202342098

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202342098 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：112113688 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 12 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *C07K16/18 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/04/14 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/086868

(71)申請人：瑞士商百濟神州瑞士有限責任公司 (瑞士) BEIGENE SWITZERLAND GMBH (CH)
瑞士

(72)發明人：吳俊 WU, JUN (CN) ；靳孝慶 JIN, XIAOQING (CN) ；季宇 JI, YU (CN) ；顧蘇芳 GU, SUFANG (CN) ；沈健 SHEN, JIAN (CN) ；邱 波 QIU, BO (US)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：8 共 61 頁

(54)名稱

含有ＰＤ－１抗體的穩定高濃度氯化鈉配製物及其使用方法

(57)摘要

本發明總體關於針對人類計畫性死亡受體 PD-1 的抗體或其抗原結合片段的藥物配製物的領域。該配製物可以進一步含有組胺酸緩衝液、無機鹽、糖多元醇、和非離子型界面活性劑。本發明之藥物配製物在經受熱和其他物理應力後展現出低黏度和相當程度的抗體穩定性。還提供了製備這樣的抗體配製物之方法以及使用這樣的抗體配製物之方法。

The present invention relates generally to the field of pharmaceutical formulations of antibodies against human programmed death receptor PD-1, or antigen binding fragments thereof. The formulations may further contain a histidine buffer, an inorganic salt, a sugar polyol, and a non-ionic surfactant. The pharmaceutical formulations of the present invention exhibit low viscosity and a substantial degree of antibody stability after being subjected to thermal and other physical stress. Also provided are methods of making and methods of using such antibody formulations.

指定代表圖：

劑量水平 (mg/kg)	動物ID	$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-504h}/劑量	生體可用率 %
30 (SC)	1-1	348	24	518	5,113	114
	1-2	44.3	24	357	1,571	35
	1-3	79.4	48	309	2,085	47
平均		157	32	395	2,923	65
3-30 (IV)	N/A	N/A	N/A	N/A	4,470	

【圖7】

202342098
專利案號：112113688

【發明摘要】

【中文發明名稱】 含有PD-1抗體的穩定高濃度氯化鈉配製物及其使用方法

【英文發明名稱】 STABLE HIGH CONCENTRATION SODIUM CHLORIDE FORMULATIONS CONTAINING PD-1 ANTIBODY AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明總體關於針對人類計畫性死亡受體PD-1的抗體或其抗原結合片段的藥物配製物的領域。該配製物可以進一步含有組胺酸緩衝液、無機鹽、糖多元醇、和非離子型界面活性劑。本發明之藥物配製物在經受熱和其他物理應力後展現出低黏度和相當程度的抗體穩定性。還提供了製備這樣的抗體配製物之方法以及使用這樣的抗體配製物之方法。

【英文】

The present invention relates generally to the field of pharmaceutical formulations of antibodies against human programmed death receptor PD-1, or antigen binding fragments thereof. The formulations may further contain a histidine buffer, an inorganic salt, a sugar polyol, and a non-ionic surfactant. The pharmaceutical formulations of the present invention exhibit low viscosity and a substantial degree of antibody stability after being subjected to thermal and other physical stress. Also provided are methods of making and methods of using such antibody formulations.

【指定代表圖】 圖7

【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】 含有PD-1抗體的穩定高濃度氯化鈉配製物及其使用方法

【英文發明名稱】 STABLE HIGH CONCENTRATION SODIUM CHLORIDE FORMULATIONS CONTAINING PD-1 ANTIBODY AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本文揭露了穩定的高濃度配製物，其包含與人類計畫性死亡受體1（PD-1）結合的抗體或其抗原結合片段。本文還揭露了製備該等配製物以及用本揭露的配製物治療癌症之方法。

【先前技術】

【0002】 抗體作為治療劑在臨床上的使用有所增加。然而，雖然抗體通常具有相似的結構，但它們在一級胺基酸序列上係不同的，即使對於與同一靶蛋白結合的抗體亦為如此。抗體的一級胺基酸序列的特徵係抗體在不同配製物中的溶解度和/或穩定性特性的主要決定因素之一。為一種抗體提供溶解度和穩定性的抗體配製物對另一種抗體可能表現不佳，導致抗體沈澱或片段化。當需要皮下抗體配製物時尤其如此。

【0003】 由於皮下注射為患者提供自我投與的潛力，使皮下注射在蛋白質治療劑的遞送方面受到越來越多地關注。通過快速、低體積的注射，患者可以在不需要靜脈內輸注的情況下投與抗體治療劑，而靜脈內輸注典型地需要去醫院就診。然而，許多抗體需要一定的劑量才能有效，通常需要將抗體濃縮成小體積。皮下投與途徑的體積限制係皮下投與需要考慮的關鍵因素，導致需要高濃度抗體劑量。反過來，這又產生了與蛋白質的溶解度，物理和化學穩定性以及皮下抗

體配製物的製造、儲存和遞送困難相關的挑戰。例如，抗體在加工和/或儲存期間會失去溶解度並在某些配製物中形成顆粒，這使得皮下投與效果較差。由於抗體在皮下配製物中的濃縮性質，高黏度係另一個需要克服的問題，因為它限制了產品的可注射性。此外，在製造過程中，高黏性抗體配製物在加工中存在困難，特別是在超濾和無菌過濾中。最後，皮下抗體配製物需要維持抗體的結構和功能。導致蛋白水解或抗體結構降解的皮下抗體配製物將降低功效，以及損害抗體與其靶蛋白結合的能力。

【0004】 因此，長期以來，本領域一直需要用於治療各種癌症和傳染性疾病的抗人PD-1抗體的皮下抗體配製物。此類配製物可以具有良好的抗體溶解度、穩定性、長保質期，並且易於在高濃度下投與。

【發明內容】

【0005】 本揭露提供了穩定的、低黏度且高濃度的抗體配製物。一種低黏度藥物配製物，其包含：

約10 mg/mL至約200 mg/mL的抗計畫性死亡受體1（PD-1）抗體，或其抗原結合片段；

配製緩衝液，該配製緩衝液提供為約5.0至約7.0的pH；

糖多元醇；

降黏劑；以及

非離子型界面活性劑，

其中該藥物配製物的黏度不超過30 cP，且滲透壓為約200 mOsmol/kg至約400 mOsmol/kg。

【0006】 該配製物，其中該PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區和輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：(a) SEQ ID NO:1的HCDR1（重鏈互補決定

區1）、(b) SEQ ID NO:2的HCDR2、(c) SEQ ID NO:3的HCDR3，該輕鏈可變區包含：(d) SEQ ID NO:4的LCDR1（輕鏈互補決定區1）、(e) SEQ ID NO:5的LCDR2、以及 (f) SEQ ID NO:6的LCDR3。

【0007】 該配製物，其中該配製緩衝液選自由以下組成之群組：組胺酸、乙酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、磷酸鹽、組胺酸和乙酸的混合物、或組胺酸和檸檬酸的混合物。

【0008】 該配製物，其中該配製緩衝液係組胺酸。

【0009】 該配製物，其中緩衝液的濃度係15 mM至25 mM。

【0010】 該配製物，其中該配製物包含20 mM組胺酸緩衝液。

【0011】 該配製物，其中該pH係5.5-6.0。

【0012】 該配製物，其中該糖多元醇選自由以下組成之群組：海藻糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、麥芽糖、葡聚糖、或(2-羥基丙基)-β-環糊精。

【0013】 該配製物，其中該糖多元醇係海藻糖。

【0014】 該配製物，其中該海藻糖濃度係70 mM至240 mM。

【0015】 該配製物，其中該海藻糖濃度係80 mM至160 mM。

【0016】 該配製物，其中該海藻糖濃度係70 mM至100 mM。

【0017】 該配製物，其中該海藻糖濃度係80 mM。

【0018】 該配製物，其中該降黏劑係選自由以下組成之群組的無機鹽：氯化鈉、氯化鎂、氯化鈣、乙酸鈉、硫酸鈉、氯化銨或硫酸銨。

【0019】 該配製物，其中該無機鹽係濃度為50 mM至150 mM的氯化鈉，

【0020】 該配製物，其中該氯化鈉的濃度為50 mM至100 mM。

【0021】 該配製物，其中該氯化鈉濃度係70 mM。

【0022】 該配製物，其中該非離子型界面活性劑選自由以下組成之群組：聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80或泊洛沙姆188。

【0023】 該配製物，其中該聚山梨醇酯20的濃度係0.02%至0.08%。

【0024】 該配製物，其中聚山梨醇酯20濃度係0.08%。

【0025】 該配製物，其中該配製物包含20 mM組胺酸-組胺酸HCl、100 mM NaCl、70 mM海藻糖和0.08%聚山梨醇酯20，其pH為pH6.0。

【0026】 該配製物，其中該配製物包含20 mM組胺酸-組胺酸HCl、50 mM NaCl、100 mM海藻糖和0.02%聚山梨醇酯20，其pH為pH6.0。

【0027】 該配製物，其中該配製物包含20 mM組胺酸-組胺酸HCl、70 mM NaCl、80 mM海藻糖和0.08%聚山梨醇酯20，其pH為pH6.0。

【0028】 該配製物，其中該抗人PD-1抗體、或其抗原結合片段的濃度係約10 mg/mL至200 mg/mL。

【0029】 一種製備抗體配製物之方法，該方法包括：

a. 將海藻糖和氯化鈉添加至該抗體中以獲得海藻糖的濃度不低於50 mM且氯化鈉的濃度不低於25 mM的抗體配製物，其中該抗體包含重鏈可變區和輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：(a) SEQ ID NO:1的HCDR1（重鏈互補決定區1）、(b) SEQ ID NO:2的HCDR2、(c) SEQ ID NO:3的HCDR3，該輕鏈可變區包含：(d) SEQ ID NO:4的LCDR1（輕鏈互補決定區1）、(e) SEQ ID NO:5的LCDR2、以及(f) SEQ ID NO:6的LCDR3；

b. 將 (a) 的該抗體配製物濃縮為150-200 mg/mL；以及

c. 將聚山梨醇酯20添加至 (b) 的該抗體配製物中以獲得聚山梨醇酯20濃度不低於0.01 mg/mL的抗體配製物，

其中 (c) 的該抗體配製物係在水溶液中並且在25°C下黏度不超過30 cP，並且其中 (c) 的該抗體配製物在攪拌、凍融和熱應力後係穩定的。

【0030】 一種用於治療有需要的人類患者的癌症之方法，該方法包括皮下投與有效量的抗人PD-1抗體配製物。

【0031】 該方法，其中以約100 mg至約1000 mg的劑量皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【0032】 該方法，其中以200 mg的劑量皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【0033】 該方法，其中以300 mg的劑量皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【0034】 該方法，其中以400 mg的劑量皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【0035】 該方法，其中以500 mg的劑量皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【0036】 該方法，其中每週一次皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【0037】 該方法，其中每2週一次皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【0038】 該方法，其中每3週一次皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【0039】 該方法，其中該癌症係肺癌（包括小細胞肺癌、或非小細胞肺癌）、腎上腺癌、肝癌、胃部癌、子宮頸癌、黑色素瘤、腎癌、乳癌、結直腸癌、白血病、膀胱癌、骨癌、腦癌、子宮內膜癌、頭頸癌、淋巴瘤、卵巢癌、皮膚癌、甲狀腺瘤、或食管癌。

【0040】 該方法，其中將至少一種其他治療劑投與於該人類患者，該其他治療劑係澤布替尼、帕米帕利、抗CTLA4抗體、抗4-1BB抗體、抗OX40抗體、抗TIGIT抗體、抗TIM-3抗體、CD40促效劑、TLR促效劑、CAR-T細胞、或化學治療劑。

【0041】 在一些實施方式中，抗體配製物包含抗PD-1抗體、或其抗原結合片段、配製緩衝液、糖多元醇、降黏劑、和非離子型界面活性劑。在一些實施方式中，配製緩衝液提供在5.0和7.0之間的pH範圍。在一些實施方式中，抗體配製物的黏度不超過30厘泊（cP）。在一些實施方式中，抗體配製物的滲透壓為約200 mOsmol/kg至約400 mOsmol/kg。在一些實施方式中，抗體配製物在攪拌、凍融和熱應力後係穩定的。

【0042】 在一些實施方式中，抗體配製物可以包含在約10 mg/mL至約200

mg/mL之間的抗PD-1抗體或其抗原結合片段、配製緩衝液、糖多元醇、降黏劑、和非離子型界面活性劑，並且pH為約6.0 ± 0.5。在一些實施方式中，抗體配製物可以基本上由以下組成：約100 mg/mL至約180 mg/mL的抗PD-1抗體、配製緩衝液、糖多元醇、降黏劑、和非離子型界面活性劑，並且pH為約6.0 ± 0.5。

【0043】 在一些實施方式中，配製緩衝液選自由以下組成之群組：組胺酸、乙酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、磷酸鹽、組胺酸和乙酸的混合物、組胺酸和檸檬酸的混合物。在一些實施方式中，配製緩衝液可為組胺酸緩衝液。在一些實施方式中，組胺酸緩衝液的濃度係約10 mM至約30 mM。在一些實施方式中，組胺酸緩衝液的濃度係約20 mM組胺酸。

【0044】 在一些實施方式中，糖多元醇選自由以下組成之群組：海藻糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、麥芽糖、葡聚糖、或(2-羥基丙基)-β-環糊精。在一些實施方式中，糖多元醇可為海藻糖。在一些實施方式中，海藻糖係α, α-海藻糖二水合物。在其他實施方式中，糖多元醇可為蔗糖。在一些實施方式中，糖多元醇的濃度可為約25 mM至約240 mM。在一些實施方式中，糖多元醇的濃度可為約50 mM至約150 mM，較佳的是約70 mM、約75 mM、約80 mM、約85 mM、約90 mM、約95 mM、或約100 mM。

【0045】 在一些實施方式中，降黏劑係無機鹽。在一些實施方式中，降黏劑選自由以下組成之群組：氯化鈉、氯化鎂、氯化鈣、乙酸鈉、硫酸鈉、氯化銨或硫酸銨。在一些實施方式中，降黏劑係氯化鈉。在一些實施方式中，氯化鈉的濃度可為約25 mM至約150 mM、約50 mM、約55 mM、約60 mM、約65 mM、約70 mM、約75 mM、約80 mM、約85 mM、約90 mM、約95 mM、或約100 mM。

【0046】 在一些實施方式中，非離子型界面活性劑選自由以下組成之群組：聚山梨醇酯80（PS80）、聚山梨醇酯20（PS20）或泊洛沙姆188。在一些實施方式中，非離子型界面活性劑的濃度可為約0.01至約1 mg/mL。在一些實施方式

中，聚山梨醇酯的濃度係約0.2 mg/mL、約0.3 mg/mL、約0.4 mg/mL、約0.5 mg/mL、約0.6 mg/mL、約0.7 mg/mL、或約0.8 mg/mL。在一些實施方式中，聚山梨醇酯係聚山梨醇酯20。

【0047】 在一些實施方式中，抗體配製物包含約100 mg/mL、約105 mg/mL、約110 mg/mL、約115 mg/mL、約120 mg/mL、約125 mg/mL、約130 mg/mL、約135 mg/mL、約140 mg/mL、約145 mg/mL、約150 mg/mL、約155 mg/mL、約160 mg/mL、約165 mg/mL、約170 mg/mL、約175 mg/mL、約180 mg/mL、約185 mg/mL、約190 mg/mL、約195 mg/mL或約200 mg/mL的抗PD-1抗體、或其抗原結合片段，約20 mM組胺酸緩衝液，約70 mM至約100 mM α, α-海藻糖二水合物或蔗糖，約50 mM至約100 mM氯化鈉，約0.2 mg/mL至約0.8 mg/mL聚山梨醇酯20，並且抗體配製物的pH為6.0 ± 0.5。在一些實施方式中，抗體配製物的黏度在25°C下不超過30 cP。

【0048】 在本發明的一些實施方式中，抗PD-1抗體係替雷利珠單抗（BGB-A317）或替雷利珠單抗的抗原結合片段。

【0049】 本文還提供了製備穩定的、低黏度抗體配製物之方法，該方法包括：將海藻糖或蔗糖和氯化鈉添加至該抗體中以獲得海藻糖或蔗糖的濃度不低於50 mM且氯化鈉的濃度不低於25 mM的抗體配製物，將該抗體濃縮至約200 mg/mL；將聚山梨醇酯20添加至該抗體配製物中以獲得包含濃度不低於0.01 mg/mL的聚山梨醇酯20的抗體配製物。其中該抗體配製物係水溶液，並且在25°C下黏度不超過30 cP。

【0050】 本文還提供了治療患有癌症的人類患者的癌症之方法，該方法包括向該患者皮下投與有效量的如本文所述之PD-1抗體配製物。

【0051】 本文提供了治療患有表現PDL-1的癌症的人類患者的癌症之方法，該方法包括向該患者皮下投與有效量的如本文所述之PD-1抗體配製物。

【圖式簡單說明】

【0052】 [**圖1**]示出了在40°C下儲存2週（圖中表示為「40C2W」）以及暴露於光2週（圖中表示為「pho2W」）的10 mg/ml替雷利珠單抗配製物的SEC-HPLC研究（**圖1A**）和CZE研究（**圖1B**）的結果。T0係指樣本的初始點。

【0053】 [**圖2A-B**]示出了如藉由SEC-HPLC測量的在凍融（圖中表示為「3FT」）、振盪（圖中表示為「SK」）和熱應力（圖中表示為「40C4W」）後每種配製物的聚集體（**圖2A**）和單體（**圖2B**）的量。T0係指樣本的初始點。「25C6M」指示配製物在25°C下儲存6個月。「5C6M」指示配製物在5°C下儲存6個月。

【0054】 [**圖3**]示出了在40°C下儲存4週時間段（圖中表示為「40C4W」）的皮下抗體配製物的CZE研究的結果。T0係指初始時間點。「25C6M」指示配製物在25°C下儲存6個月。「5C6M」指示配製物在5°C下儲存6個月。

【0055】 [**圖4**]示出了如藉由CE-SDS在非還原條件下測量的配製物在40°C下在4週時間段內（圖中表示為「40C4W」）的純度。T0係指初始時間點。「25C6M」指示配製物在25°C下儲存6個月。「5C6M」指示配製物在5°C下儲存6個月。

【0056】 [**圖5**]示出了在25°C（表示為「25C」）和5°C ± 3°C（表示為「5C」）條件下儲存的配製物F18的SEC-HPLC研究（**圖5A和圖5B**）、CZE研究（**圖5C**）和CE-SDS（NR）研究（**圖5D**）的結果。「0」個月係指樣本的初始時間點。

【0057】 [**圖6A-B**]示出了F18皮下配製物在Sprague Dawley大鼠模型中的生體可用率的數據。

【0058】 [**圖7**]示出了F18皮下配製物在猴模型中的生體可用率數據。

【0059】 [**圖8**]係顯示當在動物的不同部位投與皮下配製物時，大鼠和小型豬兩者都沒有注射部位反應的照片。

【實施方式】

定義

【0060】 除非在本文件的其他地方明確定義，否則本文所用的所有其他技術和科學術語具有本領域的普通技術者通常理解的含義。

【0061】 如本文使用的，包括所附申請專利範圍，例如「**一個/一種（a）**」、「**一個/一種（an）**」和「**該**」的單數形式包括它們相應的複數指代，除非上下文另外明確說明。

【0062】 除非上下文明確地指示其他的情況，否則術語「**或**」用於意指術語「**和/或**」並且與之互換使用。

【0063】 貫穿本說明書和以下請求項，除非上下文另有要求，否則詞語「**包含（comprise）**」以及變化形式如「包含（comprises）」和「包含（comprising）」將理解為隱含包括所陳述的胺基酸序列、DNA序列、其步驟或組，但不排除任何其他胺基酸序列、DNA序列、步驟。當在本文中使用時，術語「包含」可以用術語「含有（containing）」、「包括（including）」、或有時用「具有（having）」取代。

【0064】 本文中的術語「**投與（administration/administering）**」和「**治療（treating/treatment）**」，當應用於動物、人、實驗受試者、細胞、組織、器官或生物流體時，意指外源性藥物、治療劑、診斷劑、或抗體配製物與該動物、人、受試者、細胞、組織、器官、或生物流體接觸。細胞的處理涵蓋試劑與細胞的接觸以及試劑與流體的接觸，其中流體與細胞接觸。術語「**投與**」和「**治療**」也指體外和離體處理，例如，藉由試劑、診斷劑、結合化合物或藉由另一種細胞對細胞進行處理。本文的術語「**受試者**」包括任何生物體，較佳的是動物，更較佳的是哺乳動物（例如大鼠、小鼠、狗、貓、兔），並且最較佳的是人。在一方面，治療任何疾病或障礙係指改善該疾病或障礙（即，減緩或阻止或減少疾病或其至

少一種臨床症狀的發展）。在另一方面，「治療（**treat**，**treating**或**treatment**）」係指緩解或改善至少一個身體參數，包括患者可能無法辨別的那些。在又另一方面，「治療（treat，treating或treatment）」係指在身體上（例如，可辨別症狀的穩定化）、在生理上（例如，身體參數的穩定化）或兩者上調節疾病或障礙。

【0065】 如本文所用的術語「**治療有效量**」係指當投與於受試者以治療疾病、或疾病或障礙的至少一種臨床症狀時，足以影響該疾病、障礙或症狀的治療的抗PD-1抗體之量。「**治療有效量**」可以隨藥劑，疾病，障礙，和/或疾病或障礙的症狀，疾病、障礙、和/或疾病或障礙的症狀的嚴重程度，待治療的受試者的年齡，和/或待治療的受試者的體重而變化。在任何給定情況下的適當量對於熟悉該項技術者而言係顯而易見的，或者可以藉由常規實驗確定。在組合療法的情況下，「**治療有效量**」係指用於有效治療疾病、障礙或病症的組成物件的總量。在本揭露的一些實施方式中，該受試者係人。

【0066】 「**藥物配製物**」或「**配製物**」係指抗體製劑，該製劑的形式允許活性成分有效，並且其不含對被投與該配製物的受試者有毒的另外組分。

【0067】 「**穩定的**」配製物係以使得抗體的物理穩定性和/或化學穩定性和/或生物活性隨時間推移得以保持的方式製備的抗體的配製物。用於測量蛋白質穩定性的各種分析技術可在本領域中獲得並且在以下的文獻中做了綜述：Peptide and Protein Drug Delivery [肽和蛋白質藥物遞送], 247-301, Vincent Lee編輯, Marcel Dekker, Inc. [馬塞爾·德克爾公司], 紐約市, 紐約州, 出版於 (1991)和Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. [先進藥物遞送評論] 10:29-90 (1993)。可以在選定的時間段內在選定的溫度下測量穩定性。

【0068】 本文術語「**抗體**」以最廣義使用並且特別地涵蓋抗體（包括全長單株抗體）和抗體片段，只要它們識別抗原，例如PD-1。抗體通常是單特異性的，但是還可以描述為不同特異性的、異特異性的、或多特異性的。抗體分子藉

由特異性結合位點與抗原上的特定性抗原決定簇或表位結合。

【0069】 本文中的術語「**單株抗體**」或「**mAb**」或「**Mab**」係指基本上同質的抗體的群體，即，除了可能少量存在的可能天然發生的突變外，該群體中包含的抗體分子在胺基酸序列上係相同的。相比之下，常規（多株）抗體製劑典型地包括在其可變結構域中具有不同胺基酸序列的多種不同抗體，特別地其互補決定區（CDR），它們通常對不同的表位具有特異性。修飾語「單株」指示獲得自基本上均質的抗體群體的抗體的特徵並且不應理解為要求藉由任何特定方法產生抗體。可以藉由熟悉該項技術者已知的方法獲得單株抗體（mAb）。參見，例如Kohler G等人, Nature [自然] 1975 256:495-497；美國專利案號4,376,110；Ausubel FM等人, CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY [分子生物學現代方法] 1992；Harlow E 等人, ANTIBODIES: A LABORATORY MANUAL [抗體：實驗室手冊], Cold spring Harbor Laboratory [冷泉港實驗室] 1988；以及Colligan JE等人, CURRENT PROTOCOLS IN IMMUNOLOGY [免疫學現代方法] 1993。本文揭露的mAb可為任何免疫球蛋白類，包括IgG、IgM、IgD、IgE、IgA及其任何亞類。產生mAb的融合瘤可以在體外或在體內培養。高效價的mAb可以藉由體內產生獲得，其中將來自單個融合瘤的細胞腹膜內注射到小鼠中，例如原始引發的Balb/c小鼠，以產生含有高濃度所需mAb的腹水。可以使用熟悉該項技術者熟知的柱層析方法從這樣的腹水，或從培養上清液中純化同種型IgM或IgG的MAb。

【0070】 通常，基本抗體結構單元包含四聚體。每個四聚體包括兩對相同的多肽鏈，每對具有一條「**輕鏈**」（約25 kDa）和一條「**重鏈**」（約50-70 kDa）。每條鏈的胺基末端部分包括主要負責抗原識別的約100至110或更多個胺基酸的可變區。重鏈的羧基末端部分可以定義為主要負責效應子功能的恒定區。典型地，人輕鏈被分類為κ和λ輕鏈。此外，人重鏈典型地分類為α、δ、ε、γ或μ，並

且分別將抗體的同種型定義為IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。在輕鏈和重鏈內，可變區和恒定區藉由約12個或更多個胺基酸的「J」區連接，重鏈還包括約10個以上胺基酸的「D」區。

【0071】 每個輕鏈/重鏈（VL/VH）對的可變區形成抗體結合位點。因此，一般而言，完整抗體具有兩個結合位點。除了雙功能或雙特異性抗體外，一般而言兩個結合位點係相同的。

【0072】 典型地，重鏈和輕鏈兩者的可變結構域包含三個高變區，也稱為「**互補決定區（CDR）**」，其位於相對保守的框架區（FR）之間。CDR通常由框架區對齊，使得能夠結合特異性表位。一般而言，從N末端到C末端，輕鏈和重鏈可變結構域兩者按順序都包含FR-1（或FR1）、CDR-1（或CDR1）、FR-2（FR2）、CDR-2（CDR2）、FR-3（或FR3）、CDR-3（CDR3）和FR-4（或FR4）。通常，每個結構域的胺基酸分配符合免疫學上感興趣的蛋白質序列的定義，Kabat等人, National Institutes of Health [美國國立衛生研究院], 貝塞斯達, 馬里蘭州；第5版; NIH公開號91-3242 (1991)； Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. [高級防護化學] 32: 1-75；Kabat等人, (1977) J. Biol. Chem. [生物化學雜誌] 252:6609-6616；Chothia等人, (1987) J Mol. Biol. [分子生物學雜誌] 196:901-917或Chothia等人, (1989) Nature [自然] 342:878-883。

【0073】 術語「**高變區**」係指抗體中負責抗原結合的胺基酸殘基。高變區包含來自「CDR」（即，輕鏈可變結構域中的VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3以及重鏈可變結構域中的VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3）的胺基酸殘基。參見Kabat等人, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest [免疫學上感興趣的蛋白質序列], 第5版 Public Health Service [公共衛生署], National Institutes of Health [美國國立衛生研究院], 貝塞斯達, 馬里蘭州（藉由序列定義抗體的CDR區）；還參見Chothia和Lesk (1987) J. Mol. Biol. [分子生物學雜誌] 196: 901-917（藉

由結構定義抗體的CDR區）。術語「**框架**」或「**FR**」殘基意指除了本文定義為CDR殘基的高變區殘基之外的那些可變結構域殘基。

【0074】 除非另外說明，「**抗體片段**」或「**抗原結合片段**」係指抗體的抗原結合片段，即保留與全長抗體結合的抗原特異性結合的能力的抗體片段，例如保留一或多個CDR區的片段。抗原結合片段之實例包括但不限於Fab、Fab'、F(ab')2和Fv片段；雙抗體；線性抗體；單鏈抗體分子（例如，單鏈Fv（ScFv））；奈米抗體以及從抗體片段形成的多特異性抗體。

【0075】 與特定靶蛋白特異性結合的抗體也被描述為與特定靶蛋白特異性結合。這意指與其他蛋白相比，抗體表現出優先結合靶蛋白，但這種特異性不需要絕對的結合特異性。如果抗體的結合決定了樣本中靶蛋白的存在，例如，沒有產生不希望的結果，如假陽性，則抗體被認為是對其預期靶標為「**特異性的**」。可用於本發明的抗體或其結合片段會以比非靶蛋白的親和力高至少兩倍，較佳的是高至少10倍，更較佳的是高至少20倍，和最較佳的是高至少100倍的親和力結合至靶蛋白。將本文的抗體稱作與包含給定胺基酸序列的多肽特異性結合。

【0076】 本文中的術語「**人抗體**」意指僅包含人免疫球蛋白蛋白質序列的抗體。如果在小鼠、小鼠細胞或源自小鼠細胞的融合瘤中產生，人抗體可以含有鼠碳水化合物鏈。類似地，「**小鼠抗體**」或「**大鼠抗體**」意指分別僅包含小鼠或大鼠免疫球蛋白蛋白質序列的抗體。

【0077】 術語「**人源化抗體**」意指含有來自非人（例如鼠）抗體以及人抗體的序列的抗體形式。此類抗體含有源自非人免疫球蛋白的最小序列。通常，人源化抗體將包含基本上至少一個、並且典型地兩個可變結構域的全部，其高變環的全部或基本上全部對應於非人免疫球蛋白的那些，並且FR區的全部或基本上全部係人免疫球蛋白序列的那些。人源化抗體還將視需要包含免疫球蛋白恒定區（Fc）的至少一部分，典型地是人免疫球蛋白的至少一部分。當有必要區分人

源化抗體與親本齧齒動物抗體時，將前綴「**hum**」、「**hu**」、「**Hu**」或「**h**」添加到抗體殖株名稱中。人源化形式的齧齒動物抗體會通常包含親本齧齒動物抗體的相同CDR序列，但是可包括某些胺基酸取代以增加親和力，增加人源化抗體的穩定性，或出於其他原因。

【0078】 本申請的抗體在治療癌症中具有潛在治療用途。本文的術語「**癌症**」或「**腫瘤**」意指或描述哺乳動物的特徵典型地為細胞生長失調的生理病症。癌症之實例包括但不限於肺癌（包括小細胞肺癌、或非小細胞肺癌）、腎上腺癌、肝癌、胃部癌、子宮頸癌、黑色素瘤、腎癌、乳癌、結直腸癌、白血病、膀胱癌、骨癌、腦癌、子宮內膜癌、頭頸癌、淋巴瘤、卵巢癌、皮膚癌、甲狀腺瘤、或食管癌。

【0079】 此外，本申請的抗體在控制病毒感染和其他人類疾病中具有潛在的治療用途，該等疾病在機理上涉及免疫耐受或「耗盡」。在本申請的上下文中，術語「耗盡」係指導致免疫細胞對癌症或慢性病毒感染的反應能力減弱的過程。

抗-PD-1抗體

【0080】 本揭露提供了抗PD-1抗體及其皮下配製物。例如，替雷利珠單抗（BGB-A317）係揭露於美國專利案號8,735,553的具有在下表1中提供的序列的抗PD-1抗體。

[表1]

替雷利珠單抗（BGB-A317）		
結構域	**SEQ ID NO：**	**胺基酸序列**
HCDR1	SEQ ID NO:1	GFSLTSYGVH
HCDR2	SEQ ID NO:2	VIYADGSTNYNPSLKS
HCDR3	SEQ ID NO:3	ARAYGNYWYIDV
LCDR1	SEQ ID NO:4	KSSESVSNDVA

LCDR2	SEQ ID NO:5	YAFHRFT
LCDR3	SEQ ID NO:6	HQAYSSPYT
VH	SEQ ID NO:7	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHWIRQPP GKGLEWIGVIYADGSTNYNPSLKSRVTISKDTSKNQVSLKL SSVTAADTAVYYCARAYGNYWYIDVWGQGTTVTVSS
VL	SEQ ID NO:8	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVSNDVAWYQQKPG QPPKLLINYAFHRFTGVPDRFSGSGYGTDFTLTISSLQAED VAVYYCHQAYSSPYTFGQGTKLEIK
IgG4恒定結構域	SEQ ID NO:9	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK
重鏈	SEQ ID NO:10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHWIRQPP GKGLEWIGVIYADGSTNYNPSLKSRVTISKDTSKNQVSLKL SSVTAADTAVYYCARAYGNYWYIDVWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN

		AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
輕鏈	SEQ ID NO:11	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVSNDVAWYQQKPG QPPKLLINYAFHRFTGVPDRFSGSGYGTDFTLTISSLQAED VAVYYCHQAYSSPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

【0081】 抗PD1抗體可包括但不限於替雷利珠單抗、帕博利珠單抗（Pembrolizumab）或納武利尤單抗（Nivolumab）。替雷利珠單抗揭露於US 8,735,553中。由默克公司（Merck）揭露於US 8,354,509和US 8,900,587中的帕博利珠單抗（以前稱為MK-3475）係人源化lgG4-K免疫球蛋白，其靶向PD1受體並抑制PD1受體配體PD-L1和PD-L2的結合。帕博利珠單抗已被批准用於轉移性黑色素瘤和轉移性非小細胞肺癌（NSCLC）的適應症，並且正在進行用於治療頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）和難治性何杰金氏淋巴瘤（cHL）的臨床研究。納武利尤單抗（如由百時美施貴寶公司（Bristol-Meyers Squibb）所揭露的）係全人lgG4-K單株抗體。納武利尤單抗（殖株5C4）揭露於美國專利案號US 8,008,449和WO 2006/121168中。納武利尤單抗被批准用於治療黑色素瘤、肺癌、腎癌、和何杰金氏淋巴瘤。

對Fc區框架的進一步改變

【0082】 在其他方面，藉由用不同的胺基酸殘基替代至少一個胺基酸殘基來改變Fc區，以改變抗體的效應子功能。例如，可以用不同的胺基酸殘基替代一

或多個胺基酸，使得抗體對效應配體具有改變的親和力，但保留親本抗體的抗原結合能力。親和力改變的效應子配體可為例如Fc受體或補體的C1組分。此方法描述於例如Winter等人的美國專利案號5,624,821和5,648,260中。

【0083】 在另一方面，可以用一或多個不同的胺基酸殘基替代一或多個胺基酸殘基，使得抗體具有改變的C1q結合和/或降低的或消除的補體依賴性細胞毒性（CDC）。此方法描述於例如Idusogie等人的美國專利案號6,194,551中。

【0084】 在又另一方面，改變一或多個胺基酸殘基從而改變抗體固定補體的能力。該方法描述於例如Bodmer等人的PCT公開WO 94/29351中。在特定的方面，本揭露的抗體或其抗原結合片段的一或多個胺基酸被IgG1亞類和κ同種型的一或多個同種異型胺基酸殘基替代。同種異型胺基酸殘基還包括但不限於IgG1、IgG2和IgG3亞類的重鏈恒定區以及κ同種型的輕鏈恒定區，如Jefferis等人, MAbs [單株抗體] 1:332-338 (2009) 所述。

【0085】 在另一方面，藉由修飾一或多個胺基酸來修飾Fc區以增加抗體介導抗體依賴性細胞毒性（ADCC）的能力和/或增加抗體對Fcγ受體的親和力。此方法描述於例如Presta的PCT公開WO 00/42072中。此外，已經繪製了在人IgG1上與FcγRI、FcγRII、FcγRIII和FcRn的結合位點，並且已經描述了具有改善的結合的變體（參見Shields等人, J. Biol. Chem. [生物化學雜誌] 276:6591-6604, 2001）。

【0086】 在仍另一方面，抗體的糖基化被修飾。例如，可以製備無糖基化抗體（即，抗體缺乏或具有降低的糖基化）。例如，可以改變糖基化以增加抗體對「抗原」的親和力。這種碳水化合物修飾可以藉由例如改變抗體序列內的一或多個糖基化位點來實現。例如，可以進行一或多個胺基酸取代，其導致消除一或多個可變區框架糖基化位點，從而消除該位點的糖基化。這種糖基化可以增加抗體對抗原的親和力。此方法描述於例如Co等人的美國專利案號5,714,350和6,350,861中。

【0087】 另外地或替代性地，可以製備具有改變的糖基化類型的抗體，如具有減少量的岩藻糖基殘基的低岩藻糖基化抗體或具有增加的二等分GlcNac結構的抗體。已經證明此類改變的糖基化模式增加抗體的ADCC能力。可以藉由例如在具有改變的糖基化機構的宿主細胞中表現抗體完成此類糖類修飾。在本領域中已經說明了具有改變的糖基化機構的細胞，並且該等細胞可以用作宿主細胞，在該等宿主細胞中表現重組抗體從而由此產生具有改變的糖基化的抗體。例如，Hang等人的EP 1,176,195描述了具有功能性破壞的FUT8基因的細胞系，其編碼岩藻糖基轉移酶，使得在這種細胞系中表現的抗體表現出低岩藻糖基化。Presta的PCT公開WO 03/035835描述了變體CHO細胞系、Lecl3細胞，其具有降低的將岩藻糖連接至Asn（297）-連接的碳水化合物的能力，也導致在該宿主細胞中表現的抗體的低岩藻糖基化（也參見Shields等人, (2002) J. Biol. Chem. [生物化學雜誌] 277:26733-26740）。Umana等人的PCT公開WO 99/54342描述了被工程化以表現糖蛋白修飾的糖基轉移酶（例如，β(1,4)-N乙醯胺基葡萄糖轉移酶III（GnTIII））的細胞系，使得在工程化的細胞系中表現的抗體表現出增加的二等分GlcNac結構，這導致抗體的ADCC活性增加（還參見Umana等人, Nat. Biotech. [自然生物技術] 17:176-180, 1999）。

【0088】 在另一方面，如果所需的ADCC降低，許多先前的報導顯示人抗體亞類IgG4僅具有適度的ADCC並且幾乎沒有CDC效應子功能（Moore G L等人, 2010 MAbs [單株抗體], 2:181-189）。另一方面，發現天然IgG4在應激條件下（如在酸性緩衝劑中或在升高的溫度下）較不穩定（Angal, S. 1993 Mol Immunol [分子免疫學], 30:105-108；Dall'Acqua, W.等人, 1998 Biochemistry [生物化學], 37:9266-9273；Aalberse等人, 2002 Immunol [免疫學], 105:9-19）。降低的ADCC可以藉由將抗體可操作地連接至用具有降低或無效的FcγR結合或C1q結合活性的改變的組合工程化的IgG4，從而降低或消除ADCC和CDC效應子功能來實現。考

慮到抗體作為生物藥物的物理化學性質，IgG4的較不期望的固有特性之一係其兩條重鏈在溶液中動態分離以形成半抗體，這導致通過稱為「Fab臂交換」的過程在體內產生雙特異性抗體（Van der Neut Kolfschoten M等人, 2007 Science [科學], 317:1554-157）。228位（EU編號系統）絲胺酸突變為脯胺酸表現出對IgG4重鏈分離的抑制作用（Angal, S. 1993 Mol Immunol [分子免疫學], 30:105-108；Aalberse等人, 2002 Immunol [免疫學], 105:9-19）。據報導，鉸鏈區和γFc區中的一些胺基酸殘基對抗體與Fcγ受體的相互作用具有影響（Chappel S M等人, 1991 Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院學報], 88:9036-9040；Mukherjee, J.等人, 1995 FASEB J [美國實驗生物學學會聯合會雜誌], 9:115-119；Armour, K. L.等人, 1999 Eur J Immunol [歐洲免疫學雜誌], 29:2613-2624；Clynes, R. A.等人, 2000 Nature Medicine [自然醫學], 6:443-446；Arnold J. N., 2007 Annu Rev immunol [免疫學年鑒], 25:21-50）。此外，在人群中一些罕見的IgG4同種型也可引起不同的物理化學特性（Brusco, A.等人, 1998 Eur J Immunogenet [歐洲免疫遺傳學雜誌], 25:349-55；Aalberse等人, 2002 Immunol [免疫學], 105:9-19）。為了產生具有低ADCC、CDC和不穩定性的PD-1抗體，可以修飾人IgG4的鉸鏈區和Fc區並引入許多改變。該等經修飾的IgG4 Fc分子可在SEQ ID NO: 83-88，美國專利案號8,735,553中找到。

治療方法

【0089】 本揭露的抗體或抗原結合片段可用於多種應用，包括但不限於治療PD-1相關障礙或疾病之方法。在一方面，PD-1相關障礙或疾病係癌症。

【0090】 在一方面，本揭露提供了治療癌症之方法。在某些方面，該方法包括向有需要的患者投與有效量的抗PD-1抗體或抗原結合片段。癌症可以包括但不限於肺癌（包括小細胞肺癌、或非小細胞肺癌）、腎上腺癌、肝癌、胃部癌、子宮頸癌、黑色素瘤、腎癌、乳癌、結直腸癌、白血病、膀胱癌、骨癌、腦癌、

子宮內膜癌、頭頸癌、淋巴瘤、卵巢癌、皮膚癌、甲狀腺瘤、或食管癌。

【0091】 本發明之抗體或抗原結合片段可以藉由任何合適的方式投與，包括腸胃外、肺內和鼻內，並且如果需要用於局部治療、病灶內投與。腸胃外輸注包括肌內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。給藥可以藉由任何合適的途徑，例如藉由注射，如靜脈內或皮下注射，這部分取決於投與是短暫的還是長期的。本文考慮了多種給藥方案，包括但不限於單次投與或在不同時間點的多次投與、推注投與、和脈衝輸注。

【0092】 本發明之抗體或抗原結合片段可以以符合良好醫學實踐的方式配製、給藥和投與。關於這點要考慮的因素包括治療的特定障礙、治療的特定哺乳動物、個體患者的臨床病症、障礙的起因、藥劑的遞送位點、投與方法、投與方案、和醫療從業者已知的其他因素。抗體不需要但視需要與目前用於預防或治療所研究的障礙的一或多種藥劑一起配製。此類其他藥劑的有效量取決於配製物中存在的抗體的量、障礙或治療的類型、以及上文討論的其他因素。該等通常以與如本文所述相同的劑量和投與途徑使用，或以本文所述劑量的約1%-99%使用，或以經驗/臨床確定為合適的任何劑量和任何途徑使用。

【0093】 為預防或治療疾病，本發明之抗體或抗原結合片段的合適的劑量將取決於待治療的疾病的類型、抗體的類型、疾病的嚴重程度和病程、投與抗體是用於預防還是治療目的、先前療法、患者的臨床病史和對抗體的響應、以及主治醫生的判斷。

【0094】 涉及PD-1的抗體已被證明以各種劑量範圍和投與週期投與於人類癌症患者時係安全的。本文揭露的皮下抗體配製物可以以100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg或1000 mg投與。可以每天兩次，每天一次，每週一次，每週兩次，每週三次，每週四次，每週五次，每兩週一次，每三週一次，每月一次，每兩個月一次，每三個月一次，每四

個月一次，每五個月一次或每六個月一次投與皮下抗體配製物。在一些實施方式中，給藥方案包括將替雷利珠單抗以100 mg每三週投與一次。在一些實施方式中，給藥方案包括將替雷利珠單抗以200 mg每三週投與一次。在一些實施方式中，給藥方案包括將替雷利珠單抗以300 mg每三週投與一次。在一些實施方式中，給藥方案包括將替雷利珠單抗以400 mg每三週投與一次。在一些實施方式中，給藥方案包括將替雷利珠單抗以500 mg每三週投與一次。在一些實施方式中，給藥方案包括將替雷利珠單抗以600 mg每三週投與一次。

【0095】 在某些實施方式中，替雷利珠單抗可以與其他療法組合投與，例如，澤布替尼、帕米帕利、抗CTLA4抗體、抗4-1BB抗體、抗OX40抗體、抗TIGIT抗體、抗TIM-3抗體、CD40促效劑、TLR促效劑、CAR-T細胞、或化學治療劑。

藥物組成物和配製物

【0096】 還提供了包含藥物配製物的組成物，該等藥物配製物包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段。在某些實施方式中，組成物包含與PD-1結合的一或多種抗體或抗原結合片段。該等組成物可以進一步包含合適的載劑，例如包含緩衝液的藥學上可接受的賦形劑。

【0097】 藉由將具有所需純度的這種抗體或抗原結合片段與一或多種藥學上可接受的載劑混合來製備本文所述之抗PD-1抗體或抗原結合片段的藥物配製物（Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition [雷明頓藥物科學第16版], Osol, A. 編輯 (1980)），呈凍乾配製物或水溶液的形式。藥學上可接受的載劑在所採用的劑量和濃度下對於接受者通常是無毒性的，並且包括但不限於：緩衝劑，如磷酸鹽、檸檬酸鹽、和其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸和甲硫胺酸；防腐劑（如十八烷基二甲基苄基氯化銨；氯化六甲雙銨；殺藻胺；氯化本索寧；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；和間甲酚）；低分子量（少於約

10個殘基）的多肽；蛋白質，如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單糖、二糖和其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，如EDTA；糖，如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成鹽反離子，如鈉；金屬錯合物（例如Zn-蛋白錯合物）；和/或非離子型界面活性劑，如聚乙二醇（PEG）或聚山梨醇酯20。

【0098】 本揭露提供了如本文詳細描述的抗PD1抗體的各種藥物配製物。例如，配製物可以包含抗PD1抗體、提供一定pH的緩衝液（例如，組胺酸）、糖多元醇（例如，蔗糖或海藻糖）、降黏劑（例如，NaCl）和非離子型界面活性劑（例如，聚山梨醇酯20）。

【0099】 可以製備緩釋製劑。緩釋製劑的合適實例包括含有該抗體的固體疏水性聚合物的半透性基質，該基質為成形制品的形式，例如膜或微膠囊。

【0100】 用於體內投與的配製物通常是無菌的。無菌性可以例如通過無菌過濾膜過濾而容易地實現。

實例

【0101】 實例和某些實施方式的描述應被視為是說明性的，而非限制由請求項所限定的本發明。如將容易理解的，在不脫離如請求項所闡述的本發明的情況下，可以使用上文闡述的特徵的許多變化和組合。所有該等變化都意圖包括在本發明之範圍之內。引用的所有參考文獻都藉由引用以其全文併入本文。

分析方法

【0102】 該方法部分提供了在以下實例1-5中所用方法的總結。

SEC-HPLC

【0103】 在Waters HPLC系統上藉由粒徑排阻層析法（SEC）分析可溶性聚集體的形成。使用等度梯度在維持在37°C ± 5°C下的TSKgel G3000™ SWXL柱

上根據分子大小分離蛋白質。洗脫分子量物質並藉由280 nm處的UV吸收進行檢測。聚集體、單體和片段的分佈經由標準品和樣本的峰面積來定量。

CZE

【0104】 使用PA800 Plus™（貝克曼公司（Beckman））藉由毛細管區帶電泳法（CZE）（也稱為游離溶液毛細管電泳）測定樣本的電荷異質性。樣本根據其電泳遷移率進行分離，該等遷移率係由被含有已酸的緩衝溶液填充的毛細管中分析物的電荷和流體動力學半徑的差異引起的。當應用外部電場時，樣本以其天然狀態進行分析，從而產生特定的峰模式，顯示抗體的各種電荷變體（酸性、鹼性和主電荷變體）。藉由壓力注射樣本，並藉由214 nm處的UV吸光度檢測移動的蛋白。

CE-SDS（NR）

【0105】 使用PA800 Plus™（貝克曼公司）藉由毛細管凝膠電泳（CE）方法確定樣本的純度。將樣本用十二烷基硫酸鈉（SDS）變性，並在填充有凝膠的毛細管中根據大小進行分離，該凝膠充當篩分介質。在非還原（NR）樣本中，添加烷基化劑N-乙基馬來醯亞胺（NEM）以避免樣本製劑誘導的任何片段化，並確保主IgG峰保持完整。電動注射樣本，並且使用UV檢測器藉由200 nm處的UV吸光度檢測移動的蛋白。非還原樣本的可報告值係IgG主峰的時間校正面積百分比（TCA）%。

蛋白質濃度

【0106】 在UV 280 nm處測定蛋白質濃度。

黏度

【0107】 抗體配製物的黏度在基於晶片的microVISC™儀器（銳歐森公司（Rheosense））上測量，其中壓差與溶液動態黏度相關。樣本量係大約70-100 μL。將等分試樣負載到400 μL microVISC™一次性移液管中並且連接到晶片 。在500

S^{-1}的剪切速率和約25°C的溫度下一式三份進行測量。

熱穩定性

【0108】 使用Uncle™（Unchained Labs）確定穩定性，該實驗室組合了3種不同的測量模式 - 螢光，靜態光散射（SLS）和動態光散射（DLS）。進行SLS和固有螢光分別確定配製物的起始聚集溫度（Tagg）和熔融溫度（Tm）。

濁度

【0109】 使用96孔板分子裝置M2e™讀取器測量350 nm處的UV吸收作為濁度指示。針對空白孔讀數控制吸收讀數，並且相對於樣本路徑長度歸一化。

可見顆粒

【0110】 使用約2000勒克斯的白色螢光燈在黑色背景和白色背景上檢查可見顆粒。將小瓶在檢查下輕輕旋轉，並且在每個背景下檢查不少於5秒鐘。

亞可見顆粒

使用微流成像（MFI，Micro-Flow Imaging™ 5200，普諾森公司（ProteinSimple））分析亞可見顆粒。每次分析之間進行水沖洗。此外，在樣本分析之前進行水沖洗，以確保背景計數適合測試。報告了平均累積計數/mL。

實例1：pH對低濃度PD-1抗體配製物穩定性的影響

【0111】 為了測定抗體在pH範圍內的穩定性，製備並純化了替雷利珠單抗（表1）。首先，藉由用10 kDa MWCO透析盒將替雷利珠單抗透析到不同pH（5.0、5.5、6.0、6.5和7.0）的20 mM磷酸氫二鈉-檸檬酸緩衝液中來製備低濃度抗體（10 mg/ml）。將該抗體溶液藉由Millex™ GP 0.22 μm PES 33 mm過濾器過濾，並且填充到2 mL即用型玻璃小瓶（肖特公司（Schott））中。為了評估低濃度下對抗體穩定性的影響，將抗體樣本置於40°C穩定室中兩週（圖1A-B中表示為「40C2W」），然後在10°C穩定室中暴露於光兩週（圖1A-B中表示為「pho2W」）。作為對照，將樣本在其初始時間點（在圖中表示為T0）進行測定。藉由SEC-HPLC測量所有

樣本的純度並藉由CZE測量所有樣本的電荷異質性。結果在**圖1A-B**中以圖形顯示。

【0112】 觀察到pH依賴性電荷譜的明顯趨勢，其中較低的pH配製物在熱應力和光應力下均表現出較高的主峰%。在pH 5.0、熱應力下和在pH 7.0、光應力下的配製物中觀察到最高的抗體聚集體。綜合而言，SEC-HPLC結果（**圖1A**）和CZE結果（**圖1B**）表明，與pH值為5.0和7.0時相比，pH為5.5-6.5的低濃度抗PD-1抗體配製物相對更穩定。因此，可以得出結論，pH 5.5-6.5的pH範圍提供了抗體的穩定性。

實例2：pH對高濃度PD-1抗體配製物的黏度和穩定性的影響

【0113】 在低濃度抗體下測定pH範圍的情況下，將該數據用於高濃度抗體的實驗。為了製備替雷利珠單抗儲備溶液，將替雷利珠單抗用10 kDa MWCO透析盒緩衝液交換到**表2**中列出的不同緩衝液中。為了製備含海藻糖（150 mM）的高濃度配製物，將高濃度海藻糖儲備溶液摻入至替雷利珠單抗儲備溶液中，然後藉由使用30 kDa Amicon Ultra™離心過濾器濃縮至約150 mg/ml的替雷利珠單抗。

【0114】 測量蛋白質濃度和黏度。結果在**表2**中示出。結果顯示，在pH 5.5和pH 6.0的組胺酸-組胺酸HCl緩衝液中配製的配製物表現出最低黏度。在同一組胺酸-組胺酸HCl緩衝液中濃度為150 mg/ml的替雷利珠單抗，但在pH高於6.0時導致更高的黏度。如**表2**中所示，替雷利珠單抗配製物F4和F5在良好的黏度和低聚集度方面提供了良好的結果。值得注意的是，替雷利珠單抗抗體配製物F5的黏度（cP）為15.53，以及聚集度為2.99。

【0115】 為了確定高濃度（約150 mg/mL）替雷利珠單抗配製物的凍融穩定性，將每種配製的替雷利珠單抗溶液藉由Millex™ GP 0.22 μm PES 33 mm過濾器過濾並填充到2 mL玻璃小瓶中。使樣本經受在-40°C下冷凍並在室溫下解凍的

三個循環（凍融（3FT））。另外，將樣本在40°C下儲存2週（40C2W）。藉由SEC-HPLC評估聚集形成。作為對照，將樣本在其初始時間點進行分析，在表中表示為T0。結果總結在**表2**中。SEC-HPLC結果表明，在凍融實驗中測試的配製物譜中形成了相似量的聚集體，初始時間點和凍融結束之間的大多數值係相同的。這表明該等替雷利珠單抗抗體配製物在高濃度下為抗體提供了適當的穩定性。關於在40°C下儲存2週（40C2W）的替雷利珠單抗抗體配製物，檢測到聚集體增加約0.6%至1.5%，再次表明該等配製物在高濃度下為替雷利珠單抗抗體提供了適當的穩定性。觀察到經40°C下儲存2週的配製物4（F4）和凍融循環中的配製物5（F5）的聚集體量最低。

【0116】 考慮到聚集度和溶液黏度兩者，包含組胺酸-組胺酸HCl緩衝液的高濃度抗PD-1抗體配製物（特別是pH 6.0）產生了最佳結果。

[表2]. 不同緩衝液中高濃度PD-1抗體配製物的黏度和聚集體形成

編號	配製物	抗體濃度（mg/mL）	黏度（cP）	藉由SEC-HPLC的聚集體%		
				T0	40C2W	凍融（3FT）
F1	pH6.5，15 mM組胺酸 + 25 mM檸檬酸鹽，150 mM海藻糖	155.31	35.61	1.99	3.36	1.99
F2	pH6.0，15 mM組胺酸 + 25 mM檸檬酸鹽，150 mM海藻糖	159.81	36.48	1.97	3.15	1.96
F3	pH6.5，20 mM組胺酸-組胺酸HCl，150 mM海藻糖	154.26	45.50	2.08	2.97	1.91
F4	pH6.0，20 mM組胺酸-組胺酸HCl，150 mM海藻糖	149.38	28.81	1.93	2.61	1.92
F5	pH5.5，20 mM組胺酸-組胺酸HCl，150 mM海藻糖	144.09	15.53	1.88	2.99	1.88

F6	pH6.0，20 mM組胺酸-HAc，150 mM海藻糖	158.58	39.81	1.96	3.00	1.93
F7	pH5.5，20 mM組胺酸-HAc，150 mM海藻糖	155.19	26.66	1.94	3.07	1.92
F8	pH6.0，20 mM組胺酸-檸檬酸，150 mM海藻糖	155.70	32.16	1.94	2.98	1.92
F9	pH5.5，20 mM NaAc-HAc，150 mM海藻糖	155.19	29.15	2.15	3.49	2.13

注釋：T0係指樣本的初始時間點。40C2W係指在40°C下儲存兩週後的樣本。凍融（3FT）係指樣本經過三個冷凍和解凍循環。

實例3：評估含有NaCl的低濃度PD-1抗體配製物的構形和膠體穩定性

【0117】 這一實驗確定了pH和NaCl對抗PD-1抗體的構形和膠體穩定性的影響。在本研究中，製備了pH 5.5、6.0和6.5的在20 mM組胺酸-組胺酸HCl緩衝液中的不同濃度的NaCl和海藻糖儲備溶液。隨後，將替雷利珠單抗藉由透析緩衝液交換到20 mM組胺酸-組胺酸HCl緩衝液（pH 5.5、6.0和6.5）中，以製備替雷利珠單抗儲備溶液。將海藻糖儲備溶液和/或NaCl儲備溶液摻入替雷利珠單抗儲備溶液中以獲得所需的目標賦形劑濃度（**表3**）。將每個樣本的最終抗體濃度調整至10 mg/ml。

【0118】 藉由測量中點去折疊溫度（Tm）和起始聚集溫度（Tagg）來評估替雷利珠單抗在含有NaCl的配製物中的構形和膠體穩定性（**表3**）。隨著NaCl濃度的增加，Tm和Tagg值呈明顯的下降趨勢，而隨著pH的升高，Tm和Tagg值呈輕微上升趨勢。添加150 mM NaCl顯著降低了替雷利珠單抗配製物的構形和膠體穩定性。該等結果表明，在低抗體濃度下，pH 5.5-6.0和50-100 mM NaCl的替雷利珠單抗配製物表現出最佳的構形和膠體穩定性。

[表3]. 低濃度抗PD-1抗體配製物的中點去折疊溫度和聚集溫度

編號	配製物			熱特性		
	pH	**NaCl（mM）**	**海藻糖二水合物（mM）**	**Tm1（°C）**	**Tm2（°C）**	**Tagg（473 nm，°C）**
F10	5.5	50	160	57.32	80.10	77.87
F11	5.5	150	無	54.71	77	74.70
F12	6.0	100	80	59.76	79.54	77.16
F13	6.5	50	160	64.12	81.47	79.14
F14	6.5	150	無	61.28	79.09	76.73

[實例4]：高濃度PD-1抗體配製物的黏度

【0119】 這一實驗確定了不同濃度海藻糖和NaCl對高濃度抗PD-1抗體配製物的黏度的影響。在本研究中，製備了pH 6.0的在20 mM組胺酸-組胺酸HCl緩衝液中的不同濃度的NaCl和海藻糖儲備溶液。隨後，將替雷利珠單抗藉由透析緩衝液交換到20 mM組胺酸-組胺酸HCl緩衝液（pH 6.0）中，以製備高濃度替雷利珠單抗儲備溶液。將海藻糖儲備溶液和/或NaCl儲備溶液摻入替雷利珠單抗高濃度抗體儲備溶液中（**表4和表5**）。藉由使用30 kDa Amicon Ultra™離心過濾器將樣本濃縮至不同的濃度。

【0120】 黏度分析在500 S^{-1}的流速和約25°C的溫度下進行。結果在**表4**中示出。該數據表明，抗PD-1抗體配製物的黏度隨著抗體濃度的增加呈指數級增長。與鹼緩衝液配製物相比，無論是濃度為100 mM海藻糖，還是尤其較高濃度的240 mM海藻糖時，添加100 mM海藻糖和240 mM海藻糖均提高了黏度。皮下配製物具有「注射器能力」的要素，即皮下配製物通過注射器（例如，20-25號）針頭投與的能力。因此，需要添加降黏劑。

【0121】 值得注意的是，添加50 mM NaCl降低了高濃度抗PD-1抗體配製物的黏度。相比之下，添加100 mM NaCl產生相同的黏度降低，而140 mM NaCl

引起略微更突出的黏度降低影響。如**實例3**中所示，在pH 5.5-6.0和50-100 mM NaCl下配製的替雷利珠單抗抗體顯示出最佳的構形和膠體穩定性。考慮到黏度降低以及構形和膠體穩定性，考慮在高濃度抗PD-1抗體配製物中添加50-100 mM NaCl。

[表4]. NaCl和海藻糖對含有20 mM組胺酸的高濃度抗PD-1抗體配製物（pH 6.0）的溶液黏度的影響

穩定劑或降黏劑	抗體濃度（mg/mL）	黏度 在25°C（cP）下
無	160.42	16.53
	173.08	29.69
100 mM海藻糖	143.48	13.15
	164.56	23.96
	180.50	31.79
240 mM海藻糖	151.51	16.83
	163.54	21.72
	178.30	36.71
50 mM NaCl	155.91	13.58
	182.49	26.92
100 mM NaCl	151.20	12.43
	187.23	31.61
140 mM NaCl	158.97	14.25
	178.30	25.20

【0122】 還研究了含有50-100 mM NaCl的抗PD-1抗體配製物在海藻糖的存在下的黏度和滲透壓（**表5**中所示）。結果表明，50 mM NaCl和100 mM海藻糖

組合在154.70 mg/ml的替雷利珠單抗下的黏度值相似，黏度為13.98 cP。70 mM NaCl和80 mM海藻糖的組合在152 mg/ml的替雷利珠單抗下的黏度為13.43 cP，而100 mM NaCl和70 mM海藻糖在153.64 mg/ml的替雷利珠單抗下的黏度為11.52 cP。

【0123】 當抗體濃度達到約180 mg/ml時，黏度值均約為30 cP。在黏度方面，所有測試的配製物都顯示出改善的注射器能力。特別地，高濃度替雷利珠單抗配製物產生的黏度與含有通常用於皮下投與的23號或25號針頭的注射器呈現良好的相容性。另外，50 mM NaCl和100 mM海藻糖組合的黏度（在184.51 mg/ml抗體濃度下為33.19 cP）高於單獨50 mM NaCl的黏度（在182.49 mg/mL下為26.92 cP），這表明考慮添加不超過100 mM的海藻糖係基於黏度和滲透壓的考慮。

[表5]. NaCl和海藻糖組合對含有20 mM組胺酸的高濃度抗PD-1抗體配製物（pH 6.0）的溶液黏度和滲透壓的影響

穩定劑和降黏劑	抗體濃度（mg/mL）	黏度在25°C（cP）下	滲透壓（mOsmol/kg）
50 mM NaCl + 100 mM海藻糖	154.70	13.98	333
	174.10	23.36	NA
	184.51	33.19	
70 mM NaCl + 80 mM海藻糖	152.00	13.43	301
	166.65	21.49	NA
	182.28	29.46	
100 mM NaCl + 70 mM海藻糖	153.64	11.52	416
	161.20	15.15	NA
	181.69	26.45	

實例5：高濃度PD-1抗體配製物的穩定性

【0124】 在**表6**中列出的各種配製物中評估高濃度替雷利珠單抗抗體的穩定性。在20 mM組胺酸-組胺酸HCl緩衝液中在pH 6.0下製備所有配製物。在100 mM NaCl和70 mM海藻糖組合中製備配製物F15和F16，而在50 mM NaCl和100 mM海藻糖組合中製備配製物F17。- 在該等配製物中，聚山梨醇酯20的濃度範圍為0至0.8 mg/mL（相當於0.08%）。

【0125】 將替雷利珠單抗藉由透析緩衝液交換到20 mM組胺酸-組胺酸HCl緩衝液（pH 6.0）中，以產生替雷利珠單抗儲備溶液。製備了pH 6.0的NaCl和海藻糖組合在20 mM組胺酸-組胺酸HCl緩衝液中的儲備溶液，並且摻入替雷利珠單抗儲備溶液中。隨後，使用30 kDa Amicon Ultra™離心過濾器將樣本濃縮至大約150 mg/mL。藉由添加高濃度PS20儲備溶液製備具有不同濃度的聚山梨醇酯20（PS20：0、0.2 mg/ml和0.8 mg/ml）的配製物。使用0.22 μm PES注射器過濾器過濾每種配製溶液，並填充到2 mL即用型玻璃小瓶中，填充體積為0.5 mL藥物產品。

【0126】 藉由使小瓶經受在-40°C下冷凍並在環境溫度下解凍的三個循環（圖中表示為「3FT」）來進行凍融研究。為了研究配製物的高溫穩定性和攪拌穩定性，將樣本在40°C穩定室中儲存4週（圖中表示為「40C4W」），或藉由攪拌進行機械應力48小時（圖中表示為「SK」）。藉由A350、SEC（純度）、CZE（電荷譜）和CE-SDS（NR）（純度）評估配製物。作為對照，將樣本在其初始時間點（在圖中表示為T0）進行分析。該等結果在**表8**和**圖2-4**中提供。

【0127】 藉由測量350 nm處的光密度測定藥物產品的濁度。在40°C和25°C下儲存的樣本顯示濁度輕微增加，而發現無PS20樣本的A350高於其他樣本。在振盪條件下，在無PS20樣本中觀察到A350更明顯的增加，而在其他樣本中沒有觀察到顯著變化。任何配製物在凍融應力後濁度均無可測量的變化。

【0128】 在40°C下，在配製物F15、F16和F17中觀察到抗體穩定性輕微下

降，聚集體的量相應增加。另外，在振盪和凍融應力後，配製物的SEC純度沒有顯著變化。所有配製物的SEC純度均在單體的95.0%的臨床驗收標準內。在40°C下儲存的樣本顯示主峰%和總鹼性峰%降低（數據未顯示），其中酸性峰%相應增加（數據未顯示）。CE-SDS（NR）純度表明，40°C儲存4週僅導致單體輕微減少。在40°C下，不同配製物之間沒有差異。

【0129】 總之，該等結果表明，含有PS20的高濃度替雷利珠單抗配製物（例如，F16和F17）在攪拌、凍融和熱應力、5°C和25°C儲存6個月後係穩定的。隨後，進行了另外的研究以確定配製物18（F18）的長期穩定性和加速穩定性，該配製物包含70 mM NaCl和80 mM海藻糖。在20 mM組胺酸-組胺酸HCl緩衝液（pH 6.0）中藉由濃縮和滲濾以約200 mg/mL製備濃縮的替雷利珠單抗原料藥。藉由將NaCl、海藻糖和聚山梨醇酯20的儲備溶液摻入替雷利珠單抗原料藥中製備配製物F18，以獲得**表6**中列出的目標群組成物。使用0.22 μm PES注射器過濾器過濾每種配製溶液，並填充到2 mL即用型玻璃小瓶中，填充體積為2 mL藥物產品。將樣本分階段並且放置在5°C ± 3°C和25°C的穩定室中，其中每個時間點2個小瓶。研究的計畫持續時間為在5°C ± 3°C下24個月以及在25°C下6個月。

【0130】 **表9**總結了配製物F18在152 mg/ml下長達24個月的可見顆粒和亞可見顆粒結果。長達24個月的SEC（純度）、CZE（電荷譜）和CE-SDS（NR）（純度）結果在**圖5A-D**中呈現。目視檢查了152 mg/ml的配製物F18，併發現在5°C ± 3°C下24個月和在25°C下6個月基本上沒有可見顆粒。在5°C ± 3°C下沒有觀察到亞可見顆粒的顯著變化，並且在25°C下檢測到 ≥10 μm顆粒的增加。另外，在5°C ± 3°C下均沒觀察到聚集體、SEC單體、CZE主峰和CE-SDS（NR）純度顯著變化。在25°C下儲存6個月導致聚集體輕微增加，並且導致樣本主峰CZE和CE-SDS（NR）純度降低。然而，對於預期儲存條件為5°C ± 3°C的液體配製物，在25°C下亞可見顆粒和聚集體的增加以及CZE和CE-SDS（NR）純度主峰的降低係可以

接受的。

【0131】 因此，綜合考慮所有該等結果，配製物F16、F17和F18係適合臨床使用的合適的皮下抗PD1抗體配製物。尤其，根據數月的穩定性數據，在152 mg/ml下的配製物F18在推薦的5°C儲存條件下穩定長達24個月，其產品品質屬性沒有可測量的變化。

[表6]. 在穩定性研究中使用的配製物組成物

編號	抗體濃度（mg/mL）	配製物組成物
F15	157.97	20 mM組胺酸-組胺酸HCl，100 mM NaCl + 70 mM海藻糖，pH6.0
F16	157.97	20 mM組胺酸-組胺酸HCl，100 mM NaCl + 70 mM海藻糖，0.08%聚山梨醇酯20，pH6.0
F17	151.02	20 mM組胺酸-組胺酸HCl，50 mM NaCl + 100 mM海藻糖，0.02%聚山梨醇酯20，pH6.0
F18	152	20 mM組胺酸-組胺酸HCl，70 mM NaCl + 80 mM海藻糖，0.08%聚山梨醇酯20，pH6.0

[表7]. 配製物穩定性研究方案

	研究條件	測試項目
高溫（40°C）研究	將樣本在40°C穩定室中放置4週	濁度（$OD_{350\ nm}$） 純度（SEC和CE-SDS（NR）） 電荷變體（CZE）
攪拌研究	藉由振盪攪拌，800 rpm，48小時	
凍融研究	在-40°C下冷凍並在環境溫度下解凍的三個循環。	

加速穩定性（25°C）研究	將樣本在25°C穩定室中放置6個月	可見顆粒 亞可見顆粒（MFI） 純度（SEC和CE-SDS（NR）） 電荷變體（CZE）
長期穩定性（5°C ± 3°C）研究	將樣本在5°C ± 3°C穩定室中放置24個月	

[表8]. 配製物F15、F16和F17的濁度結果

		初始	40C4W	振盪	3FT	25C6M	5C6M
濁度（$OD_{350\ nm}$）	F15	0.106	0.141	0.485	0.107	0.135	0.104
	F16	0.104	0.130	0.104	0.103	0.126	0.118
	F17	0.093	0.125	0.104	0.104	0.116	0.105

注釋：40C4W係指樣本在40°C下儲存4週。3FT係指樣本經過3次凍融循環。25C6M係指樣本在25°C下儲存6個月。5C6M係指樣本在5°C下儲存6個月。

[表9]. 配製物F18在5°C和25°C下的穩定性數據

	時間間隔		初始	3個月	6個月	12個月	18個月	24個月
152 mg/ml，5C	可見顆粒		VPF	VPF	VPF	VPF	VPF	VPF
	亞可見顆粒（顆粒/ml）	≥ 10 μm	35	89	85	15	40	49
		≥ 25 μm	7	20	6	2	2	1
152 mg/ml，25C	可見顆粒		VPF	VPF	VPF	NA	NA	NA
	亞可見顆粒（顆粒/ml）	≥ 10 μm	35	564	242	NA	NA	NA
		≥ 25 μm	7	31	25	NA	NA	NA

注釋：VPF係指無可見顆粒。5C係指樣本在5°C ± 3°C下儲存。25C係指樣本在25°C下儲存。

實例6：皮下注射的生體可用率

[0132] 為了測試皮下配製物的生體可用率，使用配製物18（F18，表6）。將替雷利珠單抗靜脈內（i.v.）投與於小鼠，並與10 mpk（mg/kg）F18皮下投與到動物背部，10 mpk皮下投與到動物腹部或20 mpk皮下投與到動物腹部進行比較。對於本研究，使用了敲入人PD1的C57小鼠。皮下注射的總體生體可用率為75.8%。該數據在下表10中示出。

[表10]. 替雷利珠單抗對C57/hPD1小鼠的皮下投與

	i.v	s.c-B	s.c-A	s.c-A	i.v	s.c-B	s.c-A	s.c-A
劑量（mg/kg）	10	10	10	20	10	10	10	20
濃度（mg/mL）	2	1	1	2	2	1	1	2
	$AUC_{0-最後}$（hr*μg/mL）				生體可用率（%）			
#1	10819	8691	5886	12666	/	91.2	61.8	66.4
#2	7764	6909	9026	15054	/	72.5	94.7	79.0
#3	10009	7231	7494	14426	/	75.9	78.6	75.7
#4		6800	7840	12451	/	71.4	82.3	65.3
平均值	9531	7408	7561	13649	/	78	79	72
中值，95% CI					/	75.8% [95% CI：69.9%-82.5%]		

注釋：s.c-B，背部皮下注射；s.c-A，腹部皮下注射

[0133] 在不同的研究中，使用了NOD-SCID小鼠。將替雷利珠單抗靜脈內（i.v.）投與於小鼠，並與10 mpk（mg/kg）F18皮下投與到動物背部，20 mpk皮下投與到動物背部，10 mpk皮下投與到動物腹部或20 mpk皮下投與到動物腹部進行比較。皮下注射的總體生體可用率為54.8%。該數據在下表11中示出。

[表11]. 替雷利珠單抗對NOD-SCID小鼠的皮下投與

	i.v	s.c-B	s.c-B	s.c-A	s.c-A	i.v	s.c-B	s.c-B	s.c-A	s.c-A
劑量（mg/kg）	10	10	20	10	20	10	10	20	10	20
濃度（mg/mL）	2	1	2	1	2	2	1	2	1	2
	AUC_{0-last}（hr*μg/mL）					生體可用率（%）				
#1	12187	6662	13593	8798	10385	/	57.5	58.7	76.0	44.9
#2	11105	8117	12390	6354	11318	/	70.1	53.5	54.9	48.9
#3	11499	8820	12640	8605	11257	/	76.2	54.6	74.3	48.6
#4	11515	7085	12321	6329	12127	/	61.2	53.2	54.7	52.4
平均值	11577	7671	12736	7521	11272	/	66	55	65	49
中值，95% CI						/	54.8% [95% CI：53.4%-64.1%]			

注釋：s.c-B，背部皮下注射；s.c-A，腹部皮下注射

[0134] F18配製物也在一種較大的動物Sprague Dawley大鼠中進行了測

試。將替雷利珠單抗以100 mpk（10 mg/ml）靜脈內投與，以100 mpk（150 mg/ml）皮下投與到大鼠腹部，以100 mpk（100 mg/ml）皮下投與到腹部，以200 mpk（150mg / ml）皮下投與到腹部，或以100 mpk（150 mg/ml）皮下投與到背部。總體生體可用率為57.2%，且該數據如圖6A-B所示。

[0135] 還在小型豬模型中測試了F18替雷利珠單抗配製物。對於本研究，將6 mpk靜脈內投與於小型豬，且同時將6 mpk皮下注射到腿部或將6 mpk皮下注射到動物上後。替雷利珠單抗藥品皮下注射的總體生體可用率為79.8%。該數據在下表12中示出。

[表12]。替雷利珠單抗對小型豬的皮下投與

	IV	SC 腿	SC 上後	IV	SC 腿	SC 上後
注射部位	靜脈內推注	腿	上後	靜脈內推注	腿	上後
劑量（mg/kg）	6	6	6	6	6	6
濃度（mg/mL）	10.3	147.3	147.3	10.3	147.3	147.3
體積（mL/kg）	0.583	0.041	0.041	0.583	0.041	0.041
	AUC_{0-336}（hr*μg/mL）			生體可用率（%）		
#1	15220.45	17613.11	10915.52	/	58.03	83.20
#2	17584.392	10022.78	5544.97	/	76.40	42.27

#3	16552.22	13093.80	7899.81	/	99.81	60.22
#4	/	14910.93	8426.25	/	113.66	64.23
#5	/	14466.60	14982.78	/	110.27	114.21
平均值	13119.02	12021.44	9553.87	/	91.63	72.83
中值，95% CI				/	79.8% [95% CI：63.6%-100.9%]	

[0136] 最後，在猴PK研究中測試了替雷利珠單抗皮下配製物。對三隻猴給予30 mg/kg的IE18替雷利珠單抗配製物，其中在給藥後0、4小時、8小時、24小時、48小時、4天、7天、14天和21天的時間點採集血液。結果顯示在圖7中，其中皮下結果與先前使用IV配製物和投與進行的猴研究的AUC進行了比較。體重沒有明顯變化，並且也沒有發現臨床病理。注射部位沒有發現組織病理學變化。

[0137] 替雷利珠單抗皮下配製物耐受性良好，不管注射部位或所用濃度，在大鼠或小型豬模型中均無注射部位反應，如圖8中所示。

[符號說明]

[0138] 無

[生物材料寄存]

[0139] 無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  dtdVersion="V1_3" fileName="FCP069379.SEQ.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-06-
14">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112113688</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-04-12</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>F23W1121TW</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>PCT/CN2022/086868</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-04-14</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">瑞士商百濟神州瑞士有限責任公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>BEIGENE SWITZERLAND GMBH</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">含有PD-1抗體的穩定高濃度氯化鈉配製物及其使用
方法</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>11</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q13">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GFSLTSYGVH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VIYADGSTNYNPSLKS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q15">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ARAYGNYWYIDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KSSESVSNDVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q17">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YAFHRFT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q18">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>HQAYSSPYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIYADGSTNYNPS
LKSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGNYWYIDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVSNDVAWYQQKPGQPPKLLINYAFHRFTGVPDRF
SGSGYGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQAYSSPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="9">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q24">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>445</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..445</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q26">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIYADGSTNYNPS
LKSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGNYWYIDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP
PCPPCPAPPVAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS
VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q28">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVSNDVAWYQQKPGQPPKLLINYAFHRFTGVPDRF
SGSGYGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQAYSSPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種低黏度藥物配製物，其包含：

約10 mg/mL至約200 mg/mL的抗計畫性死亡受體1（PD-1）抗體，或其抗原結合片段；

配製緩衝液，該配製緩衝液提供為約5.0至約7.0的pH；

糖多元醇；

降黏劑；以及

非離子型界面活性劑，

其中該藥物配製物的黏度不超過30 cP，且滲透壓為約200 mOsmol/kg至約400 mOsmol/kg。

【請求項2】如請求項1所述之配製物，其中該PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區和輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：(a) SEQ ID NO:1的HCDR1（重鏈互補決定區1）、(b) SEQ ID NO:2的HCDR2、(c) SEQ ID NO:3的HCDR3，該輕鏈可變區包含：(d) SEQ ID NO:4的LCDR1（輕鏈互補決定區1）、(e) SEQ ID NO:5的LCDR2、以及 (f) SEQ ID NO:6的LCDR3。

【請求項3】如請求項2所述之配製物，其中該配製緩衝液選自由以下組成之群組：組胺酸、乙酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、磷酸鹽、組胺酸和乙酸的混合物、或組胺酸和檸檬酸的混合物。

【請求項4】如請求項3所述之配製物，其中該配製緩衝液係組胺酸。

【請求項5】如請求項4所述之配製物，其中該緩衝液的濃度係15 mM至25 mM。

【請求項6】如請求項5所述之配製物，其中該配製物包含20 mM組胺酸緩衝液。

【請求項7】如請求項5或6所述之配製物，其中該pH係5.5-6.0。

【請求項8】如請求項1至7中任一項所述之配製物，其中該糖多元醇選自由以下組成之群組：海藻糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、麥芽糖、葡聚糖、或(2-羥基丙基)-β-環糊精。

【請求項9】如請求項8所述之配製物，其中該糖多元醇係海藻糖。

【請求項10】如請求項1至9中任一項所述之配製物，其中該海藻糖濃度係70 mM至240 mM。

【請求項11】如請求項10所述之配製物，其中該海藻糖濃度係80 mM至160 mM。

【請求項12】如請求項10所述之配製物，其中該海藻糖濃度係70 mM至100 mM。

【請求項13】如請求項12所述之配製物，其中該海藻糖濃度係80 mM。

【請求項14】如請求項1-13中任一項所述之配製物，其中該降黏劑係選自由以下組成之群組的無機鹽：氯化鈉、氯化鎂、氯化鈣、乙酸鈉、硫酸鈉、氯化銨或硫酸銨。

【請求項15】如請求項14所述之配製物，其中該無機鹽係濃度為50 mM至150 mM的氯化鈉。

【請求項16】如請求項15所述之配製物，其中該氯化鈉的濃度為50 mM至100 mM。

【請求項17】如請求項16所述之配製物，其中該氯化鈉濃度係70 mM。

【請求項18】如請求項1-17中任一項所述之配製物，其中該非離子型界面活性劑選自由以下組成之群組：聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80或泊洛沙姆188。

【請求項19】如請求項18所述之配製物，其中該聚山梨醇酯20的濃度係0.02%至0.08%。

【請求項20】如請求項19所述之配製物，其中聚山梨醇酯20濃度係0.08%。

【請求項21】如請求項1所述之配製物，其中該配製物包含20 mM組胺酸-組胺酸HCl、100 mM NaCl、70 mM海藻糖和0.08%聚山梨醇酯20，其pH為pH6.0。

【請求項22】如請求項1所述之配製物，其中該配製物包含20 mM組胺酸-組胺酸HCl、50 mM NaCl、100 mM海藻糖和0.02%聚山梨醇酯20，其pH為pH6.0。

【請求項23】如請求項1所述之配製物，其中該配製物包含20 mM組胺酸-組胺酸HCl、70 mM NaCl、80 mM海藻糖和0.08%聚山梨醇酯20，其pH為pH6.0。

【請求項24】如請求項1至23中任一項所述之配製物，其中該抗人PD-1抗體、或其抗原結合片段的濃度係約100 mg/mL至200 mg/mL。

【請求項25】一種製備抗體配製物之方法，該方法包括：

a. 將海藻糖和氯化鈉添加至該抗體中以獲得海藻糖的濃度不低於50 mM且氯化鈉的濃度不低於25 mM的抗體配製物，其中該抗體包含重鏈可變區和輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：(a) SEQ ID NO:1的HCDR1（重鏈互補決定區1）、(b) SEQ ID NO:2的HCDR2、(c) SEQ ID NO:3的HCDR3，該輕鏈可變區包含：(d) SEQ ID NO:4的LCDR1（輕鏈互補決定區1）、(e) SEQ ID NO:5的LCDR2、以及(f) SEQ ID NO:6的LCDR3；

b. 將 (a) 的該抗體配製物濃縮為150-200 mg/mL；以及

c. 將聚山梨醇酯20添加至 (b) 的該抗體配製物中以獲得聚山梨醇酯20濃度不低於0.01 mg/mL的抗體配製物，

其中 (c) 的該抗體配製物係在水溶液中並且在25°C下黏度不超過30 cP，並且其中 (c) 的該抗體配製物在攪拌、凍融和熱應力後係穩定的。

【請求項26】一種用於治療有需要的人類患者的癌症之方法，該方法包括皮下投與有效量的如請求項1所述之抗人PD-1抗體配製物。

【請求項27】如請求項26所述之方法，其中以約100 mg至約1000 mg的劑量皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【請求項28】如請求項27所述之方法，其中以200 mg的劑量皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【請求項29】如請求項27所述之方法，其中以300 mg的劑量皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【請求項30】如請求項27所述之方法，其中以400 mg的劑量皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【請求項31】如請求項27所述之方法，其中以500 mg的劑量皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【請求項32】如請求項27所述之方法，其中每週一次皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【請求項33】如請求項27所述之方法，其中每2週一次皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

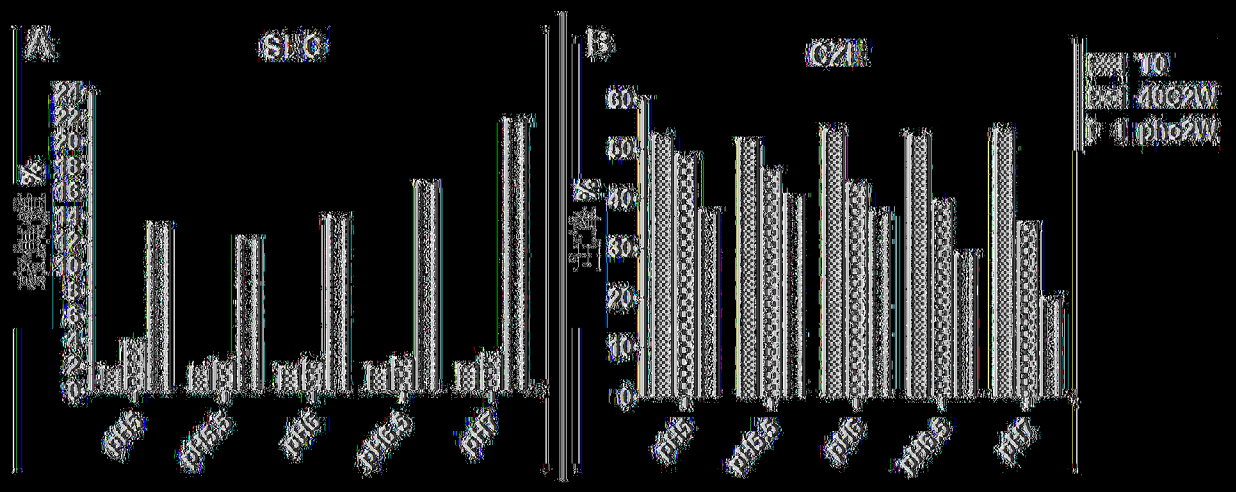
【請求項34】如請求項27所述之方法，其中每3週一次皮下投與該抗人PD-1抗體配製物。

【請求項35】如請求項26所述之方法，其中該癌症係肺癌（包括小細胞肺癌、或非小細胞肺癌）、腎上腺癌、肝癌、胃部癌、子宮頸癌、黑色素瘤、腎癌、乳癌、結直腸癌、白血病、膀胱癌、骨癌、腦癌、子宮內膜癌、頭頸癌、淋巴瘤、卵巢癌、皮膚癌、甲狀腺瘤、或食管癌。

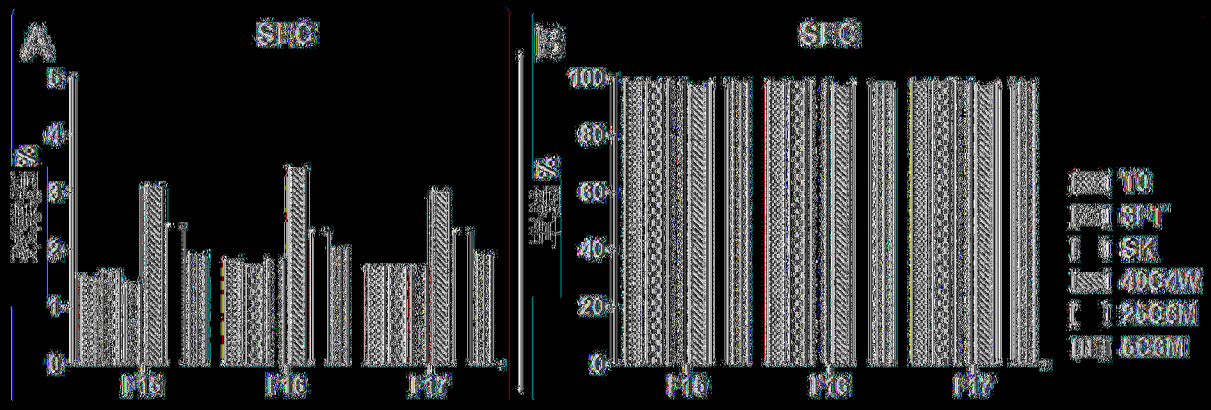
【請求項36】如請求項26所述之方法，其中將至少一種其他治療劑投與於該人類患者。

【請求項37】如請求項36所述之方法，其中該至少一種其他治療劑係澤布替尼、帕米帕利、抗CTLA4抗體、抗4-1BB抗體、抗OX40抗體、抗TIGIT抗體、抗TIM-3抗體、第二PD-1抗體、CD40促效劑、TLR促效劑、CAR-T細胞、或化學治療劑。

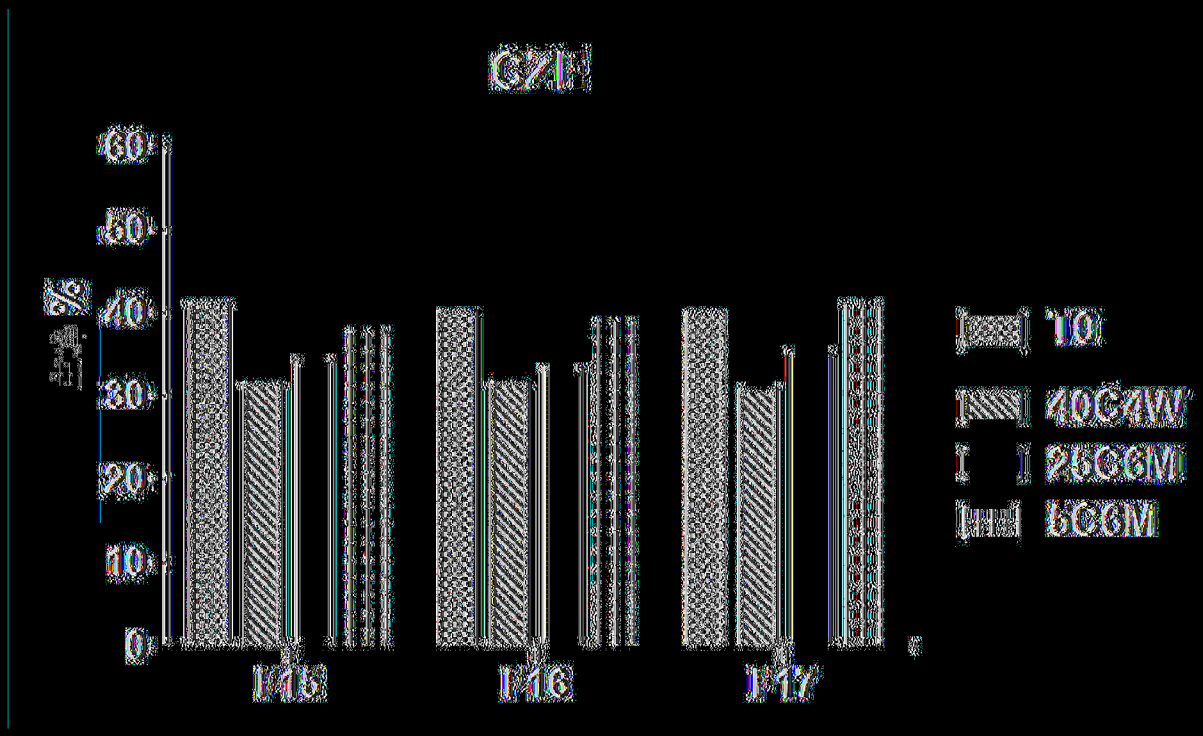
【發明圖式】



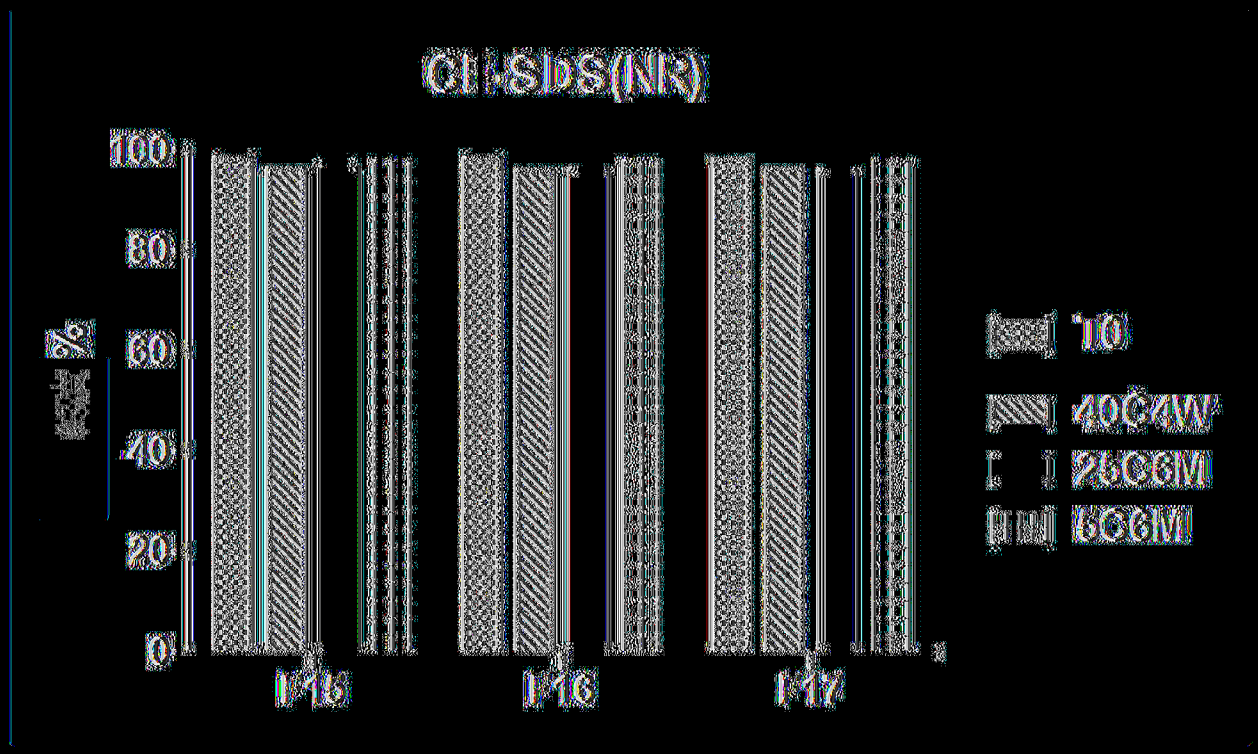
【圖1A-B】


A
SEC
5
4
3
2
1
0
F15
F16
F17
B
SEC
100
80
60
40
20
0
F15
F16
F17
T0
3FT
SK
40C4W
25C6M
5C6M

[圖2A-B]



|(圖3)|



[圖4]

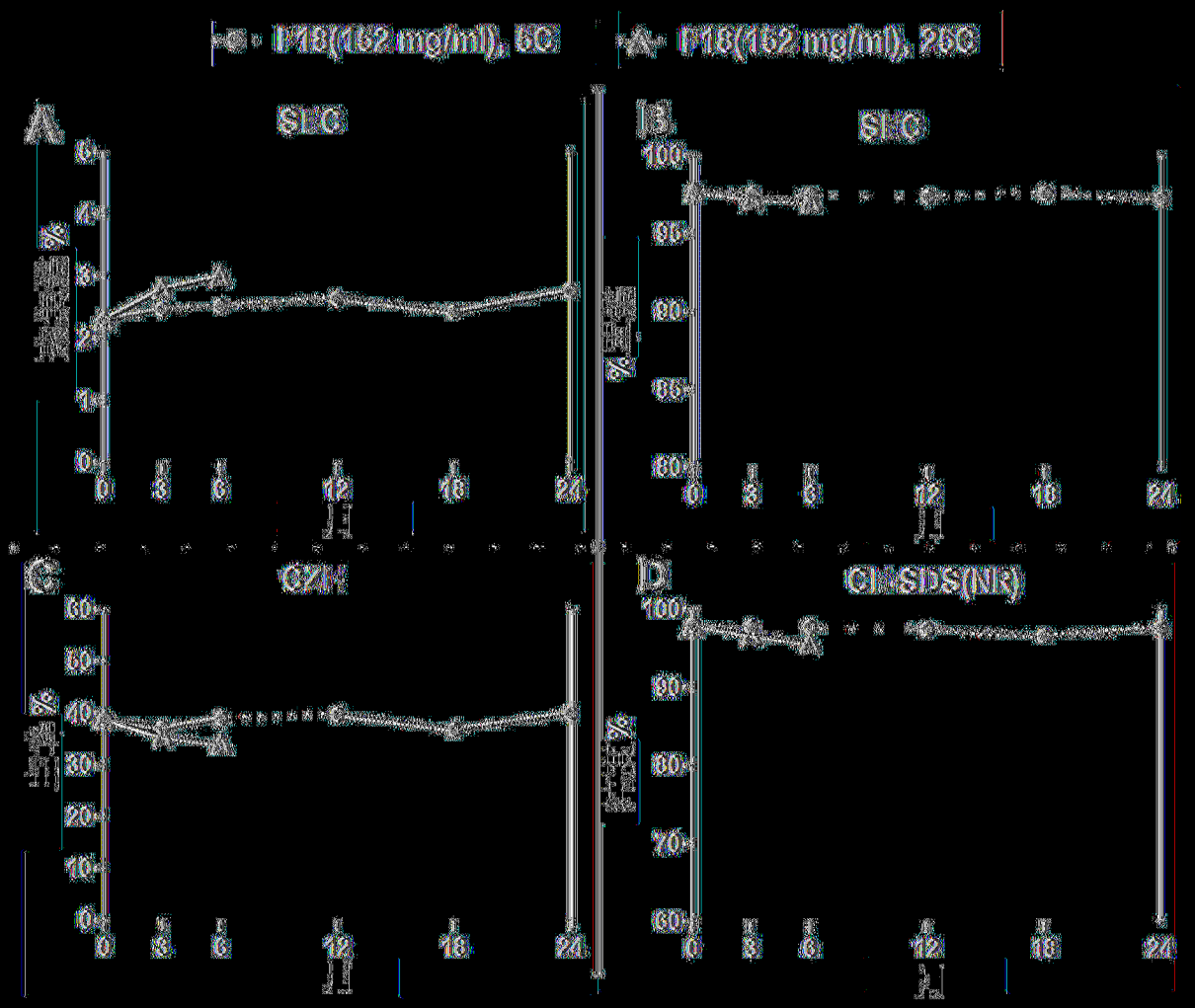

F18(152 mg/ml), 5C
F18(152 mg/ml), 25C
A
SEC
B
SEC
C
CZE
D
CE-SDS(NR)
時間
時間
時間
時間

圖5A-D

（背面）

	AUC0-xx (h*μg/ml)					血液中浮率 (%)				
第1	209796	162455	169827	312280	147487	/	58.3	59.5	56.0	52.9
第2	252520	188605	180094	350358	152917	/	64.3	46.7	52.5	54.8
第3	260808	156384	158913	341269	126669	/	56.1	49.8	51.2	46.4
第4	361964	163646	155369	363486	172903	/	58.6	55.7	66.2	62.0
平均值	278859	165385	147551	341981	149988	/	59.4	52.9	61.3	53.8
中值 · 95% CI						/	57.8% [95% CI: 53.7-60.0%]			

【表63】

圖 17

45
25
5
7
3
2
4
8