、純度、及效力而言不具有臨床上有意義的差異，此係基於衍生自下列之數據：(a) 分析研究，其證明儘管在不具臨床活性的組份上有微小差異，但該生物產品高度類似於該參考產品；(b)動物研究（包括毒性評估）；及/或(c)（多個）臨床研究（包括免疫原性及藥物動力學或藥效動力學的評估），其在一或多個適當的使用條件下足以證明安全性、純度、及效力，該等使用條件係該參考產品已獲得許可並意欲使用的條件、及針對該生物相似藥所尋求許可的條件。生物相似藥可係在藥局可取代參考產品的可互換產品，而無需開處方的醫療照護專業人員之介入。為了符合「可互換性(interchangeability)」的額外標準，預期生物相似藥會在任何給定患者中產生與參考產品相同的臨床結果，且若向個體投予生物相似藥多於一次，則在生物相似藥與參考產品之間交替或切換使用之安全性或療效減少方面的風險不大於使用該參考產品而無此類交替或切換的風險。在參考產品之機制為已知的情況下，生物相似藥針對所提出之使用條件利用相同的作用機制。針對生物相似藥提出之標籤中所規定、推薦、或建議的（多個）使用條件先前已獲准用於參考產品。生物相似藥之投予途徑、劑型、及/或劑型規格(strength)與參考產品者相同，且生物相似藥係在符合經設計以確保生物相似藥持續為安全、純淨、及有效之標準的設施中製造、加工、包裝、或存放。當相較於參考產品時，生物相似藥可在胺基酸序列中包括微小修飾，諸如不預期會改變生物相似藥性能之N或C端截短。

【0037】 「表位(epitope)」係指與抗體特異性結合的抗原部分。表位通常係由分子部份（諸如胺基酸或多醣側鏈）之化學活性（諸如極性、非極性、或疏水性）表面分群(grouping)所組成，且可具有特定三維結構特性以及特定電荷特性。表位可包含形成構形空間單元之鄰接(contiguous)及/或不鄰接

(discontiguous)胺基酸。關於不鄰接表位，來自抗原線性序列之相異部分的胺基酸會透過蛋白質分子的摺疊而在3維空間中緊密靠近。

【0038】 「玻尿酸酶(Hyaluronidase)」係指斷裂玻尿酸之酶。此酶通常用以增加其他共投予之藥物至組織的分散及吸收（例如，皮下注射、皮下輸注，諸如皮下灌注術）。更具體而言，人類重組DNA衍生之玻尿酸酶PH20 (rHuPH20)通常用於增加皮下藥物輸注，特別當注射大體積時。

【0039】 「變體(variant)」係指因一或多個修飾（例如取代、插入、或缺失）而不同於參考多肽或參考多核苷酸的多肽或多核苷酸。

【0040】 「與...組合(in combination with)」意指二或更多種治療劑可一起以混合物形式投予至對象、可以單劑並行投予至對象、或以任何順序以單劑依序投予至對象。

【0041】 「治療(treat/treatment)」及類似用語係指治療性治療及疾病預防性(prophylactic)或預防性措施兩者，且包括降低症狀之嚴重性及/或頻率、消除症狀及/或症狀之根本原因、降低症狀及/或其根本原因之頻率或可能性、改善或補救由惡性疾病直接或間接造成之損傷。治療亦包括相較於未接受治療之對象的預期存活期，延長存活期。待治療之對象包括患有病況或病症者、以及易患有病況或病症者、或需要預防病況或病症者。

【0042】 「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指所揭示之組合療法之有效達到所欲治療所需之劑量及時間段的量。治療有效量可依各因素而異，諸如對象之疾病狀態、年齡、性別、及體重、及組合療法在對象中誘發所欲反應之能力。治療有效量之例示性指標包括例如患者幸福感的提高、腫瘤負荷的減少、腫瘤生長的停止或減緩、及/或癌細胞未轉移至身體的其他位置。

【0043】 如本文中所使用，用語「癌症(cancer)」係定義為特徵在於異常細胞快速且不受控生長的疾病。癌細胞可局部地或透過血流及淋巴系統擴散至身體的其他部分。各種癌症之實例包括但不限於實體腫瘤，諸如乳癌(BC)、前列腺癌、卵巢癌(OC)、子宮頸癌、皮膚癌、胰臟癌、胃食道癌(GEC)、結直腸癌

(CRC)、腎細胞癌(RCC)、腎癌、肝細胞癌(HCC)、腦癌、鱗狀細胞癌(SCCHN)、頭頸癌、白血病、肺癌（例如非小細胞肺癌(NSCL)或小細胞肺癌(SCLC)）、髓質甲狀腺癌(MTC)及間皮瘤。實體腫瘤可係轉移性或不可切除性的。實體腫瘤可經組織學或細胞學確認。

【0044】 如本文所用，參考材料(RM)係指含有約0.2 mL等分試樣之阿米維單抗或其生物相似藥之小瓶，且用於臨床藥物物質之優良製造標準(GMP)中。RM儲存於至少-60°C及解凍且用作在阿米維單抗分析檢定中之對照。

【0045】 「對象(subject)」包括任何人類或非人類動物。「非人類動物(nonhuman animal)」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類、綿羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲動物、爬蟲動物等。用語「對象」與「患者(patient)」在本文中可互換使用。

【0046】 「輸注相關反應」或「IRR」可在向一些患者投予雙特異性EGFR/c-Met抗體（諸如阿米維單抗）時發生在其等中。IRR之徵象及症狀可包含呼吸困難、臉紅、發燒、發冷、噁心、胸部不適、低血壓及/或嘔吐。全身IRR（包括嚴重反應）亦會發生在引入新蛋白質治療輸注後。

說明

【0047】 本文揭示穩定水性醫藥組成物，其包含雙特異性EGFR/ c-Met抗體。雙特異性抗EGFR/c-Met抗體可提供於包含雙特異性抗EGFR/c-Met抗體及醫藥學上可接受之載劑的適合之醫藥組成物中。穩定水性醫藥組成物可包括搭配該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體皮下投予的一或多種稀釋劑、佐劑、賦形劑或媒劑。例示性賦形劑包括緩衝劑、穩定劑、螯合劑、界面活性劑及酶中之一或多者。根據一些實施例，包含雙特異性EGFR/c-Met抗體之穩定水性醫藥組成物進一步包含緩衝劑、穩定劑、螯合劑、界面活性劑及可選地玻尿酸酶。本文中，包含雙特異性EGFR/c-Met抗體之穩定水性醫藥組成物亦稱為藥品或DP。

【0048】 在一些態樣中，雙特異性EGFR/c-Met抗體包含：第一重鏈(HC1)，其包含HC1可變區1 (VH1)；第一輕鏈(LC1)，其包含輕鏈可變區1 (VL1)；第二重鏈(HC2)，其包含HC2可變區2 (VH2)；及第二輕鏈(LC2)，其包含輕鏈可變區2 (VL2)；其中VH1包含分別為SEQ ID NO: 1、2、及3之重鏈互補決定區1 (HCDR1)、HCDR2、及HCDR3胺基酸序列；VL1包含分別為SEQ ID NO: 4、5、及6之輕鏈互補決定區1 (LCDR1)、LCDR2、及LCDR3胺基酸序列；VH2包含分別為SEQ ID NO: 7、8、及9之HCDR1、HCDR2、及HCDR3胺基酸序列；且VL2包含分別為SEQ ID NO: 10、11、及12之LCDR1、LCDR2、及LCDR3胺基酸序列（參見表29）。

【0049】 在一些實施例中，雙特異性EGFR-cMet抗體之第一重鏈(HC1)包含HC1恆定域3 (HC1 CH3)及HC1可變區1 (VH1)。在一些實施例中，雙特異性EGFR-cMet抗體之第二重鏈(HC2)包含HC2恆定域3 (HC2 CH3)及HC2可變區2 (VH2)。在一些實施例中，雙特異性EGFR-cMet抗體之第一重鏈(HC1)包含HC1恆定域3 (HC1 CH3)及HC1可變區1 (VH1)，且雙特異性EGFR-cMet抗體之第二重鏈(HC2)包含HC2恆定域3 (HC2 CH3)及HC2可變區2 (VH2)。在一些實施例中，雙特異性EGFR-cMet抗體之第一重鏈(HC1)包含HC1恆定域2及恆定域3 (HC1 CH2-CH3)及HC1可變區1 (VH1)。在一些實施例中，雙特異性EGFR-cMet抗體之第二重鏈(HC2)包含HC2恆定域2及恆定域3 (HC2 CH2- CH3)及HC2可變區2 (VH2)。在一些實施例中，雙特異性EGFR-cMet抗體之第一重鏈(HC1)包含HC1恆定域2及恆定域3 (HC1 CH2-CH3)及HC1可變區1 (VH1)，且雙特異性EGFR-cMet抗體之第二重鏈(HC2)包含HC2恆定域2及恆定域3 (HC2 CH2- CH3)及HC2可變區2 (VH2)。

【0050】 在一些實施例中，雙特異性抗體包含在HC1 CH2-CH3區及HC2 CH2-CH3區、或兩者中之不對稱穩定突變。「不對稱穩定突變(asymmetric stabilizing mutations)」係指在第一CH2-CH3區及第二CH2-CH3區中之突變，其在第一及第二CH2-CH3區中之不同位置，且相對於第一CH2-CH3區或第二

CH2-CH3區之間之同二聚體形成，有利於（例如穩定）第一CH2-CH3區與第二CH2-CH3區之間之異二聚體形成。在HC1 CH2-CH3區及HC2 CH2-CH3區、或HC2 CH2-CH3區及HC1 CH2-CH3區中之例示性不對稱穩定突變係（其中殘基編號係根據EU索引）：

分別為F405L及K409R；

分別為野生型及F405L/R409K；

分別為T366W及T366S/L368A/Y407V；

分別為T366Y/F405A及T394W/Y407T；

分別為T366W/F405W及T394S/Y407A；

分別為F405W/Y407A及T366W/T394S；

分別為L351Y/F405A/Y407V及T394W；

分別為T366I/K392M/T394W及F405A/Y407V；

分別為T366L/K392M/T394W及F405A/Y407V；

分別為L351Y/Y407A及T366A/K409F；

分別為L351Y/Y407A及T366V/K409F；

分別為Y407A及T366A/K409F；

分別為D399K/E356K及K409D/K392D；或

分別為D399K/E356K/E357K及K409D/K392D/K370。

【0051】 在一些實施例中，雙特異性EGFR-cMet抗體包含包括SEQ ID NO:13之胺基酸序列的HC1可變區及包括SEQ ID NO:14之胺基酸序列的LC1可變區（參見表29）。在一些實施例中，雙特異性抗體包含在HC1 CH2-CH3區及HC2 CH2-CH3區、或兩者中之不對稱穩定突變。在一些實施例中，雙特異性抗體包含在c-Met結合臂中之K409R及在EGFR結合臂中之F405L。

【0052】 在一些態樣中，雙特異性EGFR-cMet抗體包含包括SEQ ID NO:15之胺基酸序列的HC2可變區及包括SEQ ID NO:16之胺基酸序列的LC2可變區（參見表29）。

【0053】 在一些實施例中，重鏈1 (HC1)包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列，且HC2包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列（參見表29）。

【0054】 在一些實施例中，輕鏈1 (LC1)包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列，且LC2包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列（參見表29）。

【0055】 在一些實施例中，雙特異性EGFR-cMet抗體係阿米維單抗或其生物相似藥。

阿米維單抗

【0056】 阿米維單抗(JNJ-61186372)係針對經FDA核准的EGFR及cMET酪胺酸激酶受體的低岩藻糖、完全人類IgG1基雙特異性抗體，適用於用化學療法進行治療之後的患有EGFR Exon 20ins突變患者。

【0057】 阿米維單抗展示抗腫瘤具有原發性活化EGFR突變（外顯子19缺失[Exon 19del]、外顯子21白胺酸858至精胺酸取代[L858R]、及外顯子20ins突變）、EGFR抗藥性突變（酪胺酸790至甲硫胺酸[T790M]或半胱胺酸797至絲胺酸[C797S]突變）、過度表現野生型EGFR、及cMet路徑活化。

【0058】 Lazertinib係靶向Exon 19del及Exon 21 L858R EGFR活化突變以及T790M抗藥性突變之口服、高效、突變選擇性及不可逆第三代EGFR TKI。Lazertinib已證明對患有EGFR突變之NSCLC之參與者的療效，在全身性及中樞神經系統病變兩者中觀察到活性，證明其穿越血腦障壁之能力。併用靶向細胞內EGFR酪胺酸激酶部位的Lazertinib與靶向細胞外EGFR配位體結合域之阿米維單抗具有更有效抑制EGFR信號傳導路徑、衰減對EGFR TKI的頻繁EGFR依賴及獨立抗藥性機制，且誘導與單獨藥劑相比更深的反應之潛力。

【0059】 根據一些態樣，穩定水性醫藥組成物包含以下濃度之雙特異性EGFR-cMet抗體，約：100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、121 mg/mL、122 mg/mL、123 mg/mL、124 mg/mL、125 mg/mL、126 mg/mL、127 mg/mL、128 mg/mL、129 mg/mL、130 mg/mL、131 mg/mL、132 mg/mL、133 mg/mL、134

mg/mL、135 mg/mL、136 mg/mL、137 mg/mL、138 mg/mL、139 mg/mL、140 mg/mL、141 mg/mL、142 mg/mL、143 mg/mL、144 mg/mL、145 mg/mL、146 mg/mL、147 mg/mL、148 mg/mL、150 mg/mL、151 mg/mL、152 mg/mL、153 mg/mL、154 mg/mL、155 mg/mL、156 mg/mL、157 mg/mL、158 mg/mL、159 mg/mL、160 mg/mL、161 mg/mL、162 mg/mL、163 mg/mL、164 mg/mL、165 mg/mL、166 mg/mL、167 mg/mL、168 mg/mL、169 mg/mL、170 mg/mL、171 mg/mL、172 mg/mL、173 mg/mL、174 mg/mL、175 mg/mL、176 mg/mL、177 mg/mL、178 mg/mL、179 mg/mL、180 mg/mL、181 mg/mL、182 mg/mL、183 mg/mL、184 mg/mL、185 mg/mL、186 mg/mL、187 mg/mL、188 mg/mL、190 mg/mL、191 mg/mL、192 mg/mL、193 mg/mL、194 mg/mL、195 mg/mL、196 mg/mL、197 mg/mL、198 mg/mL、199 mg/mL或200 mg/mL。在一些實施例，該雙特異性EGFR-cMet抗體具有約160 mg/mL之濃度。

【0060】 在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以介於約140 mg至約1750 mg之間的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以介於約140 mg至約2100 mg之間的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以介於約1050 mg至約2240 mg之間的劑量投予。

【0061】 在一些實施例中，雙特異性抗EGFR/c-Met抗體係以下列的劑量投予：約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg、約400 mg、約410 mg、約420 mg、約430 mg、約440 mg、約450 mg、約460 mg、約470 mg、約480 mg、約490 mg、約500 mg、約510 mg、約520 mg、約530 mg、約540 mg、約550 mg、約560 mg、約570 mg、約580 mg、約590 mg、約600 mg、約610 mg、約620 mg、約630 mg、約640 mg、約650 mg、約660 mg、約670 mg、約680 mg、約690 mg、約700 mg、約710 mg、約720 mg、約730 mg、約740 mg、約750 mg、約760 mg、約770 mg、約780 mg、約790

mg、約800 mg、約810 mg、約820 mg、約830 mg、約840 mg、約850 mg、約860 mg、約870 mg、約880 mg、約890 mg、約900 mg、約910 mg、約920 mg、約930 mg、約940 mg、約950 mg、約960 mg、約970 mg、約980 mg、約990 mg、約1000 mg、約1010 mg、約1020 mg、約1030 mg、約1040 mg、約1050 mg、約1060 mg、約1070 mg、約1080 mg、約1090 mg、約1100 mg、約1110 mg、約1120 mg、約1130 mg、約1140 mg、約1150 mg、約1160 mg、約1170 mg、約1180 mg、約1190 mg、約1200 mg、約1210 mg、約1220 mg、約1230 mg、約1240 mg、約1250 mg、約1260 mg、約1270 mg、約1280 mg、約1290 mg、約1300 mg、約1310 mg、約1320 mg、約1330 mg、約1340 mg、約1350 mg、約1360 mg、約1370 mg、約1380 mg、約1390 mg、約1400 mg、約1410 mg、約1420 mg、約1430 mg、約1440 mg、約1450 mg、約1460 mg、約1470 mg、約1480 mg、約1490 mg、約1500 mg、約1510 mg、約1520 mg、約1530 mg、約1540 mg、約1550 mg、約1560 mg、約1570 mg、約1575 mg、約1580 mg、約1590 mg、約1600 mg、約1610 mg、1620 mg、約1630 mg、約1640 mg、約1650 mg、約1660 mg、約1670 mg、約1680 mg、約1690 mg、約1700 mg、約1710 mg、約1720 mg、約1730 mg、約1740 mg、約1750 mg、約1760 mg、約1770 mg、約1780 mg、約1790 mg、約1800 mg、約1810 mg、約1820 mg、約1830 mg、約1840 mg、約1850 mg、約1860 mg、約1870 mg、約1880 mg、1890 mg、約1900 mg、約1910 mg、約1920 mg、約1930 mg、約1940 mg、約1950 mg、約1960 mg、約1970 mg、約1980 mg、約1990 mg、約2000 mg、約2010 mg、約2020 mg、約2030 mg、約2040 mg、約2050 mg、約2060 mg、約2070 mg、約2080 mg、約2090 mg、約2100 mg、約2110 mg、約2120 mg、約2150 mg、約2200 mg、約2210 mg、約2220 mg、約2230 mg、約2240 mg、約2250 mg、約2260 mg、約2270 mg、約2280 mg、約2290 mg、或約2300 mg。

【0062】 在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約350 mg、約700 mg、約1050 mg、約1400 mg、約1575 mg、或約2100 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約350 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約700 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約750 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約800 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約850 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約900 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約950 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約1000 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約1050 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約1100 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約1150 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約1200 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約1250 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約1300 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約1350 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約1400 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約1575 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約1600 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約2100 mg的劑量投予。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體以約2240 mg。

【0063】 在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每週投予一次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每週投予約1050 mg一次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每週投予約1400 mg一次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每週投予約1575 mg一次。在一些

實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每週投予約1600 mg一次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每週投予約2100 mg一次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每週投予約2240 mg一次。

【0064】 在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每兩週投予一次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每兩週投予約1050 mg一次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每兩週投予約1400 mg一次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每兩週投予約1575 mg一次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每兩週投予約1600 mg一次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每兩週投予約2100 mg一次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每兩週投予約2240 mg一次。

【0065】 在一些實施例中，雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每週投予兩次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每週投予一次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體每兩週投予一次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體係每三週投予一次。在一些實施例中，該雙特異性抗EGFR/c-Met抗體係每四週投予一次。

【0066】 對於組合療法，可使用抗癌劑之推薦劑量投予一或多種抗癌劑。

【0067】 緩衝劑合適以調整pH至約5.0至6.2，諸如pH 5.1至5.7。例示性緩衝液為組胺酸緩衝液或乙酸鹽緩衝液。根據一些態樣，穩定水性醫藥組成物包含約以下濃度的組胺酸及/或醫藥學上可接受之組胺酸鹽：8 mM、9 mM、10 mM、11 mM、12 mM、13 mM、14 mM、15 mM、16 mM、17 mM、18 mM、19 mM、20 mM、21 mM、22 mM、23 mM、24 mM、25 mM、26 mM、27 mM、28 mM、29 mM、30 mM、31 mM、32 mM、33 mM、34 mM、35 mM、36 mM、37 mM、38 mM、39 mM、40 mM、41 mM、42 mM、43 mM、44 mM、45 mM、46 mM、47 mM、48 mM、49 mM、50 mM、51 mM、52 mM、53 mM、54 mM、55 mM、46 mM、47 mM、48 mM、49 mM或60 mM。在一些

實施例中，組胺酸及/或醫藥上可接受之組胺酸鹽具有約10 mM之濃度。在一些實施例中，組胺酸及/或醫藥上可接受之組胺酸鹽具有約50 mM之濃度。在一進一步實施例中，組胺酸及/或醫藥上可接受之組胺酸鹽包含L-組胺酸及L-組胺酸鹽酸鹽單水合物。根據一些態樣，穩定水性醫藥組成物包含約以下濃度的乙酸酯及/或其醫藥學上可接受之乙酸鹽：8 mM、9 mM、10 mM、11 mM、12 mM、13 mM、14 mM、15 mM、16 mM、17 mM、18 mM、19 mM、20 mM、21 mM、22 mM、23 mM、24 mM、25 mM、26 mM、27 mM、28 mM、29 mM、30 mM、31 mM、32 mM、33 mM、34 mM、35 mM、36 mM、37 mM、38 mM、39 mM、40 mM、41 mM、42 mM、43 mM、44 mM、45 mM、46 mM、47 mM、48 mM、49 mM、或50 mM。在一些實施例中，乙酸酯及/或醫藥學上可接受之乙酸鹽具有約30 mM之濃度。在另一實施例中，乙酸酯及/或醫藥學上可接受之乙酸鹽包含冰醋酸及/或三水醋酸鈉。

【0068】 穩定劑可包含蔗糖及可選地甲硫胺酸。根據一些態樣，穩定水性醫藥組成物包含蔗糖，其濃度（重量體積百分比(% w/v)）約：6.0%、6.1%、6.2%、6.3%、6.4%、6.5%、6.6%、6.7%、6.8%、6.9%、7.0%、7.1%、7.2%、7.3%、7.4%、7.5%、7.6%、7.7%、7.8%、7.9%、8.0%、8.1%、8.2%、8.3%、8.4%、8.5%、8.6%、8.7%、8.8%、9.9%、10.0%、10.1%、10.2%、10.3%、10.4%、10.5%、10.6%、10.7%、10.8%、10.9%、或11.0%。在一些實施例中，穩定水性醫藥組成物包含約8.5% (w/v)蔗糖。根據一些態樣，該穩定水性醫藥組成物包含約以下濃度的甲硫胺酸（例如L-甲硫胺酸）：0.1 mg/mL、0.2 mg/mL、0.3 mg/mL、0.4 mg/mL、0.5 mg/mL、0.6 mg/mL、0.7 mg/mL、0.8 mg/mL、0.9 mg/mL、1.0 mg/mL、1.1 mg/mL、1.2 mg/mL、1.3 mg/mL、1.4 mg/mL、1.5 mg/mL、1.6 mg/mL、1.7 mg/mL、1.8 mg/mL、1.9 mg/mL、或2.0 mg/mL。在一個實施例中，甲硫胺酸包含L-甲硫胺酸且濃度係約1.0 mg/mL。

【0069】 較佳界面活性劑係聚山梨醇酯80 (PS80)。根據一些態樣，穩定水性醫藥組成物包含約以下濃度(% w/v)的聚山梨醇酯80 (PS80)：0.005%、

0.01%、0.015%、0.020%、0.025%、0.030%、0.035%、0.036%、0.037%、0.038%、0.039%、0.040%、0.041%、0.042%、0.043%、0.044%、0.045%、0.046%、0.047%、0.048%、0.049%、0.050%、0.051%、0.052%、0.053%、0.054%、0.055%、0.056%、0.057%、0.058%、0.059%、0.060%、0.061%、0.062%、0.063%、0.064%、0.065%、0.066%、0.067%、0.068%、0.069%、0.070%、0.071%、0.072%、0.073%、0.074%、0.075%、0.080%、0.081%、0.082%、0.083%、0.084%、0.085%、0.086%、0.087%、0.088%、0.089%、0.090%、0.091%、0.092%、0.093%、0.094%、或0.095%。在一些實施例中，穩定水性醫藥組成物包含約0.06% (w/v) PS80。

【0070】 較佳螯合劑係乙二胺四乙酸(EDTA)。根據一些態樣，穩定水性醫藥組成物包含約以下濃度的EDTA：10 $\mu\text{g/mL}$ 、11 $\mu\text{g/mL}$ 、12 $\mu\text{g/mL}$ 、13 $\mu\text{g/mL}$ 、14 $\mu\text{g/mL}$ 、15 $\mu\text{g/mL}$ 、16 $\mu\text{g/mL}$ 、17 $\mu\text{g/mL}$ 、18 $\mu\text{g/mL}$ 、19 $\mu\text{g/mL}$ 、20 $\mu\text{g/mL}$ 、21 $\mu\text{g/mL}$ 、22 $\mu\text{g/mL}$ 、23 $\mu\text{g/mL}$ 、24 $\mu\text{g/mL}$ 、25 $\mu\text{g/mL}$ 、26 $\mu\text{g/mL}$ 、27 $\mu\text{g/mL}$ 、28 $\mu\text{g/mL}$ 、29 $\mu\text{g/mL}$ 、或30 $\mu\text{g/mL}$ 。在一個實施例中，EDTA之濃度係約20 $\mu\text{g/mL}$ 。

【0071】 在一些實施例中，包含雙特異性EGFR/c-Met抗體之穩定水性醫藥組成物包含足以導致在皮下投予期間增加抗體之分散的量之玻尿酸酶。根據本發明之調配物之玻尿酸酶賦形劑，其特徵在於不會不利地影響在本文所述之穩定的醫藥組成物中的雙特異性EGFR/c-Met抗體之分子完整性。此外，玻尿酸酶僅僅修改雙特異性EGFR/c-Met抗體至全身性循環的遞送，但不具有可提供或促成半胱胺酸吸收雙特異性EGFR/c-Met抗體之治療效果的任何性質。在根據本發明之穩定醫藥組成物之推薦的儲存條件下，玻尿酸酶不是全身性生體可用且不會不利地影響雙特異性EGFR/c-Met抗體之分子完整性。根據本發明，數種適合之玻尿酸酶係已知的。較佳酶為人類玻尿酸酶，諸如可溶性人類PH20玻尿酸酶，較佳地，名為rHuPH20之重組人類玻尿酸酶產品。可溶性人類PH20玻尿酸酶之胺基酸序列包含名為rHuPH20之可溶性人類PH20且可根據CAS登錄編號

757971-58-7取得。可溶性人類PH20玻尿酸酶描述於國際專利公開案第WO2004/078140號及美國專利第7,767,429號中，該等案以引用方式併入本文中。在一些實施例中，可溶性玻尿酸酶包括SEQ ID NOs: 21至25中明列的任何序列。可溶性PH20玻尿酸酶當在細胞中表現時包括用於在細胞中運輸之信號序列。因此，在一些實施例中，可溶性PH20玻尿酸酶之胺基酸序列包含SEQ ID NO:26。在一些實施例中，可溶性PH20玻尿酸酶之胺基酸序列包含SEQ ID NO:22，亦即野生型人類玻尿酸酶之殘基36至482。在一些實施例中，可溶性PH20玻尿酸酶之胺基酸序列包含SEQ ID NO:23。在一些實施例中，可溶性PH20玻尿酸酶之胺基酸序列包含SEQ ID NO:24。在一些實施例中，可溶性PH20玻尿酸酶rHuPH20之胺基酸序列包含SEQ ID NO:25。在一些實施例中，可溶性PH20玻尿酸酶之胺基酸序列包含SEQ ID NO:21。在一些實施例中，可溶性PH20玻尿酸酶當在細胞中表現時包含物種混合物，在各種豐度中，該物種混合物可包括SEQ ID NO: 21至SEQ ID NO: 25中之一或多者。平均分子量為61 kDa。

【0072】 rHuPH20係指在編碼殘基36至482之SEQ ID NO: 26的核酸之細胞（諸如CHO細胞）中表現所產生之組成物，通常連接至原態或異源信號序列（SEQ ID NO: 26之殘基1至35）。在哺乳動物細胞中，rHuPH20係由核酸分子（諸如編碼胺基酸1至482（SEQ ID NO: 26中列出））之表現所產生。轉譯處理移除35個胺基酸信號序列。如在培養基中所產生，在C端存在異質性，使得產品（指定rHuPH20）包括物種混合物，在各種豐度中，該物種混合物可包括SEQ ID NO: 26之多肽36至480、36至481、及36至482中之一或多者，及一些較短的多肽。通常，rHuPH20在細胞（諸如CHO細胞，例如DG44 CHO細胞）中產生，其促進正確N-糖基化以保留活性。

【0073】 在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含以下濃度的rHuPH20：約500 U/mL、約750 U/mL、約1,000 U/mL、約1,250 U/mL、約1,500 U/mL、約1,750 U/mL、約2,000 U/mL、約2,250 U/mL、約2,500 U/mL、約2,750

U/mL、約3,000 U/mL、約3,250 U/mL、約3,500 U/mL、約3,750 U/mL、或約4,000 U/mL。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含濃度為約2,000 U/mL的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含濃度為約1,500 U/mL的rHuPH20。根據一些實施例，該穩定水性醫藥組成物包含以下濃度的rHuPH20：約0.005 mg/mL、約0.0075 mg/mL、約0.01 mg/mL、約0.0125 mg/mL、約0.015 mg/mL、約0.0175 mg/mL、約0.02 mg/mL、約0.0225 mg/mL、約0.025 mg/mL、約0.0275 mg/mL、約0.03 mg/mL、約0.0325 mg/mL、約0.035 mg/mL、約0.0375 mg/mL、或約0.04 mg/mL。在一些實施例中，穩定水性醫藥組成物包含濃度為約0.02 mg/mL的rHuPH20。

【0074】 在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含以下劑量的rHuPH20：約10,000 U、約11,000 U、約12,000 U、約13,000 U、約13,200 U、約14,000 U、約15,000 U、約16,000 U、約17,000 U、約17,500 U、約18,000 U、約19,000 U、約19,500 U、約19,600 U、約19,680 U、約19,700 U、約20,000 U、約21,000 U、約22,000 U、約23,000 U、約24,000 U、約25,000 U、約26,000 U、約26,260 U、約26,500 U、約26,600 U、約26,680 U、約26,700 U、約27,000 U、28,000 U、約29,000 U、約30,000 U或其間之任何值。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約13,000 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約13,200 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約14,000 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約17,500 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約18,000 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約19,680 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約20,000 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約26,000 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約26,260 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約26,300 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約

26,400 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約26,500 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約26,600 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約27,000 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約27,500 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約28,000 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約28,500 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約29,000 U劑量的rHuPH20。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約30,000 U劑量的rHuPH20。

【0075】 在一些實施例中，雙特異性EGFR/c-Met抗體之穩定水性醫藥組成物包含組胺酸及/或醫藥學上可接受之組胺酸鹽、蔗糖、聚山梨醇酯80 (PS80)、甲硫胺酸、EDTA、pH約5.2至約6.2、及可選地玻尿酸酶。該穩定水性醫藥組成物可包含約128 mg/mL至約192 mg/mL的雙特異性EGFR-cMet抗體、約10 mM至約50 mM的組胺酸及/或醫藥上可接受之組胺酸鹽、約6.8% (w/v)至約10.2% (w/v)的蔗糖、約0.036% (w/v)至約0.084% (w/v)的聚山梨醇酯80 (PS80)、約0.8 mg/mL至約1.2 mg/mL的甲硫胺酸、約16 µg/mL至約24 µg/mL的EDTA、及pH約5.2至約6.2。該穩定水性醫藥組成物可選地包含約1,000 U/mL至約3,000 U/mL玻尿酸酶。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約160 mg/mL的雙特異性EGFR-cMet抗體、約10 mM的組胺酸及/或醫藥學上可接受之組胺酸鹽、約8.5% (w/v)的蔗糖、約0.06% (w/v)的聚山梨醇酯80 (PS80)、約1 mg/mL的甲硫胺酸、約20 µg/mL的EDTA及pH約5.7，且可選地約2,000 U/mL玻尿酸酶。

【0076】 在其他實施例中，雙特異性EGFR/c-Met抗體之穩定水性醫藥組成物包含乙酸酯及/或醫藥學上可接受之乙酸鹽、蔗糖、聚山梨醇酯80 (PS80)、甲硫胺酸、EDTA、pH約5.2至約6.2、及可選地玻尿酸酶。該穩定水性醫藥組成物可包含約128 mg/mL至約192 mg/mL的雙特異性EGFR-cMet抗體、約10 mM至約50 mM的乙酸酯及/或醫藥上可接受之乙酸鹽、約6.8% (w/v)至約10.2% (w/v)的

蔗糖、約0.036% (w/v)至約0.084% (w/v)的聚山梨醇酯80 (PS80)、約0.8 mg/mL至約1.2 mg/mL的甲硫胺酸、約16 µg/mL至約24 µg/mL的EDTA、及pH約5.2至約6.2。該穩定水性醫藥組成物可選地包含約1,000 U/mL至約3,000 U/mL玻尿酸酶。在一些實施例中，該穩定水性醫藥組成物包含約160 mg/mL的雙特異性EGFR-cMet抗體、約30 mM的乙酸酯及/或醫藥學上可接受之乙酸鹽、約8.5% (w/v)的蔗糖、約0.06% (w/v)的聚山梨醇酯80 (PS80)、約1 mg/mL的甲硫胺酸、約20 µg/mL的EDTA及pH約5.7，且可選地約2,000 U/mL玻尿酸酶。

【0077】 本文進一步提供治療有需要之對象之癌症的方法，其係藉由向該對象投予治療有效量之本文所揭示之雙特異性EGFR/c-Met抗體之穩定水性醫藥組成物。癌症可為實體腫瘤，諸如乳癌(BC)、前列腺癌、卵巢癌(OC)、子宮頸癌、皮膚癌、胰臟癌、胃食道癌(GEC)、結直腸癌(CRC)、腎細胞癌(RCC)、肝癌、肝細胞癌(HCC)、腦癌、頭頸鱗狀細胞癌(SCCHN)、淋巴瘤、鱗狀細胞癌、肺癌（例如非小細胞肺癌(NSCLC)或小細胞肺癌(SCLC)）、頭頸癌(MTC)及間皮瘤。根據一些態樣，實體腫瘤可係轉移性或不可切除。在一些實施例中，實體腫瘤經組織學或細胞學確認。所揭示之穩定水性醫藥組成物可例如透過皮下注射予以皮下投予。皮下注射可在對象身體之各種部位（諸如但不限於上臂、大腿、腹部或下部）處進行。

【0078】 在一個實施例中，癌症係肺癌。在一個實施例中，癌症係非小細胞肺癌(NSCLC)。在一個實施例中，癌症係尚未接受任何藥物治療(treatment naive)之局部晚期或轉移性NSCLC。在一個實施例中，癌症已先前接受IV阿米維單抗治療。在一個實施例中，癌症具有EGFR exon 19del突變。在一個實施例中，癌症具有exon 21 L858R突變。在一個實施例中，癌症具有EGFR exon20ins突變。在一個實施例中，癌症在用第三代EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)治療時或之後經歷疾病惡化。

【0079】 本文進一步提供減少用阿米維單抗治療之對象中之輸注相關反應的方法，該等方法包含向該對象皮下投予如本文所揭示之穩定水性醫藥調配物。對象有需要治療如本文所揭示之癌症。

【0080】 本文進一步提供一種含有本發明之穩定水性醫藥組成物之製品。在一個實施例中，製品係配備有塞子之單次使用玻璃小瓶，其含有待投予之穩定水性醫藥組成物。在一些實施例中，該塞子可被一注射器刺穿。在一些實施例中，該小瓶被密封。在一些實施例中，該單次使用小瓶係具有被20 mm鋁密封覆蓋之20 mm塞子之10 mL單次使用玻璃小瓶。在一些實施例中，小瓶大小係具有容量分別係約：4 mL、6 mL、10 mL、12 mL、14 mL、20 mL、26 mL、33 mL、38 mL、或62 mL的2R、4R、6R、8R、10R、15R、20R、25R、30R、或50R ISO格式。在一個實施例中，該穩定水性醫藥組成物（本文亦稱作藥品或DP）之總體積在約5 mL至約10 mL範圍內。在一個實施例中，該穩定水性醫藥組成物（藥品產品或DP）之總體積在從約0.5 mL至約20 mL、從約1 mL至約15 mL、從約5 mL至約10 mL、或從約6 mL至約8 mL之範圍內。在一個實施例中，該穩定水性醫藥組成物之總體積係約：0.5 mL、0.6 mL、0.7 mL、0.8 mL、0.9 mL、1 mL、2 mL、3 mL、4 mL、5 mL、6 mL、6.5 mL、6.6 mL、6.7 mL、7 mL、7.1 mL、8 mL、8.5 mL、8.6 mL、8.7 mL、8.75 mL、8.8 mL、9 mL、10 mL、11 mL、12 mL、13 mL、14 mL、15 mL、16 mL、18 mL、19 mL、20 mL、25 mL、或30 mL或其間之任何範圍。

藥品穩定性

【0081】 在一些實施例中，在儲存指定時間段後判定DP穩定性。在一些實施例中，將DP儲存約3個月或更久、約6個月或更久、約12個月或更久、約1.5年或更久、約2年或更久、約2.5年或更久、約3年或更久、約3.5年或更久、約4年或更久、約4.5年或更久、約5年或更久、約6年或更久、約7年或更久、約8年或更久、約9年或更久、或約10年或更久。在一些實施例中，將DP儲存約12個

月或更久、約1.5年或更久、約2年或更久、約2.5年或更久、或約3年或更久。
 在一些實施例中，將DP儲存約2年或更久。

溫度

【0082】 在一些實施例中，DP在特定溫度下儲存指定時間段後係穩定的。在一些實施例中，溫度約在下列之間的範圍：-10至50°C、0至25°C、1至20°C、1至15°C、2至10°C、或2至5°C。在一些實施例中，溫度約在下列之間的範圍：2至8°C。在一些實施例中，溫度係約：-10°C、-9°C、-8°C、-7°C、-6°C、-5°C、-4°C、-3°C、-2°C、-1°C、0°C、1°C、2°C、3°C、4°C、5°C、6°C、7°C、8°C、9°C、10°C、11°C、12°C、13°C、14°C、15°C、16°C、17°C、18°C、19°C、20°C、21°C、22°C、23°C、24°C、25°C、26°C、27°C、28°C、29°C、30°C、31°C、32°C、33°C、34°C、35°C、36°C、37°C、38°C、39°C、40°C、41°C、42°C、43°C、44°C、45°C、46°C、47°C、48°C、49°C或50°C。

【0083】 在一些實施例中，DP在約2°C至約8°C之範圍內之溫度下儲存約12個月或更久、或約2年或更久後係穩定的。在一些實施例中，DP在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久或約2年或更久後係穩定的。在一些實施例中，DP在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久後係穩定的。

【0084】 本文所揭示之水性醫藥組成物（亦稱為藥品(drug product, DP)）之穩定性係基於如本文提供之DP之雙特異性EGFR-cMet抗體及其他成分（諸如但不限於緩衝劑、穩定劑、螯合劑、界面活性劑及酶）之具體量或比例、以及各種因素之評估來判定。此等因素包括但不限於溶液之顏色、pH、濁度、微可見(subvisible)粒子之數目、無糖基化重鏈(aglycosylated heavy chain, AGHC)之百分比、（多個）新峰之百分比、高分子量物種(HMWS)之百分比、低分子量物種(LMWS)之百分比、酸性峰總和之百分比、鹼性峰總和之百分比、蛋白質濃度、EGFR結合活性之百分比、cMet結合活性之百分比、及/或PS80之百分比。

【0085】 如本文所揭示之穩定DP不應被解讀為需要本文所列之所有因素，而是需要該等因素中之至少一個、至少兩個、或至少三個或更多。在一些實施例中，針對本文以下詳細列出之至少一個、至少兩個、至少三個或更多個因素，所揭示之穩定DP展現出以下結果。在一些實施例中，針對本文以下詳細列出之所有因素，穩定DP展現出以下結果。

溶液之顏色

【0086】 監測DP溶液之顏色，並可對其進行評估，以驗證溶液之外觀在釋出時及在儲放期限內與先前批次一致。DP溶液之顏色可反映穩定性。在一個實施例中，當溶液之顏色橫跨無色至約BY2或更低、至約BY4或更低、至約B2或更低、至約B4或更低、至約Y2或更低、或至約Y4或更低時，定義DP之穩定性，如描述於歐洲藥典(European Pharmacopoeia) 2.2.2液體變色程度(Degree of Coloration of Liquids)，歐洲藥典(Ph. Eur.)第10版專著編號20202，2019年7月。

【0087】 在一個實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有無色至約BY2或更低、約B2或更低、約Y2或更低之溶液顏色。在一較佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有無色至約BY4或更低、至約B4或更低、至約Y4或更低之溶液顏色。在最佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有無色至約BY5或更低、至約B5或更低、至約Y5或更低之溶液顏色。

pH

【0088】 測量DP溶液之pH允許確認其在釋出時及在儲放期限內與先前DP批次一致。在一個實施例中，DP之穩定性在其pH係約5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、或6.4時定義。在一個實施例中，在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，DP之pH係約5.7。在一個實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，pH係在約5.0至約6.4之範圍內。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，pH係在約5.2至約6.2之範圍內。在一最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，pH係在約5.4至約6.0之範圍內。

濁度

【0089】 濁度允許測量DP溶液中粒子之存在，以確保在釋出時及在儲放期限內與先前DP批次及適用的藥典指南之一致性。測試結果係以比濁法濁度單位(NTU)記述。在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，其濁度值為約：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20個比濁法濁度單位(nephelometric turbidity unit, NTU)。在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有濁度值為約18 NTU或更低。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度

下儲存約2年或更久之後，具有濁度值為約13 NTU或更低。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有濁度值為約8 NTU或更低。

粒子分析

【0090】 基於微可見粒子之平均數量，將DP之穩定性設定為粒子污染之特定臨限。測試結果應符合美國藥典<788>顆粒物質、歐洲藥典2.9.19、及日本藥典XVII / 6.07 顆粒污染：微可見粒子 (Particulate Contamination: Sub-visible particles)。因此，針對等於10 μm或更大之粒徑，所測試之DP單位中存在的粒子之平均數目不應超過每容器6000個粒子，且針對等於25 μm或更大之粒徑，不應超過每容器600個粒子。

cSDS條件

【0091】 如同基於凝膠之SDS-PAGE，毛細管SDS-PAGE (cSDS)係一種用於基於分子量分離變性蛋白質之方法。此程序允許定量DP純度並監測其在釋出時及在儲存期限內之穩定性。

【0092】 在一個實施例中，DP穩定性係在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，基於cSDS變量（例如純度百分比、無糖基化重鏈 (AGHC)、或新峰之存在）之各種結果定義，其中cSDS係在還原或非還原條件下執行。

【0093】 與穩定性一致之還原之cSDS結果。在一個實施例中，相較於經驗證儲備之阿米維單抗參考材料在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，穩定性定義為具有大於或等於88.0%之純度百分比、小於或等於

11.0%之AGHC、且無新峰大於1.5%。在一較佳實施例中，相較於參考材料在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，穩定性定義為具有約91.0%或更高之純度百分比、AGHC小於或約8.0%、且無新峰大於1.0%。在最佳實施例中，相較於參考材料在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，穩定性定義為具有約94.0%或更高之純度百分比、AG HC小於或約5.0%、且無新峰大於1.0%。

【0094】 與穩定性一致之非還原之cSDS結果。在一個實施例中，相較於參考材料在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，穩定性定義為具有約88.0%或更高之純度百分比且無新峰大於1.5%。在一較佳實施例中，相較於參考材料在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，穩定性定義為具有約90.0%或更高之純度百分比且無新峰大於1.0%。在最佳實施例中，相較於參考材料在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，穩定性定義為具有約94.0%之純度百分比或更高且無新峰大於1.0%。

【0095】 在一個實施例中，DP穩定性定義具有約為以下之純度百分比：80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或約或等於100%或其間之任何範圍。

【0096】 在一個實施例中，DP穩定性定義為具有約為以下之AGHC：2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或其間之任何範圍。

【0097】 在一個實施例中，DP穩定性定義為當相較於未經處理之參考材料時，在cSDS結果中未展示多於0.5%、0.8%、0.9%、1.0%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、或多於2%之新峰。

與穩定性一致之粒徑篩析HPLC (SE-HPLC)結果

【0098】 SE-HPLC程序允許評估DP之純度，並監測其在非變性條件下在釋出時及在儲放期限內之穩定性。

與穩定性一致之SE-HPLC結果

【0099】 主要組分-在一個實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約90.0%或更高之主要組分。在一較佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約95.0%或更高之主要組分。在最佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約97.0%之主要組分。高分子量物種(HMWS)-在一個實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約10.0%或更低之HMWS。在一較佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約5.0%或更低之HMWS。在最佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約3.0%或更低之HMWS。低分子量物種(LMWS)-在一個實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度

下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約5.0%或更低之LMWS。在一較佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約2.0%或更低之LMWS。在最佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約1.0%或更低之LMWS。

毛細管等電聚焦(cIEF)

【0100】 如同等電凝膠電泳(IEF)法，cIEF基於總電荷或等電點(pI)分離蛋白質。此程序允許在釋出時及在儲放期限內監測藥品之基於電荷之異構體之分佈。在一個實施例中，DP穩定性係在將DP在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，基於cIEF變量（諸如主峰(MP)、酸性峰總和、或鹼性峰總和）之各種結果定義。

與穩定性一致之cIEF結果

主峰-

【0101】 在一個實施例中，DP穩定性定義為將DP在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約以下MP的cIEF：30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%或其間之任何範圍。在一個實施例中，DP穩定性定義為將DP在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有MP在約30%至約90%之範圍內的cIEF。在一個實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約1.0%或更低之LMWS。

後，具有37至87%之主峰。在一較佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有47至87%之主峰。在最佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有57至87%之主峰。

酸性峰之總和-

【0102】 在一個實施例中，DP穩定性定義為，具有約以下之酸性峰總和總計的cIEF：5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%或70%或其間之任何範圍。將DP在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後。在一個實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有10至60%之酸性峰總和總計。在一較佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有10至50%之酸性峰總和總計。在最佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有10至40%之酸性峰總和總計。

鹼性峰的總和-

【0103】 在一個實施例中，穩定性定義為將DP在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約以下之鹼性峰總和總計的cIEF：1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%或其間之任何範圍。在一個實施例中，穩

定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約12.0%或更低之鹼性峰總和總計。在一較佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約10.0%或更低之鹼性峰總和總計。在最佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約8.0%或更低之鹼性峰總和總計。

根據A280之蛋白質濃度

【0104】 DP之蛋白質濃度可允許驗證其在釋出時及在儲放期限內與先前DP批次一致。可藉由測量藥品溶液在280 nm下之UV光吸光度(A280)來達成蛋白質濃度之定量。

【0105】 與DP穩定性一致之蛋白質濃度結果。在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有128至192 mg/mL之蛋白質濃度。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有144至176 mg/mL之蛋白質濃度。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有150 mg/mL至170 mg/mL之蛋白質濃度。

藥品效力

【0106】 DP與EGFR及/或c-Met之體外結合允許評估DP穩定性之水平。此結合可藉由使用（但不限於）均相競爭性時差性螢光共振能量轉移(TR-FRET)檢定來評估。

【0107】 與穩定性一致之EGFR結合活性結果。

【0108】 在一個實施例中，DP穩定性定義為將DP在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，相對於參考具有約以下之EGFR結合活性：40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%或170%或其間之任何範圍。在一個實施例中，DP穩定性定義為將DP在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，相對於參考具有在約50%至約150%之範圍內之EGFR結合活性。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為將DP在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，相對於參考具有在約60%至約140%之範圍內之EGFR結合活性。在一最佳實施例中，DP穩定性定義為將DP在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，相對於參考具有在約80%至約120%之範圍內之EGFR結合活性。

【0109】 與穩定性一致之cMet結合活性結果。

【0110】 在一個實施例中，DP穩定性定義為將DP在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，相對於參考具有約以下之cMet結合活性：40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、或140%或其間之任何範圍。在一個實施例中，DP穩定性定義為將DP在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，相對於參考具有在約50%至約150%之範圍內之cMet結合活性。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為將DP在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，相對

於參考具有在約60%至約140%之範圍內之cMet結合活性。在一最佳實施例中，DP穩定性定義為將DP在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，相對於參考具有在約80%至約120%之範圍內之cMet結合活性。

效力rHuPH20活性

【0111】 體外rHuPH20玻尿酸酶促活性係藉由測量玻尿酸(HA)、rHuPH20之受質與酸化血清結合時的濁度而判定。玻尿酸酶活性之判定係基於當玻尿酸酶(HA)與酸化血清結合時沉澱物之形成。藉由在37°C下在96孔盤形式中將玻尿酸酶與HA培養30分鐘，然後藉由加入酸化血清使未消化的HA沉澱來測量活性。在640 nm處測量所得濁度，且由HA受質之酶裂解所導致的濁度降低係玻尿酸酶活性的量度。

【0112】 穩定性一致之rHuPH20活性結果。

【0113】 在一實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約為以下之rHuPH20活性：800 U/mL、900 U/mL、1000 U/mL、1100 U/mL、1200 U/mL、1300 U/mL、1400 U/mL、1500 U/mL、1600 U/mL、1700 U/mL、1800 U/mL、1900 U/mL、2000 U/mL、2100 U/mL、2200 U/mL、2300 U/mL、2400 U/mL、2500 U/mL、2600 U/mL、2700 U/mL、2800 U/mL、2900 U/mL、3000 U/mL、3100 U/mL、3200 U/mL、3300 U/mL、3400 U/mL或3500 U/mL、或其間之任何範圍。在一個實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有1000 U/mL至3000 U/mL之rHuPH20活性。在一較佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有1500 U/mL至2500

U/mL之rHuPH20活性。在最佳實施例中，穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有1800 U/mL至2200 U/mL之rHuPH20活性。

分析測試-界面活性劑

多孔性-80定量

【0114】 藉由混合模式離子交換/疏水性HPLC定量判定聚山梨醇酯80。在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約為以下之PS80濃度（以重量體積百分比計）：0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.08%、0.09%或0.1%或其間之任何範圍。在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有0.03至0.08%之PS80濃度。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有0.04至0.08%之PS80濃度。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有0.05至0.08%之PS80濃度。

黏度

【0115】 熟習此項技術者認識到，使用高濃度蛋白質調配物的潛在問題在於，溶液之黏度通常隨蛋白質濃度增加而增加。黏性抗體溶液難以處理（例如，填充小瓶及/或注射器）及投予至患者。高度黏性調配物難以製造、抽至注射器中及注射。使用力操縱黏性調配物引起過度起泡，其會導致活性生物學之

變性及去活化。除非可降低黏度，否則高濃度抗體調配物可能需要較大的孔針、高壓注射、較長注射時間及特殊設備或材料以抵消抗體黏著性。此等改變將增加患者不適且製造治療抗體產品之成本。

【0116】 如本文中所使用，「黏度」為流體對流動的抗性，並且可在給定剪切速率下以厘泊(cP)或毫帕秒(mPa-s)單位測量，其中1 cP = 1 mPa-s。黏度可藉由使用黏度計（例如，Brookfield Engineering Dial Reading Viscometer型號LVT及AR-G2、TA儀器）來測量。黏度可使用所屬技術領域中已知之任何其他方法及在所屬技術領域中已知之任何其他方法（例如絕對、動黏度或動力黏度）來測量，理解其為藉由使用由本發明所描述之賦形劑進行的黏度降低百分比係重要的。無論用於判定黏度之方法為何，在給定剪切速率下，賦形劑調配物中之黏度降低百分比對於對照調配物將保持大致相同。

【0117】 本發明提供一種具有在室溫下在約9 cP與約11 cP之間的黏度之高濃度阿米維單抗組成物。在一些實施例中，高濃度阿米維單抗組成物具有約22 cP或更低、16 cP或更低、13 cP或更低、11 cP或更低、9 cP或更低、8 cP或更低、7 cP或更低、6 cP之絕對黏度。在一些實施例中，如在4°C所測量，該高濃度阿米維單抗組成物具有約21.9 cP之黏度。在一些實施例中，如在10°C所測量，該高濃度阿米維單抗組成物具有約16 cP之黏度。在一些實施例中，如在15°C所測量，該高濃度阿米維單抗組成物具有約13.3 cP之黏度。在一些實施例中，如在20°C所測量，該高濃度阿米維單抗組成物具有約11 cP之黏度。在一些實施例中，如在25°C所測量，該高濃度阿米維單抗組成物具有約9.3 cP之黏度。在一些實施例中，如在30°C所測量，該高濃度阿米維單抗組成物具有約7.9 cP之黏度。在一些實施例中，如在35°C所測量，該高濃度阿米維單抗組成物具有約6.7 cP之黏度。在一些實施例中，如在40°C所測量，該高濃度阿米維單抗組成物具有約5.8 cP之黏度。

說明性實施例

【0118】 此處提供所揭示技術之說明性實施例。這些實施例僅係說明性的，並且不會限制本揭露或本文中所隨附之申請專利範圍的範疇。

1. 一種包含雙特異性表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體及玻尿酸酶的穩定水性醫藥組成物，其中該抗體包含：
 - a. 第一重鏈(HC1)，其包含包括SEQ ID NO:13之胺基酸序列的HC1可變區1 (VH1)；
 - b. 第一輕鏈(LC1)，其包含包括SEQ ID NO:14之胺基酸序列的輕鏈可變區1 (VL1)；
 - c. 第二重鏈(HC2)，其包含包括SEQ ID NO:15之胺基酸序列的HC2可變區2 (VH2)；
 - d. 第二輕鏈(LC2)，其包含包括SEQ ID NO:16之胺基酸序列的輕鏈可變區2 (VL2)；

且其中該組成物包含約1,050 mg至約2,240 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體及約13,000 U至約28,000 U之玻尿酸酶。

2. 如實施例1之穩定組成物，其中該組成物包含約1,050 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。
3. 如實施例1之穩定組成物，其中該組成物包含約1,400 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。
4. 如實施例1之穩定組成物，其中該組成物包含約1,575 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。
- 4a. 如實施例1之穩定組成物，其中該組成物包含約1,600 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。
5. 如實施例1之穩定組成物，其中該組成物包含約2,100 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。
- 5a. 如實施例1之穩定組成物，其中該組成物包含約2,240 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。

6. 一種穩定水性醫藥組成物，其包含：

- a) 約144 mg/mL至約176 mg/mL的雙特異性表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體，該雙特異性抗體包含：

第一重鏈(HC1)，其包含HC1可變區1 (VH1)；

第一輕鏈(LC1)，其包含輕鏈可變區1 (VL1)；

第二重鏈(HC2)，其包含HC2可變區2 (VH2)；及

第二輕鏈(LC2)，其包含輕鏈可變區2 (VL2)，

其中該VH1包含分別為SEQ ID NO: 1、2、及3之重鏈互補決定區1 (HCDR1)、HCDR2、及HCDR3胺基酸序列；該VL1包含分別為SEQ ID NO: 4、5、及6之輕鏈互補決定區1 (LCDR1)、LCDR2、及LCDR3胺基酸序列，該VH2包含分別為SEQ ID NO: 7、8、及9之HCDR1、HCDR2、及HCDR3胺基酸序列；且該VL2包含分別為SEQ ID NO: 10、11、及12之LCDR1、LCDR2、及LCDR3胺基酸序列；

- b) 約10 mM至約50 mM之乙酸酯及/或醫藥學上可接受之乙酸鹽，
 c) 約6.8% (w/v)至約10.2% (w/v)的蔗糖、
 d) 約0.036% (w/v)至約0.084% (w/v)的聚山梨醇酯80 (PS80)、
 e) 約0.8 mg/mL至約1.2 mg/mL的甲硫胺酸、
 f) 約16 µg/mL至約24 µg/mL的乙二胺四乙酸(EDTA)、
 g) 可選地，約1,000 U/mL至約3,000 U/mL玻尿酸酶；及
 h) 約5.2至約6.2之pH。

- 6a. 如實施例6之穩定水性醫藥組成物，其中如在20°C所測量，該組成物具有小於約11 cP之黏度。

7. 如實施例6之穩定水性醫藥組成物，其中該雙特異性EGFR-cMet抗體包含包括SEQ ID NO:13之胺基酸序列的HC1可變區及包括SEQ ID NO:14之胺基酸序列的LC1可變區。

8. 如實施例6或實施例7之穩定水性醫藥組成物，其中該雙特異性EGFR-cMet抗體包含包括SEQ ID NO:15之胺基酸序列的HC2可變區及包括SEQ ID NO:16之胺基酸序列的LC2可變區。
9. 如實施例6至8中任一者之穩定水性醫藥組成物，其中該HC1包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列，且該LC1包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列。
10. 如實施例6至9中任一者之穩定水性醫藥組成物，其中該HC2包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列，且該LC2包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列。
11. 如實施例6至10中任一項之穩定水性醫藥組成物，其中該雙特異性EGFR-cMet抗體係阿米維單抗或其生物相似藥。
12. 如實施例6至11中任一項之穩定水性醫藥組成物，其中該雙特異性EGFR-cMet抗體具有約160 mg/mL之濃度。
13. 如實施例6至12中任一項之穩定水性醫藥組成物，其中該乙酸酯及/或醫藥學上可接受之乙酸鹽具有約30 mM之濃度。
14. 如實施例6至13中任一項之穩定水性醫藥組成物，其中該乙酸酯及/或醫藥學上可接受之乙酸鹽包含冰醋酸及/或三水醋酸鈉。
15. 如實施例6至14中任一者之穩定水性醫藥組成物，其包含約8.5% (w/v)蔗糖。
16. 如實施例6至15中任一者之穩定水性醫藥組成物，其包含約0.06% (w/v) PS80。
17. 如實施例6至16中任一項之穩定水性醫藥組成物，其中該甲硫胺酸包含L-甲硫胺酸，且具有約1 mg/mL之濃度。
18. 如實施例6至17中任一項之穩定水性醫藥組成物，其中該EDTA具有約20 µg/mL之濃度。
19. 如實施例6至18中任一項之穩定水性醫藥組成物，其中pH係約5.7。
20. 實施例6至19中任一項之穩定水性醫藥組成物，其中該玻尿酸酶係人類玻尿酸酶，可選地係包含SEQ ID NO:21的rHuPH20。

21. 如實施例6至20中任一項之穩定水性醫藥組成物，其中該濃度rHuPH20係約1,000 U/mL至約3,000 U/mL。
22. 如實施例6至21中任一項之穩定水性醫藥組成物，其中該濃度rHuPH20係約2,000 U/mL。
23. 如實施例6至22中任一項之穩定水性醫藥組成物，其中穩定性係基於溶液之顏色、pH、濁度、微可見粒子之數目、無醯基化重鏈(AGHC)之百分比、（多個）新峰之百分比、高分子量物種(HMWS)之百分比、低分子量物種(LMWS)之百分比、酸性峰總和之百分比、鹼性峰總和之百分比、蛋白質濃度、EGFR結合活性之百分比、cMet結合活性之百分比、PS80之百分比、可選地rHuPH20活性之百分比、或其任何組合定義。
24. 如實施例6至23中任一項之穩定水性醫藥組成物，其中該組成物之總體積範圍在約6 mL至約9 mL。
25. 如實施例24之穩定水性醫藥組成物，其中該組成物之總體積係約7.1 mL。
26. 如實施例24之穩定水性醫藥組成物，其中該組成物之總體積係約6.6 mL。
27. 如實施例24之穩定水性醫藥組成物，其中該組成物之總體積係約8.75 mL。
28. 如實施例1至27中任一項之穩定水性醫藥組成物，其包含約160 mg/mL的該雙特異性EGFR-cMet抗體、約30 mM乙酸酯及/或醫藥上可接受之乙酸鹽、約8.5%蔗糖、及約1 mg/mL L-甲硫胺酸與聚山梨醇酯80組合至約0.06% (w/v)之最終濃度並與EDTA組合至約20 µg/mL之最終濃度，其中該穩定水性醫藥組成物具有約pH 5.7，
且其中該雙特異性EGFR-cMet抗體包含包括SEQ ID NO:17之胺基酸序列的重鏈1 (HC1)、包括SEQ ID NO:19之胺基酸序列的HC2、包括SEQ ID NO:18之胺基酸序列的輕鏈1 (LC1)、及包括SEQ ID NO:20之胺基酸序列的LC2。
29. 如實施例1至27中任一項之穩定水性醫藥組成物，其包含約160 mg/mL的該雙特異性EGFR-cMet抗體、約30 mM乙酸酯及/或醫藥上可接受之乙酸鹽、

約8.5%蔗糖、及約1 mg/mL L-甲硫胺酸與聚山梨醇酯80組合至約0.06% (w/v)之最終濃度並與EDTA組合至約20 µg/mL之最終濃度、並與rHuPH20組合至約2,000 U/mL之最終濃度，其中該穩定水性醫藥組成物具有約pH 5.7，

且其中該雙特異性EGFR-cMet抗體包含包括SEQ ID NO:17之胺基酸序列的重鏈1 (HC1)、包括SEQ ID NO:19之胺基酸序列的HC2、包括SEQ ID NO:18之胺基酸序列的輕鏈1 (LC1)、及包括SEQ ID NO:20之胺基酸序列的LC2。

30. 一種治療有需要之對象的癌症之方法，該方法包含向該對象投予如實施例1至29中任一項所述之醫藥組成物。
31. 如實施例30之方法，其中該投予係皮下投予。
32. 如實施例30至31之方法，其中該癌症包含肺癌、頭頸鱗狀細胞癌(SCCHN)、肝細胞癌(HCC)、結直腸癌(CRC)、腎細胞癌(RCC)、髓質甲狀腺癌(MTC)、胃食道癌(GEC)、間皮瘤、乳癌(BC)、或卵巢癌(OC)。
33. 如實施例30至31之方法，其中該癌症包含非小細胞肺癌(NSCLC)。
34. 一種用於製備靶向EGFR及cMet之雙特異性抗體之穩定水性醫藥組成物的方法，靶向EGFR及cMet之該雙特異性抗體包含：第一重鏈(HC1)，其包含HC1可變區1 (VH1)；第一輕鏈(LC1)，其包含輕鏈可變區1 (VL1)；第二重鏈(HC2)，其包含HC2可變區2 (VH2)；及第二輕鏈(LC2)，其包含輕鏈可變區2 (VL2)；其中該VH1包含分別包含SEQ ID NO: 1、2、及3之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (HCDR1)、HCDR2、及HCDR3；該VL1包含分別包含SEQ ID NO: 4、5、及6之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (LCDR1)、LCDR2、及LCDR3；該VH2包含分別為SEQ ID NO: 7、8、及9之HCDR1、HCDR2、及HCDR3胺基酸序列；且該VL2包含分別為SEQ ID NO: 10、11、及12之LCDR1、LCDR2、及LCDR3胺基酸序列；該方法包含：

將包含約160 mg/mL的雙特異性抗體、約30 mM乙酸酯及/或醫藥上可接受之乙酸鹽、約8.5%蔗糖、及約1 mg/mL L-甲硫胺酸之組成物與聚山梨醇酯80組合至約0.06% (w/v)之最終濃度並與EDTA組合至約20 µg/mL之最終濃度、可選地與rHuPH20組合至約2,000 U/mL之最終濃度，其中該穩定水性醫藥組成物具有約pH 5.7。

35. 如實施例34之方法，其中該雙特異性EGFR-cMet抗體包含包括SEQ ID NO:13之胺基酸序列的HC1可變區及包括SEQ ID NO:14之胺基酸序列的LC1可變區。
36. 如實施例34至35中任一者之方法，其中該雙特異性EGFR-cMet抗體包含包括SEQ ID NO:15之胺基酸序列的HC2可變區及包括SEQ ID NO:16之胺基酸序列的LC2可變區。
37. 如實施例34至36中任一者之方法，其中該抗體包含包括SEQ ID NO:17之胺基酸序列的重鏈1 (HC1)及包括SEQ ID NO:18之胺基酸序列的輕鏈1 (LC1)。
38. 如實施例34至37中任一項之方法，其中該抗體包含包括SEQ ID NO:19之胺基酸序列的HC2及包括SEQ ID NO:20之胺基酸序列的LC2。
39. 如實施例34至38中任一項之方法，其中該抗體係阿米維單抗或其生物相似藥。
40. 一種套組，其包含如實施例1至29中任一者之穩定水性醫藥組成物及其使用說明。
41. 一種製品，其包含容納如實施例1至29中任一者之穩定水性醫藥組成物的容器。
42. 如實施例41之製品，其中該容器係具有可被注射器刺穿之塞子的小瓶。
43. 如實施例42之製品，其中該小瓶係單次使用小瓶。
44. 一種用於治療癌症的如實施例1至29中任一項之醫藥組成物。
45. 如實施例44之醫藥組成物，其中該癌症包含肺癌。

46. 如實施例44之醫藥組成物，其中該癌症包含非小細胞肺癌(NSCLC)。
47. 一種用於製備用於治療癌症之藥劑的如實施例1至29中任一項之醫藥組成物。
48. 一種醫藥組成物用於治療有需要之對象之癌症的用途，其係藉由投予如實施例1至29中任一項之醫藥組成物。
49. 如實施例48之醫藥組成物的用途，其中該投予係皮下投予。
50. 一種如實施例49之醫藥組成物用於減少用阿米維單抗治療之對象中之輸注相關反應的用途。

實例

【0119】 提供下列實例以進一步描述一些本文所揭示之實施例。實例意欲說明而非限制所揭示之實施例。

本文中所使用之分析測試之說明

分析測試-一般表徵

溶液之顏色

【0120】 監測藥品(DP)之溶液顏色，以評估外觀並確保其在釋出時及在儲放期限內與先前批次一致。溶液之顏色可係產品穩定性之指標。為了判定溶液之顏色，目視比較測試樣本與一組經界定之參考溶液。

【0121】 將規定體積之液體內容物轉移至尺寸與參考溶液相同之預刻痕安瓿中。接著目視比較安瓿之內容物與歐洲藥典顏色參考溶液。在漫射日光中判定顏色之程度，對照白色背景檢視。

溶液之顏色材料及方法

【0122】 材料及方法係如描述於歐洲藥典2.2.2液體變色程度，歐洲藥典(Ph. Eur.)第10版專著編號20202，2019年7月。簡言之，將測試物品與B（棕色）、BY（棕黃色）、及Y（黃色）顏色參考溶液組進行比較。

與穩定性一致之溶液之顏色結果

【0123】 在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有無色至約BY2或更低、約B2或更低、約Y2或更低之溶液顏色。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有無色至約BY4或更低、至約B4或更低、至約Y4或更低之溶液顏色。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有無色至約BY5或更低、至約B5或更低、至約Y5或更低之溶液顏色。

pH

pH材料及方法

【0124】 使用具有標準化pH電極之每日校正電子pH計以測量測試物品之pH。在測試之前及期間，所有校正溶液、參考緩衝劑、及測試物品皆經平衡並維持在25°C下。

與穩定性一致之pH結果

【0125】 在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，pH範圍為5.0至6.4。在一較佳實施例中，DP穩定

性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，pH範圍為5.2至6.2。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，pH範圍為5.4至6.0。

濁度

濁度材料及方法

【0126】 材料及方法係基於歐洲藥典2.2.1液體之澄清度及乳光度(Clarity and Degree of Opalescence of Liquids)。

與穩定性一致之濁度結果

【0127】 測試結果係以比濁法濁度單位(NTU)記述。在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約18 NTU或更小之濁度。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約13 NTU或更小之濁度。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約8 NTU或更小之濁度。

分析測試-微粒物質

【0128】 顆粒物質（微可見）材料及方法-所有材料及方法皆符合美國藥典(United States Pharmacopeia) <788>顆粒物質(Particulate Matter)。使用配備有藥典容量取樣器設置的符合藥典之液體粒子計數器儀器。在測試之前，將測試物

品平衡至室溫至少60分鐘，但不超過10小時。以符合美國藥典<788>顆粒物質之方式匯集測試物品小瓶。如由美國藥典<788>顆粒物質所指示，取出四份匯集之測試物品（各體積適當），並對每份等於或大於10 µm及25 µm之粒子數目進行計數。不考慮第一份獲得之結果，並將其餘三個結果用於計算所檢驗之製劑之平均粒子數目。

【0129】 粒子分析（微可見）符合藥典之結果-測試結果應符合美國藥典<788>顆粒物質、歐洲藥典2.9.19、及日本藥典XVII / 6.07顆粒污染：微可見粒子(Particulate Contamination: Sub-visible particles)。因此，針對等於10 µm或更大之粒徑，所測試之單位中存在的粒子之平均數目不應超過每容器6000個粒子，且針對等於25 µm或更大之粒徑，不應超過每容器600個粒子。

分析測試-純度

還原之毛細管電泳十二烷基硫酸鈉(cSDS)

【0130】 還原之cSDS材料及方法-分析採用商用毛細管電泳系統，在溫控卡匣中具有50 µm i.d. x 30.2 cm長的裸熔融矽石毛細管；毛細管配備有對紫外光透明之偵測窗。每次注射前，對毛細管進行電動潤洗。每次樣本分析前，將毛細管裝載由纏結聚合物溶液所組成之篩分基質。該方法利用SDS-MW凝膠遷移緩衝劑及橫跨大約10至148 kDa之範圍的經認證之蛋白質分子量標準品。將儀器之紫外吸收分光光度計偵測器設定於220 nm之波長下，且將毛細管溫度設定為25°C。針對還原樣本處理條件，將測試物品（二重複）與SDS及2-巰基乙醇混合，且接著在規定溫度下加熱規定時間，以使蛋白質完全變性及還原。藉由跨越毛細管施加5kV之電壓大約20秒，以電動方式注射還原之樣本，且接著藉由施加更大之電場大約35分鐘以進行分析。藉由光譜之遠紫外區(220 nm)中之吸光度完成偵測。收集輕鏈、重鏈、及無糖基化重鏈(AG HC)之總信號數據之百分比。

【0131】 與穩定性一致之還原之cSDS結果。在一個實施例中，相較於經驗證儲備之阿米維單抗參考材料在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，DP穩定性定義為具有 $\geq 88.0\%$ 之純度百分比、AG HC $\leq 11.0\%$ 、且無新峰 $>1.5\%$ 。在一較佳實施例中，相較於參考材料在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，DP穩定性定義為具有約91.0%或更高之純度百分比、AG HC小於或約8.0%、且無新峰大於1.0%。在最佳實施例中，相較於參考材料在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，DP穩定性定義為具有約94.0%或更高之純度百分比、AG HC小於或約5.0%、且無新峰大於1.0%。

非還原之毛細管電泳十二烷基硫酸鈉(cSDS)

【0132】 非還原之cSDS材料及方法-分析採用商用毛細管電泳系統，在溫控卡匣中具有50 μm i.d. x 30.2 cm長的裸熔融矽石毛細管；毛細管配備有對紫外光透明之偵測窗。每次注射前，對毛細管進行電動潤洗。每次樣本分析前，將毛細管裝載由纏結聚合物溶液所組成之篩分基質。該方法利用SDS-MW凝膠遷移緩衝劑、橫跨大約10至148 kDa之範圍的經認證之蛋白質分子量標準品、及經驗證之阿米維單抗參考材料樣本。將儀器之紫外吸收分光光度計偵測器設定於220 nm之波長下，且將毛細管溫度設定為25°C。針對非還原樣本處理條件，將測試物品（二重複）與SDS及烷化試劑（N-乙基順丁烯二醯亞胺，以防止雙硫鍵改組(shuffling)或重新形成）混合。接著將其在規定溫度下加熱規定時間，以使蛋白質完全變性，並最小化片段及假影帶之形成。藉由跨越毛細管施加5kV之電壓大約20秒，以電動方式注射非還原之樣本，且接著藉由施加更大之電場大約35分鐘以進行分析。藉由光譜之遠紫外區(220 nm)中之吸光度完成偵測。

收集總信號數據之百分比。亦分析數據以檢查相對於阿米維單抗參考材料新峰之存在。純度百分比係定義為重鏈百分比+輕鏈百分比。

【0133】 與穩定性一致之非還原之cSDS結果。在一個實施例中，相較於參考材料在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，DP穩定性定義為具有約88.0%或更高之純度百分比且無新峰大於1.5%。在一較佳實施例中，相較於參考材料在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，DP穩定性定義為具有約90.0%或更高之純度百分比且無新峰大於1.0%。在最佳實施例中，相較於參考材料在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，DP穩定性定義為具有約94.0%之純度百分比或更高且無新峰大於1.0%。

粒徑篩析高效液相層析(SE-HPLC)

【0134】 SE-HPLC材料及方法-將參考材料及測試物品稀釋至目標蛋白質濃度。將20 µl體積的分析物注射至7.8 mm x 30 cm粒徑篩析管柱上，粒徑篩析管柱具有5 µm粒徑之二氧化矽基質，分級範圍為10至500 kDa。使用水性磷酸鹽緩衝劑作為流動相，流速為0.7 mL/分鐘，且在280 nm下連續監測洗出液之吸光度。在管柱上分離單體（主要組分或主峰）、聚集物（高分子量物種、或HMWS）、及片段（低分子量物種、或LMWS），並以不同滯留時間洗提。藉由監測280 nm下之峰值吸光度來測量此等物種之量。

與穩定性一致之SE-HPLC結果

【0135】 主要組分-在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在

約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約90.0%或更高之主要組分。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約95.0%或更高之主要組分。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約97.0%之主要組分。高分子量物種(HMWS)-在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約10.0%或更低之HMWS。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約5.0%或更低之HMWS。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約3.0%或更低之HMWS。低分子量物種(LMWS)-在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約5.0%或更低之LMWS。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約2.0%或更低之LMWS。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約1.0%或更低之LMWS。

毛細管等電聚焦(cIEF)

【0136】 cIEF材料及方法-分析程序係在配備有自動取樣器之市售成像cIEF分析儀上執行。分析採用具有外壁聚醯亞胺塗層之100- μm 經內壁塗佈之二氧化矽毛細管。此外，使用稀磷酸及甲基纖維素之分析物溶液、氫氧化鈉及甲基纖維素之陰極電解質溶液、及經定義之類型及量的兩性電解質。用羧肽酶B (CPB)處理測試物品，以移除C端離胺酸，並消除因各帶電物種之多個C端變體之存在而引入之不明確(ambiguity)。將儀器之自動取樣器設定為4°C，以用於預聚焦及聚焦兩者。預聚焦電壓及時間分別係1500 V及1分鐘。聚焦電壓及時間分別係3000 V及7分鐘。

與穩定性一致之cIEF結果

【0137】 主峰-在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有37至87%之主峰。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有47至87%之主峰。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有57至87%之主峰。

【0138】 酸性峰總和-在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有10至60%之酸性峰總和總計。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有10至50%之酸性峰總和總計。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存

存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有10至40%之酸性峰總和總計。

【0139】 鹼性峰總和-在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約12.0%或更低之鹼性峰總和總計。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約10.0%或更低之鹼性峰總和總計。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有約8.0%或更低之鹼性峰總和總計。

分析測試-數量

根據A280之蛋白質濃度

【0140】 藉由定量在280 nm下之吸光度(A280)判定藥品之蛋白質濃度。

根據A280之蛋白質濃度材料及方法

【0141】 使用合格且經校正之雙光束UV-Vis分光光度計執行蛋白質濃度之測量。使用0.9% (w/v) NaCl以1:125稀釋測試物品。使用路徑長度為1 cm且側面為黑色或磨砂之石英半微量比色管(1.4 mL)測量樣本。將分光光度計設定為280 nm之波長、1 nm之狹縫寬度、及一(1)秒之反應。使用0.9% (w/v) NaCl作為空白對照。藉由將測試物品吸光度與稀釋因數之乘積除以抗體吸收常數與儀器路徑長度之乘積（例如（但不限於），阿米維單抗之吸收常數為 $1.40 \text{ (mg/mL)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ，且儀器路徑長度為1 cm）計算蛋白質濃度(mg/mL)。

與DP穩定性一致之蛋白質濃度結果

【0142】 在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有128至192 mg/mL之蛋白質濃度。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有144至176 mg/mL之蛋白質濃度。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有150 mg/mL至170 mg/mL之蛋白質濃度。

分析測試-效力

效力（表皮生長因子受體(EGFR)結合）

【0143】 使用均相競爭性時差性螢光共振能量轉移(TR-FRET)檢定格式證明藥品與EGFR之體外結合。在此程序中，不同濃度的未經標示之雙特異性EGFR-cMet抗體樣本與經供體螢光團（鎔(Eu)螯合物）標示之雙特異性EGFR-cMet抗體競爭結合至經受體螢光團(Cy5)標示之EGFR抗原。激發供體螢光團導致能量轉移至結合之受體螢光團（FRET程序）。使用能夠測量時差性螢光之微量盤讀取儀，藉由在665 nm下之光發射偵測所得FRET。將樣本劑量反應曲線與RM進行比較。

【0144】 EGFR結合材料及方法。使經認證之商用EGFR（一種具有C端His標籤之重組人類EGFR/ErbB1/HER1）與經認證之商用Cy5 Mono NHS酯反應，以產生經Cy5標示之EGFR。使經驗證之雙特異性EGFR-cMet抗體與經認證之商用鎔(Eu)螯合物反應，以產生經Eu標示之雙特異性EGFR-cMet抗體。在相同檢定盤上平行測試雙特異性EGFR-cMet抗體參考材料(RM)之連續稀釋液、檢定對照、及測試物品。將經Eu標示之雙特異性EGFR-cMet抗體添加至各RM、檢定對照、及測試物品中，接著將檢定盤溫和振盪。接著類似地添加Cy5-EGFR，

將檢定盤再次溫和振盪，並於黑暗中培養 4 ± 1 小時。接著藉由在665 nm下之分光光度法測量螢光，將其對抗體濃度作圖，並藉由四參數邏輯模型分析。判定RM、檢定對照、及樣本獲得半最大螢光反應(EC50)所需之抗體濃度。基於樣本（或對照）與RM EC50值之比計算檢定對照及樣本之效力，並以相對於RM之活性百分比記述。

【0145】 與穩定性一致之EGFR結合活性結果。在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，相對於參考材料，結合活性為50%至150%。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，相對於參考材料，結合活性為60%至140%。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，相對於參考材料，結合活性在約80%至120%之間的範圍內。

效力（cMet結合）

【0146】 使用均相競爭性時差性螢光共振能量轉移(TR-FRET)檢定格式證明雙特異性EGFR-cMet抗體與c-MET之體外結合。在此程序中，不同濃度的未經標示之雙特異性EGFR-cMet抗體樣本與經供體螢光團（鈾(Eu)螯合物）標示之雙特異性EGFR-cMet抗體競爭結合至經受體螢光團(Cy5)標示之c-MET抗原。激發供體螢光團導致能量轉移至結合之受體螢光團（FRET程序）。使用能夠測量時差性螢光之微量盤讀取儀，藉由在665 nm下之光發射偵測所得FRET。將樣本劑量反應曲線與參考材料(RM)進行比較。

【0147】 c-MET結合材料及方法。使經認證之商用cMet（一種具有c端His-標籤之重組cMet/HGFR）與經認證之商用Cy5 Mono NHS酯反應，以產生經Cy5

標示之c-MET。使經驗證之雙特異性EGFR-cMet抗體與經認證之商用鎔(Eu)螯合物反應，以產生經Eu標示之雙特異性EGFR-cMet抗體。在相同檢定盤上平行測試雙特異性EGFR-cMet抗體RM之連續稀釋液、檢定對照、及測試物品。將經Eu標示之雙特異性EGFR-cMet抗體添加至各RM、檢定對照、及測試物品中，接著將檢定盤溫和振盪。接著類似地添加Cy5-c-MET，將檢定盤再次溫和振盪，並於黑暗中培養 4 ± 1 小時。接著藉由在665 nm下之分光光度法測量螢光，將其對抗體濃度作圖，並藉由四參數邏輯模型分析。判定RM、檢定對照、及樣本獲得半最大螢光反應(EC50)所需之抗體濃度。基於樣本（或對照）與RM EC50值之比計算檢定對照及樣本之效力，並以相對於RM之活性百分比記述。

【0148】 與穩定性一致之cMet結合活性結果。在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，相對於參考材料，結合活性在約50%至約150%之間的範圍內。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，相對於參考材料，結合活性在約60%至140%之間的範圍內。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，相對於參考材料，結合活性在約80%至120%之間的範圍內。

效力rHuPH20活性

【0149】 體外rHuPH20玻尿酸酶促活性係藉由測量玻尿酸(HA)、rHuPH20之受質與酸化血清結合時的濁度而判定。玻尿酸酶活性之判定係基於當玻尿酸酶(HA)與酸化血清結合時沉澱物之形成。藉由在37°C下在96孔盤形式中將玻尿酸酶與HA培養30分鐘，然後藉由加入酸化血清使未消化的HA沉澱來測量活性。

在640 nm處測量所得濁度，且由HA受質之酶裂解所導致的濁度降低係玻尿酸酶活性的量度。

rHuPH20活性材料及方法

【0150】 檢定方法係基於美國藥典專著USP29–NF24玻尿酸酶，用於注射。標準試劑包括500 mM乙酸鹽緩衝液(pH 3.1)、100 mM乙酸鹽緩衝液(pH 3.1)、無菌灌洗用水(Sterile Water for Irrigation, SWFI)、人類血清白蛋白(HSA) 25% (NDC編號68209-643-02)、馬血清、50 mg/mL玻尿酸鈉及rHuPH20。檢定特定試劑列於下表1中。將酶稀釋劑、馬血清工作溶液(2.8%)及0.7 mg/mL HA受質在檢定當天製備。HA受質管在2至8°C下儲存直至準備好使用。

〔表1.〕 檢定特定試劑

試劑	組成物
反應緩衝液	50 mM MES ¹⁾ ，140 mM NaCl，pH 5.5
血清儲備溶液	100 mM 乙酸鹽緩衝液中之 33%馬血清
酶稀釋劑	1 mg/mL HAS、25 mM 反應緩衝液
馬血清工作溶液	100 mM 乙酸鹽緩衝液中之 2.8%馬血清
玻尿酸鈉(HA)受質溶液	25 mM 反應緩衝液中之 0.7 mg/mL 玻尿酸鈉
rHuPH20 工作參考標準(WRS)	81.2 U/mL rHuPH20
rHuPH20 對照 (檢查標準品)	9.3 U/mL rHuPH20

¹⁾ 2-(N-嗎啉基)乙磺酸水合物，4-嗎啉乙磺酸

檢定及樣本製備

【0151】 在開始檢定之前，將空的96孔反應盤置放於Eppendorf Thermo混合器中且設定至15°C，且允許平衡最少30分鐘。再者，將加熱塊置於37°C培育箱中且在開始酶反應之前允許在適當溫度下平衡至少2小時。

【0152】 用酶稀釋劑稀釋具有2,000 U/mL之預期rHuPH20活性的測試樣本至9.3 U/mL。rHuPH20對照及稀釋的測試樣本的等分試樣，並將其裝載至96孔移轉盤中。在分開之稀釋盤中，將酵素稀釋劑之指定體積等分裝到指定孔中。將WRS分成三等分於指定孔中且接著在含酶稀釋劑之指定孔中連續稀釋。來自此

等孔之數據將用於產生六點校準曲線。將固定體積之rHuPH20對照及經稀釋樣本以二重複形式將盤移轉至稀釋盤中之指定孔中。

酶反應

【0153】 將HA受質溶液從2至8°C 儲存器移除並倒置3至4次輕輕混合。在Thermo混合器中維持15°C 平衡96孔反應盤時，將固定體積之HA受質溶液等分裝到該稀釋盤之對應孔位置中。接著將來自稀釋盤之標準、對照及樣本移轉至稀釋盤對應孔位置。接著使用15°C 的Thermo混合器以900 rpm混合反應盤10秒。將反應盤從Thermo混合器移除，將盤蓋置放於反應盤上，且立即移轉至37°C 培育箱內之預培育加熱塊中。將反應盤在37°C 下培育 30 ± 5 分鐘。

停止反應及開發

【0154】 一旦37°C 培育完成，從培育箱移除加蓋之反應盤，並立即將加蓋盤壓至在冰桶中之新鮮施配冰中，並開始計時器2分鐘。在2分鐘培育期間勿觸摸培養盤。2分鐘之後，擦拭盤之底部以移除任何冷凝或水並將反應盤移轉至15°C 的Thermo混合器。置放Thermo混合器蓋且在15°C 下培育10分鐘。

【0155】 在10分鐘之後，立即取出Thermo混合器蓋，且將固定體積之馬血清工作溶液等分裝到各孔。接著用Thermo混合器蓋加蓋於培養盤，且在15°C 下開始計時器 20 ± 5 分鐘。在 20 ± 5 分鐘培育之後，將反應盤從15°C 之Thermo混合器移轉至96孔盤讀取儀。接著在640 nm下測量樣本之光學密度。

數據分析

【0156】 將經連續稀釋WRS樣本之已知rHuPH20活性(U/mL)對其對應之所測量光學密度(OD)值作圖，並獲得曲線擬合方程式。藉由使用個別OD值及自參考材料曲線獲得之曲線擬合方程式來計算96孔盤之孔中的各樣本稀釋之rHuPH20活性。

【0157】 與DP穩定性一致之rHuPH20活性結果。在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有1000 U/mL至3000 U/mL之rHuPH20活性。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有1500 U/mL至2500 U/mL之rHuPH20活性。在最佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有1800 U/mL至2200 U/mL之rHuPH20活性。

分析測試-界面活性劑

多孔性-80定量

【0158】 藉由混合模式離子交換/疏水性HPLC定量判定聚山梨醇酯80。

【0159】 PS 80材料及方法。用配備有2.1 × 20 mm在線(on-line)管柱、ELSD、及在30°C下之溫控管柱腔之梯度HPLC進行分析，管柱含有30 μm可水潤濕之混合模式聚合球形吸附劑粒子。將流速設定為1 mL/分鐘，並將ELSD蒸發器溫度設定為50°C。流動相A係於水中之2% v/v甲酸，且流動相B係於異丙醇中之2% v/v甲酸。使用純聚山梨醇酯80以產生校正及檢查標準品。純注射測試物品樣本。

【0160】 與DP穩定性一致之聚山梨醇酯80結果。在一個實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有0.03至0.08%之PS80濃度。在一較佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有0.04至0.08%之PS80濃度。在最

佳實施例中，DP穩定性定義為在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後，具有0.05至0.08%之PS80濃度。

分析測試-常規表徵

肽圖譜

【0161】 此測試之目的係測量抗體結構中可能存在之轉譯後修飾（諸如氧化、脫氫胺化、及異構化）之水平。酶消化測試物品以產出肽區段。接著藉由超高效液相層析質譜法(UPLC-MS)評估此等肽。各經分析之肽序列係相對於其在整體抗體結構中之已知位置識別。轉譯後修飾係藉由比較經識別肽序列之測量質量與其預期質量來判定。

【0162】 肽圖譜材料及方法。用6 M胍、50 mM Tris pH 8.0、5 mM EDTA使樣本變性，並使用30 kDa離心過濾裝置過濾（丟棄流過物）。用1 M二硫蘇糖醇(DTT)還原變性樣本，接著用1 M碘乙酸鈉烷化，並進一步用DTT處理以淬熄反應。經由Sephadex G-25管柱將反應混合物交換至消化緩衝劑（50 mM Tris pH 7.0，具有1 mM CaCl₂）中，管柱具有用於空白、參考材料、及測試物品之不同管柱。向消化緩衝劑中之樣本中添加1 mg/mL胰蛋白酶儲備溶液之等分試樣，產生20 µL/mL胰蛋白酶濃度。將溶液在37°C下培養2小時± 30分鐘。使經胰蛋白酶處理(trypsinized)之溶液冷卻至室溫，並用三氟乙酸使酶去活化。藉由配備有Waters Acquity BEH（伸乙基架橋雜化(ethylene bridged hybrid)）C18, 2.1 x 100 mm、1.7 µm、130 Å管柱及附接之自動取樣器的超高效液相層析質譜法(UPLC-MS)評估經處理之樣本。流動相A係於水中之0.1%甲酸，流動相B係於乙腈中之0.1% FA（流動相B）。將自動取樣器設定為2至8°C，將管柱設定為40°C，並將流速設定為500 µL/分鐘。使洗出肽經受電灑游離，並使用經校正之在線質譜法進行偵測。

實例1：調配物篩選研究

【0163】 進行兩種調配物篩選研究以評估經調配有pH值、調配緩衝液物種及緩衝濃度的高濃度(175 mg/mL)阿米維單抗之穩定性趨勢。

研究1

【0164】 第一研究評估由pH值之範圍及含保持在固定值之所有其他調配物組分的對應之緩衝液物種所組成的測試調配物。（表2）。

〔表 2.〕 研究 1 測試調配物之組成物

測試調配物	緩衝液物種	pH	API (mg/mL)	緩衝液濃度 (mM)	蔗糖% (w/v)	EDTA (µg/mL)	聚山梨醇酯 80% (w/v)
1	乙酸鹽	5.1	175	10	7.5	20	0.06
2	組胺酸	5.6					
3	組胺酸	6.4					
4	磷酸鹽	7.2					

【0165】 測試調配物在正常(5°C)及應力(40°C)穩定性條件下保持三週。接著藉由SEC檢定測試調配物以評估每個測試調配物所觀察到之聚集、單體及片段之百分比。

【0166】 如下表3所示，增加之pH值通常與正常(5°C)及應力(40°C)穩定性條件下的增加聚集%相關。如預期，在應力條件下，聚集值較大。總體而言，與調配物1及2相比，調配物3及4表現不佳。因此，不考慮進一步開發高pH調配物及磷酸鹽緩衝液。

【0167】 在正常條件下，調配物1及2均展現與穩定調配物一致之相似結果，其中調配物1展示聚集略微低於調配物2。然而，在應力條件，調配物2下展現最少聚集，儘管具有增加之片段。基於聚集與片段之間的似乎當量的權衡，考量低pH值之乙酸鹽及組胺酸緩衝液以進一步評估。

〔表 3.〕 測試調配物保持在正常(5°C)及應力(40°C)穩定性條件

穩定性條件	測試調配	SEC
-------	------	-----

	物	聚集(%)	單體(%)	片段(%)
正常(5℃)	1	0.86	98.85	0.28
	2	1.13	98.6	0.27
	3	1.39	98.35	0.27
	4	2.25	97.44	0.31
應力(40℃)	1	1.78	97.75	0.47
	2	1.3	96.99	1.71
	3	2.42	96.79	0.51
	4	3.31	95.83	0.87

研究2

【0168】 第二研究評估緩衝液濃度。pH 5.6之組胺酸緩衝液選擇為代表性低pH調配物。所有其他調配物組分保持在固定值（表4）。

〔表 4.〕 研究 2 測試調配物之組成物

測試調配物	緩衝液濃度(mM)	緩衝液物種	pH	API (mg/mL)	蔗糖% (w/v)
1	10	組胺酸	5.6	175	7.5
2	25				
3	50				

【0169】 測試調配物在應力(40℃)穩定性條件下保持三週。接著藉由SEC檢定測試調配物以評估每個測試調配物所觀察到之聚集、單體及片段之百分比。

【0170】 如下表5所示，增加之緩衝濃度與減少之聚集%相關。因此，考量具有緩衝液濃度範圍之調配物以進一步評估。

〔表 5.〕 測試調配物保持在應力(40℃)穩定性條件

測試調配物	SEC		
	聚集(%)	單體(%)	片段(%)
1	4.22	94.61	1.17
2	2.16	97.1	0.75
3	1.78	97.53	0.7

實例2：高濃度穩定性研究

【0171】 進行穩定性研究以評估具有變化緩衝液濃度及物種的三種高蛋白質濃度調配物（參見下表6）。測試調配物在推薦(5°C)、加速(25°C)及應力(40°C)條件下保持至多6個月。

〔表 6.〕 研究測試調配物

調配物編號	調配物組成物
1	在 10 mM 組胺酸中之 160 mM/mL 阿米維單抗，8.5%蔗糖，1 mg/mL 甲硫胺酸，20 µg/mL EDTA，0.06% PS-80，pH 5.6
2	在 50 mM 組胺酸中之 160 mM/mL 阿米維單抗，8.5%蔗糖，1 mg/mL 甲硫胺酸，20 µg/mL EDTA，0.06% PS-80，pH 5.6
3	在 10 mM 乙酸鹽中之 160 mg/mL 阿米維單抗單抗，8.5%蔗糖，1 mg/mL 甲硫胺酸，20 µg/mL EDTA，0.06% PS-80，pH 5.1

【0172】 三種測試調配物由50 mg/mL儲備調配物之阿米維單抗製備。儲備調配物藉由切向流過濾(TFF)濃縮，且緩衝液藉由超濾/滲濾(UF/DF)交換。將測試調配物以15.6 mL之填充體積等分裝到30R小瓶中。將小瓶加塞子，加蓋，並壓接密封。將小瓶在推薦(5°C)、加速(25°C)、及應力(40°C)條件下置於穩定狀態。在指定時間點，取出樣本並進行檢定。

研究結果

【0173】 下表7、8、及9列出保持在推薦、加速、及應力條件下的測試調配物之穩定性結果。應注意，在開始(T=0)時且在整個研究期間，調配物3之測量pH值不符合其目標值。檢定調配物3之樣本的乙酸鹽濃度且報告為30 mM。pH移位及乙酸鹽濃度係Gibbs-Donnan效應的結果，其量值受高蛋白質濃度、蛋白質之pI及使用滲濾緩衝液之pH影響。因此，調配物3之實際組成物係在30 mM乙酸鹽中之160 mg/mL阿米維單抗單抗、8.5%蔗糖、1 mg/mL甲硫胺酸、20 µg/mL EDTA、0.06% PS-80、pH 5.7。

在5°C下之穩定性

【0174】 所有三種調配物都展示隨時間推移，屬性值幾乎沒有變化。任何觀察到之變化均輕微且與在5°C下隨時間推移的蛋白質降解一致，所有調配物都具有相似的量值。

在25°C下之穩定性

【0175】 所有三種調配物都展示與在25°C下隨時間推移的蛋白質降解一致的隨時間推移之屬性值之輕微到最小變化，在所有調配物中觀察到相似的量值變化，惟cIEF屬性值除外。所有調配物都展示隨時間推移，酸性峰總和%穩定增加，且主峰%之對應地減少。雖然隨時間推移，調配物2及3的變化量值相似，但對調配物1的量值明顯更大。

在40°C下之穩定性

【0176】 所有三種調配物都展示隨時間推移的屬性值明顯變化與在40°C下隨時間推移的蛋白質降解一致達至多六個月。然而，對於一些屬性，調配物1的量值變化比調配物2或3更大。

【0177】 所有調配物之cIEF數據展示酸性峰總和%穩定增加，且主峰%對應地減少。然而，與調配物2或3相比，調配物1隨時間推移的量值變化明顯更大，尤其在T=0與三個月之間及三個月與六個月之間。

【0178】 此亦可看出SEC的趨勢，其中所有調配物展示HMWS %峰值穩定增加及主要組分%對應地減少。但相似於cIEF數據，調配物2及3的量值增加相似，且調配物1明顯更大。

【0179】 調配物2及3之色彩評分展示隨時間推移的B、BY及Y色彩評分明顯但適度增加。相比之下，調配物1展示隨時間推移的色彩評分迅速增加，其中6個月樣本接收最大B、BY及Y色彩評分。

【0180】 在六個月內，調配物2及3中未觀察到pH之變化。然而，調配物1展示在三個月與六個月之間的pH之明顯降低。

保持在5°C、25°C及40°C下三個月後之轉譯後修飾

【0181】 表10至11展示在5°C、25°C及40°C下在T=0及3個月的轉譯後修飾。在5°C及25°C下，所有三種調配物都分別展示相對於T=0的幾乎沒有或輕微到最小的屬性值變化。在給定溫度內，所有調配物的變化之量值都相似且與在彼等溫度下隨時間推移的蛋白質降解一致。

【0182】 在40°C下，觀察到抗EGFR HC Asn 333/抗c-Met HC Asn 327及抗c-Met HC Asn 55、59相對於T=0的脫醯胺化之明顯增加。觀察到抗EGFR HC Asp 99之異構化的相似趨勢。所有三種調配物的增加脫醯胺化及異構化之量值相似。

【0183】 再者，調配物2及3展示隨時間推移相對於T=0的氧化明顯變化與在40°C下隨時間推移的蛋白質降解一致。然而，對於抗EGFR HC Met 103、抗EGFR HC Met 108、抗EGFR HC Met 260/抗c-Met HC Met 254、抗EGFR HC Met 436/抗c-Met HC Met 430、及抗c-Met LC Trp 32、Trp 35，與調配物2及3以及其對應T=0值相比，調配物1展示氧化值之量值明顯增加。

討論及結論

【0184】 在整個研究中，與調配物2及3相比，調配物1中展示降低之穩定性屬性。在加速溫度下之pH變化表明，調配物1（10 mM組胺酸）在高(160 mg/mL)濃度阿米維單抗下具有較差的緩衝能力。

【0185】 在研究過程中，調配物2及3展示相似的穩定性分布。然而，在所有研究時間點及溫度下，調配物2似乎為略微乳白色液體，而調配物3似乎為澄清液體。類似地，在整個研究中，調配物3展示比調配物2低的濁度值。

表7.穩定性研究5℃

時間點	配方	pH	濁度		顏色	外觀	顆粒物質 (微可見)		A280	SE-HPLC			
			NTU	NTU			≥10µm 每 mL	≥25µm 每 mL		mg/mL	LMWS %	HMWS %	主要成分%
T0		6.1	5.9	≤B9, ≤BY7, ≤Y7	澄清液體	3	0	163.5	0.00	1.20	98.80		
T3m	1	6	6.3	≤B5; ≤BY4; ≤Y4	略微乳白色液體	1	0	162.9	0.05	1.48	98.50		
T6m		6	5.85	≤B9, ≤BY7, ≤Y7	略微乳白色液體	3	1	162.0	0.08	1.52	98.40		
T0		5.7	12	≤B9, ≤BY7, ≤Y7	略微乳白色液體	7	0	162.0	0.00	0.90	99.10		
T3m	2	5.7	10.6	≤B4; ≤BY4; ≤Y4	略微乳白色液體	3	0	165.5	0.03	1.07	98.90		
T6m		5.69	10.7	≤B9, ≤BY7, ≤Y7	略微乳白色液體	6	0	167.8	0.07	1.12	98.81		
T0		5.7	4.51	≤B9, ≤BY7, ≤Y7	澄清液體	2	0	166.2	0.00	1.00	98.90		
T3m	3	5.6	4.7	≤B4; ≤BY4; ≤Y4	澄清液體	1	0	163.9	0.04	1.23	98.70		
T6m		5.68	4.09	≤B6, ≤BY5, ≤Y5	澄清液體	16	2	163.7	0.09	1.28	98.64		

表7. (續).穩定性研究5 C

時間點		cSDS (還原)		cSDS (非還原)		cIEF		PS80	EGFR結合	cMET結合
		純度%	純度%	酸性峰 總和%	主峰 %	鹼性峰 總和%	% (w/v)	相對於cRM之 活性%	相對於cRM之 活性%	
T0	1	94.98	98.09	21.2	76.1	2.6	0.058	103	87	
T3m		99.00	98.06	23.4	73.5	3.0	0.06	102	100	
T6m		95.00	97.93	22.7	75.0	2.3	0.058			
T0	2	95.04	98.14	22.0	75.4	2.6	0.056	103	102	
T3m		99.06	98.20	22.7	74.5	2.8	0.06	96	98	
T6m		94.87	98.09	21.9	75.6	2.4	0.055			
T0	3	94.86	98.23	20.6	76.3	3.2	0.058	103	94	
T3m		98.87	98.15	23.2	73.8	3.0	0.06	87	109	
T6m		94.77	97.93	22.3	74.0	3.7	0.052			

表8.穩定性研究25℃

出芽時間點	配方	濁度		顏色	外觀	懸浮物質 (微可見)		A280	SE-HPLC		
		pH	NTU			≥10µm 每 mL	≥25µm 每 mL		LMWS %	HMWS %	主要組分%
T0		6.1	5.9	≤B9, ≤BY7, ≤Y7	澄清液體	3	0	163.5	0.00	1.20	98.80
T3m	1	6	6.2	≤B5; ≤BY4; ≤Y4	略微乳白色液體	6	0	163.3	0.23	2.04	97.70
T6m		6.02	6.14	≤B9, ≤BY7, ≤Y7	略微乳白色液體	8	1	161.4	0.58	2.66	96.77
T0		5.7	12	≤B9, ≤BY7, ≤Y7	略微乳白色液體	7	0	162.0	0.00	0.90	99.10
T3m	2	5.7	11.6	≤B4; ≤BY4; ≤Y4	略微乳白色液體	4	0	166.7	0.18	1.52	98.36
T6m		5.7	10.9	≤B9, ≤BY7, ≤Y7	略微乳白色液體	125	2	166.6	0.50	1.81	97.69
T0		5.7	4.51	≤B9, ≤BY7, ≤Y7	澄清液體	2	0	166.2	0.00	1.00	98.90
T3m	3	5.7	4.1	≤B4; ≤BY4; ≤Y4	澄清液體	2	0	164.7	0.22	1.79	98.00
T6m		5.69	4.44	≤B6, ≤BY5, ≤Y5	澄清液體	16	2	166.5	0.61	2.09	97.29

表8. (續) 穩定性研究25 C

時間點	配方	cSDS (還原)		cSDS (非還原)		cIEF		PS80 % (w/v)	EGFR結合 相對於cRM之 活性%	cMET結合 相對於cRM之 活性%
		純度%	純度%	酸性峰 總和%	主峰 %	鹼性峰 總和%				
T0	1	94.98	98.09	21.2	76.1	2.6	0.058	103	87	
T3m		98.46	96.68	45.8	50.5	3.7	0.06	100	94	
T6m		93.49	95.35	75.3	22.0	2.7	0.052			
T0	2	95.04	98.14	22.0	75.4	2.6	0.056	103	102	
T3m		98.27	96.81	34.5	60.9	4.5	0.05	77	89	
T6m		92.84	96.06	41.8	53.2	5.0	0.048			
T0	3	94.86	98.23	20.6	76.3	3.2	0.058	103	94	
T3m		98.35	96.79	33.5	61.4	5.1	0.05	92	105	
T6m		93.04	95.61	44.2	50.9	4.9	0.044			

表9.穩定性研究40℃

出刊日期	配方	pH	濁度		顏色	外觀	懸浮物質 (微可見)		A280	SE-HPLC		
			NTU				≥10µm 每 mL	≥25µm 每 mL		LMWS %	HMWS %	主要組分%
T0	1	6.1	5.9	≤B9, ≤BY7, ≤Y7	澄清液體	3	0	0	163	0.0	1.20	98.80
T1m		6	6.3	≤B5; ≤BY4; ≤Y4	略微乳白色液體	5	0	0	161	0.6	3.00	96.40
T3m		5.9	8.7	≤B3; ≤BY3; ≤Y4	略微乳白色液體	3	0	0	164	1.5	11.60	86.90
T6m		5.66	9.4	≤B1, ≤BY1, ≤Y1	略微乳白色液體	13.33	1	0	165	3.0	29.70	67.26
T0	2	5.7	12	≤B9, ≤BY7, ≤Y7	略微乳白色液體	7	0	0	162	0.0	0.90	99.10
T1m		5.7	10.6	≤B4; ≤BY4; ≤Y4	略微乳白色液體	0	0	0	164	0.6	2.10	97.30
T3m		5.7	11.9	≤B5; ≤BY5; ≤Y5	略微乳白色液體	5	0	0	167	1.5	4.58	93.90
T6m		5.69	15	≤B4, ≤BY3, ≤Y3	略微乳白色液體	17	0	0	168	3.6	8.54	87.82
T0	3	5.7	4.5	≤B9, ≤BY7, ≤Y7	澄清液體	2	0	0	166	0.0	1.00	98.90
T1m		5.6	4.7	≤B4; ≤BY4; ≤Y4	澄清液體	1	0	0	159	0.7	2.60	96.80
T3m		5.6	5	≤B6; ≤BY6; ≤Y6	澄清液體	3	0	0	162	1.6	5.44	93.00
T6m		5.68	6.32	≤B5, ≤BY4, ≤Y4	澄清液體	0	0	0	165	4.0	10.78	85.20

表9. (續).穩定性研究40℃

時間點	配方	cSDS (還原)		cSDS (非還原)		cIEF		PS80 % (w/v)	EGFR結合 相對於RM之 活性%	cMET結合 相對於RM之 活性%
		純度%	純度%	酸性峰 總和%	主峰 %	鹼性峰 總和%				
T0	1	94.98	98.09	21.21	76.1	2.6	0.1	103.000	87	
T1m		92.96	94.62	68.35	26.6	5.1	0.1	69.000	96	
T3m		92.10	85.76	97.41	2.2	0.4	0.1	41.00	67	
T6m		82.37	70.16	100.00	0.0	0.0	0.1			
T0	2	95.04	98.14	21.97	75.4	2.6	0.1	103.000	102	
T1m		91.69	95.26	52.25	41.3	6.5	0.1	68.000	90	
T3m		91.11	79.99	79.77	15.6	4.6	0.0	38.00	77	
T6m		82.25	70.75	92.22	5.9	1.8	0.0			
T0	3	94.86	98.23	20.58	76.3	3.2	0.1	103.000	94	
T1m		92.74	94.65	53.89	40.8	5.3	0.1	76.000	100	
T3m		92.57	82.36	80.92	15.0	4.1	0.1	46.00	85	
T6m		83.70	72.89	90.41	8.0	1.6	0.0			

[表 10.] 轉譯後修飾-氧化部位

時間點	調配物	抗 EGFR HC Met 34*/ 抗 c-Met n/a	抗 EGFR HC Met 103*/抗 c- Met n/a	抗 EGFR HC Met 108*/抗 c- Met n/a	抗 EGFR HC Met 260/ 抗 c-Met HC Met 254	抗 EGFR HC Met 436/ 抗 c-Met HC Met 430	抗 EGFR n/a/抗 c-Met LC Trp 32*, Trp 35
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
T0	1	0.1	1.6	1.5	2.4	1.0	0.9
	2	0.1	1.5	1.5	2.3	1.0	1.0
	3	0.2	1.6	1.9	2.3	1.1	0.9
T3m 5°C	1	0.7	1.8	2.0	2.9	1.2	0.9
	2	0.4	1.8	1.7	2.7	1.0	1.1
	3	0.4	1.8	1.7	2.7	1.0	1.1
T3m 25°C	1	0.4	2.4	2.5	3.3	1.3	2.2
	2	0.4	2.5	2.5	3.3	1.2	2.6
	3	0.4	2.5	2.5	3.3	1.2	2.6
T3m 40°C	1	0.3	9.5	11.5	8.2	2.9	13.9
	2	0.6	5.2	5.6	5.1	1.9	9.7
	3	0.6	5.2	5.6	5.1	1.9	9.7

[表 11.] 轉譯後修飾-脫醯胺化及異構化部位

時間點	調配物	抗 EGFR HC Asn 333*/抗 c- Met HC Asn 327	抗 EGFR HC Asn 392, Asn 397/抗 c-Met HC Asn 386, Asn 391	抗 EGFR n/a/抗 c-Met HC Asn 55*, 59*	抗 EGFR HC Asp 53*, Asp 54*/抗 c-Met n/a	抗 EGFR HC Asp 99*/抗 c- Met n/a
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
T0	1	0.5	2.5	4.1	0.5	1.0
	2	0.6	2.5	4.0	0.7	1.1
	3	0.6	2.2	3.5	0.5	1.1
T3m 5C	1	0.6	3.0	4.4	0.5	1.2
	2	0.7	2.8	4.5	0.7	1.3
	3	0.7	2.8	4.5	0.7	1.3
T3m 25C	1	3.1	3.5	6.0	1.1	3.3
	2	4.1	3.1	5.7	1.5	3.4
	3	4.1	3.1	5.7	1.5	3.4
T3m 40C	1	25.8	6.6	16.3	4.7	19.0
	2	33.1	5.1	16.8	6.0	19.5
	3	33.1	5.1	16.8	6.0	19.5

實例3：聚山梨醇酯濃度範圍振盪及冷凍解凍研究

【0186】 進行此研究以判定穩定阿米維單抗免受機械、界面、及冷凍/解凍應力影響的聚山梨醇酯80 (PS80)濃度之範圍。本研究亦評估聚山梨醇酯80在5°C下儲存12個月之後的保護性質。

【0187】 產生多組相同之測試調配物小瓶。每一組含有兩個小瓶，每個小瓶含有濃度低於、等於或高於目標(0.06% w/v) PS80值之聚山梨醇酯80的各種測試調配物。該組亦將包括不含有PS80之測試調配物對照小瓶。所有其他調配物組分保持恆定（160 mg/mL阿米維單抗、30 mM乙酸鹽、8.5%蔗糖、1 mg/mL甲硫胺酸、20 µg/mL乙二胺四乙酸(EDTA)、pH 5.7）。將調配物以7.1 mL之填充體積分配至8R小瓶中，加塞子，加蓋，並壓接密封。

【0188】 為了建立一般研究基線數據，在研究開始時測試一組小瓶，以用作未經處理之零時間對照(T=0)。

【0189】 為了評估聚山梨醇酯80對機械及界面應力之穩定效應，將一組小瓶水平放置在迴轉式振盪器上，並在環境室溫及光照條件下以約250 rpm振盪長達72小時（T72h振盪）。在相同時段期間，將第二組對應之未振盪對照小瓶在環境室溫及光照條件下垂直放置（T72h對照）。

【0190】 為了評估經老化聚山梨醇酯80對機械及界面應力之穩定效應，將兩組小瓶保持在5°C下12個月。使用上述方法，將一組振盪至多72小時（T12 m T72h振盪），另一組保持作為對照（T12 m T72h對照）。

【0191】 為了評估聚山梨醇酯80對冷凍/解凍應力之穩定效應，使一組小瓶經受五(5)次冷凍/解凍循環(5xFT)，其中一次循環係定義為冷凍至-70°C，接著在環境室溫下被動解凍。

【0192】 將依據色彩、pH、濁度、微粒物質（微可見）、蛋白質濃度(A280)、SE-HPLC、cSDS（還原）、cSDS（非還原）、cIEF、PS80、效力(EGFR)、效力(cMET)評估所有研究樣本之穩定性。

【0193】 預期振盪不存在PS80之對照樣本將展示與攪動誘發之降解之存在一致的屬性值分佈，包括增加聚集之偵測。亦預期含有極低含量PS80之樣本將展示攪動誘導之降解至剛好高於或等於在T=0及對應之未振盪對照樣本中所見的屬性值分佈的值急遽降低。進一步預期含有低、目標及高含量PS80之樣本將

展現高度相似於T=0且對應之未振盪對照樣本的屬性值分佈。此數據表明PS80能夠穩定阿米維單抗以免於機械及界面應力的能力。

【0194】 預期在振盪應力之前保持在5°C下12個月之樣本，看到相似之結果。此外，預期在冷凍/解凍應力之後的屬性值相對於T=0對照無實質差異。

【0195】 在振盪應力及冷凍/解凍應力兩者下，預期低、目標、及高聚山梨醇酯80樣本之間之屬性值無實質差異。此表明，經調配有低、目標及高聚山梨醇酯80濃度水平的穩定阿米維單抗防禦機械、界面及冷凍/解凍應力。

針對振盪及冷凍/解凍應力評估在加速條件下老化的含聚山梨醇酯80之調配物

【0196】 進行此研究以當在加速條件下老化六個月時，針對機械、界面及冷凍/解凍應力，評估經調配有聚山梨醇酯80之160 mg/mL阿米維單抗的測試調配物。

【0197】 在10 mM乙酸鹽中之160 mg/mL阿米維單抗單抗、8.5%蔗糖、1 mg/mL甲硫胺酸、20 µg/mL EDTA、0.06% PS-80、pH 5.1以每小瓶15.6 mL之填充體積等分裝到多個複製30R小瓶中。將小瓶加塞子，加蓋，並壓接密封。為了建立一般研究基線數據，在研究開始時測試一個複製小瓶，以用作零時間對照(T=0)。將其餘的複製小瓶在加速(25°C)儲存條件下置於穩定狀態達6個月。

【0198】 為了評估經老化調配物對機械及界面應力之穩定性，將經老化複製小瓶水平放置在迴轉式振盪器上，並在環境室溫及光照條件下以約250 rpm振盪長達72小時（+振盪）。

【0199】 為了評估經老化調配物對冷凍/解凍應力之穩定效應，使經老化複製小瓶經受五(5)次冷凍/解凍循環(5xFT)，其中一次循環係定義為冷凍至-70°C達24小時，接著在環境室溫下被動解凍達24小時。

【0200】 將其餘的複製小瓶用作振盪及冷凍/解凍研究之未經處理對照。

【0201】 依據色彩、pH、濁度、微粒物質（微可見）、蛋白質濃度 (A280)、SE-HPLC、cSDS（還原）、cSDS（非還原）、cIEF、PS80、效力 (EGFR)、效力(cMET)評估所有研究樣本之穩定性。

【0202】 研究結果列於下表11A中。T=0與在加速條件下經老化六個月之未處理對照樣本之比較展示與在25°C下經過6個月的蛋白質降解一致的屬性值之輕微到最小變化。特別值得注意，相對於T=0（0.058%），所有經老化調配物展示PS80濃度的當量降低（0.043至0.044%）。

【0203】 在加速條件下經老化六個月樣本之比較展示在暴露於振盪應力、重複冷凍解凍應力或未處理對照之間無明顯差異。此表明，經調配有0.04%至0.06%聚山梨醇酯80濃度水平的160 mg/mL阿米維單抗防禦機械、界面及冷凍/解凍應力。

〔表 11A〕。測試調配物在加速條件下老化且暴露於振盪及冷凍/解凍應力

時間點	pH	濁度		顏色	外觀	顆粒物質 (微可見)		A280 mg/mL	SE-HPLC			
		NTU					≥10		≥25	LMW	HMW	主要組
							μm/mL		μm/mL	S %	S %	分%
T0	5.7	4.51	≤ B9 ,	澄清	2	0	166.17	0.00	1.00	98.90		
			≤ BY7 , ≤ Y7	液體								
T6m	5.69	4.44	≤ B6 ,	澄清	16	2	166.50	0.61	2.09	97.29		
			≤ BY5 , ≤ Y5	液體								
T6 m + 5xF/T	5.59	4.46	≤ B6 ,	澄清	9	1	167.15	0.55	2.06	97.39		
			≤ BY5 , ≤ Y6	液體								
T6 m + 振盪	5.6	4.43	≤ B5 ,	澄清	18	2	166.43	0.53	2.08	97.39		
			≤ BY5 , ≤ Y5	液體								

[表 11A] (續) 。測試調配物在加速條件下老化且暴露於振盪及冷凍/解凍應力

時間點	cSDS (還原)	cSDS (非還原)	cIEF			PS80	EGFR 結 合	cMET 結 合
	純度%	純度%	酸性峰 總和%	主峰 %	鹼性峰 總和%	% (w/v)	相對於 RM 之活 性%	相對於 RM 之活 性%
T0	94.86	98.23	20.6	76.3	3.2	0.058	103	94
T6m	93.04	95.61	44.2	50.9	4.9	0.044	83	99
T6m + 5xF/T	93.29	95.50	39.8	54.6	5.6	0.043	95	84
T6m +振盪	92.89	95.41	38.6	56.1	5.4	0.044	86	97

實例4：含有調配物之rHuPH20的聚山梨醇酯濃度範圍振盪及冷凍解凍

【0204】 進行此研究以判定穩定含rHuPH20的阿米維單抗免受機械、界面、及冷凍/解凍應力影響的聚山梨醇酯80 (PS80)濃度之範圍。本研究亦評估聚山梨醇酯80在5℃下儲存12個月之後的保護性質。

【0205】 產生多組相同之測試調配物小瓶。每一組含有兩個小瓶，每個小瓶含有濃度低於、等於或高於目標(0.06% w/v) PS80值之聚山梨醇酯80的各種測試調配物。該組亦將包括不含有PS80之測試調配物對照小瓶。所有其他調配物組分保持恆定（160 mg/mL阿米維單抗、30 mM乙酸鹽、8.5%蔗糖、1 mg/mL甲硫胺酸、20 µg/mL乙二胺四乙酸(EDTA)、2000 U/mL rHuPH20、pH 5.7）。將調配物以7.1 mL之填充體積分配至8R小瓶中，加塞子，加蓋，並壓接密封。

【0206】 為了建立一般研究基線數據，在研究開始時測試一組小瓶，以用作未經處理之零時間對照(T=0)。

【0207】 為了評估聚山梨醇酯80對機械及界面應力之穩定效應，將一組小瓶水平放置在迴轉式振盪器上，並在環境室溫及光照條件下以約250 rpm振盪長

達72小時（T72h振盪）。在相同時段期間，將第二組對應之未振盪對照小瓶在環境室溫及光照條件下垂直放置（T72h對照）。

【0208】 為了評估經老化聚山梨醇酯80對機械及界面應力之穩定效應，將兩組小瓶保持在5°C下12個月。使用上述方法，將一組振盪至多72小時（T12 m T72h振盪），另一組保持作為對照（T12 m T72h對照）。

【0209】 為了評估聚山梨醇酯80對冷凍/解凍應力之穩定效應，使一組小瓶經受五(5)次冷凍/解凍循環(5xFT)，其中一次循環係定義為冷凍至-70°C，接著在環境室溫下被動解凍。

【0210】 將依據色彩、rHuPH20活性、pH、濁度、微粒物質（微可見）、蛋白質濃度(A280)、SE-HPLC、cSDS（還原）、cSDS（非還原）、cIEF、PS80、效力(EGFR)、效力(cMET)評估所有研究樣本之穩定性。預期振盪不存在PS80之對照樣本將展示與攪動誘發之降解之存在一致的屬性值分佈，包括增加聚集之偵測。亦預期含有極低含量PS80之樣本將展示攪動誘導之降解至剛好高於或等於在T=0及對應之未振盪對照樣本中所見的屬性值分佈的值急遽降低。進一步預期含有低、目標及高含量PS80之樣本將展現高度相似於T=0且對應之未振盪對照樣本的屬性值分佈。此數據表明PS80能夠自機械及界面應力穩定阿米維單抗之能力。

【0211】 預期在振盪應力之前保持在5°C下12個月之樣本，看到相似之結果。此外，預期在冷凍/解凍應力之後的屬性值相對於T=0對照無實質差異。

【0212】 在振盪應力及冷凍/解凍應力兩者下，預期低、目標、及高聚山梨醇酯80樣本之間之屬性值無實質差異。此表明，經調配有低、目標及高聚山梨醇酯80濃度水平的穩定阿米維單抗防禦機械、界面及冷凍/解凍應力。

實例5：調配物穩健性開發

研究設計

【0213】 執行本研究以檢驗保持在推薦(5°C)及加速(25°C)條件下的雙特異性 EGFR-cMet 抗體藥品之調配物組分濃度水平之多因子變化的效應。所評估之調配物組分係蛋白質濃度、乙酸鹽濃度、蔗糖濃度、聚山梨醇酯80濃度、EDTA/甲硫胺酸濃度、及pH水準。測試最低及最高測試因子濃度分別係低於或高於目標測試因子濃度值約10%至40%（參見表12）。

〔表 12.〕 所測試之因子濃度之範圍

測試因子	低	目標	高
雙特異性 EGFR-cMet 抗體（阿米維單抗）蛋白質濃度(mg/mL)	144	160	176
pH	5.2	5.7	6.2
乙酸鹽濃度(mM)	20	30	40
蔗糖濃度(% w/v)	6.8	8.5	10.2
EDTA 濃度(μg/mL)	16	20	24
甲硫胺酸濃度(mg/mL)	0.8	1	1.2
PS80 濃度(% w/v)	0.036	0.06	0.084

【0214】 基於此準則，使用統計軟體以產生多因子實驗設計統計模型，指定研究所需之測試調配物之數目及組成物。

【0215】 製備測試調配物，並以7.1 mL之填充體積等分裝到8R小瓶中。將小瓶加塞子，加蓋，並壓接密封。將小瓶在推薦(5°C)及加速(25°C)條件下置於穩定狀態。在指定時間點，取出樣本並進行檢定。

研究結果

【0216】 在建議的儲存條件(5°C)下12個月之後，在加速溫度(25°C)下6個月之後，測試調配物之各屬性的測試結果在研究初始（時間零）將以表格形式呈現，該表格報告測試調配物的以下屬性中之各者的範圍、平均值及標準差：cIEF（區域主峰%、酸性峰總和%、鹼性峰總和%），cSDS（純度%（非還原）、純度%（還原））、SE-HPLC（聚集%、單體%、片段%）、微粒物質（微可見）（粒子/容器≥10 μm、粒子/容器≥25 μm）及濁度(NTU)。

【0217】 預期保持在5°C下12個月之所有調配物之分析結果將展示檢定測試值幾乎沒有變化，其指示穩定。賦形劑濃度具有多變量範圍之所有調配物產出窄範圍之檢定測試結果值之能力證明調配物在所測試之邊界及儲存條件內之穩健性。此外，預期此研究中每個檢定觀察到之全範圍之值將與保持在2至8°C下時之穩定性之最佳實施例一致。

【0218】 亦預期，保持在加速(25°C)儲存條件下六個月之所有調配物之分析結果將展示的降解效應與暴露於長期加速儲存條件之雙特異性EGFR-cMet抗體之穩定性概況一致。然而，針對大多數結果，相較於在5°C下12個月看到之結果，效應之量值將相對較小。類似地，結果值範圍增加之量值亦應相對較小，其中一些範圍等於或小於在5°C下12個月看到之結果。此表明，即使在加速儲存條件下，賦形濃度之多變異體範圍產生相對一致的結果。

實例6：穩健性開發含rHuPH20之調配物
研究設計

【0219】 執行本研究以檢驗保持在推薦(5°C)及加速(25°C)條件下的含rHuPH20之雙特異性EGFR-cMet抗體藥品之調配物組分濃度水平之多因子變化的效應。所評估之調配物組分係蛋白質濃度、乙酸鹽濃度、蔗糖濃度、聚山梨醇酯80濃度、EDTA/甲硫胺酸濃度、rHuPH20濃度、及pH。測試之最低及最高測試因子濃度值分別係低於或高於目標測試因子濃度值約10%至50%（參見表13）。

〔表 13.〕 所測試之因子濃度之範圍

測試因子	低	目標	高
雙特異性 EGFR-cMet 抗體（阿米維單抗）蛋白質濃度(mg/mL)	144	160	176
pH	5.2	5.7	6.2
乙酸鹽濃度(mM)	20	30	40
蔗糖濃度(% w/v)	6.8	8.5	10.2
EDTA 濃度(μg/mL)	16	20	24
甲硫胺酸濃度(mg/mL)	0.8	1	1.2
PS80 濃度(% w/v)	0.036	0.06	0.084

rHuPH20 (U/mL)	1000	2000	3000
----------------	------	------	------

【0220】 基於此準則，使用統計軟體以產生多因子實驗設計統計模型，指定研究所需之測試調配物之數目及組成物。

【0221】 製備測試調配物，並以7.5 mL之填充體積等分裝到8R小瓶中。將小瓶加塞子，加蓋，並壓接密封。將小瓶在推薦(5°C)及加速(25°C)條件下置於穩定狀態。在指定時間點，取出樣本並進行檢定。

研究結果

【0222】 在建議的儲存條件(5°C)下12個月之後，在加速溫度(25°C)下6個月之後，測試調配物之各屬性的測試結果在研究初始（時間零）將以表格形式呈現，該表格報告測試調配物的以下屬性中之各者的範圍、平均值及標準差：cIEF（區域主峰%、酸性峰總和%、鹼性峰總和%），cSDS（純度%（非還原）、純度%（還原））、SE-HPLC（聚集%、單體%、片段%）、微粒物質（微可見）（粒子/容器≥10 μm、粒子/容器≥25 μm）、濁度(NTU)及rHuPH20活性(U/mL)。

【0223】 預期保持在5°C下12個月之所有調配物之分析結果將展示檢定測試值幾乎沒有變化，其指示穩定。賦形劑濃度具有多變量範圍之所有調配物產出窄範圍之檢定測試結果值之能力證明調配物在所測試之邊界及儲存條件內之穩健性。此外，預期此研究中每個檢定觀察到之全範圍之值將與保持在2至8°C下時之穩定性之最佳實施例一致。

【0224】 亦預期，保持在加速(25°C)儲存條件下六個月之所有調配物之分析結果將展示的降解效應與暴露於長期加速儲存條件之雙特異性EGFR-cMet抗體之穩定性概況一致。然而，針對大多數結果，相較於在5°C下12個月看到之結果，效應之量值將相對較小。類似地，結果值範圍增加之量值亦應相對較小，其中一些範圍等於或小於在5°C下12個月看到之結果。此表明，即使在加速儲存條件下，賦形濃度之多變異體範圍產生相對一致的結果。

實例7：調配之藥物量產

程序描述

處理溶液

〔表 14.〕處理溶液目標組成及範圍

溶液	組成及範圍
滲濾緩衝液	10 mM 乙酸鹽，8.5%蔗糖，1 mg/mL L-甲硫胺酸，pH 5.2±0.3
聚山梨醇酯 80、EDTA 儲備溶液	10 mM 乙酸鹽，8.5%蔗糖，1 mg/mL L-甲硫胺酸，6.0% (w/v)聚山梨醇酯 80，2 mg/mL EDTA，pH 5.2±0.3

超濾/滲濾(UF/DF)

【0225】 執行超濾/滲濾(UF/DF)以將阿米維單抗病毒保留濾液中間物製造溶液重新調配成預調配原液(pre-formulated bulk, pFB)溶液，預調配原液溶液由160 mg/mL阿米維單抗、30 mM乙酸鹽、8.5%蔗糖、1 mg/mL L-甲硫胺酸所組成，pH 5.7。應注意，在UF/DF操作期間，由於Gibbs-Donnan效應，滲濾緩衝液的乙酸鹽濃度從10 mM增加至30 mM。pH亦自5.2移位至5.7。

阿米維單抗調配原液(FB)之製備

【0226】 將聚山梨醇酯80 (6.0% w/v)及EDTA (2 mg/mL)儲備溶液以1:100之稀釋率添加至pFB中，以獲得最終濃度為0.06% (w/v)之聚山梨醇酯80及20 µg/mL之EDTA，從而產出由於30 mM乙酸鹽中之160 mg/mL的阿米維單抗、8.5% (w/v)蔗糖、1 mg/mL L-甲硫胺酸、0.06%聚山梨醇酯80、20 µg/mL EDTA、pH 5.7所組成之調配原液(FB)。接著將FB溶液均勻混合。使用無菌0.45/0.22 µm過濾器、接著立即使用後續線上(in-line) 0.22 µm過濾器，達成調配原液之最終過濾。

最終原液填充

【0227】 最終過濾後，將FB填充至（多個）聚碳酸酯Biotainer中。填充體積係biotainer規定體積之20%至90%。

最終原液儲存及運送

【0228】 藥品生產之前的調配原液之儲存及運送條件係若FB儲存約一週或更短，則5°C ±3°C 避光；若FB儲存多於一週，則-40°C ±10°C 避光。

實例8：含rHuPh20之藥物調配物生產

程序描述

處理溶液

〔表 15.〕處理溶液目標組成及範圍

溶液	組成及範圍
阿米維單抗調配原液	160 mg/mL 阿米維單抗，30 mM 乙酸鹽，8.5% (w/v)蔗糖，1 mg/mL L-甲硫胺酸，0.06%聚山梨醇酯 80，20 µg/mL EDTA，pH 5.7
rHuPH20 調配原液	10 mg/mL rHuPH20 ⁽¹⁾ ，10 mM 組胺酸，130 mM NaCl，pH 6.5

【0229】 ¹⁾ 100,000 IU/mg rHuPH20

含rHuPH20之阿米維單抗藥物調配物之製備

【0230】 將rHuPH20調配原液添加至阿米維單抗調配原液溶液中，以獲得最終濃度2,000 IU/mL rHuPH20，產出由在30 mM乙酸鹽中之160 mg/mL阿米維單抗單抗、8.5% (w/v)蔗糖、1 mg/mL L-甲硫胺酸、0.06%聚山梨醇酯80、20 µg/mL EDTA、rHuPH20 2000IU、pH 5.7所組成的含rHuPH20之藥物調配物。來自rHuPH20調配原液之組胺酸及亞氨酸鈉的貢獻被視為最小且因此不列於含rHuPH20之阿米維單抗藥物調配物組成物中。接著均勻地混合藥物調配物溶液。使用無菌0.22 µm過濾器達成藥物調配物之初始過濾。使用無菌0.22 µm過濾器、接著立即使用後續線上(in-line) 0.22 µm過濾器，達成藥物調配物之最終過濾。

實例9：藥品：初級包裝之組成及組分

【0231】 本文提供阿米維單抗藥品之組成之表格概述（表16）。

〔表 16.〕 阿米維單抗藥品之組成

組分	組成	每 mL 之量
阿米維單抗	160 mg	160 mg
冰醋酸	30 mM	0.186 mg
三水醋酸鈉		3.662 mg
蔗糖	8.5% (w/v)	85 mg
聚山梨醇酯 80	0.06%	0.60 mg
L-甲硫胺酸	1.0 mg/mL	1.0 mg
EDTA 二鈉鹽二水合物	20 µg/mL	0.02 mg
注射水	量足以至 1.0 mL	量足以至 1.0 mL

【0232】 阿米維單抗藥品(DP)初級包裝由玻璃小瓶、聚合物小瓶塞子、以鋁密封件所組成。表17列出初級包裝材料之具體組分。

〔表 17.〕 初級包裝材料組分

組分	說明
玻璃小瓶	8 mL 玻璃 1 型硼矽酸鹽
塞子	20 mm 丁基橡膠，經 FluroTec 塗佈之塞子
密封件	具有 Flip-Off 鈕扣之 20 mm 鋁密封件

【0233】 實例10：含rHuPH20藥品：初級包裝之組成及組分

【0234】 本文提供含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品之組成之表格概述（表 18）。

〔表 18.〕 含 rHuPH20 阿米維單抗藥品之組成

組分	組成	每 mL 之量
----	----	---------

阿米維單抗	160 mg	160 mg
冰醋酸	30 mM	0.186 mg
三水醋酸鈉		3.662 mg
蔗糖	8.5% (w/v)	85 mg
聚山梨醇酯 80	0.06%	0.60 mg
L-甲硫胺酸	1.0 mg/mL	1.0 mg
EDTA 二鈉鹽二水合物	20 µg/mL	0.02 mg
rHuPH20（玻尿酸酶）	2000 IU	0.02 mg (2000 U/mL)
注射水	量足以至 1.0 mL	量足以至 1.0 mL

【0235】 含rHuPH20之阿米維單抗藥品(DP)初級包裝由玻璃小瓶、聚合物小瓶塞子、以鋁密封件所組成。表19列出初級包裝材料之具體組分。

〔表 19.〕 初級包裝材料組分

組分	說明
玻璃小瓶	8 mL 玻璃 1 型硼矽酸鹽
塞子	20 mm 丁基橡膠，經 FluroTec 塗佈之塞子
密封件	具有 Flip-Off 鈕扣之 20 mm 鋁密封件

實例11：藥品穩定性研究之描述

【0236】 進行此研究以監測在各種環境條件及時間長度下對穩定性產生影響之阿米維單抗藥品屬性。藉由將調配原液以7.1 mL之填充體積等分裝到8R小瓶中製備研究測試物品。將小瓶加塞子，加蓋，並壓接密封。

【0237】 所有研究皆用倒置定向之小瓶執行。

〔表20〕：研究參數

穩定性分類	儲存條件	持續時間（月）
即時	5 ±3°C	36
加速	25±2°C/60% RH	6
應力	40±2°C/75% RH	3

穩定性研究結果

【0238】 表21至23依日期列出保持在推薦、加速、及應力條件下的阿米維單抗DP之穩定性結果。預期DP保持在所推薦儲存條件下的全部時間點，每檢

第 84 頁，共 103 頁(發明說明書)

定研究觀察到的所有測試參數結果值將超過與在約5°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25°C之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5°C之溫度下儲存約2年或更久之後保持穩定性時之最佳實施例一致的準則。類似地，預期肽圖譜結果將展示隨時間推移的所測量轉譯後修飾後百分比幾乎沒有到沒有相應的變化。

【0239】 預期保持在加速及應力條件下的阿米維單抗DP之結果將展示暴露於長期加速及應力儲存條件下的藥品之預期降解速率。亦預期DP保持在加速條件(25°C)下12個月將展示保持在2至8°C下約2年或更久時穩定性之較佳實施例一致的結果。

5°C數據

〔表 21〕：儲存於 5°C 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	溶液之顏色	pH	濁度 (NTU)	微粒物質		cSDS（還原）		
				微可見		純度： %	AG HC： %	新峰
				≥10 μm： 粒子/小瓶	≥25 μm： 粒子/小瓶			
0	≤BY5， ≤B5，≤Y5	5.6	4.3	14	0	94.4	4.9	與參考材料 相比，無 新峰>1.0%
3	≤BY6， ≤B6，≤Y5	5.5	4.4	19	1	94.2	5.0	與參考材料 相比，無 新峰>1.0%
5	≤BY6， ≤B6，≤Y5	5.6	4.0	63	36	94.1	5.0	與參考材料 相比，無 新峰>1.0%
6	≤BY6， ≤B6，≤Y5	5.7	4	18	3	94.0	5.1	與參考材料 相比，無 新峰>1.0%
9	≤BY5， ≤B6，≤Y5	5.6	4	77	24	94.1	5.0	與參考材料 相比，無 新峰>1.0%
12	≤BY5， ≤B6，≤Y5	5.6	4	32	14	94.1	5.0	與參考材料 相比，無 新峰>1.0%

表 21（續）：儲存於 5°C 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	cSDS（非還原）		SE HPLC	根據 A ₂₈₀ 之蛋白質濃度		
	純度 (%)	新峰(%)	主要組分 (%)	HMWS (%)	LMWS (%)	(mg/mL)
0	98.2	與參考材料相比，無新峰>1.0%	98.8	1.2	<0.1	162
3	98.4	與參考材料相比，無新峰>1.0%	98.6	1.3	<0.1	162
5	98.2	與參考材料相比，無新峰>1.0%	98.6	1.4	<0.1	161
6	98.2	與參考材料相比，無新峰>1.0%	98.5	1.4	<0.10	164
9	98.2	與參考材料相比，無新峰>1.0%	98.5	1.4	<0.10	161
12	98.2	與參考材料相比，無新峰>1.0%	98.5	1.4	<0.10	162

表 21（續）：儲存於 5℃ 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	cIEF			EGFR 結合	cMET 結合	聚山梨醇酯 80 (%)
	主峰 (%)	酸性峰 總和(%)	鹼性峰 總和(%)	相對於參考 材料之活性(%)	相對於參考 材料之活性(%)	
0	75	23	3	89	85	0.06
3	74	23	3	74	97	0.06
5	73	24	3	85	108	0.06
6	74	23	3	84	86	0.06
9	72	25	3	90	101	0.05
12	73	24	3	86	98	0.06

表 21（續）：儲存於 5℃ 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

轉譯後修飾-氧化部位						
月數	抗 EGFR HC Met 34*/抗 c- Met n/a (%)	抗 EGFR HC Met 103*/抗 c- Met n/a (%)	抗 EGFR HC Met 108*/抗 c- Met n/a (%)	抗 EGFR HC Met 260/抗 c- Met HC Met 254 (%)	抗 EGFR HC Met 436/抗 c- Met HC Met 430 (%)	抗 EGFR n/a/抗 c-Met LC Trp 32*, Trp 35 (%)
0	0.3	1.7	1.8	2.8	1.1	1.1
3	0.3	1.5	1.5	2.5	0.9	0.9
5	0.2	1.5	2.1	2.5	1.0	1.1
6	0.1	1.3	2.7	2.8	0.6	0.7
9	0.4	1.6	1.8	2.5	1.0	1.3
12	0.1	0.6	1.5	2.1	0.7	0.8

表 21（續）：儲存於 5℃ 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

轉譯後修飾-脫醯胺化部位			
月數	抗 EGFR HC Asn 333* /抗 c-Met HC Asn 327 (%)	抗 EGFR HC Asn 392/ 抗 c-Met HC Asn 386, Asn 391 (%)	抗 EGFR n/a/抗 c-Met HC Asn 55*, 59* (%)
0	0.7	1.5	4.3
3	0.6	2.1	3.7
5	NT	2.8	4.3

6	NT	2.1	3.7
9	NT	3.1	5.2
12	NT	2.0	3.7

NT=未經測試

表 21（續）：儲存於 5°C 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	轉譯後修飾-異構化部位	
	抗 EGFR HC Asp 53*, Asp 54*/抗 c-Metn/a	抗 EGFR HC Asp 99*/抗 c-Met n/a
	(%)	(%)
0	0.6	1.5
3	0.5	1.0
5	0.6	1.1
6	0.4	1.1
9	0.6	1.4
12	0.5	1.3

25°C數據

〔表 22〕：儲存於 25°C 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	溶液之顏色	pH	濁度	微粒物質		cSDS（還原）		
				微可見	微可見	純度：	AG HC：	新峰
			(NTU)	≥10 μm：	≥25 μm：	%	%	
				粒子/小瓶	粒子/小瓶			
0	≤BY5， ≤B5，≤Y5	5.6	4.3	14	0	94.4	4.9	與參考材料相比， 無新峰>1.0%
3	≤BY5， ≤B6，≤Y5	5.5	4	27	4	93.3	5.1	與參考材料相比， 無新峰>1.0%
6	≤BY6， ≤B6，≤Y5	5.7	5	17	8	92.4	5.1	與參考材料相比， 無新峰>1.0%

〔表 22〕（續）：儲存於 25°C 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	cSDS（非還原）		SE HPLC			根據 A ₂₈₀ 之 蛋白質濃度 (mg/mL)
	純度(%)	新峰(%)	主要組分(%)	HMWS (%)	LMWS (%)	
0	98.2	與參考材料相比， 無新峰>1.0%	98.8	1.2	<0.1	162
3	97.0	與參考材料相比， 無新峰>1.0%	97.9	1.9	0.2	162
6	95.7	與參考材料相比， 無新峰>1.0%	97.3	2.1	0.5	162

〔表 22〕（續）：儲存於 25°C 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	主峰 (%)	cIEF		EGFR 結合	cMET 結合	聚山梨醇酯 80 (%)
		酸性峰 總和(%)	鹼性峰 總和(%)	相對於參考 材料之活性(%)	相對於參考 材料之活性(%)	
0	75	23	3	89	85	0.06
3	60	35	4	71	94	0.06
6	53	41	5	57	113	0.06

[表 22] (續) : 儲存於 25℃ 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	轉譯後修飾-氧化部位					
	抗 EGFR HC Met 34*/抗 c- Met n/a (%)	抗 EGFR HC Met 103*/抗 c- Met n/a (%)	抗 EGFR HC Met 108*/抗 c- Met n/a (%)	抗 EGFR HC Met 260/抗 c- Met HC Met 254 (%)	抗 EGFR HC Met 436/抗 c- Met HC Met 430 (%)	抗 EGFR n/a/抗 c-Met LC Trp 32*, Trp 35 (%)
0	0.3	1.7	1.8	2.8	1.1	1.1
3	0.4	2.5	3.1	3.4	1.4	1.9
6	0.4	2.3	1.9	3.1	1.4	1.9

[表 22] (續) : 儲存於 25℃ 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	轉譯後修飾-脫醯胺化部位		
	抗 EGFR HC Asn 333*/ 抗 c-Met HC Asn 327 (%)	抗 EGFR HC Asn 392/ 抗 c-Met HC Asn 386, Asn 391 (%)	抗 EGFR n/a/抗 c-Met HC Asn 55*, 59* (%)
0	0.7	1.5	4.3
3	NT	2.7	4.6
6	NT	3.4	6.2

NT=未經測試

[表 22] (續) : 儲存於 25℃ 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	轉譯後修飾-異構化部位	
	抗 EGFR HC Asp 53*, Asp 54*/抗 c-Metn/a (%)	抗 EGFR HC Asp 99*/抗 c-Met n/a (%)
0	0.6	1.5
3	1.3	3.0
6	1.7	4.5

[表 23] : 儲存於 40℃ 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	溶液之顏色	pH	濁度 (NTU)	微粒物質	cSDS (還原)	
				微可見 ≥10 μm : 粒子/小瓶 ≥25 μm : 粒子/小瓶	純度 : %	AG HC : % 新峰

0	≤BY5， ≤B5，≤Y5	5.6	4.3	14	0	94.4	4.9	與參考材料相比， 無新峰>1.0%
1	≤BY5， ≤B5，≤Y5	5.7	4	62	23	91.2	5.2	與參考材料相比， 無新峰>1.0%
3	≤BY5， ≤B5，≤Y5	5.6	5	55	11	86.4	5.1	與參考材料相比， 無新峰>1.0%

〔表 23〕（續）：儲存於 40℃ 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	cSDS (非還原)		SE HPLC			根據 A ₂₈₀ 之 蛋白質濃度 (mg/mL)
	純度 (%)	新峰(%)	主要組分 (%)	HMWS (%)	LMWS (%)	
0	98.2	與參考材料相比，無新峰>1.0%	98.8	1.2	<0.1	162
1	94.8	與參考材料相比，無新峰>1.0%	97.0	2.5	0.5	161
3	88.5	與參考材料相比，無新峰>1.0%	92.6	5.8	1.6	162

〔表 23〕（續）：儲存於 40℃ 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	cIEF			EGFR 結合 相對於參考 材料之活性(%)	cMET 結合 相對於參考 材料之活性(%)	聚山梨醇酯 80 (%)
	主峰 (%)	酸性峰總 和(%)	鹼性峰總 和(%)			
0	75	23	3	89	85	0.06
1	43	51	6	39	84	0.06
3	15	81	4	8	78	0.06

〔表 23〕（續）：儲存於 40℃ 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	轉譯後修飾-氧化部位					
	抗 EGFR HC Met 34*/ 抗 c-Met n/a	抗 EGFR HC Met 103*/ 抗 c-Met n/a	抗 EGFR HC Met 108*/ 抗 c-Met n/a	抗 EGFR HC Met 260/抗 c- Met HC Met 254	抗 EGFR HC Met 436/抗 c- Met HC Met 430	抗 EGFR n/a/抗 c-Met LC Trp 32*, Trp 35
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
0	0.3	1.7	1.8	2.8	1.1	1.1
1	0.7	2.8	3.0	3.9	1.8	2.2
3	0.4	3.7	4.8	4.1	1.7	5.2

〔表 23〕（續）：儲存於 40℃ 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	轉譯後修飾-脫醯胺化部位		
	抗 EGFR HC Asn 333*/ 抗 c-Met HC Asn 327	抗 EGFR HC Asn 392/ 抗 c-Met HC Asn 386, Asn 391	抗 EGFR n/a/抗 c-Met HC Asn 55*, 59*
	(%)	(%)	(%)

0	0.7	1.5	4.3
1	15.2	3.8	7.0
3	NT	5.8	11.5

NT=未經測試

〔表 23〕（續）：儲存於 40℃ 下的阿米維單抗藥品之穩定性結果

月數	轉譯後修飾-異構化部位	
	抗 EGFR HC Asp 53*, Asp 54*/抗 c-Metn/a (%)	抗 EGFR HC Asp 99*/抗 c-Met n/a (%)
0	0.6	1.5
1	3.0	6.7
3	6.2	21.0

實例12：含rHuPH20之藥品穩定性研究之描述

【0240】 進行此研究以監測在各種環境條件及時間長度下對穩定性產生影響的含rHuPH20 DP之阿米維單抗藥品屬性。藉由將調配原液以7.1 mL之填充體積等分裝到8R小瓶中製備研究測試物品。將小瓶加塞子，加蓋，並壓接密封。

【0241】 所有研究皆用倒置定向之小瓶執行。

〔表24〕：研究參數

穩定性分類	儲存條件	持續時間（月）
即時	5 ±3℃	36
加速	25±2℃/60% RH	6
應力	40±2℃/75% RH	3

穩定性研究結果

【0242】 表25至27依日期列出保持在推薦、加速、及應力條件下的含rHuPH20 DP之阿米維單抗之穩定性結果。預期DP保持在所推薦儲存條件下的全部時間點，每檢定研究觀察到的所有測試參數結果值將超過與在約5℃之溫度下儲存約12個月或更久之後、在約25℃之溫度下儲存約12個月或更久之後、及/或在約5℃之溫度下儲存約2年或更久之後保持穩定性時之最佳實施例一致的

準則。類似地，預期肽圖譜結果將展示隨時間推移的所測量轉譯後修飾後百分比幾乎沒有到沒有相應的變化。

【0243】 預期保持在加速及應力條件下的含rHuPH20 DP之阿米維單抗的結果將展示暴露於長期加速及應力儲存條件下的藥品之預期降解速率。亦預期DP保持在加速條件(25°C)下12個月將展示保持在2至8°C下約2年或更久時穩定性之較佳實施例一致的結果。

5°C數據

[表 25]：儲存於 5°C 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	溶液之顏色	pH	濁度 (NTU)	微粒物質		cSDS（還原）		
				微可見		純度： %	AG HC： %	新峰
				≥10 µm： 粒子/ 小瓶	≥25 µm： 粒子/ 小瓶			
0	≤BY5， ≤B5，≤Y5	5.7	4.5	13	0	94.5	4.9	與參考材料相比， 無新峰>1.0%
3	≤BY6， ≤B6，≤Y5	5.6	4.3	26	6	94.2	5.0	與參考材料相比， 無新峰>1.0%
5	≤BY6， ≤B6，≤Y5	5.6	4	18	2	94.1	5.0	與參考材料相比， 無新峰>1.0%
6	≤BY6， ≤B6，≤Y5	5.7	4	17	1	94.0	5.1	與參考材料相比， 無新峰>1.0%
9	≤BY6， ≤B6，≤Y5	5.7	4	61	15	94.1	5.0	與參考材料相比， 無新峰>1.0%
12	≤BY5， ≤B6，≤Y5	5.7	4	29	0	93.8	5.0	與參考材料相比， 無新峰>1.0%

[表 25]（續）：儲存於 5°C 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	cSDS（非還原）		SE HPLC			根據 A ₂₈₀ 之 蛋白質濃度 (mg/mL)	rHuPH20 (U/mL)
	純度 (%)	新峰(%)	主要組分 (%)	HMWS (%)	LMWS (%)		
0	98.3	與參考材料相比， 無新峰>1.0%	98.8	1.2	<0.1	162	2362
3	98.4	與參考材料相比， 無新峰>1.0%	98.6	1.3	<0.1	162	2150
5	98.2	與參考材料相比， 無新峰>1.0%	98.6	1.4	<0.1	161	

6	98.1	與參考材料相比， 無新峰>1.0%	98.5	1.4	<0.10	163	2323
9	98.2	與參考材料相比， 無新峰>1.0%	98.4	1.5	<0.10	163	2042
12	98.2	與參考材料相比， 無新峰>1.0%	98.5	1.5	<0.10	162	2136

[表 25] (續) : 儲存於 5℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	cIEF			EGFR 結合 相對於參考 材料之活性(%)	cMET 結合 相對於參考 材料之活性(%)	聚山梨醇酯 80 (%)
	主峰 (%)	酸性峰 總和(%)	鹼性峰 總和(%)			
0	75	22	3	92	91	0.06
3	74	23	3	82	97	0.06
5	74	23	3		100	0.06
6	73	24	3	89	102	0.06
9	73	24	3	87	106	0.05
12	72	25	3	94	97	0.05

[表 25] (續) : 儲存於 5℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	轉譯後修飾-氧化部位					
	抗 EGFR HC Met 34*/抗 c- Met n/a	抗 EGFR HC Met 103*/抗 c- Met n/a	抗 EGFR HC Met 108*/抗 c- Met n/a	抗 EGFR HC Met 260/抗 c- Met HC Met 254	抗 EGFR HC Met 436/抗 c- Met HC Met 430	抗 EGFR n/a/抗 c-Met LC Trp 32*, Trp 35
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
0	0.4	1.8	2.2	2.9	1.2	1.0
3	0.4	1.5	1.6	2.4	0.9	0.9
5	0.2	1.5	1.8	2.4	1.0	1.1
6	0.2	1.3	2.8	2.8	0.6	0.7
9	0.4	1.5	1.9	2.5	1.0	1.2
12	0.1	1.1	1.4	2.1	0.7	0.9

[表 25] (續) : 儲存於 5℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	轉譯後修飾-脫醯胺化部位		
	抗 EGFR HC Asn 333*/ 抗 c-Met HC Asn 327	抗 EGFR HC Asn 392/ 抗 c-Met HC Asn 386, Asn 391	抗-EGFR n/a/ 抗-c-Met HC Asn 55*, 59*
	(%)	(%)	(%)
0	0.7	1.5	4.0
3	0.6	1.1	3.6
5	NT	2.8	4.2
6	NT	1.9	3.8
9	NT	2.9	4.8
12	NT	1.9	3.4

NT=未經測試

〔表 25〕（續）：儲存於 5℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	轉譯後修飾-異構化部位	
	抗 EGFR HC Asp 53*, Asp 54*/抗 c-Met n/a	抗 EGFR HC Asp 99*/抗 c-Met n/a
	(%)	(%)
0	0.5	1.4
3	0.5	1.1
5	0.5	1.2
6	0.4	1.0
9	0.5	1.3
12	0.5	1.2

25℃數據

〔表 26〕：儲存於 25℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	溶液之顏色	pH	混濁度 (NTU)	微粒物質		cSDS（還原）		
				微可見 ≥10 μm： 粒子/小瓶	≥25 μm： 粒子/小瓶	純度： %	AG HC： %	新峰
0	≤BY5， ≤B5，≤Y5	5.7	4.5	13	0	94.5	4.9	與參考材料 相比，無 新峰>1.0%
3	≤BY6， ≤B5，≤Y5	5.6	4	37	2	93.2	5.0	與參考材料 相比，無 新峰>1.0%
6	≤BY6， ≤B5，≤Y5	5.6	5	19	0	92.4	5.2	與參考材料 相比，無 新峰>1.0%

〔表 26〕（續）：儲存於 25℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	cSDS（非還原）		SE HPLC			根據 A ₂₈₀ 之 蛋白質濃度 (mg/mL)	rHuPH20 (U/mL)
	純度 (%)	新峰(%)	主要組分 (%)	HMWS (%)	LMWS (%)		
0	98.3	與參考材料相比， 無新峰>1.0%	98.8	1.2	<0.1	162	2363
3	96.8	與參考材料相比， 無新峰>1.0%	97.8	1.9	0.2	161	2318
6	95.9	與參考材料相比， 無新峰>1.0%	97.3	2.2	0.6	163	2040

〔表 26〕（續）：儲存於 25℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	cIEF			EGFR 結合	cMET 結合	聚山梨醇酯 80 (%)
	主峰 (%)	酸性峰 總和(%)	鹼性峰 總和(%)	相對於參考 材料之活性(%)	相對於參考 材料之活性(%)	
0	75	22	3	92	91	0.06
3	60	35	5		81	0.06
6	53	42	5	54	103	0.06

〔表 26〕（續）：儲存於 25℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	轉譯後修飾-氧化部位					
	抗 EGFR HC Met 34*/ 抗 c-Met n/a (%)	抗 EGFR HC Met 103*/抗 c- Met n/a (%)	抗 EGFR HC Met 108*/抗 c- Met n/a (%)	抗 EGFR HC Met 260/ 抗 c-Met HC Met 254 (%)	抗 EGFR HC Met 436/ 抗 c-Met HC Met 430 (%)	抗 EGFR n/a/抗 c-Met LC Trp 32*, Trp 35 (%)
0	0.4	1.8	2.2	2.9	1.2	1.0
3	0.4	2.6	3.4	3.5	1.4	2.0
6	0.1	1.7	3.2	3.0	0.7	1.5

〔表 26〕（續）：儲存於 25℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	轉譯後修飾-脫醯胺化部位		
	抗 EGFR HC Asn 333*/ 抗 c-Met HC Asn 327 (%)	抗 EGFR HC Asn 392/ 抗 c-Met HC Asn 386, Asn 391 (%)	抗 EGFR n/a/ 抗 c-Met HC Asn 55*, 59* (%)
0	0.7	1.5	4.0
3	NT	2.7	4.8
6	NT	2.7	5.7

NT=未經測試

〔表 26〕（續）：儲存於 25℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	轉譯後修飾-異構化部位	
	抗 EGFR HC Asp 53*, Asp 54*/抗 c-Metn/a (%)	抗 EGFR HC Asp 99*/抗 c-Met n/a (%)
0	0.5	1.4
3	1.2	3.5
6	2.1	4.6

40℃數據

〔表 27〕：儲存於 40℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	溶液之顏色	pH	濁度	微粒物質 微可見	cSDS（還原）
----	-------	----	----	-------------	----------

			(NTU)	≥10 μm : 粒子/小瓶	≥25 μm : 粒子/小瓶	純度 : %	AG HC : %	新峰
0	≤BY5 , ≤B5 , ≤Y5	5.7	4.5	13	0	94.5	4.9	與參考材料相比 , 無新峰>1.0%
1	≤BY5 , ≤B5 , ≤Y5	5.7	4.6	34	2	90.9	5.2	與參考材料相比 , 無新峰>1.0%
3	≤BY5 , ≤B5 , ≤Y5	5.6	5	105	65	86.8	5.0	與參考材料相比 , 無新峰>1.0%

〔表 27〕（續）：儲存於 40℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	cSDS（非還原）		SE HPLC			根據 A ₂₈₀ 之 蛋白質濃度 (mg/mL)	rHuPH20 (U/mL)
	純度 (%)	新峰	主要組分 (%)	HMWS (%)	LMWS (%)		
0	98.3	與參考材料相比 , 無新峰>1.0%	98.9	<0.1	<0.1	162	2150
1	94.9	與參考材料相比 , 無新峰>1.0%	96.9	2.6	0.5	162	<215
3	88.7	與參考材料相比 , 無新峰>1.0%	93.0	5.5	1.5	163	<215

〔表 27〕（續）：儲存於 40℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	cIEF			EGFR 結合	cMET 結合	聚山梨醇酯 80
	主峰 (%)	酸性峰 總和(%)	鹼性峰 總和(%)	相對於參考 材料之活性(%)	相對於參考 材料之活性(%)	(%)
0	75	22	3	92	91	0.06
1	42	52	6	41	81	0.06
3	16	79	4	9	68	0.06

〔表 27〕（續）：儲存於 40℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	轉譯後修飾-氧化部位					
	抗 EGFR HC Met 34*/抗 c- Met n/a (%)	抗 EGFR HC Met 103*/抗 c- Met n/a (%)	抗 EGFR HC Met 108*/抗 c- Met n/a (%)	抗 EGFR HC Met 260/抗 c- Met HC Met 254 (%)	抗 EGFR HC Met 436/抗 c- Met HC Met 430 (%)	抗 EGFR n/a/抗 c-Met LC Trp 32*, Trp 35 (%)
0	0.4	1.8	2.2	2.9	1.2	1.0
1	0.9	3.0	3.1	3.8	1.9	2.2
3	0.4	3.5	4.7	4.2	1.7	3.8

〔表 27〕（續）：儲存於 40℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	轉譯後修飾-脫醯胺化部位		
	抗 EGFR HC Asn 333*/ 抗 c-Met HC Asn 327	抗 EGFR HC Asn 392/ 抗 c-Met HC Asn 386, Asn 391	抗 EGFR n/a/ 抗 c-Met HC Asn 55*, 59*
	(%)	(%)	(%)
0	0.7	1.5	4.0
1	15.4	3.8	7.1
3	NT	5.6	11.0

NT=未經測試

〔表 27〕（續）：儲存於 40℃ 的含 rHuPH20 之阿米維單抗藥品的穩定性結果

月數	轉譯後修飾-異構化部位	
	抗 EGFR HC Asp 53*, Asp 54*/抗 c-Met n/a	抗 EGFR HC Asp 99*/抗 c-Met n/a
	(%)	(%)
0	1.5	4.0
1	3.8	7.1
3	5.6	11.0

實例12A：黏度

【0244】 以自動化黏度計分析160 mg/mL阿米維單抗、30 mM乙酸鹽、8.5%蔗糖、0.06%聚山梨醇酯80、20 µg/mL EDTA、1 mg/mL甲硫胺酸、pH 5.7之黏度。在4℃與40℃之間以5℃的間隔進行溫度掃描，其中每溫度設定進行四次測量。所有溫度之第一測量皆被丟棄，且其餘三次測量用於計算下表28中報告之平均黏度值。

〔表 28.〕 黏度

溫度(℃)	平均黏度(cP)
4.0	21.9
10.0	16.0
15.0	13.3
20.0	11.0
25.0	9.3
30.0	7.9
35.0	6.7
40.0	5.8

【0245】 此等結果表明阿米維單抗之高濃度調配物具有適合注射之黏度。

實例13.患有晚期實體腫瘤患者之皮下遞送。

【0246】 在1期劑量遞增研究中，在可能得益於EGFR或MET引導療法（PALOMA；NCT04606381）的患有晚期實體腫瘤之患者中，評估阿米維單抗之皮下(SC)遞送。符合條件之腫瘤類型包括非小細胞肺癌(NSCLC)、頭頸鱗狀細胞癌(SCCHN)、肝細胞癌(HCC)、結直腸癌(CRC)、腎細胞癌(RCC)、髓質甲狀腺癌(MTC)、胃狀腺癌症(GEC)、間皮瘤、乳癌(BC)及卵巢癌(OC)。符合條件之患者在接受轉移性疾病的標準護理療法之後惡化、不符合目前標準療法資格、或已拒絕目前標準療法。

【0247】 研究目標旨在評估低濃度調配物（50 mg/mL阿米維單抗±rHuPH20（第1部分））及高濃度調配物（160 mg/mL阿米維單抗±rHuPH20（第2部分））之投予可行性、安全性及藥物動力學(PK)。投予含（Ami-LC-MD [混合及遞送]）或不含(Ami-LC) rHuPH20（第1部分，分別組別1a及1b）的低濃度調配物(50 mg/mL)阿米維單抗。投予含（Ami-HC-CF [共調配]）或不含(Ami-HC) rHuPH20（第2部分，分別組別2a及2b）的高濃度調配物(160 mg/mL)阿米維單抗。第1部分及第2部分之患者SC（前4週為每週；其後每隔一週）接受1050 mg及2,000單位/mL rHuPH20的阿米維單抗（對於體重≥80 kg，1400 mg及2000單位/mL rHuPH20的阿米維單抗）之劑量。此研究亦評估在第一天投予完全劑量之阿米維單抗。

【0248】 結果：評估納入第1部分(n=16)及第2部分(n=17)之患者的全安全性、PK、生物可用性及接受體結合率(receptor occupancy)數據。與IV投予相比較，初始SC體驗表明，高濃度阿米維單抗與rHuPH20之雙成分(co-formulation)使2至4小時之所需輸注時間縮短至小於5分鐘，其中初始生物可用性為約65%之IV投予。在第一SC劑量之後達成可溶性自由基EGFR及MET之飽和度。IRR之發生率為18.2%（所有事件均為1至2級嚴重程度），與在CHRYSLIS研究(Park Ann Oncol 32[suppl_5]:S981)中接受推薦的2期劑量（RP2D）IV阿米維單抗的患

者為67.3%相比較。在第一次投予至14名患者時安全地給予全阿米維單抗單抗SC劑量，避免需要分離給藥。

【0249】 完全初始阿米維單抗給藥情況下未觀察到IRR之風險增加；接受完整劑量(C1D1)之3/14 (21%)患者及接受分離劑量之3/19 (16%)患者報告IRR。

【0250】 除了IRR之外，SC阿米維單抗的AE分布與IV阿米維單抗相當。27.3%患者發生≥3級AE，其中大部分報告為單一事件。單一3級事件（低血壓）報告為治療相關。報告導致劑量降低或停止之治療相關AE。兩名患者(6.1%)具有1級注射部位反應，該等反應短暫且不影響後續給藥。

【0251】 藥物動力學、藥效動力學及免疫原性。在SC投予後2至3天達成最大血清阿維特單抗濃度（圖1）。用rHuPH20獲得較高暴露；使用含rHuPH20之調配物的SC投予之估計生物可用性係約65%。在第一次完全劑量之後，在所有組別中達成可溶性自由基EGFR及MET之飽和度（圖2）。在受測試患者中（在第1部分及第2部分組中，總計N=33）未偵測到抗藥物抗體。

【0252】 結論：與靜脈內(IV)投予相比，初始SC阿米維單抗± rHuPH20具有良好的耐受性，並及時改善且易於投予且與IRR有意義降低相關聯。

實例14.阿米維單抗及lazertinib用於患有EGFR突變型非小細胞肺(NSCLC)在接受osimertinib及鉑基化學療法之後惡化之患者。

【0253】 方法：一項評估阿米維單抗及lazertinib用於患有EGFR外顯子19缺失或L858R NSCLC之患者的臨床試驗組別，該等患者在接受1/2線osimertinib、隨後接著鉑基化學療法作為最後一線療法（目標群體，n=106）後疾病惡化，且其中在接受鉑基化學療法±其他治療後疾病惡化之患者接受更大量治療群體(n=56)，而不考慮這些治療的次數和順序。患者接受1050 mg IV阿米維單抗(1400 mg, ≥80 kg) + 240 mg口服lazertinib。對於療效可評估患者（定義為已追蹤反應持久性≥6個月之患者），根據RECIST v1.1（《歐洲癌症雜誌(European Journal of Cancer)》，第45卷，第228至247頁(2009)）評定及報告反應。

【0254】 結果：納入162名患者（平均62歲，65%女性，61%亞洲人、曾接受平均3[範圍，2至14]線療法）。對於目標及接受更大量治療群體，最後一次 osimertinib 治療至第一劑量之阿米維單抗+ lazertinib 之間的平均時間分別為6.3個月及2.0個月。在目標群體中50個療效可評估患者，ORR為36% (95% CI, 23–51)（其中1個完全反應(CR)及17個部分反應(PR)），及臨床受益率(CBR)為58% (95% CI, 43–72)。未達到中位數反應持續時間(mDOR)。在平均追蹤8.3個月期間，7個反應者(39%)已達成DOR持續≥6個月。在接受更大量治療群體中之56個療效可評估患者（平均追蹤8.7個月），ORR為29%（95%CI，17–42），其中1個CR及15個PR。CBR為55% (95% CI, 42–69)，且mDOR為8.6個月(95% CI, 4.2–NR)。患有基線腦病變在研究納入之前1年內未曾接受輻射的8名患者（7個非目標，1個目標）中，報告CNS抗腫瘤活性之初步證據。

【0255】 報告的最常見不良事件(AE)係輸注相關反應(IRR) (65%)，隨後接著甲溝炎(49%)、皮疹(41%)及口腔炎(39%)。最常見之≥3級治療相關AE (TRAE)係輸注相關反應(7%)、痤瘡樣皮炎(5%)、及低白蛋白血症(4%)。導致阿米維單抗及lazertinib中任一者或兩者停藥的TRAE分別以12%及7%發生。

實例15.皮下遞送與rHuPH20共調配的阿米維單抗。

【0256】 對於每兩週一次(Q2W)阿米維單抗給藥方案所提出的初步推薦2期劑量(RP2D)對於體重<80 kg之患者係1600 mg，及對於體重≥80 kg之參與者係2240 mg。此初步皮下劑量包含與rHuPH20共調配的160 mg/mL濃度之阿米維單抗（阿米維單抗SC-CF）。

【0257】 對於阿米維單抗SC-CF所提出之建議給藥推薦方案經選擇以確保所得暴露相似於IV RP2D方案觀察到之暴露。藉由比較SC給藥（含及不含rHuPH20調配物之組別）後所觀察到之AUC與在IV給藥後對應的所觀察到之AUC，評估生物可用性。SC組別以IV RP2D給藥（對於體重<80 kg之參與者係1050 mg，及對於體重≥80 kg之參與者係1400 mg）。在此劑量，在第一SC劑量

之後達成可溶性自由基EGFR及cMet之飽和度。此外，所有33名參與者的抗阿米維單抗抗體呈陰性。對於含及不含rHuPH20調配物之160 mg/mL之組別，在週期2中第一次劑量之後（在週期1，每週誘導給藥之後），濃度時間曲線下之中值(CV%, n)區域(AUC)C2D1-C2D15分別為95,416 $\mu\text{g}\times\text{h/mL}$ (45.4%, 7)及75,378 $\mu\text{g}\times\text{h/mL}$ (27.0%, 5)。

【0258】 除了所需要注射時間縮短約八倍外，與不含rHuPH20之調配物相比，阿米維單抗與rHuPH20之雙成分（亦即，阿米維單抗SC-CF）亦提供改良之生物可用性（65%對51%）。基於所估計之生物可用性，提出的初步RP2D對於體重<80 kg之參與者係1,600 mg，及對於體重 $\geq$ 80 kg之參與者係2,240 mg。

【0259】 與先前接受阿米維單抗IV的報告（總體65.9%，及 $\geq$ 3級2.3%）相比，新出現之數據指示IRR之發生率較低（總體18.7%，及 $\geq$ 3級係0）。由於IRR之發生率及嚴重程度降低，研究證實在第一劑量單日輸注阿米維單抗SC的可行性。

【0260】 基於初步模型化所支持的目前臨床數據及分析，在初步RP2D投予的阿米維單抗SC-CF對於體重<80 kg之參與者係1,600 mg，及對於體重 $\geq$ 80 kg之參與者係2,240 mg。

【0261】 組別1將評估在患有具有EGFR exon 19del或exon 21 L858R突變之尚未接受任何藥物治療之局部晚期或轉移性NSCLC的受試者中接受併用阿米維單抗SC-CF(Q2W)及lazertinib治療。參與者將在週期1第1、8、15及22天及在從週期2開始的每一後續28天週期之第1及15天接受阿米維單抗。將藉由手動注射1,600 mg（若體重 $\geq$ 80 kg，2,240 mg）來SC投予阿米維單抗SC-CF。每日口服240 mg Lazertinib一次。

【0262】 組別4將評估在依標準照護接受 $\geq$ 3個月之阿米維單抗IV之受試者中接受阿米維單抗SC-CF (Q2W)作為轉換療法的可行性。參與者將在週期1第1、8、15及22天及在從週期2開始的每一後續28天週期之第1及15天接受阿米維單

抗。將藉由手動注射1,600 mg（若體重≥80 kg，2,240 mg）來投予阿米維單抗 SC-CF。

【0263】 所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解到可以對本發明的較佳實施例做出許多變化及修改且可在不背離本發明精神的情況下做出該等變化及修改。因此，文後所附申請專利範圍是要含括所有此類相等變異，其係屬於本發明的真實精神及範疇。

【0264】 本文件中所引用或描述之各個專利、專利申請案、及公開案之揭露內容其全文皆以引用方式併入本文中。

〔表29〕：序列

SEQ ID NO:	序列
SEQ ID NO: 1 HCDR1，EGFR 結合臂（Kabat 方法）	TYGMH
SEQ ID NO: 2 HCDR2，EGFR 結合臂（Kabat 方法）	VIWDDGSYKYYGDSVKG
SEQ ID NO: 3 HCDR3，EGFR 結合臂（Kabat 方法）	DGITMVRGVMKDYFDY
SEQ ID NO: 4 LCDR1，EGFR 結合臂（Kabat 方法）	RASQDISSALV
SEQ ID NO: 5 LCDR2，EGFR 結合臂（Kabat 方法）	DASSLES
SEQ ID NO: 6 LCDR3，EGFR 結合臂（Kabat 方法）	QQFNSYPLT
SEQ ID NO: 7 HCDR1，c-Met 結合臂（Kabat 方法）	SYGIS
SEQ ID NO: 8 HCDR2，c-Met 結合臂（Kabat 方法）	WISAYNGYTNYAQKLQG
SEQ ID NO: 9 HCDR3，c-Met 結合臂（Kabat 方法）	DLRGTNYFDY
SEQ ID NO: 10 LCDR1，c-Met 結合臂（Kabat 方法）	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 11 LCDR2，c-Met 結合臂（Kabat 方法）	AASSLLS

〔表29〕（續）：序列

SEQ ID NO: 12 LCDR3，c-Met 結合臂（Kabat 方法）。	QQANSFPIT
SEQ ID NO: 13 VH1，EGFR 結合臂	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPG KGLEWVAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGGQGLV TVSS
SEQ ID NO: 14 VL1，EGFR 結合臂	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISSALVWYQQKPGKAP KLLIYDASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQFNSYPLTFGGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 15	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPG

VH2，c-Met 結合臂	HGLEWMGWISAYNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARDLRGTNYFDYWGQGTLTVSS
SEQ ID NO: 16 VL2，c-Met 結合臂	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKA PKLLIYAASSLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQANSFPITFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 17 HC1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPG KGLEWVAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGTLTVVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 18 LC1	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAP KLLIYDASSLESQVPSRFSGSESGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QFNSYPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 19 HC2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPG HGLEWMGWISAYNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMEL RSLRSDDTAVYYCARDLRGTNYFDYWGQGTLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLLYSRLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 20 LC2	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKA PKLLIYAASSLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQANSFPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 21: rHuPH20	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSP RINATGQGVTFIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHL DKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVY KNRSIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLG KLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDL SWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPD AKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIV IWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLC QEQQVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLE DLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEKADVKTDAVDVCIADGVCIDA FLKPPMETEEP
SEQ ID NO: 22 : rHuPH20 變體 1	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSP RINATGQGVTFIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHL DKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVY KNRSIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLG

	KLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDL SWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPD AKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIV IWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLC QEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLE DLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEKADVKTDAVDVCIADGVCIDA FLKPPMETEETQIFY
SEQ ID NO: 23 : rHuPH20 變體 2	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSP RINATGQGVTFIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHL DKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVY KNRSIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEEKAGKDFLVETIKLG KLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDL SWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPD AKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIV IWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLC QEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLE DLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEKADVKTDAVDVCIADGVCIDA FLKPPMETEETQIF
SEQ ID NO: 24 : rHuPH20 變體 3	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSP RINATGQGVTFIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHL DKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVY KNRSIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEEKAGKDFLVETIKLG KLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDL SWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPD AKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIV IWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLC QEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLE DLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEKADVKTDAVDVCIADGVCIDA FLKPPMETEETQI
SEQ ID NO: 25 : rHuPH20 變體 4	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSP RINATGQGVTFIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHL DKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVY KNRSIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEEKAGKDFLVETIKLG KLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDL SWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPD AKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIV IWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLC QEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLE DLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEKADVKTDAVDVCIADGVCIDA FLKPPMETEETQ

【符號說明】

無

序列表

<110> 美商健生生物科技公司(Janssen Biotech, Inc.)
諾布勞赫,羅蘭(Knoblauch, Roland)
托恩,薩提恩(Torne, Satyen)

<120> 高濃度的雙特異性抗體調配物

<130> JBI6529WOPCT1

<140> 待指派

<141> 隨此

<150> US 63/177518

<151> 2021-04-21

<150> US 63/180690

<151> 2021-04-28

<150> US 63/309230

<151> 2022-02-11

<160> 26

<170> PatentIn第3.5版

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCDR1，EGFR結合臂

<400> 1

Thr Tyr Gly Met His
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCDR2，EGFR結合臂

<400> 2

Val Ile Trp Asp Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR3，EGFR結合臂

<400> 3

Asp Gly Ile Thr Met Val Arg Gly Val Met Lys Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR1，EGFR結合臂

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ala Leu Val
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR2，EGFR結合臂

<400> 5

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR3，EGFR結合臂

<400> 6

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR1，c-Met結合臂

<400> 7

Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2，c-Met結合臂

<400> 8

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR3，c-Met結合臂

<400> 9

Asp Leu Arg Gly Thr Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR1，c-Met結合臂

<400> 10

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR2，c-Met結合臂

<400> 11

Ala Ala Ser Ser Leu Leu Ser
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR3，c-Met結合臂

<400> 12

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 13
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH，EGFR結合臂

<400> 13

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Ile Thr Met Val Arg Gly Val Met Lys Asp Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 14
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL，EGFR結合臂

<400> 14

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 15
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH，c-Met結合臂

<400> 15

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 16
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL，c-Met結合臂

<400> 16

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Leu 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 Ala Asn Ser Phe Pro Ile
85 90 95

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

<210> 17
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈1

<400> 17

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Ile Thr Met Val Arg Gly Val Met Lys Asp Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

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

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

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

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

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

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

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

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

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 18
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈1

<400> 18

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 19
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈2

<400> 19

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Leu Arg Gly Thr Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 20
<211> 214

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈2

<400> 20

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Leu 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 Ala Asn Ser Phe Pro Ile
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 21
<211> 443
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
20 25 30

Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35 40 45

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50 55 60

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65 70 75 80

Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85 90 95

Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100 105 110

Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145 150 155 160

Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
165 170 175

Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
180 185 190

His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195 200 205

Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225 230 235 240

Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
245 250 255

Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260 265 270

Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275 280 285

Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290 295 300

Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305 310 315 320

Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325 330 335

Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340 345 350

Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355 360 365

Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370 375 380

Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385 390 395 400

Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
405 410 415

Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
420 425 430

Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro
435 440

<210> 22
<211> 447

<212> PRT
<213> 智人

<400> 22

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1 5 10 15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
20 25 30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35 40 45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50 55 60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65 70 75 80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85 90 95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100 105 110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115 120 125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130 135 140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145 150 155 160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
165 170 175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
180 185 190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195 200 205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210 215 220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr

225 230 235 240

Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
245 250 255

Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260 265 270

Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275 280 285

Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290 295 300

Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305 310 315 320

Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325 330 335

Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340 345 350

Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355 360 365

Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370 375 380

Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385 390 395 400

Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
405 410 415

Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
420 425 430

Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr
435 440 445

<210> 23
<211> 446
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
20 25 30

Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35 40 45

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50 55 60

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65 70 75 80

Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85 90 95

Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100 105 110

Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145 150 155 160

Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
165 170 175

Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
180 185 190

His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195 200 205

Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225 230 235 240

Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
245 250 255

Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260 265 270

Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275 280 285

Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290 295 300

Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305 310 315 320

Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325 330 335

Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340 345 350

Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355 360 365

Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370 375 380

Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385 390 395 400

Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
405 410 415

Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
420 425 430

Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe
435 440 445

<210> 24
<211> 445
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro

20					25					30					
Leu	Asp	Met	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Ile	Gly	Ser	Pro	Arg	Ile	Asn	Ala
		35					40					45			
Thr	Gly	Gln	Gly	Val	Thr	Ile	Phe	Tyr	Val	Asp	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr
	50					55				60					
Pro	Tyr	Ile	Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Gly	Ile	Pro
65					70					75					80
Gln	Lys	Ile	Ser	Leu	Gln	Asp	His	Leu	Asp	Lys	Ala	Lys	Lys	Asp	Ile
				85					90					95	
Thr	Phe	Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp
			100					105					110		
Glu	Glu	Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val
		115					120					125			
Tyr	Lys	Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu
	130					135					140				
Ser	Leu	Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala
145					150					155					160
Gly	Lys	Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg
				165					170					175	
Pro	Asn	His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His
			180					185					190		
His	Tyr	Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile
		195					200					205			
Lys	Arg	Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu
	210					215					220				
Tyr	Pro	Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr
225					230					235					240
Leu	Tyr	Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile
				245					250					255	
Pro	Asp	Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val
			260					265					270		

Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275 280 285

Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290 295 300

Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305 310 315 320

Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325 330 335

Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340 345 350

Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355 360 365

Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370 375 380

Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385 390 395 400

Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
405 410 415

Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
420 425 430

Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile
435 440 445

<210> 25
<211> 444
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
20 25 30

Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35 40 45

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50 55 60

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65 70 75 80

Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85 90 95

Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100 105 110

Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145 150 155 160

Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
165 170 175

Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
180 185 190

His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195 200 205

Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225 230 235 240

Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
245 250 255

Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260 265 270

Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275 280 285

Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290 295 300

Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305 310 315 320

Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325 330 335

Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340 345 350

Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355 360 365

Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370 375 380

Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385 390 395 400

Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
405 410 415

Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
420 425 430

Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln
435 440

<210> 26
<211> 509
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 前驅體人類PH20

<400> 26

Met Gly Val Leu Lys Phe Lys His Ile Phe Phe Arg Ser Phe Val Lys
1 5 10 15

Ser Ser Gly Val Ser Gln Ile Val Phe Thr Phe Leu Leu Ile Pro Cys
20 25 30

Cys Leu Thr Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro
35 40 45

Phe Leu Trp Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe
50 55 60

Asp Glu Pro Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg
65 70 75 80

Ile Asn Ala Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu
85 90 95

Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly
100 105 110

Gly Ile Pro Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys
115 120 125

Lys Asp Ile Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val
130 135 140

Ile Asp Trp Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro
145 150 155 160

Lys Asp Val Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn
165 170 175

Val Gln Leu Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe
180 185 190

Glu Lys Ala Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys
195 200 205

Leu Leu Arg Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys
210 215 220

Tyr Asn His His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser
245 250 255

Thr Ala Leu Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val
260 265 270

Ala Ala Thr Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val
275 280 285

Ser Lys Ile Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr

290					295					300				
Arg 305	Ile	Val	Phe	Thr	Asp 310	Gln	Val	Leu	Lys	Phe 315	Leu	Ser	Gln	Asp 320
Leu	Val	Tyr	Thr	Phe 325	Gly	Glu	Thr	Val	Ala 330	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly 335
Val	Ile	Trp	Gly 340	Thr	Leu	Ser	Ile	Met 345	Arg	Ser	Met	Lys	Ser 350	Cys 355
Leu	Leu	Asp 355	Asn	Tyr	Met	Glu	Thr 360	Ile	Leu	Asn	Pro	Tyr 365	Ile	Ile 370
Val	Thr 370	Leu	Ala	Ala	Lys	Met 375	Cys	Ser	Gln	Val	Leu 380	Cys	Gln	Glu 385
Gly 385	Val	Cys	Ile	Arg	Lys 390	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser 395	Asp	Tyr	Leu	His 400
Asn	Pro	Asp	Asn	Phe 405	Ala	Ile	Gln	Leu	Glu 410	Lys	Gly	Gly	Lys	Phe 415
Val	Arg	Gly	Lys 420	Pro	Thr	Leu	Glu	Asp 425	Leu	Glu	Gln	Phe	Ser 430	Glu 435
Phe	Tyr	Cys 435	Ser	Cys	Tyr	Ser	Thr 440	Leu	Ser	Cys	Lys	Glu 445	Lys	Ala 450
Val	Lys 450	Asp	Thr	Asp	Ala	Val 455	Asp	Val	Cys	Ile	Ala 460	Asp	Gly	Val 465
Ile 465	Asp	Ala	Phe	Leu	Lys 470	Pro	Pro	Met	Glu	Thr 475	Glu	Glu	Pro	Gln 480
Phe	Tyr	Asn	Ala	Ser 485	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser 490	Ala	Thr	Met	Phe	Ile 495
Ser	Ile	Leu	Phe 500	Leu	Ile	Ile	Ser	Ser 505	Val	Ala	Ser	Leu		

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種包含雙特異性表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體及玻尿酸酶的穩定水性醫藥組成物，其中該抗體包含：

- a. 第一重鏈(HC1)，其包含包括 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的 HC1 可變區 1 (VH1)；
- b. 第一輕鏈(LC1)，其包含包括 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈可變區 1 (VL1)；
- c. 第二重鏈(HC2)，其包含包括 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列的 HC2 可變區 2 (VH2)；
- d. 第二輕鏈(LC2)，其包含包括 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列的輕鏈可變區 2 (VL2)；

且其中該組成物包含約 1,050 mg 至約 2,240 mg 之雙特異性 EGFR/c-Met 抗體及約 13,000 U 至約 28,000 U 之玻尿酸酶。

【請求項2】 如請求項1所述之穩定組成物，其中該組成物包含約1,050 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。

【請求項3】 如請求項1所述之穩定組成物，其中該組成物包含約1,400 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。

【請求項4】 如請求項1所述之穩定組成物，其中該組成物包含約1,575 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。

【請求項5】 如請求項1所述之穩定組成物，其中該組成物包含約1,600 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。

【請求項6】 如請求項1所述之穩定組成物，其中該組成物包含約2,100 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。

【請求項7】 如請求項1所述之穩定組成物，其中該組成物包含約2,240 mg之雙特異性EGFR/c-Met抗體。

【請求項8】 一種穩定水性醫藥組成物，其包含：

- a) 約 144 mg/mL 至約 176 mg/mL 的雙特異性表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體，該雙特異性抗體包含：
 - 第一重鏈(HC1)，其包含 HC1 可變區 1 (VH1)；
 - 第一輕鏈(LC1)，其包含輕鏈可變區 1 (VL1)；
 - 第二重鏈(HC2)，其包含 HC2 可變區 2 (VH2)；及
 - 第二輕鏈(LC2)，其包含輕鏈可變區 2 (VL2)，
 其中該 VH1 包含分別為 SEQ ID NO: 1、2 及 3 之重鏈互補決定區 1 (HCDR1)、HCDR2 及 HCDR3 胺基酸序列；該 VL1 包含分別為 SEQ ID NO: 4、5 及 6 之輕鏈互補決定區 1 (LCDR1)、LCDR2 及 LCDR3 胺基酸序列，該 VH2 包含分別為 SEQ ID NO: 7、8 及 9 之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3 胺基酸序列；且該 VL2 包含分別為 SEQ ID NO: 10、11 及 12 之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 胺基酸序列；
- b) 約 10 mM 至約 50 mM 之乙酸酯及/或醫藥學上可接受之乙酸鹽，
- c) 約 6.8% (w/v)至約 10.2% (w/v)的蔗糖，
- d) 約 0.036% (w/v)至約 0.084% (w/v)的聚山梨醇酯 80 (PS80)，
- e) 約 0.8 mg/mL 至約 1.2 mg/mL 的甲硫胺酸，
- f) 約 16 µg/mL 至約 24 µg/mL 的乙二胺四乙酸(EDTA)，
- g) 可選地，約 1,000 U/mL 至約 3,000 U/mL 的玻尿酸酶；及
- h) 約 5.2 至約 6.2 之 pH。

【請求項9】 如請求項8所述之穩定水性醫藥組成物，其中該雙特異性EGFR-cMet抗體包含包括SEQ ID NO:13之胺基酸序列的HC1可變區及包括SEQ ID NO:14之胺基酸序列的LC1可變區。

【請求項10】 如請求項8或請求項9所述之穩定水性醫藥組成物，其中該雙特異性EGFR-cMet抗體包含包括SEQ ID NO:15之胺基酸序列的HC2可變區及包括SEQ ID NO:16之胺基酸序列的LC2可變區。

【請求項11】 如請求項8至10中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其中該HC1包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列，且該LC1包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列。

【請求項12】 如請求項8至11中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其中該HC2包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列，且該LC2包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列。

【請求項13】 如請求項8至12中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其中該雙特異性EGFR-cMet抗體係阿米維單抗(amivantamab)或其生物相似藥。

【請求項14】 如請求項8至13中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其中該雙特異性EGFR-cMet抗體具有約160 mg/mL之濃度。

【請求項15】 如請求項8至14中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其中該乙酸酯及/或醫藥學上可接受之乙酸鹽具有約30 mM之濃度。

【請求項16】 如請求項8至15中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其中該乙酸酯及/或醫藥學上可接受之乙酸鹽包含冰醋酸及/或三水醋酸鈉。

【請求項17】 如請求項8至16中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其包含約8.5% (w/v)蔗糖。

【請求項18】 如請求項8至17中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其包含約0.06% (w/v) PS80。

【請求項19】 如請求項8至18中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其中該甲硫胺酸包含L-甲硫胺酸，且具有約1 mg/mL之濃度。

【請求項20】 如請求項8至19中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其中該EDTA具有約20 µg/mL之濃度。

【請求項21】 如請求項8至20中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其中該pH係約5.7。

【請求項22】 如請求項8至21中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其中該玻尿酸酶係人類玻尿酸酶，可選地係包括SEQ ID NO: 25之胺基酸序列的可溶性人

類PH20。

【請求項23】 如請求項8至22中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其中該濃度rHuPH20係約1,000 U/mL至約3,000 U/mL。

【請求項24】 如請求項8至23中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其中該濃度rHuPH20係約2,000 U/mL。

【請求項25】 如請求項8至24中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其中穩定性係基於溶液之顏色、pH、濁度、微可見粒子之數目、無糖基化重鏈(AGHC)之百分比、新峰之百分比、高分子量物種(HMWS)之百分比、低分子量物種(LMWS)之百分比、酸性峰總和之百分比、鹼性峰總和之百分比、蛋白質濃度、EGFR結合活性之百分比、cMet結合活性之百分比、PS80之百分比、可選地rHuPH20活性之百分比、或其任何組合定義。

【請求項26】 如請求項8至25中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其中該組成物之總體積範圍在約6 mL至約9 mL。

【請求項27】 如請求項24之穩定水性醫藥組成物，其中該組成物之總體積係約7.1 mL。

【請求項28】 如請求項24之穩定水性醫藥組成物，其中該組成物之總體積係約6.6 mL。

【請求項29】 如請求項24之穩定水性醫藥組成物，其中該組成物之總體積係約8.75 mL。

【請求項30】 如請求項1至29中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其包含約160 mg/mL的該雙特異性EGFR-cMet抗體、約30 mM乙酸酯及/或醫藥上可接受之乙酸鹽、約8.5%蔗糖、及約1 mg/mL L-甲硫胺酸與聚山梨醇酯80組合至約0.06% (w/v)之最終濃度並與EDTA組合至約20 µg/mL之最終濃度，其中該穩定水性醫藥組成物具有約pH 5.7，

且其中該雙特異性 EGFR-cMet 抗體包含包括 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列的重鏈 1 (HC1)、包括 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列的 HC2、包括 SEQ ID NO:18 之

胺基酸序列的輕鏈 1 (LC1)、及包括 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的 LC2。

【請求項31】 如請求項1至29中任一項所述之穩定水性醫藥組成物，其包含約 160 mg/mL的該雙特異性EGFR-cMet抗體、約30 mM乙酸酯及/或醫藥上可接受之乙酸鹽、約8.5%蔗糖、約1 mg/mL L-甲硫胺酸與聚山梨醇酯80組合至約 0.06% (w/v)之最終濃度並與EDTA組合至約20 µg/mL之最終濃度、並與 rHuPH20組合至約2,000 U/mL之最終濃度，其中該穩定水性醫藥組成物具有約 pH 5.7，

且其中該雙特異性 EGFR-cMet 抗體包含包括 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列的重鏈 1 (HC1)、包括 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列的 HC2、包括 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列的輕鏈 1 (LC1)、及包括 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的 LC2。

【請求項32】 一種治療有需要之對象的癌症之方法，該方法包含向該對象投予如請求項1至31中任一項所述之醫藥組成物。

【請求項33】 如請求項32之方法，其中該投予係皮下投予。

【請求項34】 如請求項30至31所述之方法，其中該癌症包含肺癌、頭頸鱗狀細胞癌(SCCHN)、肝細胞癌(HCC)、結直腸癌(CRC)、腎細胞癌(RCC)、髓質甲狀腺癌(MTC)、胃食道癌(GEC)、間皮瘤、乳癌(BC)、或卵巢癌(OC)。

【請求項35】 如請求項32至33所述之方法，其中該癌症包含非小細胞肺癌(NSCLC)。

【請求項36】 一種用於製備靶向EGFR及cMet之雙特異性抗體之穩定水性醫藥組成物的方法，靶向EGFR及cMet之該雙特異性抗體包含：第一重鏈(HC1)，其包含HC1可變區1 (VH1)；第一輕鏈(LC1)，其包含輕鏈可變區1 (VL1)；第二重鏈(HC2)，其包含HC2可變區2 (VH2)；及第二輕鏈(LC2)，其包含輕鏈可變區2 (VL2)；其中該VH1包含分別包含SEQ ID NO: 1、2、及3之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (HCDR1)、HCDR2、及HCDR3；該VL1包含分別包含SEQ ID NO: 4、5、及6之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (LCDR1)、LCDR2、及LCDR3；該VH2包含分別為SEQ ID NO: 7、8、及9之HCDR1、HCDR2、及HCDR3胺基酸

序列；且該VL2包含分別為SEQ ID NO: 10、11、及12之LCDR1、LCDR2、及LCDR3胺基酸序列；該方法包含：

將包含約 160 mg/mL 的雙特異性抗體、約 30 mM 乙酸酯及/或醫藥上可接受之乙酸鹽、約 8.5%蔗糖、及約 1 mg/mL L-甲硫胺酸之組成物與聚山梨醇酯 80 組合至約 0.06% (w/v)之最終濃度並與 EDTA 組合至約 20 µg/mL 之最終濃度、可選地與 rHuPH20 組合至約 2,000 U/mL 之最終濃度，其中該穩定水性醫藥組成物具有約 pH 5.7。

【請求項37】 如請求項36所述之方法，其中該雙特異性EGFR-cMet抗體包含包括SEQ ID NO:13之胺基酸序列的HC1可變區及包括SEQ ID NO:14之胺基酸序列的LC1可變區。

【請求項38】 如請求項36至37中任一項所述之方法，其中該雙特異性EGFR-cMet抗體包含包括SEQ ID NO:15之胺基酸序列的HC2可變區及包括SEQ ID NO:16之胺基酸序列的LC2可變區。

【請求項39】 如請求項36至38中任一項所述之方法，其中該抗體包含包括SEQ ID NO:17之胺基酸序列的重鏈1 (HC1)及包括SEQ ID NO:18之胺基酸序列的輕鏈1 (LC1)。

【請求項40】 如請求項36至39中任一項所述之方法，其中該抗體包含包括SEQ ID NO:19之胺基酸序列的HC2及包括SEQ ID NO:20之胺基酸序列的LC2。

【請求項41】 如請求項36至40中任一項所述之方法，其中該抗體係阿米維單抗或其生物相似藥。

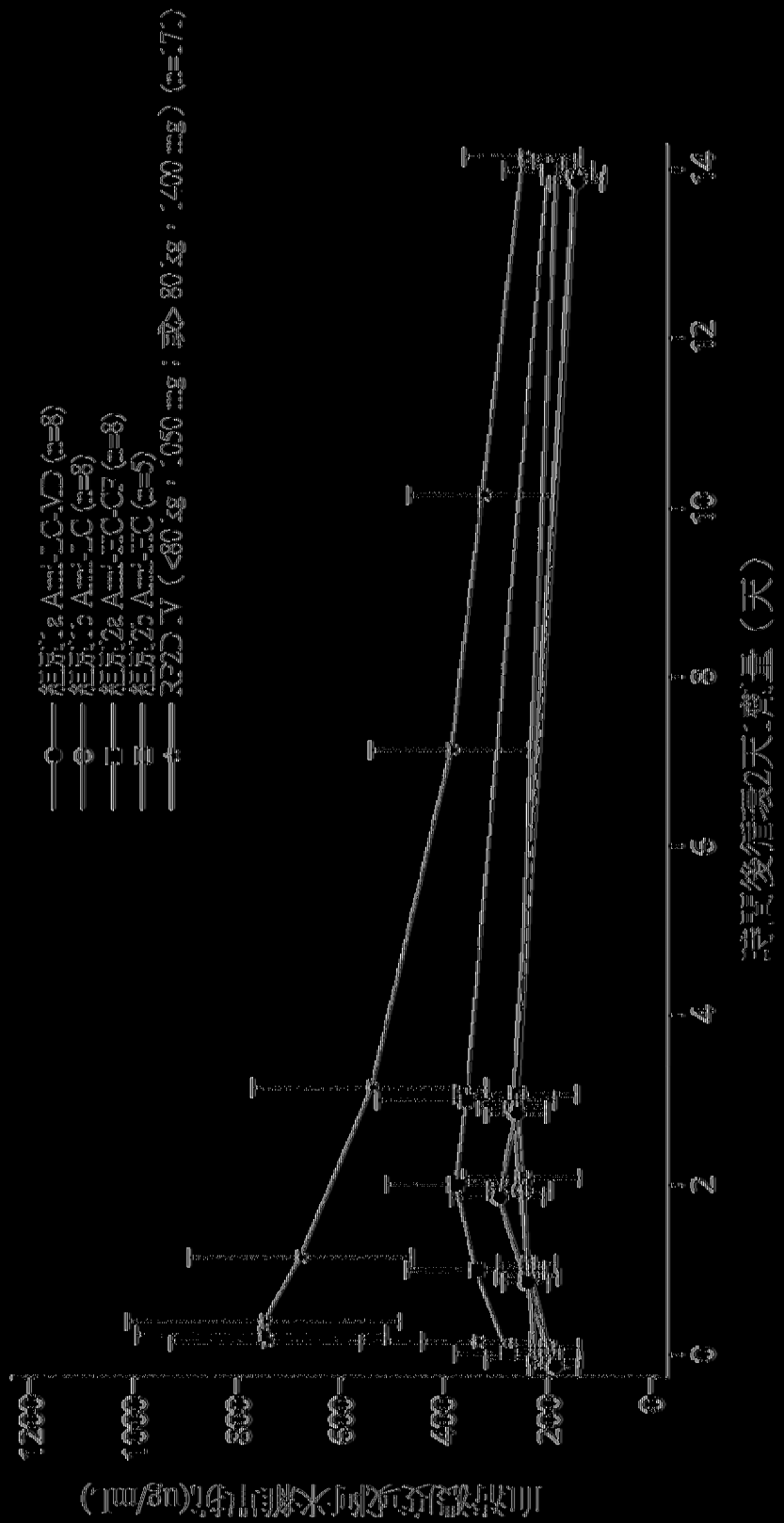
【請求項42】 一種套組，其包含如請求項1至31中任一項所述之穩定水性醫藥組成物及其使用說明。

【請求項43】 一種製品，其包含容納如請求項1至31中任一項所述之穩定水性醫藥組成物的容器。

【請求項44】 如請求項43所述之製品，其中該容器係具有可被注射器刺穿之塞子的小瓶。

- 【請求項45】 如請求項44所述之製品，其中該小瓶係單次使用小瓶。
- 【請求項46】 如請求項1至31中任一項所述之醫藥組成物，其用於治療癌症。
- 【請求項47】 如請求項46所述之醫藥組成物，其中該癌症包含肺癌、頭頸鱗狀細胞癌(SCCHN)、肝細胞癌(HCC)、結直腸癌(CRC)、腎細胞癌(RCC)、髓質甲狀腺癌(MTC)、胃食道癌(GEC)、間皮瘤、乳癌(BC)、或卵巢癌(OC)。
- 【請求項48】 如請求項46所述之醫藥組成物，其中該癌症包含非小細胞肺癌(NSCLC)。
- 【請求項49】 如請求項1至31中任一項所述之醫藥組成物，其用於製備治療癌症之藥劑。
- 【請求項50】 一種醫藥組成物用於治療有需要之對象之癌症的用途，其係藉由投予如請求項1至31中任一項所述之醫藥組成物。
- 【請求項51】 如請求項50所述之醫藥組成物的用途，其中該投予係皮下投予。
- 【請求項52】 一種減少用阿米維單抗治療之對象中之輸注相關反應的方法，該方法包含向該患者皮下投予如請求項1所述之穩定水性醫藥調配物。

|(發明圖式)|



|(圖1)|



[(圖2)]