



(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 202135860 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：109143208

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 08 日

(51)Int. Cl.：

*A61K39/395 (2006.01)**A61K9/08 (2006.01)**A61K47/18 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)*

(30)優先權：2019/12/10

美國

62/946,207

(71)申請人：美商再生元醫藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：程 遠 CHENG, YUAN (CN)；湯 曉林 TANG, XIAOLIN (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：115 項 圖式數：0 共 120 頁

(54)名稱

含有抗 C D 2 0 X 抗 C D 3 雙特異性抗體之穩定調配物

(57)摘要

本發明提供了穩定的液體醫藥調配物，其包含特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 之人類雙特異性抗體。在某些實施例中，該調配物除該雙特異性抗體之外亦含有緩衝劑、界面活性劑及糖。本發明之醫藥調配物在應力及儲存時展現出相當程度的抗體穩定性。

The present invention provides stable liquid pharmaceutical formulations comprising a human bispecific antibody that specifically binds to human CD20 and human CD3. In certain embodiments, the formulations contain, in addition to the bispecific antibody, a buffer, a surfactant, and a sugar. The pharmaceutical formulations of the present invention exhibit a substantial degree of antibody stability upon stress and storage.



202135860

【發明摘要】**【中文發明名稱】** 含有抗CD20×抗CD3雙特異性抗體之穩定調配物**【英文發明名稱】** STABILIZED FORMULATIONS CONTAINING
ANTI-CD20 X ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODIES**【中文】**

本發明提供了穩定的液體醫藥調配物，其包含特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 之人類雙特異性抗體。在某些實施例中，該調配物除該雙特異性抗體之外亦含有緩衝劑、界面活性劑及糖。本發明之醫藥調配物在應力及儲存時展現出相當程度的抗體穩定性。

【英文】

The present invention provides stable liquid pharmaceutical formulations comprising a human bispecific antibody that specifically binds to human CD20 and human CD3. In certain embodiments, the formulations contain, in addition to the bispecific antibody, a buffer, a surfactant, and a sugar. The pharmaceutical formulations of the present invention exhibit a substantial degree of antibody stability upon stress and storage.

【指定代表圖】 無

【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】 含有抗CD20×抗CD3雙特異性抗體之穩定調配物

【英文發明名稱】 STABILIZED FORMULATIONS CONTAINING
ANTI-CD20 X ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODIES

【技術領域】

序列表之引用

【0001】 本申請案以引用之方式併入以電腦可讀形式之文件 10664WO01-Sequence.txt 提交之序列表，該文件創建於 2020 年 11 月 20 日且含有 25,368 個位元組。

【0002】 本發明係關於治療性抗體調配物之領域。更具體而言，本發明係關於包含特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 之人類雙特異性抗體之醫藥調配物的領域。

【先前技術】

【0003】 治療性大分子（例如抗體）之調配方式，不僅必須使分子適用於投與至患者，且亦須維持其在儲存及後續使用期間之穩定性。舉例而言，除非適當地調配溶液，否則液體溶液中之治療性抗體易於發生降解、聚集及/或非所需之化學修飾。液體調配物中之抗體之穩定性不僅視調配物中所使用之賦形劑之種類而定，且亦視賦形劑相對於彼此之量及比例而定。此外，當製備液體抗體調配物時，除穩定性之外，亦必須考慮其他因素。此類額外因素之實例，包括給定調配物可容納之抗體濃度及調配物之視覺品質或外觀。因此，當調配治療性抗體時，必須格外謹慎以獲得保持穩定、含有足夠濃度之抗體，且具有使得調配物能夠方便地投與至患者之其他特性的調配物。

【0004】 CD20 係在成熟 B 細胞之細胞膜上表達的非醣化磷蛋白。CD3 係在與 T 細胞受體複合體（TCR）結合之 T 細胞上表達的同二聚型或異二聚型的抗原，

且為 T 細胞活化所需。

【0005】人類 CD20 及人類 CD3 之雙特異性抗體係為需要適當調配之治療相關大分子的一個實例。此類抗體在臨床上適用於例如癌症之治療（例如，B 細胞癌，諸如濾泡性淋巴瘤、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤或其他非霍奇金氏淋巴瘤）。

【0006】儘管抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體在本領域中係已知的（參見例如 WO 2014/047231），但仍需要足夠穩定且適用於投與至患者之包含抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體之醫藥調配物。

【發明內容】

【0007】本文提供包含雙特異性抗 CD20×抗 CD3 抗體及一或多種賦形劑之穩定液體醫藥調配物，以及包含此類調配物之套組及劑型及其用途。

【0008】在一個態樣中，本發明提供了一種穩定的液體醫藥調配物，其包含：
（a）雙特異性抗體，其包含特異性結合至人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合至人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含重鏈可變區（HCVR）中所含的三個重鏈互補決定區（CDR）（A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3）及輕鏈可變區（LCVR）中所含的三個輕鏈 CDR（LCDR1、LCDR2 及 LCDR3），該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列，且第二抗原結合域包含重鏈可變區（HCVR）中所含的三個重鏈 CDR（A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3）及輕鏈可變區（LCVR）中所含的三個輕鏈 CDR（LCDR1、LCDR2 及 LCDR3），該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；（b）包含組胺酸之緩衝液；（c）包含聚山梨醇酯之有機共溶劑；及（d）包含糖之穩定劑；其中調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0009】在一個態樣中，本發明提供了一種穩定的液體醫藥調配物，其包含：
（a）雙特異性抗體，其包含特異性結合至人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性

結合至人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含重鏈可變區（HCVR）中所含的三個重鏈互補決定區（CDR）（A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3）及輕鏈可變區（LCVR）中所含的三個輕鏈 CDR（LCDR1、LCDR2 及 LCDR3），且第二抗原結合域包含重鏈可變區（HCVR）中所含的三個重鏈 CDR（A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3）及輕鏈可變區（LCVR）中所含的三個輕鏈 CDR（LCDR1、LCDR2 及 LCDR3），其中 A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 7、8 及 9 之胺基酸序列，A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 10、11 及 12 之胺基酸序列，且 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 13、14 及 15 之胺基酸序列；（b）包含組胺酸之緩衝液；（c）包含聚山梨醇酯之有機共溶劑；及（d）含糖之穩定劑；其中調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0010】 在一些實施例中，抗體濃度為 $1 \text{ mg/ml} \pm 0.1 \text{ mg/ml}$ 至 $200 \text{ mg/ml} \pm 20 \text{ mg/ml}$ 。在一些實施例中，抗體濃度為 $2 \text{ mg/ml} \pm 0.2 \text{ mg/ml}$ 。在一些實施例中，抗體濃度為 $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/ml}$ 。在一些實施例中，抗體濃度為 $80 \text{ mg/ml} \pm 8 \text{ mg/ml}$ 。在一些實施例中，抗體濃度為 $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 。在一些實施例中，抗體濃度為 $160 \text{ mg/ml} \pm 16 \text{ mg/ml}$ 。在一些實施例中，抗體濃度為約 2 mg/ml 至約 100 mg/ml 。

【0011】 在一些實施例中，組胺酸緩衝液濃度為 $5 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 至 $15 \text{ mM} \pm 3 \text{ mM}$ 。在一些情況下，組胺酸緩衝液濃度為 $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 。在一些實施例中，組胺酸緩衝液包含 L-組胺酸及 L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物。在一些情況下，L-組胺酸濃度為 $3.65 \text{ mM} \pm 0.5 \text{ mM}$ 且 L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物濃度為 $6.35 \text{ mM} \pm 0.5 \text{ mM}$ 。在一些情況下，組胺酸緩衝液包含 $0.57 \pm 0.05 \text{ mg/ml}$ 的 L-組胺酸及 $1.33 \pm 0.13 \text{ mg/ml}$ 的 L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物。

【0012】 在一些實施例中，聚山梨醇酯濃度為 $0.01\% \pm 0.005\%$ 至 $0.5\% \pm 0.25\%$ w/v。在一些情況下，聚山梨醇酯濃度為 $0.1\% \pm 0.05\%$ w/v。在一些情況下，聚山梨醇酯濃度為 $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v。在一些實施例中，聚山梨醇酯為聚山梨醇酯

80。

【0013】 在一些實施例中，糖為蔗糖。在一些情況下，蔗糖濃度為 $5\% \pm 1\%$ 至 $20\% \pm 4\%$ w/v。在某些情況下，蔗糖濃度為 $8\% \pm 0.5\%$ 至 $12\% \pm 0.5\%$ w/v。在一些實施例中，蔗糖濃度為 $10\% \pm 1\%$ w/v。

【0014】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) $2\text{ mg/ml} \pm 0.2\text{ mg/ml}$ 之抗體，(b) $5\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 至 $15\text{ mM} \pm 3\text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，(c) $0.01\% \pm 0.005\%$ 至 $0.5\% \pm 0.25\%$ w/v 聚山梨醇酯，及 (d) $5\% \pm 1\%$ 至 $20\% \pm 4\%$ w/v 蔗糖，pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0015】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) $2\text{ mg/ml} \pm 0.2\text{ mg/ml}$ 抗體，(b) $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，(c) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯，及 (d) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0016】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) $2\text{ mg/ml} \pm 0.2\text{ mg/ml}$ 抗體，(b) $3.65\text{ mM} \pm 0.2\text{ mM}$ L-組胺酸，(c) $6.35\text{ mM} \pm 0.2\text{ mM}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯，及 (e) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0017】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) $2\text{ mg/ml} \pm 0.2\text{ mg/ml}$ 抗體，(b) $0.57\text{ mg/ml} \pm 0.05\text{ mg/ml}$ L-組胺酸，(c) $1.33\text{ mg/ml} \pm 0.13\text{ mg/ml}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯，及 (e) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0018】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) $20\text{ mg/ml} \pm 2\text{ mg/ml}$ 抗體，(b) $5\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 至 $15\text{ mM} \pm 3\text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，(c) $0.01\% \pm 0.005\%$ 至 $0.5\% \pm 0.25\%$ w/v 聚山梨醇酯，及 (d) $5\% \pm 1\%$ 至 $20\% \pm 4\%$ w/v 蔗糖，pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0019】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) $20\text{ mg/ml} \pm 2\text{ mg/ml}$ 抗體，(b) $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，(c) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯，及 (d) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0020】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) $20\text{ mg/ml} \pm 2\text{ mg/ml}$ 抗體，(b) $3.65\text{ mM} \pm 0.2\text{ mM}$ L-組胺酸，(c) $6.35\text{ mM} \pm 0.2\text{ mM}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單

水合物，(d) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯，及(e) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0021】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/ml}$ 抗體，(b) $0.57 \text{ mg/ml} \pm 0.05 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸，(c) $1.33 \text{ mg/ml} \pm 0.13 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯，及(e) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0022】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) $80 \text{ mg/ml} \pm 8 \text{ mg/ml}$ 抗體，(b) $5 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 至 $15 \text{ mM} \pm 3 \text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，(c) $0.01\% \pm 0.005\%$ 至 $0.5\% \pm 0.25\%$ w/v 聚山梨醇酯，及(d) $5\% \pm 1\%$ 至 $20\% \pm 4\%$ w/v 蔗糖，pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0023】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) $80 \text{ mg/ml} \pm 8 \text{ mg/ml}$ 抗體，(b) $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，(c) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯，及(d) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0024】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) $80 \text{ mg/ml} \pm 8 \text{ mg/ml}$ 抗體，(b) $3.65 \text{ mM} \pm 0.2 \text{ mM}$ L-組胺酸，(c) $6.35 \text{ mM} \pm 0.2 \text{ mM}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯，及(e) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0025】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) $80 \text{ mg/ml} \pm 8 \text{ mg/ml}$ 抗體，(b) $0.57 \text{ mg/ml} \pm 0.05 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸，(c) $1.33 \text{ mg/ml} \pm 0.13 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯，及(e) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0026】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 抗體，(b) $5 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 至 $15 \text{ mM} \pm 3 \text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，(c) $0.01\% \pm 0.005\%$ 至 $0.5\% \pm 0.25\%$ w/v 聚山梨醇酯，及(d) $5\% \pm 1\%$ 至 $20\% \pm 4\%$ w/v 蔗糖，pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0027】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 抗體，(b) $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，(c) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯，及(d) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0028】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) 100 mg/ml $\pm$ 10 mg/ml 抗體，(b) 3.65 mM $\pm$ 0.2 mM L-組胺酸，(c) 6.35 mM $\pm$ 0.2 mM L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) 0.1% $\pm$ 0.01% w/v 聚山梨醇酯，及(e) 10% $\pm$ 1% w/v 蔗糖，pH 為 5.8 $\pm$ 0.3。

【0029】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) 100 mg/ml $\pm$ 10 mg/ml 抗體，(b) 0.57 mg/ml $\pm$ 0.05 mg/ml L-組胺酸，(c) 1.33 mg/ml $\pm$ 0.13 mg/ml L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) 0.1% $\pm$ 0.01% w/v 聚山梨醇酯，及(e) 10% $\pm$ 1% w/v 蔗糖，pH 為 5.8 $\pm$ 0.3。

【0030】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) 160 mg/ml $\pm$ 16 mg/ml 抗體，(b) 5 mM $\pm$ 1 mM 至 15 mM $\pm$ 3 mM 組胺酸緩衝液，(c) 0.01% $\pm$ 0.005% 至 0.5% $\pm$ 0.25% w/v 聚山梨醇酯，及(d) 5% $\pm$ 1% 至 20% $\pm$ 4% w/v 蔗糖，pH 為 5.8 $\pm$ 0.3。

【0031】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) 160 mg/ml $\pm$ 16 mg/ml 抗體，(b) 10 mM $\pm$ 1 mM 組胺酸緩衝液，(c) 0.1% $\pm$ 0.01% w/v 聚山梨醇酯，及(d) 10% $\pm$ 1% w/v 蔗糖，pH 為 5.8 $\pm$ 0.3。

【0032】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) 160 mg/ml $\pm$ 16 mg/ml 抗體，(b) 3.65 mM $\pm$ 0.2 mM L-組胺酸，(c) 6.35 mM $\pm$ 0.2 mM L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) 0.1% $\pm$ 0.01% w/v 聚山梨醇酯，及(e) 10% $\pm$ 1% w/v 蔗糖，pH 為 5.8 $\pm$ 0.3。

【0033】 在一些實施例中，醫藥組成物包含：(a) 160 mg/ml $\pm$ 16 mg/ml 抗體，(b) 0.57 mg/ml $\pm$ 0.05 mg/ml L-組胺酸，(c) 1.33 mg/ml $\pm$ 0.13 mg/ml L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) 0.1% $\pm$ 0.01% w/v 聚山梨醇酯，及(e) 10% $\pm$ 1% w/v 蔗糖，pH 為 5.8 $\pm$ 0.3。

【0034】 在此等實施例中之任一者中，聚山梨醇酯可為聚山梨醇酯 80。

【0035】 在上述或本文所論述之醫藥組成物的各種實施例中，如藉由尺寸排阻-超高效液相層析 (SE-UPLC) 所測定者，在 45°C 下儲存 1 個月後，至少 90% 之抗體具有原生構形。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定者，在 45°C 下儲存

1 個月後，至少 93%之抗體具有原生構形。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 測定，在 45°C 下儲存 1 個月後，至少 95%之抗體具有原生構形。

【0036】 在上述或本文所論述之醫藥組成物的各種實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定者，在 25°C 及 60%相對濕度下儲存 3 個月後，至少 95%之抗體具有原生構形。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定者，在 25°C 及 60%相對濕度下儲存 3 個月後，至少 97%之抗體具有原生構形。

【0037】 在上述或本文所論述之醫藥組成物的各種實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定者，在 5°C 下儲存 3 個月後，至少 95%之抗體具有原生構形。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定者，在 5°C 下儲存 3 個月後，至少 98%之抗體具有原生構形。

【0038】 在上述或本文所論述之醫藥組成物的各種實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定者，在 45°C 下儲存 1 個月後，調配物含有不超過 6%之高分子量 (HMW) 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定者，在 45°C 下儲存 1 個月後，調配物含有不超過 5.6%之 HMW 物種。

【0039】 在上述或本文所論述之醫藥組成物的各種實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定者，在 25°C 及 60%相對濕度下儲存 3 個月後，調配物含有不超過 2%之 HMW 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定者，在 25°C 及 60%相對濕度下儲存 3 個月後，調配物含有不超過 1%之 HMW 物種。

【0040】 在上述或本文所論述之醫藥組成物的各種實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定者，在 5°C 下儲存 3 個月後，調配物含有不超過 1.5%之 HMW 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定者，在 5°C 下儲存 9 個月後，調配物含有不超過 1%之 HMW 物種。

【0041】 在上述或本文所論述之任何醫藥組成物的各種實施例中，抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 7、8 及 9 之胺基酸序列之 A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3；分別包含 SEQ ID NO: 10、11 及 12 之胺基酸序列之 A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3；及分別包含 SEQ ID NO: 13、14 及 15 之胺基酸序列

之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。

【0042】 在一些實施例中，第一抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少 90%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 90%一致性的 LCVR，且第二抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列具有至少 90%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 90%一致性的 LCVR。在一些實施例中，第一抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少 95%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 95%一致性的 LCVR，且第二抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列具有至少 95%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 95%一致性的 LCVR。在一些實施例中，第一抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少 99%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 99%一致性的 LCVR，且第二抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列具有至少 99%一致性的 HCVR 及與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少 99%一致性的 LCVR。

【0043】 在上述或本文所論述之任何醫藥組成物的各種實施例中，第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR。

【0044】 在一些實施例中，抗體包含分別附接至第一抗原結合域及第二抗原結合域中各自的 HCVR 之人類 IgG 重鏈恆定區。在一些實施例中，重鏈恆定區係同型 IgG1。在一些實施例中，重鏈恆定區係同型 IgG4。在一些實施例中，附接至第一抗原結合域之 HCVR 之重鏈恆定區或附接至第二抗原結合域之 HCVR 之重鏈恆定區（但兩者並非同時）含有相對於未經修飾之相同同型之重鏈減少蛋白 A 結合的胺基酸修飾。在一些情況下，修飾在同型 IgG1 或 IgG4 之重鏈中包含 H435R 取代（EU 編號）。在一些情況下，修飾在同型 IgG1 或 IgG4 之重鏈中包含 H435R 取代及 Y436F 取代（EU 編號）。

【0045】 在一些實施例中，抗體包含嵌合型鉸鏈。舉例而言，在一實施例中，嵌合型鉸鏈包含衍生自人類 IgG1 鉸鏈區或人類 IgG4 鉸鏈區的第一胺基酸序列或「上鉸鏈」序列及衍生自人類 IgG2 鉸鏈區的第二胺基酸序列或「下鉸鏈」序列。在某些實施例中，根據 EU 編號，第一或「上鉸鏈」序列包含來自 216 至 227 位之胺基酸殘基。在一些實施例中，根據 EU 編號，第二或「下鉸鏈」序列包含來自 228 至 236 位之胺基酸殘基。在抗體重鏈恆定區係同型 IgG4 之某些情況下，嵌合型鉸鏈包含來自人類 IgG4 之上鉸鏈序列（根據 EU 編號，216 至 227 位）及來自人類 IgG2 之下鉸鏈序列（根據 EU 編號，228 至 236 位）。在抗體重鏈恆定區係同型 IgG1 之某些情況下，嵌合型鉸鏈包含來自人類 IgG1 之上鉸鏈序列（根據 EU 編號，216 至 227 位）及來自人類 IgG2 之下鉸鏈序列（根據 EU 編號，228 至 236 位）。在重鏈恆定區係同型 IgG1 且抗體包含嵌合型鉸鏈之一些實施例中，另外的 IgG1 重鏈恆定區之 CH2 域係同型 IgG4。除非另外指明，否則提及之 IgG1 或 IgG4 重鏈恆定區包括包含嵌合型鉸鏈（例如，分別為 IgG1 或 IgG4 上鉸鏈序列及 IgG2 下鉸鏈序列）之重鏈恆定區。例如，提及之 IgG1 重鏈恆定區包括包含 IgG2 下鉸鏈序列之 IgG1 重鏈恆定區，且提及之 IgG4 重鏈恆定區包括包含 IgG2 下鉸鏈序列之 IgG4 重鏈恆定區。

【0046】 在一些實施例中，雙特異性抗體包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含選自由 SEQ ID NO: 16、17、18 及 19 組成之群組的胺基酸序列。在一些實施例中，雙特異性抗體包含含有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列之重鏈恆定區及含有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列之重鏈恆定區。在一些實施例中，雙特異性抗體包含含有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈恆定區及含有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之重鏈恆定區。

【0047】 在上述或本文所論述之任何醫藥組成物的各種實施例中，抗體包含含有第一抗原結合域之 HCVR 之第一重鏈及含有第二抗原結合域之 HCVR 之第二重鏈，其中第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的殘基 1 至 452，且第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的殘基 1 至 448。在一些實施例中，抗體

進一步包含含有第一及第二抗原結合域之 LCVR 的共同輕鏈，其中該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列。

【0048】 在上述或本文所論述之任何醫藥組成物的各種實施例中，抗體包含含有第一抗原結合域之 HCVR 之第一重鏈及含有第二抗原結合域之 HCVR 之第二重鏈，其中第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，且第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體進一步包含含有第一及第二抗原結合域之 LCVR 的共同輕鏈，其中該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列。

【0049】 在一個態樣中，本發明提供了一種醫藥調配物，其包含：(a) $2\text{ mg/ml} \pm 0.2\text{ mg/ml}$ 之雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含特異性結合至人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合至人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(b) $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，pH 為 5.8 ± 0.2 ；(c) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯 80；及 (d) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖。

【0050】 在一些實施例中，醫藥調配物由以下組成：(a) $2\text{ mg/ml} \pm 0.2\text{ mg/ml}$ 之抗體，(b) $3.65\text{ mM} \pm 0.2\text{ mM}$ L-組胺酸，(c) $6.35\text{ mM} \pm 0.2\text{ mM}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，及 (d) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯 80，在 pH 為 5.8 ± 0.2 之水中。在一些實施例中，醫藥調配物由以下組成：(a) $2\text{ mg/ml} \pm 0.2\text{ mg/ml}$ 之抗體，(b) $0.57\text{ mg/ml} \pm 0.1\text{ mg/ml}$ L-組胺酸，(c) $1.33\text{ mg/ml} \pm 0.1\text{ mg/ml}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) $1\text{ mg/ml} \pm 0.1\text{ mg/ml}$ 聚山梨醇酯 80，及 (e) $100\text{ mg/ml} \pm 10\text{ mg/ml}$ 蔗糖，在 pH 為 5.8 ± 0.2 之水中。

【0051】 在一個態樣中，本發明提供了一種醫藥調配物，其包含：(a) $20\text{ mg/ml} \pm 2\text{ mg/ml}$ 之雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含特異性結合至人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合至人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基

酸序列的 LCVR，且第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(b) 10 mM $\pm$ 1 mM 組胺酸緩衝液，pH 為 5.8 $\pm$ 0.2；(c) 0.1% $\pm$ 0.01% w/v 聚山梨醇酯 80；及 (d) 10% $\pm$ 1% w/v 蔗糖。

【0052】 在一些實施例中，醫藥調配物由以下組成：(a) 20 mg/ml $\pm$ 2 mg/ml 之抗體，(b) 3.65 mM $\pm$ 0.2 mM L-組胺酸，(c) 6.35 mM $\pm$ 0.2 mM L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，及 (d) 0.1% $\pm$ 0.01% w/v 聚山梨醇酯 80，在 pH 為 5.8 $\pm$ 0.2 之水中。在一些實施例中，醫藥調配物由以下組成：(a) 20 mg/ml $\pm$ 2 mg/ml 之抗體，(b) 0.57 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml L-組胺酸，(c) 1.33 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) 1 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml 聚山梨醇酯 80，及 (e) 100 mg/ml $\pm$ 10 mg/ml 蔗糖，在 pH 為 5.8 $\pm$ 0.2 之水中。

【0053】 在一個態樣中，本發明提供了一種醫藥調配物，其包含：(a) 80 mg/ml $\pm$ 8 mg/ml 之雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含特異性結合至人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合至人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(b) 10 mM $\pm$ 1 mM 組胺酸緩衝液，pH 為 5.8 $\pm$ 0.2；(c) 0.1% $\pm$ 0.01% w/v 聚山梨醇酯 80；及 (d) 10% $\pm$ 1% w/v 蔗糖。

【0054】 在一些實施例中，醫藥調配物由以下組成：(a) 80 mg/ml $\pm$ 8 mg/ml 之抗體，(b) 3.65 mM $\pm$ 0.2 mM L-組胺酸，(c) 6.35 mM $\pm$ 0.2 mM L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，及 (d) 0.1% $\pm$ 0.01% w/v 聚山梨醇酯 80，在 pH 為 5.8 $\pm$ 0.2 之水中。在一些實施例中，醫藥調配物包括：(a) 80 mg/ml $\pm$ 8 mg/ml 之抗體，(b) 0.57 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml L-組胺酸，(c) 1.33 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) 1 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml 聚山梨醇酯 80，及 (e) 100 mg/ml $\pm$ 10 mg/ml 蔗糖，在 pH 為 5.8 $\pm$ 0.2 之水中。

【0055】 在一個態樣中，本發明提供了一種醫藥調配物，其包含：(a) 100 mg/ml $\pm$ 10 mg/ml 之雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含特異性結合至人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合至人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(b) 10 mM $\pm$ 1 mM 組胺酸緩衝液，pH 為 5.8 $\pm$ 0.2；(c) 0.1% $\pm$ 0.01% w/v 聚山梨醇酯 80；及 (d) 10% $\pm$ 1% w/v 蔗糖。

【0056】 在一些實施例中，醫藥調配物由以下組成：(a) 100 mg/ml $\pm$ 10 mg/ml 之抗體，(b) 3.65 mM $\pm$ 0.2 mM L-組胺酸，(c) 6.35 mM $\pm$ 0.2 mM L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，及 (d) 0.1% $\pm$ 0.01% w/v 聚山梨醇酯 80，在 pH 為 5.8 $\pm$ 0.2 之水中。在一些實施例中，醫藥調配物由以下組成：(a) 100 mg/ml $\pm$ 10 mg/ml 之抗體，(b) 0.57 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml L-組胺酸，(c) 1.33 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) 1 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml 聚山梨醇酯 80，及 (e) 100 mg/ml $\pm$ 10 mg/ml 蔗糖，在 pH 為 5.8 $\pm$ 0.2 之水中。

【0057】 在一些實施例中，醫藥調配物包含：(a) 1 至 200 mg/ml 之抗體（如上述或本文所論述）；(b) 包含乙酸鹽或磷酸鹽之緩衝液；(c) 包含聚山梨醇酯之有機共溶劑；及 (d) 包含糖之穩定劑；其中調配物之 pH 為 5.8 $\pm$ 0.3。在一些實施例中，醫藥調配物包含：(a) 1 至 200 mg/ml 之抗體（例如 2 mg/ml、20 mg/ml、80 mg/ml 或 100 mg/ml），(b) 1 至 50 mM 乙酸鹽或磷酸鹽緩衝液，及 (d) 0.1% $\pm$ 0.01% w/v 聚山梨醇酯 80，在 pH 為 5.8 $\pm$ 0.2 之水中。

【0058】 在一個態樣中，本發明提供了一種醫藥組成物，其中該組成物包含如上述或本文所論述之醫藥調配物，且該組成物容納於容器中。在一些實施例中，容器為小瓶。在一些情況下，小瓶為 2 ml、5 ml、10 ml 或 20 ml 之 1 型透明玻璃小瓶。在一些實施例中，容器為注射器。在一些情況下，注射器為低鎢玻璃。在一些實施例中，容器為預填充注射器。在一些實施例中，組成物容納於自動

注射器中。

【0059】 在一個態樣中，本發明提供了一種套組，其包含 (i) 含有包含如上述或本文所論述之醫藥調配物之組成物的容器，及使用該組成物之說明書。在一些實施例中，容器為玻璃小瓶。在一些實施例中，容器為預填充注射器。在一些實施例中，容器為自動注射器。在一些情況下，說明書敘述組成物之皮下投與。在一些情況下，說明書敘述組成物之靜脈內投與。

【0060】 在一個實施例中，本發明提供了一種容器，視情況其中該容器為玻璃小瓶，其含有處於穩定調配物中之 2 mg 之抗體，其中調配物包含 (a) 2 mg/ml $\pm$ 0.2 mg/ml 之抗體，(b) 0.57 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml L-組胺酸，(c) 1.33 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) 1 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml 聚山梨醇酯 80，及 (e) 100 mg/ml $\pm$ 10 mg/ml 蔗糖，在 pH 為 5.8 $\pm$ 0.2 之水中。在一個實施例中，本發明提供了一種容器，視情況其中該容器為玻璃小瓶，其含有處於穩定調配物中之 20 mg、80 mg 或 160 mg 之抗體，其中調配物包含 (a) 20 mg/ml $\pm$ 2 mg/ml 抗體，(b) 0.57 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml L-組胺酸，(c) 1.33 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) 1 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml 聚山梨醇酯 80，及 (e) 100 mg/ml $\pm$ 10 mg/ml 蔗糖，在 pH 為 5.8 $\pm$ 0.2 之水中。在一個實施例中，本發明提供了一種容器，視情況其中該容器為玻璃小瓶，其含有處於穩定調配物中之 100 mg、200 mg 或 400 mg 抗體，其中調配物包含 (a) 100 mg/ml $\pm$ 10 mg/ml 抗體，(b) 0.57 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml L-組胺酸，(c) 1.33 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) 1 mg/ml $\pm$ 0.1 mg/ml 聚山梨醇酯 80，及 (e) 100 mg/ml $\pm$ 10 mg/ml 蔗糖，在 pH 為 5.8 $\pm$ 0.2 之水中。

【0061】 在一個態樣中，本發明提供了包含如上述或本文所論述之醫藥調配物的單位劑型，其中抗體以 0.1 mg 至 500 mg 之量存在。在一些情況下，抗體以 2 至 2.5 mg 之量存在。在一些情況下，抗體以 10 至 11 mg 之量存在。在一些情況下，抗體以 20 至 25 mg 之量存在。在一些情況下，抗體以 80 至 90 mg 之量存在。在一些情況下，抗體以 100 至 125 mg 之量存在。在一些情況下，抗體以 160 至

180 mg 之量存在。在一些情況下，抗體以 320 至 360 mg 之量存在。在一些實施例中，單位劑型為玻璃小瓶。在一些實施例中，單位劑型為預填充注射器。在一些實施例中，單位劑型為自動注射器。

【0062】 在上述或本文所論述之醫藥組成物、套組或單位劑型中之任一者中，含有醫藥調配物之容器可包含頂隙，該頂隙包含氣體，其中該氣體包含小於 5 體積%之氧氣。在一些情況下，氣體包含小於 1 體積%之氧氣。在一些情況下，氣體包含不超過 0.1 體積%之氧氣。

【0063】 在各種實施例中，上述或本文所論述之實施例之特徵或組分中之任一者可組合，且此類組合涵蓋於本揭示案之範疇內。上述或本文所論述之任何具體值可與上述或本文所論述之另一相關值組合以敘述範圍，其中該等值表示該範圍之上端及下端，且此類範圍及屬於此類範圍內之所有值涵蓋於本文揭露之範疇內。上述或本文所論述之值中之每一者可表示為具有 1%、5%、10% 或 20% 之變化。舉例而言，10 mM 濃度可表示為 $10\text{ mM} \pm 0.1\text{ mM}$ （1%變化）、 $10\text{ mM} \pm 0.5\text{ mM}$ （5%變化）、 $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ （10%變化）或 $10\text{ mM} \pm 2\text{ mM}$ （20%變化）。

【0064】 其他實施例將由後附實施方式之綜述變得顯而易見。

【圖式簡單說明】 無

【實施方式】

【0065】 在描述本發明之前，應理解本發明不限於所描述之特定方法及實驗條件，因而方法及條件可改變。亦應理解，本文所使用之術語係僅出於描述特定實施例的目的而並不意欲為限制性的，因為本發明之範疇將僅由隨附申請專利範圍限制。

【0066】 除非另外規定，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。如本文所使用，當關

於特定敘述數值或值範圍使用時，術語「約」意謂值可與敘述值相差不超過 1%。舉例而言，如本文所使用，表述「約 100」包括 99 及 101 及其間之所有值（例如 99.1、99.2、99.3、99.4 等）。

【0067】 儘管類似或等效於本文所描述之方法及材料之任何方法及材料可以用於本發明之實踐或測試中，但現描述例示性方法及材料。本說明書中所提及之所有專利、申請案及非專利出版物均以全文引用之方式併入本文中。

醫藥調配物

【0068】 如本文所使用，表述「醫藥調配物」意謂至少一種活性成分（例如雙特異性抗 CD20×抗 CD3 抗體，其能夠在人類或非人類動物中發揮生物作用）與至少一種非活性成分之組合，該非活性成分在與活性成分及/或一或多種額外非活性成分組合時適用於治療性投與至人類或非人類動物。除非另外具體指示，否則如本文所使用之術語「調配物」意謂「醫藥調配物」。本發明提供包含至少一種治療性多肽之醫藥調配物。根據本發明之某些實施例，治療性多肽為特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 之雙特異性抗體或其抗原結合片段。更具體而言，本發明包括醫藥調配物，其包含：（i）特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 之人類雙特異性抗體；（ii）包含組胺酸之緩衝液；（iii）包含聚山梨醇酯之有機共溶劑；及（iv）包含糖之穩定劑。若額外組分不會顯著地干擾調配物之穩定性，則該等組分可包括於本發明之調配物中。下文詳細描述本發明內所包括之具體例示性組分及調配物。

【0069】 在某些實施例中，本發明之醫藥調配物為流體調配物。如本文所使用，表述「流體調配物」意謂在約 2°C 至約 45°C 下主要以流體狀態存在之至少兩種組分之混合物。流體調配物尤其包括液體調配物。流體調配物可視其特定成分而具有低黏度、中等黏度或高黏度。

特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 之雙特異性抗體

【0070】 本發明之醫藥調配物可包含特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 抗體之人類雙特異性抗體或其抗原結合片段。

【0071】 如本文所使用，包括「雙特異性抗體」之術語「抗體」通常意欲指包含藉由二硫鍵互連之四個多肽鏈（兩個重（H）鏈及兩個輕（L）鏈）之免疫球蛋白分子以及其多聚體（例如 IgM）；然而，在術語「抗體」之定義內亦涵蓋僅由重鏈組成（亦即缺乏輕鏈）之免疫球蛋白分子。各重鏈包含重鏈可變區（在本文中縮寫為 HCVR 或 VH）及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含 CH1、CH2 及 CH3 三個域。各輕鏈包含輕鏈可變區（在本文中縮寫為 LCVR 或 VL）及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個域（CL1）。VH 及 VL 區可以進一步細分成高度變異區，該高度變異區稱為互補決定區（CDR），穿插有稱為構架區（FR）之更保守區。各 VH 及 VL 係由自胺基端至羧基端按以下順序排列之三個 CDR 及四個 FR 構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

【0072】 在本發明之某些實施例中，本發明之抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體為人類抗體。如本文所使用，術語「人類抗體」意欲包括具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區之抗體。本發明之人類抗體可包括例如 CDR 且詳言之 CDR3 中之不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基（例如藉由活體外無規或位點特異性突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入之突變）。然而，如本文所使用，術語「人類抗體」並不意欲包括其中衍生自諸如小鼠之另一哺乳動物物種之生殖系之 CDR 序列已移植至人類構架序列上的抗體。在各種實施例中，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體為人類 IgG 抗體。在各種實施例中，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體為同型 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 或混合同型之人類抗體。在一些實施例中，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體為人類 IgG1 抗體（即，該抗體包含分別附接至第一抗原結合域及第二抗原結合域中之每一個之 HCVR 的人類 IgG1 重鏈恆定區）。在一些實施例中，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體為人類 IgG4 抗體（即，該抗體包含分別附接至第一抗原結合域及第二抗原結合域中之每一個之 HCVR 的人類 IgG4 重鏈恆定區）。在上述或本文

所論述之實施例中之任一個中，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體可包含人類 κ 輕鏈。在上述或本文所論述之實施例中之任一個中，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體可包含人類 λ 輕鏈。

【0073】 在任何實施例中，雙特異性抗體可在一條或兩條重鏈中包括修飾以促進自同二聚型雜質中純化雙特異性抗體（即，異二聚體）。在一些實施例中，雙特異性抗體包括相同的第一及第二重鏈（即，抗 CD20 結合臂之重鏈及抗 CD3 結合臂之重鏈）（例如，同型 IgG1 或 IgG4 兩者），但一條或另一條重鏈之 CH3 域中存在與缺乏修飾之抗體相比，降低了雙特異性抗體與蛋白 A 之結合的修飾。在一些情況下，第一重鏈之 CH3 域（例如，抗 CD20 結合臂之 CH3 域）結合蛋白 A，且第二重鏈之 CH3 域（例如，抗 CD3 結合臂之 CH3 域）含有減少或消除蛋白 A 結合之突變。在一些情況下，突變係 H435R 修飾（根據 EU 編號；根據 IMGT 外顯子編號之 H95R）。在一些情況下，突變係 H435R 修飾（根據 EU 編號；根據 IMGT 外顯子編號之 H95R）及 Y436F 修飾（根據 EU 編號；根據 IMGT 編號之 Y96F）。可發現於第二 CH3 域內之其他修飾包括：在 IgG1 CH3 域之情況下，根據 EU 之 D356E、L358M、N384S、K392N、V397M 及 V422I（根據 IMGT 之 D16E、L18M、N44S、K52N、V57M 及 V82I）；及在 IgG4 CH3 域之情況下，根據 EU 之 Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q 及 V422I（根據 IMGT 之 Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q 及 V82I）。

【0074】 在任何實施例中，雙特異性抗體可包括嵌合型鉸鏈。術語「嵌合型鉸鏈」意欲包括嵌合蛋白，該嵌合蛋白包含衍生自一個 Ig 分子之鉸鏈區的第一胺基酸序列及衍生自 Ig 分子之不同類別或次類別之鉸鏈區的第二胺基酸序列。舉例而言，在一實施例中，嵌合型鉸鏈包含衍生自人類 IgG1 鉸鏈區或人類 IgG4 鉸鏈區的第一胺基酸序列或「上鉸鏈」序列及衍生自人類 IgG2 鉸鏈區的第二胺基酸序列或「下鉸鏈」序列。在某些實施例中，根據 EU 編號，第一或「上鉸鏈」序列包含來自 216 至 227 位之胺基酸殘基。在一些實施例中，根據 EU 編號，第二或「下鉸鏈」序列包含來自 228 至 236 位之胺基酸殘基。

【0075】 在一些實施例中，本發明之抗體為重組人類抗體。如本文所使用，術語「重組人類抗體」意欲包括藉由重組方式製備、表現、產生或分離之所有人類抗體，諸如使用轉染至宿主細胞中之重組表現載體表現之抗體、自重組組合性人類抗體庫分離之抗體、自轉殖有人類免疫球蛋白基因之動物（例如小鼠）分離之抗體（參見例如 Taylor 等人(1992)《核酸研究 (Nucl. Acids Res.》20:6287-6295) 或藉由涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他 DNA 序列之任何其他方式製備、表現、產生或分離之抗體。此類重組人類抗體具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變及恆定區。然而，在某些實施例中，此類重組人類抗體經歷活體外突變誘發（或當使用有人類 Ig 序列之轉基因動物時，經歷活體內體細胞突變誘發），且因此重組抗體之 VH 及 VL 區之胺基酸序列雖然衍生自人類生殖系 VH 及 VL 序列且與其相關，但可能並非天然存在於活體內人類抗體生殖系組庫內之序列。

【0076】 如本文所使用，術語抗體之「抗原結合部分」或「抗原結合片段」（或簡言之「抗體部分」或「抗體片段」）係指保持特異性結合至人類 CD20 或人類 CD3 之能力之抗體的一或多個片段。

【0077】 如本文所使用，「經分離之抗體」意欲指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體（例如特異性結合人類 CD20 及人類 CD3 之經分離之雙特異性抗體實質上不含特異性結合除人類 CD20 及人類 CD3 之外之抗原的抗體）。

【0078】 術語「特異性結合」或其類似術語意謂抗體或其抗原結合片段與在生理條件下相對穩定之抗原形成複合物。特異性結合之特徵可以在於解離常數為至少約 1×10^{-6} M 或更大。用於判定兩個分子是否特異性結合之方法為本領域中熟知的，且包括例如平衡透析、表面電漿共振及其類似方法。然而，特異性結合人類 CD20 及人類 CD3 之經分離之抗體可與諸如來自其他物種（異種同源物）之 CD20 或 CD3 分子之其他抗原具有交叉反應性。在本發明之情形下，認為結合至人類 CD20 及人類 CD3 之多特異性（例如雙特異性）抗體以及一或多個額

外抗原「特異性結合」人類 CD20 及人類 CD3。此外，經分離之抗體可實質上不含其他細胞物質及/或化學物質。

【0079】可包括於本發明之醫藥調配物中之例示性抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體係闡述於 WO 2014/047231 中，其揭示內容以全文引用之方式併入。

【0080】根據本發明之某些實施例，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體或其抗原結合片段，包含特異性結合人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域分別包含重鏈互補決定區（CDR）A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3，其包含 SEQ ID NO: 7、8 及 9 之胺基酸序列，且第二抗原結合域分別包含重鏈 CDR A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3，其包含 SEQ ID NO: 10、11 及 12 之胺基酸序列。根據本發明之某些實施例，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體或其抗原結合片段包含共同（對於第一及第二抗原結合域而言）輕鏈互補決定區 LCDR1-LCDR2-LCDR3，其分別包含 SEQ ID NO: 13、14 及 15 之胺基酸序列。

【0081】在某些實施例中，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體或其抗原結合片段包含特異性結合人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，其中第一抗原結合域包含包括 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區（HCVR），且第二抗原結合域包含包括 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR。在某些實施例中，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體或其抗原結合片段包含包括 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的共同輕鏈可變區（LCVR）。在某些實施例中，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體或其抗原結合片段包含第一抗原結合域及第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含 HCVR/LCVR 胺基酸序列對，該 HCVR/LCVR 胺基酸序列對包含 SEQ ID NO: 4/6 之胺基酸序列，且該第二抗原結合域包含 HCVR/LCVR 胺基酸序列對，該 HCVR/LCVR 胺基酸序列對包含 SEQ ID NO: 5/6 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體包含上述 HCVR/LCVR 序列對及人類 IgG1 重鏈恆定區。在一些實施例中，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體包含上述 HCVR/LCVR 序列對及人類 IgG4 重鏈恆定區。在一

些實施例中，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體包含上述 HCVR/LCVR 序列對及人類 IgG 重鏈恆定區。在一些實施例中，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體包含上述 HCVR/LCVR 序列對及人類 IgG1 或 IgG4 重鏈恆定區。在一些實施例中，抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體包含含有 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的第一重鏈、包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的第二重鏈，及含有 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的共同輕鏈。具有第一抗原結合域及第二抗原結合域之例示性抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體在本文中稱為 REGN1979，該第一抗原結合域特異性結合人類 CD20 且包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域特異性結合人類 CD3 且包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR。在一些實施例中，雙特異性抗體具有包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的第一重鏈（包括特異性結合人類 CD20 的 HCVR）、包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的第二重鏈（包括特異性結合人類 CD3 的 HCVR）及含有 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的共同輕鏈。在一些情況下，抗體的成熟形式可能不包括 SEQ ID NO: 1 及 2 的 C 端離胺酸殘基。因此，在一些情況下，抗體之抗 CD20 結合臂包含包括 SEQ ID NO: 1 之殘基 1 至 452 的重鏈，且抗體之抗 CD3 結合臂包含包括 SEQ ID NO: 2 之殘基 1 至 448 的重鏈。

【0082】本發明之醫藥調配物內所含有之抗體或其抗原結合片段之量可視調配物所期望之具體特性以及意欲使用調配物之特定情況及目的而變化。在某些實施例中，醫藥調配物可含有約 0.1 mg/mL 至約 500 mg/mL 之抗體；約 0.5 mg/mL 至約 400 mg/mL 之抗體；約 1 mg/mL 至約 200 mg/mL 之抗體；約 2 mg/mL 至約 100 mg/mL；約 1 mg/mL 至約 5 mg/mL 之抗體；約 10 mg/mL 至約 30 mg/mL 之抗體；約 75 mg/mL 至約 125 mg/mL；約 5 mg/mL 至約 50 mg/mL；或約 2 mg/mL 至約 160 mg/mL 之抗體。舉例而言，本發明之調配物可為液體調配物，其包含約 0.5 mg/mL；約 1 mg/mL；約 2 mg/mL；約 3 mg/mL；約 4 mg/mL；約 5 mg/mL；約 6 mg/mL；約 7 mg/mL；約 8 mg/mL；約 9 mg/mL；約 10 mg/mL；約 11 mg/mL；

約 12 mg/mL；約 13 mg/mL；約 14 mg/mL；約 15 mg/mL；約 16 mg/mL；約 17 mg/mL；約 18 mg/mL；約 19 mg/mL；約 20 mg/mL；約 21 mg/mL；約 22 mg/mL；約 23 mg/mL；約 24 mg/mL；約 25 mg/mL；約 26 mg/mL；約 27 mg/mL；約 28 mg/mL；約 29 mg/mL；約 30 mg/mL；約 35 mg/mL；約 40 mg/mL；約 45 mg/mL；約 50 mg/mL；約 55 mg/mL；約 60 mg/mL；約 65 mg/mL；約 70 mg/mL；約 75 mg/mL；約 80 mg/mL；約 85 mg/mL；約 90 mg/mL；約 95 mg/mL；約 96 mg/mL；約 97 mg/mL；約 98 mg/mL；約 99 mg/mL；約 100 mg/mL；約 101 mg/mL；約 102 mg/mL；約 103 mg/mL；約 104 mg/mL；約 105 mg/mL；約 110 mg/mL；約 115 mg/mL；約 120 mg/mL；約 125 mg/mL；約 130 mg/mL；約 135 mg/mL；約 140 mg/mL；約 145 mg/mL；約 150 mg/mL；約 155 mg/mL；約 160 mg/mL；約 165 mg/mL；約 170 mg/mL；約 175 mg/mL；約 180 mg/mL；約 185 mg/mL；約 190 mg/mL；約 195 mg/mL；或約 200 mg/mL 之特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 之抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，醫藥調配物為液體調配物，其可含有 1 ± 0.1 mg/mL 至 200 ± 20 mg/mL 之抗體； 2 ± 0.2 mg/mL 至 100 ± 10 mg/mL 之抗體； 1 ± 0.5 mg/mL 至 30 ± 5 mg/mL 之抗體； 10 ± 1 mg/mL 至 30 ± 3 mg/mL 之抗體； 1 ± 0.1 mg/mL 至 3 ± 0.3 mg/mL 之抗體； 15 ± 1.5 mg/mL 至 25 ± 2.5 mg/mL 之抗體； 90 ± 5 mg/mL 至 110 ± 5 mg/mL 之抗體；或 150 ± 7.5 mg/mL 至 170 ± 7.5 mg/mL 之抗體。在一些實施例中，醫藥調配物含有 2 ± 0.2 mg/mL 之抗體。在一些實施例中，醫藥調配物含有 20 ± 2 mg/mL 之抗體。在一些實施例中，醫藥調配物含有 80 ± 8 mg/mL 之抗體。在一些實施例中，醫藥調配物含有 100 ± 10 mg/mL 之抗體。

生物等效物

【0083】本發明涵蓋具有與本文所揭示之例示性分子之胺基酸序列不同的胺基酸序列但保留結合人類 CD20 及人類 CD3 之能力的抗體。當相比於親本序列時，此類變異分子可包含胺基酸之一或多個添加、缺失或取代，但仍展現與本文所

論述之抗體之生物活性基本上等效之生物活性。

【0084】 本發明包括與本文所闡述之例示性抗體中之任一者生物等效之抗原結合分子。舉例而言，若兩種抗體為當在類似實驗條件下以相同莫耳劑量（單次劑量或多次劑量）投與時，吸收速率及吸收程度未顯示顯著差異之醫藥等效物或醫藥替代物，則將其視為生物等效的。若一些抗體在其吸收程度方面等效但在其吸收速率方面並不等效，則將其視為等效物或醫藥替代物，且仍可將其視為生物等效的，此係因為此類吸收速率方面之差異為既定的且反映在標籤中，對於在例如長期使用時達到有效體內藥物濃度並非必需的，且對於所研究之特定藥品在醫療上無關緊要。

【0085】 在一個實施例中，若兩種抗體在其安全性、純度及效力方面不存在臨床上有意義之差異，則其為生物等效的。

【0086】 在一個實施例中，若患者可以在參考產品與生物學產品之間轉換一或多次且相比於不具有該轉換之持續療法，預期副作用風險沒有增加，則兩種抗體為生物等效的，該副作用包括臨床上顯著之免疫原性變化或經減弱之有效性。

【0087】 生物等效性可藉由活體內及活體外方法證明。生物等效性量測包括例如（a）人類或其他哺乳動物中之活體內測試，其中量測血液、血漿、血清或其他生物流體中之抗體或其代謝物隨時間變化之濃度；（b）與人類活體內生物可用性資料相關且合理地預測人類活體內生物可用性資料的活體外測試；（c）人類或其他哺乳動物中之活體內測試，其中量測抗體（或其目標）隨時間變化之適當急性藥理學作用；及（d）建立抗原結合蛋白之安全性、功效或生物可用性或生物等效性的良好受控之臨床試驗。

調配物賦形劑及 pH

【0088】 本發明之醫藥調配物包含一或多種賦形劑。如本文所使用，術語「賦形劑」意謂添加至調配物中以提供期望稠度、黏度或穩定作用之任何非治療劑。

【0089】 在某些實施例中，本發明之醫藥調配物包含一或多種碳水化合物，例

如一或多種糖。糖可以為還原糖或非還原糖。「還原糖」包括例如具有酮基或醛基且含有允許糖充當還原劑之反應性半縮醛基之糖。還原糖之具體實例包括果糖、葡萄糖、甘油醛、乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、木糖、核糖、鼠李糖、半乳糖及麥芽糖。非還原糖可包含變旋異構碳，該變旋異構碳為縮醛且實質上不與胺基酸或多肽發生起始梅納反應 (Maillard reaction) 之反應。非還原糖之具體實例包括蔗糖、海藻糖、山梨糖、蔗糖素、松三糖及棉子糖。糖酸包括例如葡萄糖二酸、葡萄糖酸鹽及其他多羥基糖及其鹽。在一些實施例中，糖為蔗糖。在一些情況下，糖(例如蔗糖)充當抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體之熱穩定劑。

【0090】本發明之醫藥調配物內所含有之糖(例如蔗糖)之量視使用調配物之具體情況及預期目的而變化。在某些實施例中，調配物可含有約 0.1% 至約 20% 糖；約 0.5% 至約 20% 糖；約 1% 至約 20% 糖；約 2% 至約 15% 糖；約 5% 至約 15% 糖；約 7.5% 至約 12.5% 糖；或約 9% 至約 11% 糖。舉例而言，本發明之醫藥調配物可包含約 0.5%、約 1.0%、約 1.5%、約 2.0%、約 2.5%、約 3.0%、約 3.5%、約 4.0%、約 4.5%、約 5.0%、約 5.5%、約 6.0%、約 6.5%、約 7.0%、約 7.5%、約 8.0%、約 8.5%、約 9.0%、約 9.5%、約 10.0%、約 10.5%、約 11.0%、約 11.5%、約 12.0%、約 12.5%、約 13.0%、約 13.5%、約 14.0%、約 14.5%、約 15% 或約 20% 糖(例如蔗糖)。在一些實施例中，調配物含有約 10% 糖(例如蔗糖)。上述百分比中之每一者對應於重量/體積百分比(w/v)。在一些情況下，調配物含有 $5\% \pm 1\%$ 至 $20\% \pm 4\%$ w/v 蔗糖。在一些情況下，調配物含有 $8\% \pm 0.5\%$ 至 $12\% \pm 0.5\%$ w/v 蔗糖。在一些情況下，調配物含有 $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖。

【0091】本發明之醫藥調配物亦可包含一或多種有機共溶劑(或界面穩定劑)，其類型及量應在諸如迴轉式振盪之粗略處置或攪動條件下使抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體穩定。在一些實施例中，有機共溶劑為界面活性劑。如本文所使用，術語「界面活性劑」意謂降低物質所溶解之流體之表面張力及/或降低油與水之間的界面張力的物質。界面活性劑可以為離子或非離子的。可包括於本發明之調配物中之例示性非離子界面活性劑包括例如烷基聚(環氧乙烷)、烷基多葡萄糖苷

(例如辛基葡糖苷及癸基麥芽糖苷)、諸如鯨蠟醇及油醇之脂肪醇、椰油醯胺 MEA、椰油醯胺 DEA 及椰油醯胺 TEA。可包括於本發明之調配物中之具體非離子界面活性劑包括例如聚山梨醇酯, 諸如聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 28、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 81 及聚山梨醇酯 85; 泊洛沙姆 (poloxamer), 諸如泊洛沙姆 188 (亦稱為 Pluronic F68)、泊洛沙姆 407; 聚乙烯-聚丙二醇; 或聚乙二醇 (PEG)。聚山梨醇酯 20 亦稱為 TWEEN 20、脫水山梨糖醇單月桂酸酯及聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯。在一些實施例中, 界面活性劑為聚山梨醇酯 80。

【0092】 本發明之醫藥調配物內所含有之界面活性劑之量可視調配物所期望之具體特性以及意欲使用調配物之特定情況及目的而變化。在某些實施例中, 調配物可含有約 0.01% 至約 1% 界面活性劑; 約 0.01% 至約 0.5% 界面活性劑; 約 0.05% 至約 0.15%; 約 0.08% 至約 0.12%; 或約 0.09% 至約 0.11% 界面活性劑。舉例而言, 本發明之調配物可包含約 0.01%; 約 0.02%; 約 0.03%; 約 0.04%; 約 0.05%; 約 0.06%; 約 0.07%; 約 0.08%; 約 0.09%; 約 0.10%; 約 0.11%; 約 0.12%; 約 0.13%; 約 0.14%; 約 0.15%; 約 0.16%; 約 0.17%; 約 0.18%; 約 0.19%; 約 0.20%; 約 0.21%; 約 0.22%; 約 0.23%; 約 0.24%; 約 0.25%; 約 0.26%; 約 0.27%; 約 0.28%; 約 0.29%; 或約 0.30% 界面活性劑 (例如聚山梨醇酯 80)。在一些實施例中, 調配物含有約 0.1% 界面活性劑 (例如聚山梨醇酯 80)。上述百分比中之每一者對應於重量/體積百分比 (w/v)。在一些情況下, 調配物含有 $0.01\% \pm 0.005\%$ 至 $0.5\% \pm 0.25\%$ w/v 聚山梨醇酯 80。在一些情況下, 調配物含有 $0.1\% \pm 0.05\%$ w/v 聚山梨醇酯 80。在一些情況下, 調配物含有 $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯 80。

【0093】 本發明之醫藥調配物亦可包含用於維持穩定 pH 且用於幫助穩定抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體之緩衝液或緩衝液系統。在一些實施例中, 緩衝液或緩衝液系統包含緩衝範圍完全或部分覆蓋 pH 5.5 至 6.1 之範圍之至少一種緩衝液。在某些實施例中, 緩衝液包含組胺酸緩衝液。在某些實施例中, 緩衝液 (例

如組胺酸)以約 1 mM 至約 40 mM、約 1 mM 至約 30 mM、約 1 mM 至約 20 mM；約 3 mM 至約 18 mM、約 5 mM 至約 15 mM；或約 8 mM 至約 12 mM 之濃度存在。在一些實施例中，緩衝液（例如組胺酸）以約 1 mM；約 2 mM；約 3 mM；約 4 mM；約 5 mM；約 6 mM；約 7 mM；約 8 mM；約 9 mM；約 10 mM；約 11 mM；約 12 mM；約 13 mM；約 14 mM；約 15 mM；約 16 mM；約 17 mM；約 18 mM；約 19 mM；或約 20 mM 之濃度存在。在一些情況下，調配物含有濃度為 $5\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 至 $15\text{ mM} \pm 3\text{ mM}$ 之組胺酸緩衝液。在一些情況下，調配物含有濃度為 $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 之組胺酸緩衝液。在一些實施例中，組胺酸緩衝液包含 L-組胺酸及 L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物。在一些情況下，組胺酸緩衝液包含濃度為 $3.65\text{ mM} \pm 0.5\text{ mM}$ 之 L-組胺酸及濃度為 $6.35\text{ mM} \pm 0.5\text{ mM}$ 之 L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物。在一些情況下，組胺酸緩衝液包含濃度為 $3.65\text{ mM} \pm 0.2\text{ mM}$ 之 L-組胺酸及濃度為 $6.35\text{ mM} \pm 0.2\text{ mM}$ 之 L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物。在一些實施例中，調配物含有乙酸鹽緩衝液（例如，呈上述或本文所論述之任何濃度的緩衝液）。在一些實施例中，調配物含有磷酸鹽緩衝液（例如，呈上述或本文所論述之任何濃度的緩衝液）。

【0094】在抗體純化過程中，可能期望或有必要將一種緩衝液交換為另一種，以達成合適的賦形劑濃度、抗體濃度、pH 等。可以例如藉由使用例如半透切向流過濾膜的超過濾/透濾作用（UF/DF）來完成緩衝液交換。然而，使用此類技術有可能引起吉布斯-唐南效應（Gibbs-Donnan effect）（Bolton 等人, 2011, 《生物技術進展（Biotechnol. Prog.）》27（1）:140-152）。在蛋白質濃縮過程中，膜的產品側上正電荷之積累係藉由正離子優先向膜的對側移動而在電學上得到配衡。此現象之潛在後果係，由於在 UF/DF 步驟期間帶正電荷的透濾緩衝賦形劑對帶正電荷的抗體蛋白的靜電排斥，因此某些組分（例如組胺酸）之最終濃度可能低於此等組分的預期目標濃度。因此，本發明包括以下調配物，其中由於吉布斯-唐南（Gibbs-Donnan）效應，例如組胺酸之濃度在本文所敘述之量或範圍內變化。

【0095】體積排阻描述了高濃度樣品的特性，其中溶液總體積中的很大一部分被溶質佔據，尤其係大分子（諸如蛋白質），使溶劑排除在此空間之外。隨後，此減少了可用於溶解其他溶質之溶劑的總體積，其可能會導致超過濾膜分配不均。因此，本發明包括調配物，其中由於體積排阻效應，例如組胺酸之濃度可在本文所敘述之量或範圍內變化。

【0096】在製造本發明調配物期間，調配物之組成可能發生變化。此等變化可包括活性成分之濃度、賦形劑之濃度及/或調配物之 pH。本發明包括包含抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體之調配物，該抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體係穩定的且在賦形劑濃度變化高達至少 10%的情況下保留效力。舉例而言，本文包括抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體調配物，其中該調配物之穩定性及效力不受抗體、蔗糖、組胺酸緩衝液及/或聚山梨醇酯之濃度的 $\pm 10\%$ 或 $\pm 20\%$ 變化影響。

醫藥調配物之穩定性

【0097】本發明之醫藥調配物展現高水準之穩定性。如本文所使用之關於醫藥調配物之術語「穩定」，意謂醫藥調配物內之抗體在儲存指定時間量之後，保留可接受程度之結構及/或功能及/或生物活性。即使調配物中所含有之抗體在儲存指定時間量之後，無法維持 100%之其結構及/或功能及/或生物活性，該調配物仍可為穩定的。在某些情況下，約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98% 或約 99%之抗體，在儲存指定時間量之後維持其結構及/或功能及/或生物活性，可視為「穩定的」。

【0098】穩定性可尤其藉由測定在給定溫度下儲存指定時間量之後調配物中剩餘之原生抗體的百分比來量測。原生抗體之百分比可尤其藉由尺寸排阻層析法（例如尺寸排阻高效液相層析法[SE-HPLC]）來測定。當本文使用「可接受之穩定度」時，彼片語意謂可在給定溫度下儲存指定時間量之後在調配物中偵測到至少 90%原生形式之抗體。在某些實施例中，可在給定溫度下儲存指定時間量之後在調配物中偵測到至少約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%、99%或 100%原生形式之抗體。量測穩定性之前之限定時間量可為至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 18 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月或更長時間。當評定穩定性時醫藥調配物可儲存之溫度可為約-80°C至約 45°C之任何溫度，例如儲存在約-80°C、約-30°C、約-20°C、約 0°C、約 4°C-8°C、約 5°C、約 25°C、約 35°C、約 37°C或約 45°C下。舉例而言，若在 5°C下儲存 3 個月後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%或 97%之原生抗體，則醫藥調配物可視為穩定的。若在 5°C下儲存 6 個月後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%或 97%之原生抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 5°C下儲存 9 個月後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%之原生抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 5°C下儲存 12 個月後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%之原生抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 5°C下儲存 24 個月後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%之原生抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 5°C下儲存 36 個月後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%之原生抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 25°C下儲存 3 個月後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%之原生抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 25°C下儲存 6 個月後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%之原生抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 25°C下儲存 9 個月後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%之原生抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 45°C下儲存 1 個月後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%或 98%之原生抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。

【0099】 亦可使用其他方法以評定本發明之調配物之穩定性，諸如用以測定熱穩定性之差示掃描熱量測定（DSC）、用以測定機械穩定性之受控攪動及用以測定溶液混濁度之在約 350 nm 或約 405 nm 處之吸光度。舉例而言，若在約 5 °C 至約 25°C 下儲存 6 個月或更多個月後，本發明之調配物之 OD405 相對於 t=0 時調配物之 OD405 的變化小於約 0.05（例如 0.04、0.03、0.02、0.01 或更小），則調配物可視為穩定的。

【0100】 量測抗體與其目標之結合親和力亦可用於評定穩定性。舉例而言，若在例如 -80°C、-30°C、-20°C、5°C、25°C、37°C、45°C 等下儲存指定時間量（例如 14 天至 9 個月）後，本發明之調配物內所含有之抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體以抗體在該儲存之前之結合親和力的至少 80%、85%、90%、95% 或更多親和力結合至人類 CD20 及人類 CD3，則調配物可視為穩定的。結合親和力可藉由諸如 ELISA 或電漿共振之任何方法來測定。生物活性可藉由 CD20 或 CD3 活性分析來測定，例如藉由使表達 CD20 或 CD3 之細胞與包含抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體之調配物接觸。抗體與此類細胞之結合可諸如經由 FACS 分析來直接量測。

【0101】 穩定性可尤其藉由測定在限定溫度下儲存指定時間量之後在調配物內形成聚集物（高分子量（HMW））之抗體的百分比來量測，其中穩定性與所形成之聚集物百分比成反比。經聚集之抗體之百分比可尤其藉由尺寸排阻層析法（例如尺寸排阻高效液相層析法 [SE-HPLC] 或尺寸排阻超高效液相層析法 [SE-UPLC]）來測定。當本文使用「可接受之穩定度」時，該術語意謂至多 6% 之抗體呈在給定溫度下儲存指定時間量之後在調配物中偵測到之聚集形式。在某些實施例中，可接受之穩定度意謂可在給定溫度下儲存指定時間量之後在調配物中之聚集物中偵測到至多約 6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5% 或 0.1% 之抗體。量測穩定性之前之限定時間量可為至少 2 週、至少 28 天、至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、

至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 18 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月或更長時間。當評定穩定性時醫藥調配物可儲存之溫度可為約-80°C至約 45°C之任何溫度，例如儲存在約-80°C、約-30°C、約-20°C、約 0°C、約 4°C-8°C、約 5°C、約 25°C、約 35°C、約 37°C或約 45°C下。舉例而言，若在 5°C下儲存九個月後，偵測到小於約 2%、1.75%、1.5%、1.25%、1%、0.75%、0.5%、0.25%或 0.1%呈聚集形式之抗體，則醫藥調配物可視為穩定的。若在 25°C及 60%相對濕度下儲存三個月後，偵測到小於約 2%、1.75%、1.5%、1.25%、1%、0.75%、0.5%、0.25%或 0.1%呈聚集形式之抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 45°C下儲存 1 個月之後，偵測到小於約 6%、5.9%、5.8%、5.7%、5.6%、5.5%、5%、4.5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%、1.5%、1%、0.5%或 0.1%呈聚集形式之抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在-20°C、-30°C或-80°C下儲存三個月後，偵測到小於約 2%、1.9%、1.8%、1.7%、1.6%、1.5%、1%、0.5%或 0.1%呈聚集形式之抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。

【0102】穩定性可尤其藉由測定在離子交換期間在比抗體之主要溶離組份(「主要電荷形式」)更具酸性之溶離組份(「酸性形式」)中遷移之抗體的百分比來量測，其中穩定性與呈酸性形式之抗體之分數成反比。不希望受理論束縛，相對於未去醯胺化抗體而言，抗體去醯胺化可能使抗體變得帶更多的負電且因此更具酸性(參見例如 Robinson, N., 《蛋白質去醯胺化 (Protein Deamidation) 》，PNAS, 2002 年 4 月 16 日, 99(8):5283-5288)。「酸化」抗體之百分比可藉由離子交換層析法(例如陽離子交換高效液相層析法[CEX-HPLC]或陽離子交換超高效液相層析法[CEX-UPLC])來測定。當本文使用「可接受之穩定度」時，該術語意謂至多 52%之抗體呈在限定溫度下儲存指定時間量之後在調配物中偵測到之較具酸性形式。在某些實施例中，可接受之穩定度意謂可在給定溫度下儲存指定時間量之後在調配物中偵測到至多約 52%、50%、45%、40%、35%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、

0.5%或 0.1%呈酸性形式之抗體。量測穩定性之前之限定時間量可為至少 2 週、至少 28 天、至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 18 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月或更長時間。當評定穩定性時醫藥調配物可儲存之溫度可為約-80°C至約 45°C之任何溫度，例如儲存在約-80°C、約-30°C、約-20°C、約 0°C、約 4°C-8°C、約 5°C、約 25°C或約 45°C下。舉例而言，若在-80°C、-30°C或-20°C下儲存三個月後，小於約 29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%之抗體呈較具酸性形式，則醫藥調配物可視為穩定的。若在 5°C下儲存九個月後，小於約 28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%之抗體呈較具酸性形式，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 25°C下儲存 28 天後，小於約 30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%之抗體呈較具酸性形式，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 37°C下儲存 28 天後，小於約 37%、36%、35%、34%、33%、32%、31%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%之抗體呈較具酸性形式，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 45°C下儲存 28 天後，可偵測到小於約 52%、51%、50%、49%、48%、47%、46%、45%、44%、43%、42%、41%、40%、39%、38%、37%、36%、35%、34%、33%、32%、31%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%呈較具酸性形式之抗體，則醫

藥調配物亦可視為穩定的。

【0103】提及指定時間段「之後」，醫藥調配物之穩定性意謂在指定時間段結束時或指定時間段快結束時進行穩定性參數（例如原生形式%、HMW 物種%或酸性形式%）量測，且意謂對於其後所量測之參數，醫藥調配物不一定維持相同穩定度。舉例而言，提及 9 個月之後之特定穩定性意謂在研究開始之後 9 個月時或約 9 個月時進行穩定性量測。用於評定調配物中之抗體之穩定性的額外方法展示於下文所呈現的實例中。

【0104】如下文實例中所說明，本發明部分係基於以下發現：所主張之賦形劑與雙特異性抗 CD20×抗 CD3 抗體之組合產生穩定之調配物。

例示性調配物

【0105】根據本發明之一個態樣，醫藥調配物包含：（i）特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 的人類抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體；（ii）包含組胺酸之緩衝液；（iii）包含聚山梨醇酯之有機共溶劑；及（iv）包含糖之穩定劑。

【0106】在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含（i）濃度為約 2 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；（ii）組胺酸，其濃度為約 5 mM 至約 15 mM；（iii）聚山梨醇酯 80，其濃度為約 0.05% w/v 至約 0.15% w/v；及（iv）蔗糖，其濃度為約 5% w/v 至約 15% w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0107】在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含（i）濃度為約 2 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗

原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG1 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；(ii) 組胺酸，其濃度為約 5 mM 至約 15 mM；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為約 0.05% w/v 至約 0.15% w/v；及 (iv) 蔗糖，其濃度為約 5% w/v 至約 15% w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0108】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為約 2 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；(ii) 組胺酸，其濃度為約 5 mM 至約 15 mM；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為約 0.05% w/v 至約 0.15% w/v；及 (iv) 蔗糖，其濃度為約 5% w/v 至約 15% w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0109】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為約 2 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含第一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；(ii) 組胺酸，其濃度為約 5 mM 至約 15 mM；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為約 0.05% w/v 至約 0.15% w/v；及 (iv) 蔗糖，其濃度為約 5% w/v 至約 15% w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0110】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為約 2 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) 組胺酸，其濃度為約 8 mM 至約 12 mM；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為約 0.075% w/v 至約 0.125% w/v；及(iv) 蔗糖，其濃度為約 8% w/v 至約 12% w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0111】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為約 2 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG1 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；(ii) 組胺酸，其濃度為約 8 mM 至約 12 mM；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為約 0.075% w/v 至約 0.125% w/v；及 (iv) 蔗糖，其濃度為約 8% w/v 至約 12% w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0112】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為約 2 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 之第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，

其中抗體具有同型 IgG4 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；(ii) 組胺酸，其濃度為約 8 mM 至約 12 mM；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為約 0.075% w/v 至約 0.125% w/v；及 (iv) 蔗糖，其濃度為約 8% w/v 至約 12% w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0113】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為約 2 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含第一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；(ii) 組胺酸，其濃度為約 8 mM 至約 12 mM；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為約 0.075% w/v 至約 0.125% w/v；及 (iv) 蔗糖，其濃度為約 8% w/v 至約 12% w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0114】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為約 2 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) 組胺酸，其濃度為 10 mM；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 0.1% w/v；及 (iv) 蔗糖，其濃度為 10% w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0115】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為約 2 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其

中抗體具有同型 IgG1 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；（ii）組胺酸，其濃度為 10 mM；（iii）聚山梨醇酯 80，其濃度為 0.1% w/v；及（iv）蔗糖，其濃度為 10% w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0116】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含（i）濃度為約 2 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；（ii）組胺酸，其濃度為 10 mM；（iii）聚山梨醇酯 80，其濃度為 0.1% w/v；及（iv）蔗糖，其濃度為 10% w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0117】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含（i）濃度為約 2 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含第一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；（ii）組胺酸，其濃度為 10 mM；（iii）聚山梨醇酯 80，其濃度為 0.1% w/v；及（iv）蔗糖，其濃度為 10% w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0118】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含（i）濃度為 $2 \text{ mg/ml} \pm 0.2 \text{ mg/ml}$ 至 $200 \text{ mg/ml} \pm 20 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類

CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) 組胺酸，其濃度為 $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ ；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01\text{ w/v}$ ；及 (iv) 蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ ，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0119】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $2\text{ mg/ml} \pm 0.2\text{ mg/ml}$ 人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) 組胺酸，其濃度為 $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ ；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01\text{ w/v}$ ；及 (iv) 蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ ，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0120】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $20\text{ mg/ml} \pm 2\text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) 組胺酸，其濃度為 $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ ；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01\text{ w/v}$ ；及 (iv) 蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ ，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0121】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $100\text{ mg/ml} \pm 10\text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有

SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) 組胺酸，其濃度為 $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ ；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01\text{ w/v}$ ；及 (iv) 蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ ，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0122】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $2\text{ mg/ml} \pm 0.2\text{ mg/ml}$ 至 $200\text{ mg/ml} \pm 20\text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；(ii) 組胺酸，其濃度為 $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ ；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01\text{ w/v}$ ；及 (iv) 蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ ，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0123】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $2\text{ mg/ml} \pm 0.2\text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；(ii) 組胺酸，其濃度為 $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ ；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01\text{ w/v}$ ；及 (iv) 蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ ，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0124】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；(ii) 組胺酸，其濃度為 $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ ；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01 \text{ w/v}$ ；及(iv)蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ ，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0125】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；(ii) 組胺酸，其濃度為 $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ ；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01 \text{ w/v}$ ；及(iv)蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ ，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0126】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $2 \text{ mg/ml} \pm 0.2 \text{ mg/ml}$ 至 $200 \text{ mg/ml} \pm 20 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序

列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 的重鏈恆定區，且其中兩條重鏈中之一條具有 CH3 域中之修飾（例如根據 EU 編號之 H435R 及 Y436F），該修飾相對於未經修飾之 IgG4 CH3 域減少了蛋白 A 結合；（ii）組胺酸，其濃度為 $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ ；（iii）聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01\text{ w/v}$ ；及（iv）蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ ，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0127】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含（i）濃度為 $2\text{ mg/ml} \pm 0.2\text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 的重鏈恆定區，且其中兩條重鏈中之一條具有 CH3 域中之修飾（例如根據 EU 編號之 H435R 及 Y436F），該修飾相對於未經修飾之 IgG4 CH3 域減少了蛋白 A 結合；（ii）組胺酸，其濃度為 $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ ；（iii）聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01\text{ w/v}$ ；及（iv）蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ ，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0128】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含（i）濃度為 $20\text{ mg/ml} \pm 2\text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 的重鏈恆定區，且其中兩條重鏈中之一條具有 CH3 域中之修飾（例如根據 EU 編號之 H435R 及 Y436F），該修飾相對於未經修飾之 IgG4 CH3

域減少了蛋白 A 結合；(ii) 組胺酸，其濃度為 $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ ；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01 \text{ w/v}$ ；及(iv) 蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ ，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0129】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含(i) 濃度為 $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 的重鏈恆定區，且其中兩條重鏈中之一條具有 CH3 域中之修飾（例如根據 EU 編號之 H435R 及 Y436F），該修飾相對於未經修飾之 IgG4 CH3 域減少了蛋白 A 結合；(ii) 組胺酸，其濃度為 $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ ；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01 \text{ w/v}$ ；及(iv) 蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ ，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0130】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含(i) 濃度為 $2 \text{ mg/ml} \pm 0.2 \text{ mg/ml}$ 至 $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含第一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；(ii) 組胺酸，其濃度為 $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ ；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01 \text{ w/v}$ ；及(iv) 蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\% \text{ w/v}$ ，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0131】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含(i) 濃度為 $2 \text{ mg/ml} \pm 0.2 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含第一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；(ii) 組胺酸，其濃度為 $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ ；(iii) 聚山梨醇酯 80，

其濃度為 $0.1\% \pm 0.01$ w/v；及 (iv) 蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\%$ w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0132】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含第一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；(ii) 組胺酸，其濃度為 $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ ；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01$ w/v；及 (iv) 蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\%$ w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0133】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含第一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；(ii) 組胺酸，其濃度為 $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ ；(iii) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $0.1\% \pm 0.01$ w/v；及 (iv) 蔗糖，其濃度為 $10\% \pm 1\%$ w/v，其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0134】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $2 \text{ mg/ml} \pm 0.2 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) L-組胺酸，其濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iii) L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，其濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iv) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ，及 (v) 蔗糖，其濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ ，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0135】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $2 \text{ mg/ml} \pm 0.2 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG1 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；(ii) L-組胺酸，其濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iii) L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，其濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iv) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ，及(v)蔗糖，其濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ ，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0136】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $2 \text{ mg/ml} \pm 0.2 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；(ii) L-組胺酸，其濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iii) L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，其濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iv) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ，及(v)蔗糖，其濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ ，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0137】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $2 \text{ mg/ml} \pm 0.2 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含第

一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；(ii) L-組胺酸，其濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iii) L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，其濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iv) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ，及 (v) 蔗糖，其濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ ，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0138】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) L-組胺酸，其濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iii) L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，其濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iv) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ，及 (v) 蔗糖，其濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ ，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0139】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG1 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；(ii) L-組胺酸，其濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iii) L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，其濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iv)

聚山梨醇酯 80，其濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ，及(v)蔗糖，其濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ ，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0140】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；(ii) L-組胺酸，其濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iii) L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，其濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iv) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ，及(v)蔗糖，其濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ ，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0141】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含第一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；(ii) L-組胺酸，其濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iii) L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，其濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iv) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ，及(v)蔗糖，其濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ ，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0142】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有

SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；(ii) L-組胺酸，其濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iii) L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，其濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iv) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ，及 (v) 蔗糖，其濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ ，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0143】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG1 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一條或兩條具有嵌合型鉸鏈）；(ii) L-組胺酸，其濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iii) L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，其濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iv) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ，及 (v) 蔗糖，其濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ ，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0144】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含 (i) 濃度為 $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含特異性結合人類 CD20 的第一抗原結合域及特異性結合人類 CD3 的第二抗原結合域，該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，其中抗體具有同型 IgG4 的重鏈恆定區（視情況其中兩條重鏈中之一條具有相對於相同同型之未經修飾之重鏈減少蛋白 A 結合的修飾，且視情況其中兩條重鏈中之一

條或兩條具有嵌合型鉸鏈)；(ii) L-組胺酸，其濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iii) L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，其濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iv) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ，及(v)蔗糖，其濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ ，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0145】 在一些情況下，穩定的液體醫藥調配物包含(i)濃度為 $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 之人類雙特異性抗體，其特異性結合至人類 CD20 及人類 CD3 且包含第一重鏈、第二重鏈及共同輕鏈，該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；(ii) L-組胺酸，其濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iii) L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，其濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ；(iv) 聚山梨醇酯 80，其濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ ，及(v)蔗糖，其濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ ，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0146】 在此等例示性調配物中之任一者中，「穩定」可定義為：(a)如藉由尺寸排阻-超高效液相層析法(SE-UPLC)測定，在 45°C 下儲存 1 個月後，至少 90%之抗體具有原生構形；(b)如藉由 SE-UPLC 測定，在 45°C 下儲存 1 個月後，至少 93%之抗體具有原生構形；(c)如藉由 SE-UPLC 測定，在 45°C 下儲存 1 個月後，至少 95%之抗體具有原生構形；(d)如藉由 SE-UPLC 測定，在 25°C 及 60%相對濕度下儲存 3 個月後，至少 95%之抗體具有原生構形；(e)如藉由 SE-UPLC 測定，在 25°C 及 60%相對濕度下儲存 3 個月後，至少 97%之抗體具有原生構形；(f)如藉由 SE-UPLC 測定，在 5°C 下儲存 3 個月後，至少 95%之抗體具有原生構形；(g)如藉由 SE-UPLC 測定，在 5°C 下儲存 3 個月後，至少 98%之抗體具有原生構形；(h)如藉由 SE-UPLC 測定，在 45°C 下儲存 1 個月後，調配物含有不超過 6%之高分子量(HMW)物種；(i)如藉由 SE-UPLC 測定，在 45°C 下儲存 1 個月後，調配物含有不超過 5.6%之 HMW 物種；(j)如藉由 SE-UPLC 測定，在 25°C 及 60%相對濕度下儲存 3 個月後，調配物含有不超過 2%之 HMW 物種；(k)如藉由 SE-UPLC 測定，在 25°C 及 60%相對濕度下

儲存 3 個月後，調配物含有不超過 1% 之 HMW 物種；(1) 如藉由 SE-UPLC 測定，在 5°C 下儲存 3 個月後，調配物含有不超過 1.5% 之 HMW 物種；及/或 (m) 如藉由 SE-UPLC 測定，在 5°C 下儲存 9 個月後，調配物含有不超過 1% 之 HMW 物種。

【0147】 在此等例示性調配物中之任一者中，雙特異性抗體可在一條或兩條重鏈中包括修飾以促進自同二聚型雜質中純化雙特異性抗體（即，異二聚體）。在一些實施例中，雙特異性抗體包括相同的第一及第二重鏈（即，抗 CD20 結合臂之重鏈及抗 CD3 結合臂之重鏈）（例如，同型 IgG1 或 IgG4 兩者），但一條或另一條重鏈之 CH3 域中存在與缺乏修飾之抗體相比，降低了雙特異性抗體與蛋白 A 之結合的修飾。在一些情況下，第一重鏈之 CH3 域（例如，抗 CD20 結合臂之 CH3 域）結合蛋白 A，且第二重鏈之 CH3 域（例如，抗 CD3 結合臂之 CH3 域）含有減少或消除蛋白 A 結合之突變。在一些情況下，突變係 H435R 修飾（根據 EU 編號；根據 IMGT 外顯子編號之 H95R）。在一些情況下，突變係 H435R 修飾（根據 EU 編號；根據 IMGT 外顯子編號之 H95R）及 Y436F 修飾（根據 EU 編號；根據 IMGT 編號之 Y96F）。可發現於第二 CH3 域內之其他修飾包括：在 IgG1 CH3 域之情況下，根據 EU 之 D356E、L358M、N384S、K392N、V397M 及 V422I（根據 IMGT 之 D16E、L18M、N44S、K52N、V57M 及 V82I）；及在 IgG4 CH3 域之情況下，根據 EU 之 Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q 及 V422I（根據 IMGT 之 Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q 及 V82I）。

【0148】 本發明所涵蓋之醫藥調配物之額外非限制性實例係在本文其他地方闡述，包括下文所呈現之工作實例。

容器及投與方法

【0149】 本發明之醫藥調配物可含於適用於儲存藥品及其他治療性組成物之任何容器內。舉例而言，醫藥調配物可含於諸如小瓶、安瓿、注射器、藥筒、瓶

或 IV 袋之具有限定體積之經密封且經滅菌之塑膠或玻璃容器內。可使用包括例如澄清且不透明（例如琥珀色）玻璃或塑膠小瓶之不同類型之小瓶以含有本發明之調配物。同樣，可使用任何類型之注射器以含有及/或投與本發明之醫藥調配物。在一些實施例中，醫藥調配物含於預填充注射器中。在一些實施例中，醫藥調配物含於預填充立椿針注射器中。

【0150】 本發明之醫藥調配物可含於「正常鎢」注射器或「低鎢」注射器內。如本領域中一般熟習此項技術者將瞭解，製造玻璃注射器之方法一般涉及使用用以刺穿玻璃，由此產生可自其中抽吸液體且自注射器排出之洞的熱鎢棒。此過程導致痕量鎢沈積於注射器之內表面上。後續洗滌及其他處理步驟可用於減少注射器中之鎢之量。如本文所使用，術語「正常鎢」意謂注射器含有大於 500 十億分率（ppb）之鎢。術語「低鎢」意謂注射器含有小於 500 ppb 之鎢。舉例而言，根據本發明，低鎢注射器可含有小於約 490、480、470、460、450、440、430、420、410、390、350、300、250、200、150、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10 ppb 或更少之鎢。

【0151】 用於注射器中之橡膠柱塞及用於封閉小瓶開口之橡膠塞可經塗佈以防止注射器或小瓶之藥品內容物污染及/或保留其穩定性。因此，根據某些實施例，本發明之醫藥調配物可含於包含經塗佈之柱塞之注射器內，或含於用經塗佈之橡膠塞密封之小瓶內。舉例而言，柱塞或橡膠塞可塗佈有氟碳化合物薄膜。適用於與含有本發明之醫藥調配物之小瓶及注射器一起使用之經塗佈之橡膠塞及/或柱塞之實例在例如以下中提及：美國專利第 4,997,423 號；第 5,908,686 號；第 6,286,699 號；第 6,645,635 號；及第 7,226,554 號，該等專利之內容以全文引用之方式併入本文中。可在本發明之情形下使用之特定例示性經塗佈之橡膠塞及柱塞可以以商品名「FluroTec®」商購自賓夕法尼亞州萊昂維爾之西氏醫藥服務公司（West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA）。FluroTec®係氟碳塗層之一個實例，用於最小化或防止藥品黏附至橡膠表面。根據本發明之某些實施例，醫藥調配物可含於包含經氟碳化合物塗佈之柱塞之低鎢注射器內。

【0152】醫藥調配物可以藉由諸如注射（例如皮下、靜脈內、肌內、腹膜內等）或經皮、經黏膜、經鼻、經肺及/或經口投與之非經腸途徑投與至患者。大量可再用筆式及/或自動注射器式遞送裝置可以用於皮下遞送本發明之醫藥調配物。僅舉數例，實例包括但不限於 AUTOPEN™（英國伍德斯托克之歐文芒福德公司（Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK））、DISETRONIC™筆（瑞士布格多夫（Bergdorf, Switzerland）之 Disetronic Medical Systems）、HUMALOG MIX 75/25™筆、HUMALOG™筆、HUMALIN 70/30™筆（印第安納州印第安納波利斯之禮來公司（Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN））、NOVOPEN™ I、NOVOPEN™ II 及 NOVOPEN™ III（丹麥哥本哈根之諾和諾德（Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark））、NOVOPEN JUNIOR™（丹麥哥本哈根之諾和諾德）、BD™筆（新澤西州富蘭克林湖之 BD 公司（Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ））、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™及 OPTICLIK™（德國法蘭克福之賽諾菲-安萬特（sanofi-aventis, Frankfurt, Germany））。僅舉數例，應用於本發明之醫藥組成物之皮下遞送中之拋棄式筆式及/或自動注射器式遞送裝置之實例包括但不限於 SOLOSTAR™筆（賽諾菲-安萬特）、FLEXPEN™（諾和諾德）及 KWIKPEN™（禮來）、SURECLICK™自動注射器（加利福尼亞州紹曾德奧克斯之安進（Amgen, Thousand Oaks, CA））、PENLETT™（德國斯圖加特之（Stuttgart, Germany））、EPIPEN（Dey, L.P.）及 HUMIRATM 筆（伊利諾伊州雅培園之雅培（Abbott Labs, Abbott Park, IL））。在一些情況下，醫藥調配物含於特別適於與自動注射器一起使用之注射器中。

【0153】本文亦考慮使用微輸注器來遞送本發明之醫藥調配物。如本文所使用，術語「微輸注器」意謂皮下遞送裝置，其經設計以在延長的時間段內（例如，約 10、15、20、25、30 或更長時間）緩慢地投與較大體積（例如，至多約 2.5 mL、約 3.0 mL 或更多）之治療性調配物。參見例如，US 6,629,949；US 6,659,982；及 Meehan 等人，《控制釋放雜誌（J.Controlled Release）》46:107-116（1996）。微輸注器對於遞送高濃度（例如，約 100、125、150、175、200 mg/mL

或更高)及/或黏稠溶液中所含有之較大劑量治療性蛋白質特別有用。

【0154】在某些實施例中，醫藥調配物係經由 IV 滴注投與，使得調配物在含有生理學可接受之溶液的 IV 袋中稀釋。在一個實施例中，醫藥組成物係處於靜脈輸液袋中的複合無菌製劑，使得單劑量之藥品稀釋至 100 mL、250 mL (或其他適合於靜脈內滴注遞送之類似量)的生理緩衝液 (例如 0.9%之鹽水)。

【0155】本發明之醫藥調配物亦可含於單位劑型中。如本文所使用，術語「單位劑型」係指適用作待治療之患者之單位劑量之物理離散單位，各單位含有經計算以與所需醫藥載劑、稀釋劑或賦形劑結合產生所期望治療效果之預定量之活性化合物。在各種實施例中，單位劑型含於如本文所論述之容器內。本發明之調配物中之活性成分 (例如抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體) 之實際劑量水準可變化以便獲得可有效達成特定患者、組成物及投與模式所期望之治療反應且對患者不具有副作用之量的活性成分。所選劑量水準將視各種藥物動力學因素而定，該等因素包括所採用之本發明之特定組成物的活性、投與途徑、投與時間、所採用之特定化合物之排泄速率、治療持續時間、與所採用之特定組成物組合使用的其他藥物、化合物及/或物種、所治療患者之年齡、性別、體重、病況、一般健康狀況及先前病史；及醫學技術中熟知之類似因素。如本文所使用之術語「稀釋劑」係指適合於改變或達成如本文所描述之例示性或適當濃度或濃度之溶液。

【0156】在各種實施例中，單位劑型含有意欲單次使用之量之活性成分 (例如抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體)。在各種實施例中，單位劑型中之活性成分之量為約 0.1 mg 至約 5000 mg、約 100 mg 至約 1000 mg、及約 100 mg 至約 500 mg、約 100 mg 至約 400 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 250 mg 至約 350 mg、約 125 mg 至約 175 mg、約 275 mg 至約 325 mg、約 1 mg 至約 250 mg、約 1 mg 至約 100 mg、約 1 mg 至約 50 mg、約 1 mg 至約 25 mg、約 1 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 5 mg 或其範圍或區間。例如約 2 mg 至約 100 mg 或 2 mg 至 20 mg 之上文所敘述量之中間範圍亦意欲成為本發明之一部分。舉例而言，意欲包括使用上文

所敘述值（或含於上文所敘述範圍內之值）中之任一個之組合作為上限值及/或下限值之值範圍。在特定實施例中，調配物常常以呈單位劑型之液體形式供應。在一些實施例中，單位劑型含有 2 至 2.5 mg 或 10 至 11 mg、20 至 25 mg、80 至 90 mg、100 至 125 mg、160 至 180 mg、200 至 225 或 320 至 360 mg。在一些實施例中，根據本發明之單位劑型適合於皮下投與至患者（例如，含有濃度為約 100 mg/ml 或約 160 mg/ml 之抗體的單位劑型）。

【0157】 在一個實施例中，本發明提供了在穩定調配物中包含約 2 mg 之抗體的單位劑型，其中該調配物包含濃度為 $2 \text{ mg/ml} \pm 0.2 \text{ mg/ml}$ 之抗體；（ii）濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ 之 L-組胺酸；（iii）濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ 之 L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物；（iv）濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ 之聚山梨醇酯 80；及（v）濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ 之蔗糖，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。在一個實施例中，本發明提供了在穩定調配物中包含約 20 mg、約 80 mg、約 160 mg 或約 320 mg 之抗體的單位劑型，其中該調配物包含濃度為 $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/ml}$ 之抗體；（ii）濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ 之 L-組胺酸；（iii）濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ 之 L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物；（iv）濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ 之聚山梨醇酯 80；及（v）濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ 之蔗糖，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。在一個實施例中，本發明提供了在穩定調配物中包含約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg 之抗體的單位劑型，其中該調配物包含濃度為 $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 之抗體；（ii）濃度為 $0.57 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ 之 L-組胺酸；（iii）濃度為 $1.33 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ 之 L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物；（iv）濃度為 $1 \text{ mg/mL} \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ 之聚山梨醇酯 80；及（v）濃度為 $100 \text{ mg/mL} \pm 10 \text{ mg/mL}$ 之蔗糖，其中該調配物在水中之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

【0158】 本發明亦包括製備單位劑型之方法。在例示性實施例中，用於製備醫藥單位劑型之方法包括在合適容器（例如本文所論述之彼等容器）中合併前述實施例中之任一個之調配物。

【0159】 在各種實施例中，醫藥調配物含於容器（例如，小瓶或預填充注射器）中，該等容器可含有小於 5 體積%之氧化氣體（例如氧氣）的頂隙氣體。在各個實施例中，容器的頂隙中之氧化氣體（例如氧氣）的濃度可小於 4.5%、小於 4%、小於 3.5%、小於 3%、小於 2.5%、小於 2%或小於 1.5%。在一個實施例中，頂隙中之氧化氣體（例如氧氣）的濃度小於約 1%。在一個實施例中，頂隙中之氧化氣體（例如氧氣）的濃度不超過約 0.5%。在一個實施例中，頂隙中之氧化氣體（例如氧氣）的濃度不超過約 0.1%。在各種實施例中，藥品容器的頂隙中之氧化氣體（例如氧氣）的濃度小於 0.9%、小於 0.8%、小於 0.7%、小於 0.6%、小於 0.5%、小於 0.4%、小於 0.3%、小於 0.2%或小於 0.1%。在一些情況下，頂隙氣體中之氧氣濃度為約 0.01%至約 1.5%。在一些情況下，頂隙氣體中之氧氣濃度為約 0.75%至約 1.25%。在一些情況下，頂隙氣體中之氧氣濃度為約 0.05%至約 0.15%。在各種實施例中，頂隙中之氧化氣體（例如氧氣）被惰性氣體諸如氮氣、氬氣、氦氣、氙氣、氖氣、氫氣或氫氣替代或基本上被替代。在一個實施例中，非氧化氣體為氮氣。在一個實施例中，非氧化氣體為氬氣。

醫藥調配物之治療性用途

【0160】 本發明之醫藥調配物尤其適用於治療、預防及/或改善與表現人類 CD20 之細胞相關的任何疾病或病症。可以藉由投與本發明之醫藥調配物來治療之例示性、非限制性疾病及病症包括 B 細胞癌，諸如非霍奇金氏淋巴瘤，例如濾泡性淋巴瘤、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤及邊緣區淋巴瘤。

【0161】 本發明之治療方法包含向個體投與包含如本文所揭示之抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體之任何調配物。投與醫藥調配物之個體可為例如需要此類治療之任何人類或非人類動物。舉例而言，個體可為診斷患有前述疾病或病症中之任一者或視為處於罹患前述疾病或病症中之任一者之風險下的個體。 本發明進一步包括本文所揭示之醫藥調配物中之任一種在製造用於治療與表現人類 CD20 之細胞相關的任何疾病或病症之藥劑中的用途，該等任何疾病或病症包括

上文所提及之例示性疾病、病症及病況中之任一者。

【0162】 在一些實施例中，本發明提供包含如本文所論述之醫藥調配物（例如具有調配物或單位劑型之容器）及封裝或標籤（例如藥品說明書）以及醫藥調配物使用說明書之套組以治療如上文所論述之疾病或病症。在一些情況下，說明書提供如本文所論述之單位劑型用於治療疾病或病症之用途。

【0163】 本文中所提及之序列及相應 SEQ ID NO 之概述展示於下表 1 中。

表 1：序列概述

SEQ ID NO:	描述
1	抗 CD20 重鏈
2	抗 CD3 重鏈
3	共同抗 CD20 及抗 CD3 輕鏈
4	抗 CD20 HCVR
5	抗 CD3 HCDR
6	共同抗 CD20 及抗 CD3 LCVR
7	抗 CD20 HCDR1
8	抗 CD20 HCDR2
9	抗 CD20 HCDR3
10	抗 CD3 HCDR1
11	抗 CD3 HCDR2
12	抗 CD3 HCDR3
13	共同抗 CD20 及抗 CD3 LCDR1
14	共同抗 CD20 及抗 CD3 LCDR2
15	共同抗 CD20 及抗 CD3 LCDR3
16	IgG4 重鏈恆定區
17	具有 H435R/Y436F 之 IgG4 重鏈恆定區
18	IgG1 重鏈恆定區
19	具有 H435R/Y436F 之 IgG1 重鏈恆定區

實例

【0164】 提出以下實例以便為本領域中一般熟習此項技術者提供如何製造及使用本發明之方法及組成物之完整揭示內容及描述，且並不意欲限制本發明人視作其發明之範疇。已努力確保關於所用數字（例如量、溫度等）之準確性，但亦應考慮一些實驗誤差及偏差。除非另有指示，否則份數為重量份，分子量為

平均分子量，溫度係以攝氏度計，且壓力為大氣壓或接近大氣壓。

實例 1：研發穩定的抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體調配物

【0165】調配物研發活動涉及評定緩衝液、pH、有機共溶劑、界面活性劑及熱穩定劑以鑑別增強蛋白質穩定性的賦形劑。由此等研究產生之結果以及實例 2 中所論述之結果被用於研發適合臨床用途之穩定的液體調配物。

【0166】藉由將 15 mg/mL REGN1979 在 45°C 下在處於變化 pH 範圍內之一系列緩衝液系統中孵育 28 天來在液體調配物中檢驗緩衝液及 pH 對 REGN1979 之熱穩定性之影響。研究以下 pH 及緩衝液系統：乙酸鹽（pH 為 4.5-5.5）、組胺酸（pH 為 5.5 至 6.5）及磷酸鹽（pH 為 6.0 至 7.0）。基於 SE-UPLC 分析之結果，當在介於 pH 5.5 與 pH 6.0 之組胺酸緩衝液中調配 REGN1979 時，觀測到最大蛋白質穩定性（表 2）。基於 CEX-UPLC 分析之結果，當在介於 pH 5.5 與 pH 6.0 之組胺酸緩衝液中調配或在介於 pH 4.5 與 5.0 之乙酸鹽緩衝液中調配 REGN1979 時，觀測到最大蛋白質穩定性。此等分析亦揭露，碎片化（即，低分子量物種之形成）、HMW 物種及電荷變異體形成係主要降解路徑。選擇組胺酸緩衝液作為藥品（DP）調配物之調配物緩衝液，因為其使高分子量物種之形成降至最低，而高分子量物種係比較關注之降解路徑。對於 DP 調配物，選擇 pH 值為 5.8，因為在此 pH 值下高分子量物種及電荷變異體之形成降至最低。基於此等結果以及實例 2 中所論述之結果，選擇 pH 為 5.8 之 10 mM 組胺酸緩衝液用於 REGN1979 DP 調配物。

【0167】熱穩定劑（諸如蔗糖）係常常添加至抗體調配物中，以增加蛋白質的熱穩定性。當與 10%蔗糖調配且在加速條件下孵育時，液體調配物中之 25 mg/mL REGN1979 展現改良之穩定性（表 3）。在 45°C 下孵育 28 天之後，相比於無蔗糖之調配物中之 HMW 物種增加 1.4%，含有 10%蔗糖之調配物中增加 0.6%。基於此等結果以及實例 2 中所論述之結果，選擇蔗糖作為 REGN1979 DP 調配物之熱穩定劑。

【0168】 常常將有機共溶劑（諸如界面活性劑）添加至抗體調配物中以保護蛋白質免受攪動誘發之聚集影響。檢驗界面活性劑對 25 mg/mL REGN1979 攪拌應力穩定性及熱穩定性的影響。評估以下界面活性劑：在此實例中為 0.1%之聚山梨醇酯 20 及 0.1%之聚山梨醇酯 80。攪拌應力穩定性及熱穩定性研究的結果分別概述於表 4 及表 5 中。在不存在界面活性劑之情況下，藉由渦旋 120 分鐘進行攪拌時，REGN1979 不穩定。在不存在界面活性劑之情況下，如藉由 SE-UPLC 測定，調配物展現 HMW 物種增加 1.5%（表 4）。兩種經測試之界面活性劑在類似程度上均能保護 REGN1979 不受攪拌誘發之不穩定性影響（表 4）。此外，經測試之兩種界面活性劑均在類似程度上降低了 REGN1979 之熱穩定性，體現為 HMW 物種、LMW 物種及鹼性帶電物種增加（表 5）。基於此等結果以及實例 2 中所論述之結果，選擇聚山梨醇酯 80 作為 REGN1979 DP 調配物之界面活性劑。

【0169】 當在 pH 為 5.8 之組胺酸、聚山梨醇酯 80 及蔗糖存在下調配時，REGN1979 展現最大的穩定性。在 REGN1979 液體調配物研發過程中鑑別之主要降解路徑係高分子量及低分子量物種及電荷變異體之形成。基於此等實驗之結果及實例 2 中所論述之結果，含有 pH 為 5.8 之 10 mM 組胺酸、0.1%（w/v）聚山梨醇酯 80、10%（w/v）蔗糖及 2-160 mg/mL（例如 2 mg/ml、20 mg/ml 或 100 mg/ml）REGN1979 之水性緩衝調配物係最穩定的。

表 2：緩衝液及 pH 對在 45°C 下孵育 28 天之 15 mg/mL REGN1979 之穩定性的影響

調配物		15 mg/mL REGN1979，10 mM 緩衝液								
填充體積		0.4 mL								
容器/封閉件		具有經 FluroTec®塗佈之 4432/50 彈性塞之 2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶								
pH/緩衝液	FDG 批號	顏色及外觀	混濁度 (405 nm 處 之 OD 增加 量)	藉由 RP-UPLC 回收之蛋 白質%	根據 SE-UPLC 之純度變化 ^a			根據 CEX-UPLC 之電荷變異 體變化 ^a		
					HMW %	原生%	LMW%	酸性%	主要%	鹼性%
pH 4.5，乙酸鹽	L13-529	合格	0.01	98	5.2	-6.0	0.8	-0.8	-7.4	8.2
pH 5.0，乙酸鹽	L13-528	合格	0.00	99	1.5	-1.9	0.4	6.3	-6.0	-0.3
pH 5.5，乙酸鹽	L13-527	合格	0.00	97	1.5	-1.8	0.3	11.8	-14.1	2.3
pH 5.5，組胺酸	L13-546	合格	0.00	100	1.5	-1.8	0.4	7.9	-7.1	-0.8
pH 6.0，組胺酸	L13-545	合格	0.00	98	1.2	-1.6	0.3	13.5	-9.1	-4.5
pH 6.5，組胺酸	L13-544	合格	0.01	101	2.0	-2.6	0.6	21.7	-16.6	-5.1
pH 6.0，磷酸鹽	L13-523	合格	0.01	100	1.5	-1.8	0.3	17.1	-11.6	-5.5
pH 6.5，磷酸鹽	L13-522	合格	0.01	97	2.4	-2.8	0.4	26.0	-21.0	-5.1
pH 7.0，磷酸鹽	L13-521	合格	0.21	96	2.8	-3.2	0.4	41.1	-33.2	-7.9

^a 報導為相對於起始物質之純度變化。在所有 9 種調配物中，起始物質（未孵育）根據 SE-UPLC 含有≥93.3%原生峰且根據 CEX-UPLC 含有≥64.6%主峰

表 3：蔗糖對在 45°C 下孵育 28 天之 25 mg/mL REGN1979 之穩定性的影響

調配物		25 mg/mL REGN1979，10 mM 組胺酸，pH 為 5.5									
填充體積		0.4 mL									
容器/封閉件		具有經 FluorTec®塗佈之 4432/50 彈性塞之 2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶									
穩定劑	FDG 批號	顏色 及外 觀	混濁度（405 nm 處之 OD 增加量）	pH	藉由 RP-UPLC 回收之蛋 白質%	根據 SE-UPLC 之純度變化 ^a			根據 CEX-UPLC 之電荷變 異體變化 ^a		
						HMW %	原生%	LMW%	酸性%	主要%	鹼性%
無蔗糖	L13-676	合格	0.00	5.4	92	1.4	-1.9	0.6	9.0	-11.1	2.0
10%（w/v）蔗糖	L13-677	合格	0.01	5.6	95	0.6	-0.9	0.0	8.7	-11.7	3.1

^a 報導為相對於起始物質之純度變化。在兩種調配物中起始物質（未孵育）根據 SE-UPLC 含有≥97.1%原生峰且根據 CEX-UPLC 含有≥65.4%主峰

表 4：界面活性劑對攪拌後（渦旋（Vortexing）120 分鐘）25 mg/mL REGN1979 之穩定性的影響

調配物		25 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸，pH 為 5.5 及 10%（w/v）蔗糖									
填充體積		0.4 mL									
容器/封閉件		具有經 FluorTec®塗佈之 4432/50 彈性塞之 2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶									
界面活性劑	FDG 批號	顏色及外觀	混濁度 （405 nm 處之 OD 增加量）	pH	藉由 RP-UPLC 回收之蛋 白質%	根據 SE-UPLC 之純度變化 ^a			根據 CEX-UPLC 之電荷變異體變化 ^a		
						HMW %	原生%	LMW%	酸性%	主要%	鹼性%
無界面活性劑	L13-677	合格	0.00	5.5	99	1.5	-1.4	-0.1	-0.6	-0.2	0.8
0.1%（w/v）聚山梨醇酯 20	L13-678	合格	0.00	5.5	100	-0.2	0.3	-0.1	0.2	-0.1	-0.1
0.1%（w/v）聚山梨醇酯 80	L13-679	合格	0.00	5.5	103	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-0.2

^a 報導為相對於起始物質之純度變化。在所有 3 種調配物中起始物質（未孵育）根據 SE-UPLC 含有≥97.1%原生峰且根據 CEX-UPLC 含有≥65.4%主峰

表 5：界面活性劑對在 45°C 下孵育 28 天之 25 mg/mL REGN1979 之穩定性的影響

調配物		25 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸，pH 為 5.5 及 10%（w/v）蔗糖									
填充體積		0.4 mL									
容器/封閉件		具有經 FluorTec®塗佈之 4432/50 彈性塞之 2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶									
共溶劑/ 界面活性劑	FDG 批號	顏色及 外觀	混濁度（405 nm 處之 OD 增加量）	pH	藉由 RP-UPLC 回 收之蛋白質 %	根據 SE-UPLC ^a 之分子量物種 之相對豐度的變化			根據 CEX-UPLC ^a 之電荷變異 體形式 之相對豐度的變化		
						HMW%	原生%	LMW%	酸性%	主要%	鹼性%
無界面活性劑	L13-677	合格	0.01	5.6	95	0.6	-0.9	0.0	8.7	-11.7	3.1
0.1%（w/v）聚山 梨醇酯 20	L13-678	合格	0.01	5.6	95	1.9	-2.5	0.6	7.7	-16.1	8.4
0.1%（w/v）聚山 梨醇酯 80	L13-679	合格	0.01	5.6	97	2.0	-2.7	0.7	8.8	-17.2	8.2

^a 報導為相對於起始物質之純度變化。在所有 3 種調配物中起始物質（未孵育）根據 SE-UPLC 含有≥97.1%原生峰且根據 CEX-UPLC 含有≥65.4%主峰

實例 2：調配物之儲存及應力穩定性

【0170】 進行研究穩定性研究以評估 REGN1979 藥品（DP）調配物之儲存、加速及應力穩定性。藉由將 1.2 mL 或 5.5 mL 藥物物質分別填充至 2 mL 或 10 mL 1 型玻璃小瓶中，隨後進行氮氣披覆處理來產生用於研究穩定性研究的 DP。將 DP 在某些高溫條件下孵育。選擇此等加速條件以模擬 DP 在製造及處理期間可能要經歷之條件，且闡明伴隨氮氣披覆之 REGN1979 DP 的降解路徑。

【0171】 儲存穩定性：目前，對於 2 mL 小瓶及 10 mL 小瓶 DP，可獲得 9 個月的研究穩定性資料。對於兩種 DP 演示物，REGN1979DP 當在 5°C 下儲存 9 個月時，其物理及化學穩定性係穩定的（表 6 及表 7）。在所監測之屬性中之任一者中未偵測到物理或化學穩定性方面之明顯變化。

【0172】 加速穩定性：表 8 及表 9 分別提供了在加速條件下孵育後的 REGN1979 2 mL 小瓶及 10 mL 小瓶 DP 之分析結果。對於兩個 DP 演示物，當將蛋白質在 25°C 下孵育一個月時，未觀測到明顯降解，其指示兩種 REGN1979 DP 均可以在室溫下短時間暴露。在 45°C 下孵育 28 天之後，偵測到 HMW、LMW 及電荷變異體之明顯形成。此加速條件之結果表明，HMW、LMW 及電荷變異體之形成係 2 mL 小瓶及 10 mL 小瓶 DP 之主要降解路徑。

【0173】 應力穩定性：表 10 及表 11 分別提供了 REGN1979 2 mL 小瓶及 10 mL 小瓶 DP 中之應力穩定性結果。當攪拌（在室溫下渦旋）120 分鐘或進行 8 次冷凍/解凍循環（在-30°C 冷凍）時，兩種 DP 演示物在物理及化學上均穩定。在所監測之屬性中之任一者中未偵測到物理或化學穩定性方面之明顯變化。

表 6：研究在 5°C 下儲存之 REGN1979 藥品之穩定性

調配物	2 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8（伴隨氮氣披覆）								
填充體積	1.2 mL								
容器/封閉件	具有 13 mm 經 FluroTec®塗佈之 West V2-F451W 4432/50 GRY B2-TR 塞之 2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶								
	在 5°C 下之儲存時長（月）								
分析	0	1	3	6	9	12	18	24	36

顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	
混濁度（405 nm 處之 OD 增加量）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
pH		5.8	5.8	5.8	5.9	5.8	5.8	5.8	5.9	
藉由 MFI 進行之微粒分析（粒子/mL）	2-10 μm	272	NR	NR	818	NR	2632	NR	3169	
	≥10 μm	7	NR	NR	13	NR	27	NR	21	
	≥25 μm	0	NR	NR	0	NR	0	NR	4	
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	104	101	100	101	101	101	99	
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	97.7	NR	NR	96.4	NR	96.8	NR	96.8	
	還原；重鏈+輕鏈%	99.7	NR	NR	99.9	NR	99.9	NR	99.9	
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.6	0.6	
	原生%	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4	99.5	99.2	99.4	
	LMW%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	14.0	14.4	16.3	14.1	13.6	15.8	14.3	16.1	
	主要%	39.1	37.8	35.0	35.2	34.6	34.4	36.3	35.2	
	鹼性%	46.9	47.8	48.6	50.7	51.8	49.8	49.4	48.8	
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	20.3	NR	NR	19.8	NR	21.1	NR	21.3	
	主要%	70.8	NR	NR	71.7	NR	69.6	NR	68.9	
	鹼性%	8.9	NR	NR	8.5	NR	9.3	NR	9.8	
根據生物分析之相對效力%		92	NR	NR	118	NR	108	108	77	

CEX，陽離子交換；DS，藥物物質；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析

表 7：研究在 5°C 下儲存之 REGN1979 藥品之穩定性

調配物		2 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8 (伴隨氮氣披覆)								
填充體積		5.5 mL								
容器/封閉件		具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West V10W-F597W 4432/50 GRY B2-TR 塞之 10 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶								
		在 5°C 下之儲存時長 (月)								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
pH		5.8	5.8	5.8	5.9	5.9	5.8	5.8	5.9	
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	299	NR	NR	403	NR	865	NR	3810	
	≥10 µm	9	NR	NR	7	NR	23	NR	6	
	≥25 µm	3	NR	NR	3	NR	2	NR	2	
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質 %		100	105	101	100	101	101	101	98	
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	96.8	NR	NR	97.2	NR	97.0	NR	96.9	
	還原；重鏈+輕鏈%	99.5	NR	NR	99.7	NR	99.9	NR	99.9	
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.6	0.6	
	原生%	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4	99.5	99.2	99.4	
	LMW%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	14.8	15.5	15.8	14.0	13.2	15.6	14.8	15.0	
	主要%	38.5	37.7	34.6	35.2	35.5	34.8	35.2	35.9	
	鹼性%	46.8	46.8	49.6	50.8	51.3	49.6	49.9	49.1	
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	21.8	NR	NR	20.5	NR	21.0	NR	20.9	
	主要%	70.2	NR	NR	70.4	NR	69.6	NR	69.3	
	鹼性%	8.0	NR	NR	9.2	NR	9.5	NR	9.8	
根據生物分析之相對效力%		56	NR	NR	95	NR	123	NR	78	

CEX，陽離子交換；DS，藥物物質；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析

表 8：研究 REGN1979 藥品之穩定性-加速條件的影響

調配物		2 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8 (伴隨氮氣披覆)						
填充體積		1.2 mL						
容器/封閉件		具有 13 mm 經 FluroTec®塗佈之 West V2-F451W 4432/50 GRY B2-TR 塞之 2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶						
			25°C/60% RH 儲存 (月)				45°C 儲存 (月)	
分析		0	1	3	6	0.5	1	3
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
pH		5.8	5.8	5.8	5.9	5.8	5.8	5.8
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	272	NR	NR	643	NR	NR	996
	≥10 µm	7	NR	NR	15	NR	NR	38
	≥25 µm	0	NR	NR	0	NR	NR	5
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	104	101	100	99	105	100
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	97.7	NR	NR	95.1	NR	NR	93.4
	還原；重鏈+輕鏈%	99.7	NR	NR	99.2	NR	NR	97.3
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.9	2.6
	原生%	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4	98.8	96.8
	LMW%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.6
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	14.0	15.2	18.8	23.2	27.4	37.6	TD
	主要%	39.1	37.4	30.7	26.4	23.9	17.3	TD
	鹼性%	46.9	47.4	50.5	50.4	48.7	45.2	TD
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	20.3	NR	NR	27.1	NR	NR	TD
	主要%	70.8	NR	NR	59.0	NR	NR	TD
	鹼性%	8.9	NR	NR	13.9	NR	NR	TD

CEX，陽離子交換；DS，藥物物質；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析

表 9：研究 REGN1979 藥品之穩定性-加速條件的影響

調配物		2 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8 (伴隨氮氣披覆)						
填充體積		5.5 mL						
容器/封閉件		具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West V10W-F597W 4432/50 GRY B2-TR 塞之 10 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶						
			25°C/60% RH 儲存(月)				45°C 儲存 (月)	
分析		0	1	3	6	0.5	1	3
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
pH		5.8	5.8	5.8	5.9	5.8	5.8	5.8
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	299	NR	NR	351	NR	NR	881
	≥10 µm	9	NR	NR	11	NR	NR	21
	≥25 µm	3	NR	NR	5	NR	NR	3
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	104	101	100	99	104	100
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	96.8	NR	NR	95.5	NR	NR	93.6
	還原；重鏈+輕鏈%	99.5	NR	NR	99.9	NR	NR	97.5
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.9	2.4
	原生%	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4	98.9	97.0
	LMW%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.6
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	14.8	14.9	18.9	22.3	27.4	35.0	TD
	主要%	38.5	38.6	31.9	27.7	24.2	19.4	TD
	鹼性%	46.8	46.5	49.2	50.0	48.5	45.6	TD
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	21.8	NR	NR	27.9	NR	NR	TD
	主要%	70.2	NR	NR	57.6	NR	NR	TD
	鹼性%	8.0	NR	NR	14.5	NR	NR	TD

CEX，陽離子交換；DS，藥物物質；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析

表 10：研究 REGN1979 藥品之穩定性-應力條件的影響

調配物		2 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10%（w/v）蔗糖、0.1%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8（伴隨氮氣披覆）				
填充體積		1.2 mL				
容器/封閉件		具有 13 mm 經 FluroTec®塗佈之 West V2-F451W 4432/50 GRY B2-TR 塞之 2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶				
			攪拌（分鐘）		冷凍/解凍（循環）	
分析		0	60	120	4	8
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格
混濁度(405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
藉由 MFI 進行之微粒分析（粒子/mL）	2-10 µm	272	NR	268	NR	10327
	≥10 µm	7	NR	29	NR	75
	≥25 µm	0	NR	21	NR	16
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	100	100	106	99
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	97.7	NR	96.8	NR	96.8
	還原；重鏈+輕鏈%	99.7	NR	99.8	NR	99.9
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.6	0.7	0.7	0.8	0.7
	原生%	99.4	99.3	99.4	99.2	99.3
	LMW%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	14.0	13.4	13.6	13.5	13.6
	主要%	39.1	35.1	35.0	35.9	35.3
	鹼性%	46.9	51.6	51.4	50.5	51.2
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	20.3	NR	20.9	NR	20.6
	主要%	70.8	NR	69.6	NR	69.6
	鹼性%	8.9	NR	10.0	NR	9.6

CEX，陽離子交換；DS，藥物物質；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析

表 11：研究 REGN1979 藥品之穩定性-應力條件的影響

調配物		2 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8 (伴隨氮氣披覆)				
填充體積		5.5 mL				
容器/封閉件		具有 20 mm 經 FluroTec® 塗佈之 West V10W-F597W 4432/50 GRY B2-TR 塞之 10 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶				
			攪拌 (分鐘)		冷凍/解凍 (循環)	
分析		0	60	120	4	8
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	299	NR	3742	NR	5606
	≥10 µm	9	NR	21	NR	18
	≥25 µm	3	NR	0	NR	0
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	100	100	100	100
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	96.8	NR	97.8	NR	97.2
	還原；重鏈+輕鏈%	99.5	NR	99.4	NR	99.7
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	原生%	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4
	LMW%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	14.8	12.6	13.3	12.6	12.8
	主要%	38.5	36.7	36.1	36.7	36.4
	鹼性%	46.8	50.8	50.6	50.7	50.8
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	21.8	NR	21.0	NR	21.9
	主要%	70.2	NR	69.8	NR	68.8
	鹼性%	8.0	NR	9.2	NR	9.3

CEX，陽離子交換；DS，藥物物質；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析

【0174】 儲存、加速及應力穩定性研究之結果指示，REGN1979 將在製造（調配、填充/修整及貼標籤操作）期間穩定，且可耐受短暫暴露於室溫且不損害物理或化學穩定性。

【0175】 對含有 2 mg/ml、20 mg/ml、100 mg/ml 及 160 mg/ml 之雙特異性抗體 (REGN1979) 及 10 mM 組胺酸、10% w/v 蔗糖、0.1% w/v 聚山梨醇酯 80 且 pH 為 5.8 之調配物進行了額外的穩定性實驗。此等結果展示於下表 12 至 27 中。NR= 未報導；ND=過度降解而無法分析。

表 12：研究在 5°C 下儲存之 2 mg/mL REGN1979 藥品 (5%頂隙 O2) 之穩定性

調配物		2 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8，5%頂隙 O2								
填充體積		1.2 mL								
容器/封閉件		具有 13 mm 經 FluroTec®塗佈之 West V2-F451W 4432/50 GRY B2-TR 塞之 2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶								
		在 5°C 下之儲存時長 (月)								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格			
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00			
pH		5.8	5.9	5.9	5.8	5.8	5.8			
藉由 HIAC 進行之微粒分析 (粒子/mL)	≥10 μm	6	NR	NR	11	NR	21			
	≥25 μm	1	NR	NR	0	NR	1			
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 μm	146	NR	NR	847	NR	1076			
	≥10 μm	4	NR	NR	23	NR	8			
	≥25 μm	0	NR	NR	4	NR	2			
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	102	100	103	108	106			
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	97.2	NR	NR	97.0	NR	97.2			
	還原；重鏈+輕鏈%	98.3	NR	NR	97.9	NR	98.5			
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7			
	原生%	99.1	99.1	99.1	99.2	99.2	99.2			
	LMW%	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0			
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	13.8	13.2	13.4	12.7	13.2	14.5			
	主要%	37.3	36.7	36.4	36.3	36.4	36.9			
	鹼性%	49.0	50.2	50.2	50.9	50.4	48.6			
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	24.2	NR	NR	25.2	NR	27.0			
	主要%	61.7	NR	NR	59.8	NR	59.2			
	鹼性%	14.1	NR	NR	15.0	NR	13.8			

根據生物分析之相對效力%	131	NR	NR	103	NR	98			
--------------	-----	----	----	-----	----	----	--	--	--

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析

表 13：研究 2 mg/mL REGN1979 藥品（5%頂隙 O2）之穩定性-加速條件的影響

調配物		2 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10%（w/v）蔗糖、0.1%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8，5%頂隙 O2						
填充體積		1.2 mL						
容器/封閉件		具有 13 mm 經 FluroTec®塗佈之 West V2-F451W 4432/50 GRY B2-TR 塞之 2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶						
			25°C/60% RH 儲存（月）			45°C 儲存（月）		
分析		0	1	3	6	0.5	1	3
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度(405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
pH		5.8	5.9	5.9	5.8	5.9	5.9	5.9
藉由 HIAC 進行之微粒分析（粒子/mL）	≥10 μm	6	NR	NR	6	NR	NR	13
	≥25 μm	1	NR	NR	0	NR	NR	1
藉由 MFI 進行之微粒分析（粒子/mL）	2-10 μm	146	NR	NR	2354	NR	NR	522
	≥10 μm	4	NR	NR	23	NR	NR	29
	≥25 μm	0	NR	NR	10	NR	NR	0
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	101	100	103	99	101	99
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	97.2	NR	NR	95.6	NR	NR	89.9
	還原；重鏈+輕鏈%	98.3	NR	NR	98.5	NR	NR	97.7
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.8	0.8	0.8	0.8	1.2	1.8	9.0
	原生%	99.1	99.2	99.1	99.2	98.6	98.0	90.3
	LMW%	0.1	0.1	0.1	0.0	0.2	0.2	0.7
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	13.8	12.8	14.2	22.4	27.7	38.8	TD
	主要%	37.3	36.5	36.0	27.2	26.4	14.9	TD
	鹼性%	49.0	50.7	49.7	50.4	45.9	46.2	TD
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	24.2	NR	NR	30.0	NR	NR	TD
	主要%	61.7	NR	NR	49.4	NR	NR	TD
	鹼性%	14.1	NR	NR	20.6	NR	NR	TD

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，

低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，TD，過度降解而無法分析；超高效液相層析

表 14：研究 2 mg/mL REGN1979 藥品（5%頂隙 O2）之穩定性-應力條件的影響

調配物		2 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10%（w/v）蔗糖、0.1%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8（伴隨氮氣披覆）				
填充體積		1.2 mL				
容器/封閉件		具有 13 mm 經 FluroTec®塗佈之 West V2-F451W 4432/50 GRY B2-TR 塞之 2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶				
			攪拌（小時）		冷凍/解凍（循環）	
分析		0	24	48	4	8
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（405 nm 處之 OD 增加量）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.8	5.8	5.8	5.8	5.9
藉由 HIAC 進行之微粒分析（粒子/mL）	≥10 μm	6	NR	2	NR	NR
	≥25 μm	1	NR	1	NR	NR
藉由 MFI 進行之微粒分析（粒子/mL）	2-10 μm	146	NR	165	NR	1625
	≥10 μm	4	NR	2	NR	25
	≥25 μm	0	NR	0	NR	4
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	100	100	101	101
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	97.2	NR	97.3	NR	97.1
	還原；重鏈+輕鏈%	98.3	NR	98.5	NR	98.5
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
	原生%	99.1	99.1	99.1	99.1	99.1
	LMW%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	13.8	13.5	13.9	13.4	13.0
	主要%	37.3	37.4	37.7	35.5	36.5
	鹼性%	49.0	49.1	48.4	51.1	50.4
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	24.2	NR	24.0	NR	24.0
	主要%	61.7	NR	61.2	NR	61.9
	鹼性%	14.1	NR	14.8	NR	14.1

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光

密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析

表 15：研究在 5°C 下儲存之 20 mg/mL REGN1979 藥品之穩定性-在 10 mL 玻璃小瓶中填充 4.5 mL

調配物		20 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8								
填充體積		4.5 mL								
容器/封閉件		具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S10-F451 4432/50 GRY B2-40 塞之 10 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶								
		在 5°C 下之儲存時長 (月)								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格			
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00			
pH		5.8	5.8	5.8	5.9	5.8	5.8			
藉由 HIAC 進行之微粒分析 (粒子/mL)	≥10 μm	3	NR	NR	16	NR	3			
	≥25 μm	0	NR	NR	1	NR	1			
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 μm	293	NR	NR	3253	NR	754			
	≥10 μm	3	NR	NR	10	NR	2			
	≥25 μm	0	NR	NR	2	NR	0			
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	102	99	96	96	105			
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	96.5	NR	NR	96.4	NR	96.9			
	還原；重鏈+輕鏈%	98.2	NR	NR	98.1	NR	98.0			
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	1.2	1.1	1.2	1.2	1.2	1.2			
	原生%	98.1	98.5	98.4	98.3	98.5	98.1			
	LMW%	0.7	0.4	0.4	0.6	0.3	0.7			
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	15.1	15.3	16.6	17.8	16.8	15.8			
	主要%	33.3	33.4	29.6	32.2	30.1	30.8			
	鹼性%	51.6	51.3	53.8	49.9	53.2	53.3			
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	23.8	NR	NR	23.8	NR	26.2			
	主要%	61.6	NR	NR	61.6	NR	59.1			
	鹼性%	14.7	NR	NR	14.6	NR	14.7			
根據生物分析之相對效力%		133	NR	NR	106	NR	120			

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光

密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析

表 16：研究 20 mg/mL REGN1979 藥品之穩定性-在 10 mL 玻璃小瓶中填充 4.5 mL-加速條件的影響

調配物		20 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8						
填充體積		4.5 mL						
容器/封閉件		具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S10-F451 4432/50 GRY B2-40 塞之 10 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶						
			25°C/60% RH 儲存 (月)				45°C 儲存 (月)	
分析		0	1	3	6	0.5	1	3
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.03
pH		5.8	5.9	5.9	5.8	5.9	5.9	5.8
藉由 HIAC 進行之微粒分析 (粒子/mL)	≥10 µm	3	NR	NR	4	NR	NR	28
	≥25 µm	0	NR	NR	1	NR	NR	1
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	293	NR	NR	2900	NR	NR	3645
	≥10 µm	3	NR	NR	10	NR	NR	42
	≥25 µm	0	NR	NR	0	NR	NR	0
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質 %		100	103	100	95	101	102	99
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	96.5	NR	NR	96.2	NR	NR	90.2
	還原；重鏈+輕鏈 %	98.2	NR	NR	97.8	NR	NR	91.5
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	1.2	1.1	1.2	1.3	1.7	2.8	9.9
	原生%	98.1	98.5	98.5	98.0	97.9	96.4	88.3
	LMW%	0.7	0.4	0.3	0.8	0.4	0.8	1.7
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	15.1	16.2	19.8	22.5	25.8	39	TD
	主要%	33.3	32.1	26.3	27.7	20.7	13.5	TD
	鹼性%	51.6	51.7	53.9	49.8	53.5	47.5	TD
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	23.8	NR	NR	29.3	NR	NR	TD
	主要%	61.6	NR	NR	50.6	NR	NR	TD
	鹼性%	14.7	NR	NR	20.1	NR	NR	TD

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光

密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；TD，過度降解；UPLC，超
高效液相層析

表 17：研究 20 mg/mL REGN1979 藥品之穩定性-在 10 mL 玻璃小瓶中填
充 4.5 mL-應力條件的影響

調配物		20 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、 0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8				
填充體積		4.5 mL				
容器/封閉件		具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S10-F451 4432/50 GRY B2-40 塞之 10 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶				
			攪拌 (小時)		冷凍/解凍 (循環)	
分析		0	24	48	4	8
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.8	5.8	5.9	5.9	5.9
藉由 HIAC 進行之 微粒分析 (粒子 /mL)	≥10 μm	3	NR	33	NR	NR
	≥25 μm	0	NR	1	NR	NR
藉由 MFI 進行之微 粒分析 (粒子/mL)	2-10 μm	293	NR	3580	NR	5563
	≥10 μm	3	NR	46	NR	15
	≥25 μm	0	NR	3	NR	3
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	99	100	98	99
根據 MCE 之純度	非還原； 主峰%	96.5	NR	96.7	NR	96.8
	還原； 重鏈+輕鏈%	98.2	NR	98.2	NR	98.2
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	1.2	1.1	1.1	1.2	1.2
	原生%	98.1	98.3	98.4	98.3	98.4
	LMW%	0.7	0.6	0.5	0.4	0.4
藉由 CEX-UPLC 進行之 電荷變異體分析	酸性%	15.1	13.4	15.2	15.6	15.3
	主要%	33.3	32.5	30.6	33.5	33.2
	鹼性%	51.6	54.1	54.2	50.9	51.5
藉由 iCIEF 進行之電荷 變異體分析	酸性%	23.8	NR	23.7	NR	23.3
	主要%	61.6	NR	61.6	NR	62.5
	鹼性%	14.7	NR	14.7	NR	14.2

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，
低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光
密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；TD，過度降解；UPLC，超

高效液相層析

表 18：研究在 5°C 下儲存之 160 mg REGN1979 藥品之穩定性-在 10 mL 玻璃小瓶中填充 8.5 mL

調配物		20 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8								
填充體積		8.5 mL								
容器/封閉件		具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S10-F451 4432/50 GRY B2-40 塞之 10 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶								
		在 5°C 下之儲存時長 (月)								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格			
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00			
pH		5.8	5.8	5.8	5.9	5.8	5.8			
藉由 HIAC 進行之微粒分析 (粒子/mL)	≥10 µm	1	NR	NR	4	NR	4			
	≥25 µm	0	NR	NR	0	NR	0			
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	724	NR	NR	1059	NR	690			
	≥10 µm	34	NR	NR	0	NR	2			
	≥25 µm	5	NR	NR	0	NR	2			
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質 %		100	102	99	95	96	102			
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	97.0	NR	NR	97.0	NR	97.2			
	還原；重鏈+輕鏈 %	97.8	NR	NR	97.0	NR	97.6			
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	1.2	1.1	1.2	1.2	1.2	1.2			
	原生%	98.2	98.5	98.5	98.2	98.5	98.4			
	LMW%	0.6	0.4	0.4	0.6	0.3	0.5			
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	15.4	15.0	14.5	14.8	16.2	15.4			
	主要%	34.4	34.1	33.9	34.3	29.2	32.4			
	鹼性%	50.2	50.9	51.7	50.9	54.6	52.2			
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	24.0	NR	NR	29.3	NR	26.2			
	主要%	61.6	NR	NR	51.0	NR	60.0			
	鹼性%	14.4	NR	NR	19.7	NR	13.9			
根據生物分析之相對效力%		115	NR	NR	103	NR	119			

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光

密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析

表 19：研究 160 mg REGN1979 藥品之穩定性-在 10 mL 玻璃小瓶中填充 8.5 mL-加速條件的影響

調配物		20 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8						
填充體積		8.5 mL						
容器/封閉件		具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S10-F451 4432/50 GRY B2-40 塞之 10 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶						
			25°C/60% RH 儲存 (月)				45°C 儲存 (月)	
分析		0	1	3	6	0.5	1	3
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.03
pH		5.8	5.8	5.8	5.9	5.9	5.9	5.8
藉由 HIAC 進行之微粒分析 (粒子/mL)	≥10 μm	1	NR	NR	3	NR	NR	23
	≥25 μm	0	NR	NR	0	NR	NR	1
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 μm	724	NR	NR	1357	NR	NR	1654
	≥10 μm	34	NR	NR	4	NR	NR	9
	≥25 μm	5	NR	NR	0	NR	NR	0
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質 %		100	103	99	95	100	101	99
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	97.0	NR	NR	96.0	NR	NR	91.5
	還原；重鏈+輕鏈 %	97.8	NR	NR	97.9	NR	NR	93.9
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	1.2	1.1	1.2	1.2	1.7	2.7	10.1
	原生%	98.2	98.6	98.5	98.2	97.9	96.5	88.2
	LMW%	0.6	0.4	0.4	0.6	0.4	0.8	1.8
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	15.4	16.2	19.8	23.2	25.4	38.8	TD
	主要%	34.4	33.3	28.0	26.8	22.0	13.9	TD
	鹼性%	50.2	50.5	52.2	50.0	52.6	47.2	TD
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	24.0	NR	NR	24.1	NR	NR	TD
	主要%	61.6	NR	NR	61.4	NR	NR	TD
	鹼性%	14.4	NR	NR	14.6	NR	NR	TD

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光

密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；TD，過度降解；UPLC，超
高效液相層析

表 20：研究 160 mg REGN1979 藥品之穩定性-在 10 mL 玻璃小瓶中填充
8.5 mL-應力條件的影響

調配物		20 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8				
填充體積		8.5 mL				
容器/封閉件		具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S10-F451 4432/50 GRY B2-40 塞之 10 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶				
			攪拌 (小時)		冷凍/解凍 (循環)	
分析		0	24	48	4	8
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.8	5.8	5.9	5.9	5.9
藉由 HIAC 進行之微粒分析 (粒子/mL)	≥10 µm	1	NR	13	NR	NR
	≥25 µm	0	NR	1	NR	NR
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	724	NR	1658	NR	2340
	≥10 µm	34	NR	9	NR	5
	≥25 µm	5	NR	0	NR	0
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	99	103	100	99
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	97.0	NR	97.0	NR	97.0
	還原；重鏈+輕鏈%	97.8	NR	97.9	NR	98.1
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	1.2	1.1	1.1	1.2	1.2
	原生%	98.2	98.4	98.4	98.4	98.3
	LMW%	0.6	0.5	0.5	0.4	0.5
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	15.4	14.3	14.8	15.1	15.4
	主要%	34.4	33.8	34.0	34.5	33.9
	鹼性%	50.2	51.9	51.1	50.4	50.7
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	24.0	NR	25.1	NR	24.3
	主要%	61.6	NR	60.2	NR	61.8
	鹼性%	14.4	NR	14.7	NR	14.0

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，
低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光
密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析

表 21：研究在 5°C 下儲存之 100 mg/mL REGN1979 藥品之穩定性

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10%（w/v）蔗糖、0.1%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8								
填充體積		2.5 mL								
容器/封閉件		具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S10-F451 4432/50 GRY B2-40 塞之 5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶								
		在 5°C 下之儲存時長（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格			
混濁度（405 nm 處之 OD 增加量）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00			
pH		5.9	5.8	5.9	5.8	5.9	5.8			
藉由 HIAC 進行之微粒分析（粒子/mL）	≥10 μm	4	NR	NR	59	NR	3			
	≥25 μm	1	NR	NR	1	NR	1			
藉由 MFI 進行之微粒分析（粒子/mL）	2-10 μm	3213	NR	NR	3524	NR	4539			
	≥10 μm	4	NR	NR	48	NR	15			
	≥25 μm	0	NR	NR	6	NR	0			
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	102	99	100	100	97			
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	96.3	NR	NR	96.3	NR	96.4			
	還原；重鏈+輕鏈%	98.3	NR	NR	98.4	NR	98.4			
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	1.3	1.3	1.4	1.4	1.4	1.5			
	原生%	98.3	98.2	98.2	98.1	98.0	98.0			
	LMW%	0.4	0.4	0.4	0.4	0.6	0.5			
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	11.5	11.2	11.5	10.7	11.7	12.0			
	主要%	37.4	35.9	37.4	38.7	37.0	34.2			
	鹼性%	51.1	52.9	51.1	50.7	51.2	53.8			
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	23.8	NR	NR	23.8	NR	26.5			
	主要%	59.9	NR	NR	59.9	NR	58.6			
	鹼性%	16.3	NR	NR	16.3	NR	15.0			
根據生物分析之相對效力%		114	NR	NR	127	NR	102			

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析

表 22：研究 100 mg/mL REGN1979 藥品之穩定性-加速條件的影響

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8						
填充體積		2.5 mL						
容器/封閉件		具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S10-F451 4432/50 GRY B2-40 塞之 5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶						
			25°C/60% RH 儲存 (月)			45°C 儲存 (月)		
分析		0	1	3	6	0.5	1	3
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.03	0.12
pH		5.9	5.8	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9
藉由 HIAC 進行之微粒分析 (粒子/mL)	≥10 µm	4	NR	NR	18	NR	NR	11
	≥25 µm	1	NR	NR	0	NR	NR	0
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	3213	NR	NR	3524	NR	NR	3667
	≥10 µm	4	NR	NR	21	NR	NR	92
	≥25 µm	0	NR	NR	6	NR	NR	2
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	102	100	100	100	103	95
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	96.3	NR	NR	95.1	NR	NR	86.0
	還原；重鏈+輕鏈%	98.3	NR	NR	97.9	NR	NR	91.5
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	1.3	1.5	1.7	1.9	3.3	5.6	20.3
	原生%	98.3	98.1	97.9	97.4	96.0	93.4	78.2
	LMW%	0.4	0.4	0.4	0.8	0.7	1.0	1.5
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	11.5	11.0	12.4	21.4	25.6	33.7	TD
	主要%	37.4	35.8	36.1	27.8	24.6	16.1	TD
	鹼性%	51.1	53.2	51.5	50.9	49.8	50.2	TD
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	23.8	NR	NR	29.3	NR	NR	TD
	主要%	59.9	NR	NR	48.3	NR	NR	TD
	鹼性%	16.3	NR	NR	22.4	NR	NR	TD

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；TD，過度降解；UPLC，超高效液相層析

表 23：研究 100 mg/mL REGN1979 藥品之穩定性-應力條件的影響

調配物	100 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8
-----	--

填充體積		2.5 mL				
容器/封閉件		具有 20 mm 經 FluroTec® 塗佈之 West S10-F451 4432/50 GRY B2-40 塞之 5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶				
			攪拌 (小時)		冷凍/解凍 (循環)	
分析		0	24	48	4	8
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.00	0.01	0.00
pH		5.9	5.8	5.8	5.8	5.9
藉由 HIAC 進行之微粒分析 (粒子/mL)	≥10 µm	4	NR	15	NR	NR
	≥25 µm	1	NR	1	NR	NR
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	3213	NR	202	NR	6318
	≥10 µm	4	NR	10	NR	8
	≥25 µm	0	NR	2	NR	0
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	101	102	102	101
根據 MCE 之純度	非還原；主峰%	96.3	NR	96.3	NR	96.3
	還原；重鏈+輕鏈%	98.3	NR	98.4	NR	98.4
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	1.3	1.3	1.4	1.4	1.4
	原生%	98.3	98.3	98.3	98.1	98.1
	LMW%	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	11.5	12.1	12.1	11.4	11.7
	主要%	37.4	38.7	39.5	35.3	37.6
	鹼性%	51.1	49.2	48.5	53.3	50.7
藉由 iCIEF 量測之帶電變異體分析	酸性%	23.8	NR	23.4	NR	24.1
	主要%	59.9	NR	59.9	NR	59.8
	鹼性%	16.3	NR	16.7	NR	16.1

CEX，陽離子交換；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MCE，微晶片毛細管電泳；MFI，微流成像；NR，非必需；OD，光密度；RH，相對濕度；RP，反相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析

表 24：研究在 5°C 下儲存之 160 mg/mL REGN1979 藥品之穩定性

調配物	160 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8								
填充體積	1.2 mL								
容器/封閉件	具有 13 mm 經 FluroTec® 塗佈之 West S2-F451 4432/50 GRY B2-40 塞之 2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶								
	在 5°C 下之儲存時長 (月)								
分析	0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)	0.00	0.01	0.00	0.01	0.01	0.07	0.00		

pH		5.7	5.9	5.8	5.9	5.9	5.7	5.8		
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	99	96	98	94	94	95		
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	1.1	1.3	1.3	1.4	1.5	1.1	1.6		
	原生%	98.8	98.4	98.6	98.4	98.3	98.4	98.1		
	LMW%	0.1	0.4	0.1	0.2	0.2	0.6	0.2		
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	12.0	12.0	13.0	12.5	13.3	13.8	12.6		
	主要%	38.0	37.2	38.6	39.7	39.7	39.1	39.2		
	鹼性%	50.0	50.8	48.4	47.8	47.0	47.1	48.2		

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

表 25：研究經儲存之 160 mg/mL REGN1979 藥品之穩定性-加速條件的影響

調配物		160 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8						
填充體積		1.2 mL						
容器/封閉件		具有 13 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S2-F451 4432/50 GRY B2-40 塞之 2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶						
			25°C/60% RH 儲存(月)			45°C 儲存 (月)		
分析		0	1	3	6	0.5	1	3
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（405 nm 處之 OD 增加量）		0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03	0.14
pH		5.8	5.9	5.9	5.9	5.8	5.9	5.9
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	98	94	97	97	99	93
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	1.1	1.6	1.9	2.2	3.5	5.8	20.5
	原生%	98.8	98.1	97.6	97.4	96.0	93.4	78.0
	LMW%	0.1	0.4	0.6	0.3	0.5	0.6	1.6
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	12.0	11.8	14.8	16.6	22.5	34.5	49.6
	主要%	38.0	36.6	36.9	35.9	24.2	17.6	15.5
	鹼性%	50.0	51.5	48.3	47.5	53.3	47.9	35.0

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

表 26：研究在 5°C 下儲存之 80 mg/mL REGN1979 藥品之穩定性

調配物	80 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8
填充體積	2.5 mL
容器/封閉件	具有 13 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S10-F451 4432/50 GRY

		B2-40 塞之 5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶								
		在 5°C 下之儲存時長（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度(405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH		5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8		
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質 %		100	101	103	99	97	99	98		
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	1.1	1.1	1.0	1.1	1.2	1.2	1.3		
	原生%	98.9	98.6	98.8	98.5	98.6	98.5	98.6		
	LMW%	0.1	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2		
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	12.1	11.6	13.1	13.5	13.5	13.5	13.2		
	主要%	36.9	37.4	38.7	39.0	39.0	39.2	39.1		
	鹼性%	50.9	51.0	48.2	47.5	47.5	47.3	47.7		

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

表 27：研究經儲存之 80 mg/mL REGN1979 藥品之穩定性-加速條件的影響

調配物		80 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.8						
填充體積		2.5 mL						
容器/封閉件		具有 13 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S10-F451 4432/50 GRY B2-40 塞之 5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶						
			25°C/60% RH 儲存 (月)				45°C 儲存 (月)	
分析		0	1	3	6	0.5	1	3
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度(405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.02	0.08
pH		5.8	5.8	5.8	5.9	5.8	5.9	5.8
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質 %		100	99	103	100	101	100	98
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	1.0	1.2	1.4	1.5	2.3	3.7	14.7
	原生%	98.9	98.4	98.3	98.1	97.3	95.5	83.5
	LMW%	0.1	0.4	0.4	0.4	0.4	0.6	1.6
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	12.1	11.6	14.6	25.6	22.8	34.1	25.3
	主要%	36.9	36.9	37.4	27.2	24.5	17.3	19.5
	鹼性%	50.9	51.5	48.1	47.2	52.7	48.6	55.2

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

【0176】 使用濃度為 100 mg/ml 之雙特異性抗體（REGN1979）的各種其他賦形劑進行了額外穩定性研究。下表 28 展示了各種調配物（F1-F13）。此等穩定性實驗之結果展示於表 29-41。在此等實驗中之每一個中，容器/封閉件均為具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West V2-F451W 4432/50 GRY B2-TR 塞之 5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶。

表 28：經評估之額外調配物

調配物#	緩衝液	界面活性劑	穩定劑	pH
F1	10 mM 組胺酸	0.1% PS20	150 mM ArgHCl	6.0
F2	10 mM 組胺酸	0.1% PS20	5%山梨醇	5.5
F3	10 mM 琥珀酸鹽	0.1% PS20	150 mM NaCl	6.0
F4	10 mM 乙酸鹽	0.1% PS80	150 mM ArgHCl	6.2
F5	10 mM 乙酸鹽	0.1%泊洛沙姆 88	5%山梨醇	5.7
F6	10 mM 組胺酸	0.1% PS80	150 mM NaCl	5.5
F7	10 mM 組胺酸	0.1% PS80	5%山梨醇	6.0
F8	10 mM 琥珀酸鹽	0.1%泊洛沙姆 88	150 mM ArgHCl	5.5
F9	10 mM 琥珀酸鹽	0.1% PS20	5%山梨醇	6.5
F10	10 mM 乙酸鹽	0.1%泊洛沙姆 88	150 mM NaCl	6.2
F11	10 mM 乙酸鹽	0.1% PS20	10%蔗糖	5.2
F12	10 mM 組胺酸	0.1%泊洛沙姆 88	10%蔗糖	6.5
F13	10 mM 琥珀酸鹽	0.1% PS80	10%蔗糖	6.0

表 29：研究在 45°C 下儲存之調配物 F1 之穩定性

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、150 mM 精胺酸 HCl、0.1%（w/v）聚山梨醇酯 20，pH 為 6.0		
填充體積		2.5		
		在 45°C 下之儲存時長（月）		
分析		0	0.5	1
顏色及外觀		合格	合格	不合格
混濁度（405 nm 處之 OD 增加量）		0.00	0.04	0.10
pH		6.1	6.1	6.2
藉由 MFI 進行之微粒分析（粒子/mL）	2-10 µm	101	NR	563
	≥10 µm	5	NR	15
	≥25 µm	0	NR	3
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	98	100
根據	HMW%	2.5	8.2	14.8
	原生%	97.2	91.1	84.2

SE-UPLC 之純度	LMW%	0.3	0.7	1.1
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	12.1	26.0	35.8
	主要%	35.3	22.3	14.8
	鹼性%	52.6	51.7	49.4

表 30：研究在 45°C 下儲存之調配物 F2 之穩定性

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、5%山梨醇、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 為 5.5		
填充體積		2.5		
		在 45°C 下之儲存時長 (月)		
分析		0	0.5	1
顏色及外觀		合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.01	0.2
pH		5.7	5.7	5.8
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	140	NR	1685
	≥10 µm	11	NR	40
	≥25 µm	7	NR	13
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	95	99
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	2.4	4.5	7.4
	原生%	97.3	94.9	91.7
	LMW%	0.3	0.6	0.8
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	12.5	29.6	37.6
	主要%	34.0	17.9	12.5
	鹼性%	53.5	52.5	49.9

表 31：研究在 45°C 下儲存之調配物 F3 之穩定性

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 琥珀酸鹽、150 mM 氯化鈉、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 為 6.0		
填充體積		2.5		
		在 45°C 下之儲存時長 (月)		
分析		0	0.5	1
顏色及外觀		合格	不合格	不合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.06	0.15
pH		5.9	5.9	6.0
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	2256	NR	1299
	≥10 µm	167	NR	50
	≥25 µm	17	NR	15
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	96	98
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	2.7	8.2	13.8
	原生%	97.1	91.9	85.3
	LMW%	0.3	0.7	1.1

藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	12.8	25.3	36.4
	主要%	33.5	21.9	14.2
	鹼性%	53.7	52.9	49.4

表 32：研究在 45°C 下儲存之調配物 F4 之穩定性

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 乙酸鹽、150 mM 精胺酸 HCl、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 6.2		
填充體積		2.5		
		在 45°C 下之儲存時長 (月)		
分析		0	0.5	1
顏色及外觀		合格	合格	不合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.04	0.08
pH		6.1	6.1	6.3
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	48	NR	1600
	≥10 µm	11	NR	42
	≥25 µm	0	NR	7
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	98	101
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	2.6	7.4	13.0
	原生%	97.1	91.9	85.9
	LMW%	0.3	0.7	1.1
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	12.2	25.5	36.0
	主要%	34.2	22.9	51.6
	鹼性%	36.0	14.8	49.2

表 33：研究在 45°C 下儲存之調配物 F5 之穩定性

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 乙酸鹽、5% 山梨醇、0.1% (w/v) 泊洛沙姆 188，pH 為 5.7		
填充體積		2.5		
		在 45°C 下之儲存時長 (月)		
分析		0	0.5	1
顏色及外觀		合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.01	0.01
pH		5.7	5.8	5.7
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	40	NR	1798
	≥10 µm	3	NR	25
	≥25 µm	3	NR	3
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	96	99
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	2.5	4.3	6.6
	原生%	97.2	95.2	92.7
	LMW%	0.3	0.5	0.8
藉由 CEX-UPLC 進行之電	酸性%	12.6	26.4	37.8
	主要%	32.6	22.4	12.1

荷變異體分析	鹼性%	54.8	51.3	50.1
--------	-----	------	------	------

表 34：研究在 45℃ 下儲存之調配物 F6 之穩定性

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、150 mM 氯化鈉、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 5.5		
填充體積		2.5		
		在 45℃ 下之儲存時長 (月)		
分析		0	0.5	1
顏色及外觀		合格	不合格	不合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.08	0.21
pH		5.7	5.8	5.8
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	459	NR	ND
	≥10 µm	13	NR	ND
	≥25 µm	0	NR	ND
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	96	99
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	2.5	4.3	16.7
	原生%	97.1	95.0	82.4
	LMW%	0.3	0.6	0.9
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	12.7	27.8	37.3
	主要%	32.7	20.3	12.6
	鹼性%	54.6	51.9	50.1

表 35：研究在 45℃ 下儲存之調配物 F7 之穩定性

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、5% 山梨醇、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 6.0		
填充體積		2.5		
		在 45℃ 下之儲存時長 (月)		
分析		0	0.5	1
顏色及外觀		合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.01	0.02
pH		6.1	6.2	6.2
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	71	NR	3745
	≥10 µm	3	NR	15
	≥25 µm	3	NR	0
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	96	101
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	2.5	3.9	6.1
	原生%	97.1	95.6	93.1
	LMW%	0.3	0.5	0.8
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	13.3	25.9	36.0
	主要%	32.6	22.9	14.1
	鹼性%	54.1	51.2	49.9

表 36：研究在 45°C 下儲存之調配物 F8 之穩定性

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 琥珀酸鹽、150 mM 精胺酸 HCl、0.1% (w/v) 泊洛沙姆 188，pH 為 5.5		
填充體積		2.5		
		在 45°C 下之儲存時長 (月)		
分析		0	0.5	1
顏色及外觀		合格	不合格	不合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.09	0.24
pH		5.5	5.5	5.5
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	171	NR	1468
	≥10 µm	3	NR	15
	≥25 µm	0	NR	7
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	93	95
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	2.4	3.9	28.1
	原生%	97.3	95.3	71.0
	LMW%	0.3	0.6	0.9
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	12.7	30.1	39.7
	主要%	32.5	17.3	10.5
	鹼性%	54.8	52.6	49.9

表 37：研究在 45°C 下儲存之調配物 F9 之穩定性

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 琥珀酸鹽、5% 山梨醇，0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 為 6.5		
填充體積		2.5		
		在 45°C 下之儲存時長 (月)		
分析		0	0.5	1
顏色及外觀		合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.02	0.04
pH		6.3	6.3	6.4
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	272	NR	309
	≥10 µm	34	NR	19
	≥25 µm	13	NR	15
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	99	105
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	3.0	5.1	7.8
	原生%	96.8	94.4	91.4
	LMW%	0.3	0.6	0.8
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	13.4	27.9	36.7
	主要%	32.6	18.9	14.3
	鹼性%	54.0	53.2	49.0

表 38：研究在 45°C 下儲存之調配物 F10 之穩定性

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 乙酸鹽、150 mM 氯化鈉、0.1% (w/v) 泊洛沙姆 188，pH 為 6.2		
填充體積		2.5		
		在 45°C 下之儲存時長 (月)		
分析		0	0.5	1
顏色及外觀		合格	合格	不合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.05	0.10
pH		6.2	6.2	6.3
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	132	NR	1691
	≥10 µm	11	NR	32
	≥25 µm	3	NR	3
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	97	101
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	3.0	6.9	11.0
	原生%	96.7	92.4	88.2
	LMW%	0.3	0.7	0.9
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	13.6	26.4	35.8
	主要%	31.8	21.0	14.4
	鹼性%	54.6	52.5	49.9

表 39：研究在 45°C 下儲存之調配物 F11 之穩定性

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 乙酸鹽、10% 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 為 5.2		
填充體積		2.5		
		在 45°C 下之儲存時長 (月)		
分析		0	0.5	1
顏色及外觀		合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.01	0.09
pH		5.2	5.2	5.3
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	184	NR	1091
	≥10 µm	17	NR	5
	≥25 µm	7	NR	0
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	96	97
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	2.4	5.2	9.0
	原生%	97.4	94.2	90.1
	LMW%	0.3	0.6	0.9
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	13.4	32.6	41.9
	主要%	33.0	16.5	10.1
	鹼性%	53.6	50.9	48.1

表 40：研究在 45°C 下儲存之調配物 F12 之穩定性

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 組胺酸、10% 蔗糖、0.1% (w/v) 泊洛沙姆 188，pH 為 6.5		
-----	--	--	--	--

填充體積		2.5		
		在 45°C 下之儲存時長 (月)		
分析		0	0.5	1
顏色及外觀		合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.01	0.03
pH		6.5	6.6	6.6
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	249	NR	1639
	≥10 µm	55	NR	50
	≥25 µm	11	NR	11
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	99	104
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	2.7	3.8	5.7
	原生%	97.0	95.6	93.5
	LMW%	0.3	0.6	0.9
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	13.1	27.4	38.0
	主要%	33.6	22.3	14.4
	鹼性%	53.3	50.3	47.6

表 41：研究在 45°C 下儲存之調配物 F13 之穩定性

調配物		100 mg/mL REGN1979、10 mM 琥珀酸鹽、10% 蔗糖、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 80，pH 為 6.0		
填充體積		2.5		
		在 45°C 下之儲存時長 (月)		
分析		0	0.5	1
顏色及外觀		合格	合格	合格
混濁度 (405 nm 處之 OD 增加量)		0.00	0.01	0.01
pH		5.9	5.9	6.0
藉由 MFI 進行之微粒分析 (粒子/mL)	2-10 µm	73	NR	1108
	≥10 µm	15	NR	55
	≥25 µm	3	NR	9
藉由 RP-UPLC 回收之蛋白質%		100	96	101
根據 SE-UPLC 之純度	HMW%	2.6	4.2	6.4
	原生%	97.1	95.2	92.8
	LMW%	0.3	0.6	0.8
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	12.8	25.9	37.8
	主要%	32.8	22.9	13.9
	鹼性%	54.4	51.2	48.3

【0177】 本發明之範疇不受本文所描述之具體實施例限制。實際上，根據前述描述，除本文所描述之修改之外，本發明之各種修改對本領域中熟習此項技術者而言亦會變得顯而易見。此類修改意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

【符號說明】

【0178】 無

序列表

<110> 再生元製藥公司（Regeneron Pharmaceuticals, Inc.）

<120> 含有抗 CD20×抗 CD3 雙特異性抗體之穩定調配物

<130> 10664W001

<150> 62/946,207

<151> 2019-12-10

<160> 19

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗 CD20 REGN1979 重鏈

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
 20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Val Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met His Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr
 100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala			
115	120	125	
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser			
130	135	140	
Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe			
145	150	155	160
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly			
165	170	175	
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu			
180	185	190	
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr			
195	200	205	
Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg			
210	215	220	
Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro			
225	230	235	240
Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
245	250	255	
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
260	265	270	
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
275	280	285	
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser			
290	295	300	
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
305	310	315	320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser			
325	330	335	
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
340	345	350	
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln			
355	360	365	
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
370	375	380	
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
385	390	395	400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu			
405	410	415	
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser			
420	425	430	

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Gly Lys
450

<210> 2
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CD3 REGN1979 重鏈

<400> 2

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Gln Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445
Lys

<210> 3
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 共同 REGN1979 輕鏈

<400> 3

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ile Asn Trp 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> 4

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗 CD20 REGN1979 HCVR

<400> 4

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
 20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Val Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met His Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr
 100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 5

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗 CD3 REGN1979 HCVR

<400> 5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

<223> 共同 REGN1979 LCVR

 $\langle 400 \rangle$ 6

Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
65					70					75				80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Tyr	Ile	Asn	Trp	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg				
			100					105							

<210>	7
<211>	8
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 抗 CD20 REGN1979 HCDR1

<400> 7

Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala
1 5

<210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CD20 REGN1979 HCDR2

<400> 8

Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Ile
1 5

<210> 9
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CD20 REGN1979 HCDR3

<400> 9

Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 10
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CD3-REGN1979 HCDR1

<400> 10

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CD3-REGN1979 HCDR2

<400> 11

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CD3-REGN1979 HCDR3

<400> 12

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 13
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 共同 REGN1979 LCDR1

<400> 13

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 共同 REGN1979 LCDR2

<400> 14

Gly Ala Ser
1

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 共同 REGN1979 LCDR3

<400> 15

Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 16

<211> 326

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> IgG4 重鏈恆定區

<400> 16

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

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

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

<220>
<223> 具有 H435R/Y436F 修飾之 IgG4 重鏈恆定區

<400> 17

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
				85					90					95		
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
				100				105						110		
Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	
				115				120						125		
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
				130				135						140		
Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	
145					150					155					160	
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	
				165						170					175	
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	
				180						185					190	
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	
				195						200					205	
Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	
				210						215					220	
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	
225					230					235					240	
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	
				245						250					255	
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	
				260						265					270	
Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	
				275						280					285	
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	
				290						295					300	
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	Arg	Phe	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	
305					310					315					320	
Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys											
				325												

- <210> 18
- <211> 329
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> IgG1 重鏈恒定區

<400> 18

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 115 120 125
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 130 135 140
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
145 150 155 160
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 165 170 175
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 180 185 190
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 195 200 205
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 210 215 220
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
225 230 235 240
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 245 250 255
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 260 265 270
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 275 280 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
305 310 315 320
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

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

<220>
<223> 具有 H435R/Y436F 修飾之 IgG1 重鏈恆定區

<400> 19

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

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
180 185 190
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
195 200 205
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
210 215 220
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
225 230 235 240
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
245 250 255
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
260 265 270
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
275 280 285
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
305 310 315 320
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種穩定液體醫藥調配物，其包含：

- (a) 雙特異性抗體，其包含特異性結合至人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合至人類 CD3 之第二抗原結合域，其中該第一抗原結合域包含重鏈可變區 (HCVR) 中所含的三個重鏈互補決定區 (CDR) (A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3) 及輕鏈可變區 (LCVR) 中所含的三個輕鏈 CDR (LCDR1、LCDR2 及 LCDR3)，且該第二抗原結合域包含重鏈可變區 (HCVR) 中所含的三個重鏈 CDR (A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3) 及輕鏈可變區 (LCVR) 中所含的三個輕鏈 CDR (LCDR1、LCDR2 及 LCDR3)，其中 A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 7、8 及 9 之胺基酸序列，A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3 分別包含胺基酸 SEQ ID NO: 10、11 及 12 之胺基酸序列，且 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 13、14 及 15 之胺基酸序列；
- (b) 包含組胺酸之緩衝液；
- (c) 包含聚山梨醇酯之有機共溶劑；及
- (d) 包含糖之穩定劑；

其中該調配物之 pH 為 5.8 ± 0.3 。

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

【請求項3】 如請求項 2 之醫藥調配物，其中該抗體濃度為 $2 \text{ mg/ml} \pm 0.2 \text{ mg/ml}$ 。

【請求項4】 如請求項 2 之醫藥調配物，其中該抗體濃度為 $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/mL}$ 。

【請求項5】 如請求項 2 之醫藥調配物，其中該抗體濃度為 $80 \text{ mg/ml} \pm 8 \text{ mg/ml}$ 。

【請求項6】 如請求項 2 之醫藥調配物，其中該抗體濃度為 $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 。

【請求項7】 如請求項 2 之醫藥調配物，其中該抗體濃度為 $160 \text{ mg/ml} \pm 16 \text{ mg/ml}$ 。

【請求項8】如請求項 2 之醫藥調配物，其中該抗體濃度為約 2 mg/ml 至約 100 mg/ml。

【請求項9】如請求項 1 至 8 中任一項之醫藥調配物，其中該組胺酸緩衝液濃度為 5 mM $\pm$ 1 mM 至 15 mM $\pm$ 3 mM。

【請求項10】如請求項 9 之醫藥調配物，其中該組胺酸緩衝液濃度為 10 mM $\pm$ 1 mM。

【請求項11】如請求項 10 之醫藥調配物，其中該組胺酸緩衝液包含 L-組胺酸及 L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物。

【請求項12】如請求項 11 之醫藥調配物，其中該組胺酸緩衝液包含 0.57 $\pm$ 0.05 mg/ml 之 L-組胺酸及 1.33 $\pm$ 0.13 mg/ml 之 L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物。

【請求項13】如請求項 1 至 12 中任一項之醫藥調配物，其中該聚山梨醇酯濃度為 0.01% $\pm$ 0.005% 至 0.5% $\pm$ 0.25% w/v。

【請求項14】如請求項 13 之醫藥調配物，其中該聚山梨醇酯濃度為 0.1% $\pm$ 0.05% w/v。

【請求項15】如請求項 13 之醫藥調配物，其中該聚山梨醇酯濃度為 0.1% $\pm$ 0.01% w/v。

【請求項16】如請求項 1 至 15 中任一項之醫藥調配物，其中該聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 80。

【請求項17】如請求項 1 至 16 中任一項之醫藥調配物，其中該糖為蔗糖。

【請求項18】如請求項 17 之醫藥調配物，其中該蔗糖濃度為 5% $\pm$ 1% 至 20% $\pm$ 4% w/v。

【請求項19】如請求項 18 之醫藥調配物，其中該蔗糖濃度為 8% $\pm$ 0.5% 至 12% $\pm$ 0.5% w/v。

【請求項20】如請求項 19 之醫藥調配物，其中該蔗糖濃度為 10% $\pm$ 1% w/v。

【請求項21】如請求項 1 之醫藥調配物，其包含：

(a) 2 mg/ml $\pm$ 0.2 mg/ml 抗體，

- (b) 5 mM $\pm$ 1 mM 至 15 mM $\pm$ 3 mM 組胺酸緩衝液，
 - (c) 0.01% $\pm$ 0.005% 至 0.5% $\pm$ 0.25% w/v 聚山梨醇酯，及
 - (d) 5% $\pm$ 1% 至 20% $\pm$ 4% w/v 蔗糖，
- pH 為 5.8 $\pm$ 0.3。

【請求項22】 如請求項 21 之醫藥調配物，其包含：

- (a) 2 mg/ml $\pm$ 0.2 mg/ml 抗體，
 - (b) 10 mM $\pm$ 1 mM 組胺酸緩衝液，
 - (c) 0.1% $\pm$ 0.05% w/v 聚山梨醇酯，及
 - (d) 10% $\pm$ 1% w/v 蔗糖，
- pH 為 5.8 $\pm$ 0.3。

【請求項23】 如請求項 22 之醫藥調配物，其包含：

- (a) 2 mg/ml $\pm$ 0.2 mg/ml 抗體，
 - (b) 0.57 mg/ml $\pm$ 0.05 mg/ml L-組胺酸，
 - (c) 1.33 mg/ml $\pm$ 0.13 mg/ml L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，
 - (d) 0.1% $\pm$ 0.05% w/v 聚山梨醇酯，及
 - (e) 10% $\pm$ 1% w/v 蔗糖，
- pH 為 5.8 $\pm$ 0.3。

【請求項24】 如請求項 1 之醫藥調配物，其包含：

- (a) 20 mg/ml $\pm$ 2 mg/ml 抗體，
 - (b) 5 mM $\pm$ 1 mM 至 15 mM $\pm$ 3 mM 組胺酸緩衝液，
 - (c) 0.01% $\pm$ 0.005% 至 0.5% $\pm$ 0.25% w/v 聚山梨醇酯，及
 - (d) 5% $\pm$ 1% 至 20% $\pm$ 4% w/v 蔗糖，
- pH 為 5.8 $\pm$ 0.3。

【請求項25】 如請求項 24 之醫藥調配物，其包含：

- (a) 20 mg/ml $\pm$ 2 mg/ml 抗體，
- (b) 10 mM $\pm$ 1 mM 組胺酸緩衝液，

- (c) $0.1\% \pm 0.05\%$ w/v 聚山梨醇酯，及
 - (d) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，
- pH 為 5.8 ± 0.3 。

【請求項26】 如請求項 25 之醫藥調配物，其包含：

- (a) $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/ml}$ 抗體，
 - (b) $0.57 \text{ mg/ml} \pm 0.05 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸，
 - (c) $1.33 \text{ mg/ml} \pm 0.13 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，
 - (d) $0.1\% \pm 0.05\%$ w/v 聚山梨醇酯，及
 - (e) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，
- pH 為 5.8 ± 0.3 。

【請求項27】 如請求項 1 之醫藥調配物，其包含：

- (a) $80 \text{ mg/ml} \pm 8 \text{ mg/ml}$ 抗體，
 - (b) $5 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 至 $15 \text{ mM} \pm 3 \text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，
 - (c) $0.01\% \pm 0.005\%$ 至 $0.5\% \pm 0.25\%$ w/v 聚山梨醇酯，及
 - (d) $5\% \pm 1\%$ 至 $20\% \pm 4\%$ w/v 蔗糖，
- pH 為 5.8 ± 0.3 。

【請求項28】 如請求項 27 之醫藥調配物，其包含：

- (a) $80 \text{ mg/ml} \pm 8 \text{ mg/ml}$ 抗體，
 - (b) $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，
 - (c) $0.1\% \pm 0.05\%$ w/v 聚山梨醇酯，及
 - (d) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，
- pH 為 5.8 ± 0.3 。

【請求項29】 如請求項 28 之醫藥調配物，其包含：

- (a) $80 \text{ mg/ml} \pm 8 \text{ mg/ml}$ 抗體，
- (b) $0.57 \text{ mg/ml} \pm 0.05 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸，
- (c) $1.33 \text{ mg/ml} \pm 0.13 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，

- (d) $0.1\% \pm 0.05\%$ w/v 聚山梨醇酯，及
 - (e) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，
- pH 為 5.8 ± 0.3 。

【請求項30】 如請求項 1 之醫藥調配物，其包含：

- (a) $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 抗體，
 - (b) $5 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 至 $15 \text{ mM} \pm 3 \text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，
 - (c) $0.01\% \pm 0.005\%$ 至 $0.5\% \pm 0.25\%$ w/v 聚山梨醇酯，及
 - (d) $5\% \pm 1\%$ 至 $20\% \pm 4\%$ w/v 蔗糖，
- pH 為 5.8 ± 0.3 。

【請求項31】 如請求項 30 之醫藥調配物，其包含：

- (a) $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 抗體，
 - (b) $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，
 - (c) $0.1\% \pm 0.05\%$ w/v 聚山梨醇酯，及
 - (d) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，
- pH 為 5.8 ± 0.3 。

【請求項32】 如請求項 31 之醫藥調配物，其包含：

- (a) $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 抗體，
 - (b) $0.57 \text{ mg/ml} \pm 0.05 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸，
 - (c) $1.33 \text{ mg/ml} \pm 0.13 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，
 - (d) $0.1\% \pm 0.05\%$ w/v 聚山梨醇酯，及
 - (e) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，
- pH 為 5.8 ± 0.3 。

【請求項33】 如請求項 1 之醫藥調配物，其包含：

- (a) $160 \text{ mg/ml} \pm 16 \text{ mg/ml}$ 抗體，
- (b) $5 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 至 $15 \text{ mM} \pm 3 \text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，
- (c) $0.01\% \pm 0.005\%$ 至 $0.5\% \pm 0.25\%$ w/v 聚山梨醇酯，及

(d) $5\% \pm 1\%$ 至 $20\% \pm 4\%$ w/v 蔗糖，
pH 為 5.8 ± 0.3 。

【請求項34】 如請求項 33 之醫藥調配物，其包含：

(a) $160 \text{ mg/ml} \pm 16 \text{ mg/ml}$ 抗體，
(b) $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，
(c) $0.1\% \pm 0.05\%$ w/v 聚山梨醇酯，及
(d) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，
pH 為 5.8 ± 0.3 。

【請求項35】 如請求項 34 之醫藥調配物，其包含：

(a) $160 \text{ mg/ml} \pm 16 \text{ mg/ml}$ 抗體，
(b) $0.57 \text{ mg/ml} \pm 0.05 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸，
(c) $1.33 \text{ mg/ml} \pm 0.13 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，
(d) $0.1\% \pm 0.05\%$ w/v 聚山梨醇酯，及
(e) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，
pH 為 5.8 ± 0.3 。

【請求項36】 如請求項 21 至 35 中任一項之醫藥調配物，其中該聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 80。

【請求項37】 如請求項 1 至 36 中任一項之醫藥調配物，其中如藉由尺寸排阻-超高效液相層析 (SE-UPLC) 測定，在 45°C 下儲存 1 個月後，至少 90% 之該抗體具有原生構形。

【請求項38】 如請求項 37 之醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 測定，在 45°C 下儲存 1 個月後，至少 93% 之該抗體具有原生構形。

【請求項39】 如請求項 38 之醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 測定，在 45°C 下儲存 1 個月後，至少 95% 之該抗體具有原生構形。

【請求項40】 如請求項 1 至 39 中任一項之醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 測定，在 25°C 及 60% 相對濕度下儲存 3 個月後，至少 95% 之該抗體具有原生構

形。

【請求項41】如請求項 40 之醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 測定，在 25°C 及 60%相對濕度下儲存 3 個月後，至少 97%之該抗體具有原生構形。

【請求項42】如請求項 1 至 41 中任一項之醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 測定，在 5°C下儲存 3 個月後，至少 95%之該抗體具有原生構形。

【請求項43】如請求項 42 之醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 測定，在 5°C 下儲存 3 個月後，至少 98%之該抗體具有原生構形。

【請求項44】如請求項 1 至 43 中任一項之醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 測定，在 45°C下儲存 1 個月後，該調配物含有不超過 6%之高分子量（HMW）物種。

【請求項45】如請求項 44 之醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 測定，在 45°C 下儲存 1 個月後，該調配物含有不超過 5.6%之 HMW 物種。

【請求項46】如請求項 1 至 45 中任一項之醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 測定，在 25°C 及 60%相對濕度下儲存 3 個月後，該調配物含有不超過 2%之 HMW 物種。

【請求項47】如請求項 46 之醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 測定，在 25°C 及 60%相對濕度下儲存 3 個月後，該調配物含有不超過 1%之 HMW 物種。

【請求項48】如請求項 1 至 47 中任一項之醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 測定，在 5°C下儲存 3 個月後，該調配物含有不超過 1.5%之 HMW 物種。

【請求項49】如請求項 48 之醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 測定，在 5°C 下儲存 9 個月後，該調配物含有不超過 1%之 HMW 物種。

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

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

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

【請求項53】 如請求項 1 至 52 中任一項之醫藥調配物，其中該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR。

【請求項54】 如請求項 53 之醫藥調配物，其中該抗體包含分別附接至該第一抗原結合域及該第二抗原結合域中各自的該 HCVR 之人類 IgG 重鏈恆定區。

【請求項55】 如請求項 54 之醫藥調配物，其中該重鏈恆定區係同型 IgG1。

【請求項56】 如請求項 54 之醫藥調配物，其中該重鏈恆定區係同型 IgG4。

【請求項57】 如請求項 54 至 56 中任一項之醫藥調配物，其中附接至該第一抗原結合域之該 HCVR 之該重鏈恆定區或附接至該第二抗原結合域之該 HCVR 之該重鏈恆定區，但兩者並非同時，係含有相對於未經修飾之相同同型之重鏈減少蛋白 A 結合的胺基酸修飾。

【請求項58】 如請求項 57 之醫藥調配物，其中該修飾在同型 IgG1 或 IgG4 之重鏈中包含 H435R 取代（EU 編號）。

【請求項59】 如請求項 57 之醫藥調配物，其中該修飾在同型 IgG1 或 IgG4 之重鏈中包含 H435R 取代及 Y436F 取代（EU 編號）。

【請求項60】 如請求項 54 至 56 中任一項之醫藥調配物，其中該抗體包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含選自由 SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18 及 SEQ ID NO: 19 組成之群組的胺基酸序列。

【請求項61】 如請求項 60 之醫藥調配物，其中該抗體包含含有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列之重鏈恆定區及含有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列之重鏈恆定區。

【請求項62】 如請求項 60 之醫藥調配物，其中該抗體包含含有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈恆定區及含有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之重鏈恆定區。

【請求項63】 如請求項 53 之醫藥調配物，其中該抗體包含含有該第一抗原結合域之該 HCVR 之第一重鏈及含有該第二抗原結合域之該 HCVR 之第二重鏈，其中該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的殘基 1 至 452，且該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的殘基 1 至 448。

【請求項64】 如請求項 63 之醫藥調配物，其中該抗體包含含有該第一及第二抗原結合域之該 LCVR 的共同輕鏈，其中該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列。

【請求項65】 一種醫藥調配物，其包含：

- (a) $2 \text{ mg/ml} \pm 0.2 \text{ mg/ml}$ 之雙特異性抗體，其包含特異性結合至人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合至人類 CD3 之第二抗原結合域，其中該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；
- (b) $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，pH 為 5.8 ± 0.2 ；
- (c) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯 80；及
- (d) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖。

【請求項66】 如請求項 65 之醫藥調配物，其由以下組成：(a) $2 \text{ mg/ml} \pm 0.2 \text{ mg/ml}$ 之該抗體，(b) $3.65 \text{ mM} \pm 0.2 \text{ mM}$ L-組胺酸，(c) $6.35 \text{ mM} \pm 0.2 \text{ mM}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯 80，及 (e) $10\% \pm 1\%$

w/v 蔗糖，在 pH 為 5.8 ± 0.2 之水中。

【請求項67】 如請求項 65 之醫藥調配物，其由以下組成：(a) $2 \text{ mg/ml} \pm 0.2 \text{ mg/ml}$ 之該抗體，(b) $0.57 \text{ mg/ml} \pm 0.1 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸，(c) $1.33 \text{ mg/ml} \pm 0.1 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) $1 \text{ mg/ml} \pm 0.1 \text{ mg/ml}$ 聚山梨醇酯 80，及 (e) $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 蔗糖，在 pH 為 5.8 ± 0.2 之水中。

【請求項68】 一種醫藥調配物，其包含：

(a) $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/ml}$ 之雙特異性抗體，其包含特異性結合至人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合至人類 CD3 之第二抗原結合域，其中該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；

(b) $10 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，pH 為 5.8 ± 0.2 ；

(c) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯 80；及

(d) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖。

【請求項69】 如請求項 68 之醫藥調配物，其由以下組成：(a) $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/ml}$ 之該抗體，(b) $3.65 \text{ mM} \pm 0.2 \text{ mM}$ L-組胺酸，(c) $6.35 \text{ mM} \pm 0.2 \text{ mM}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯 80，及 (e) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，在 pH 為 5.8 ± 0.2 之水中。

【請求項70】 如請求項 68 之醫藥調配物，其由以下組成：(a) $20 \text{ mg/ml} \pm 2 \text{ mg/ml}$ 之該抗體，(b) $0.57 \text{ mg/ml} \pm 0.1 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸，(c) $1.33 \text{ mg/ml} \pm 0.1 \text{ mg/ml}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) $1 \text{ mg/ml} \pm 0.1 \text{ mg/ml}$ 聚山梨醇酯 80，及 (e) $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 蔗糖，在 pH 為 5.8 ± 0.2 之水中。

【請求項71】 一種醫藥調配物，其包含：

(a) $100 \text{ mg/ml} \pm 10 \text{ mg/ml}$ 之雙特異性抗體，其包含特異性結合至人類 CD20 之第一抗原結合域及特異性結合至人類 CD3 之第二抗原結合域，其中該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之

胺基酸序列的 LCVR，且該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HCVR 及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LCVR；

(b) $10\text{ mM} \pm 1\text{ mM}$ 組胺酸緩衝液，pH 為 5.8 ± 0.2 ；

(c) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯 80；及

(d) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖。

【請求項72】如請求項 71 之醫藥調配物，其由以下組成：(a) $100\text{ mg/ml} \pm 10\text{ mg/ml}$ 之該抗體，(b) $3.65\text{ mM} \pm 0.2\text{ mM}$ L-組胺酸，(c) $6.35\text{ mM} \pm 0.2\text{ mM}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) $0.1\% \pm 0.01\%$ w/v 聚山梨醇酯 80，及 (e) $10\% \pm 1\%$ w/v 蔗糖，在 pH 為 5.8 ± 0.2 之水中。

【請求項73】如請求項 71 之醫藥調配物，其由以下組成：(a) $100\text{ mg/ml} \pm 10\text{ mg/ml}$ 之該抗體，(b) $0.57\text{ mg/ml} \pm 0.1\text{ mg/ml}$ L-組胺酸，(c) $1.33\text{ mg/ml} \pm 0.1\text{ mg/ml}$ L-組胺酸單鹽酸鹽單水合物，(d) $1\text{ mg/ml} \pm 0.1\text{ mg/ml}$ 聚山梨醇酯 80，及 (e) $100\text{ mg/ml} \pm 10\text{ mg/ml}$ 蔗糖，在 pH 為 5.8 ± 0.2 之水中。

【請求項74】如請求項 65 至 73 中任一項之醫藥調配物，其中該抗體包含分別附接至該第一抗原結合域及該第二抗原結合域中各自的該 HCVR 之人類 IgG 重鏈恆定區。

【請求項75】如請求項 74 之醫藥調配物，其中該重鏈恆定區係同型 IgG1。

【請求項76】如請求項 74 之醫藥調配物，其中該重鏈恆定區係同型 IgG4。

【請求項77】如請求項 74 至 76 中任一項之醫藥調配物，其中附接至該第一抗原結合域之該 HCVR 之該重鏈恆定區或附接至該第二抗原結合域之該 HCVR 之該重鏈恆定區，但兩者並非同時，係含有相對於未經修飾之相同同型之重鏈減少蛋白 A 結合的胺基酸修飾。

【請求項78】如請求項 77 之醫藥調配物，其中該修飾在同型 IgG1 或 IgG4 之重鏈中包含 H435R 取代 (EU 編號)。

【請求項79】如請求項 77 之醫藥調配物，其中該修飾在同型 IgG1 或 IgG4 之重鏈中包含 H435R 取代及 Y436F 取代 (EU 編號)。

【請求項80】 如請求項 74 至 76 中任一項之醫藥調配物，其中該抗體包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含選自由 SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18 及 SEQ ID NO: 19 組成之群組的胺基酸序列。

【請求項81】 如請求項 80 之醫藥調配物，其中該抗體包含含有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列之重鏈恆定區及含有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列之重鏈恆定區。

【請求項82】 如請求項 80 之醫藥調配物，其中該抗體包含含有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈恆定區及含有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之重鏈恆定區。

【請求項83】 如請求項 65 至 73 中任一項之醫藥調配物，其中該抗體包含含有該第一抗原結合域之該 HCVR 之第一重鏈及含有該第二抗原結合域之該 HCVR 之第二重鏈，其中該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的殘基 1 至 452，且該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的殘基 1 至 448。

【請求項84】 如請求項 83 之醫藥調配物，其中該抗體包含含有該第一及第二抗原結合域之該 LCVR 的共同輕鏈，其中該共同輕鏈包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列。

【請求項85】 如請求項 65 至 84 中任一項之醫藥調配物，其中，如藉由 SE-UPLC 測定：（a）在 45°C 下儲存 1 個月後，至少 90% 之該抗體具有原生構形；（b）在 45°C 下儲存 1 個月後，至少 93% 之該抗體具有原生構形；（c）在 45°C 下儲存 1 個月後，至少 95% 之該抗體具有原生構形；（d）在 25°C 及 60% 相對濕度下儲存 3 個月後，至少 95% 之該抗體具有原生構形；（e）在 25°C 及 60% 相對濕度下儲存 3 個月後，至少 97% 之該抗體具有原生構形；（f）在 5°C 下儲存 3 個月後，至少 95% 之該抗體具有原生構形；（g）在 5°C 下儲存 3 個月後，至少 98% 之該抗體具有原生構形；（h）在 45°C 下儲存 1 個月後，該調配物含有不超過 6% 之高分子量（HMW）物種；（i）在 45°C 下儲存 1 個月後，該調配物含有不超過 5.6% 之 HMW 物種；（j）在 25°C 及 60% 相對濕度下儲存 3 個月後，該調配物含有不超過 2% 之 HMW 物種；（k）在 25°C 及 60% 相對濕度下儲存 3 個月後，該調配物含有不超過 1% 之 HMW 物種；（l）在 5°C 下儲存 3 個月後，該調配物

含有不超過 1.5%之 HMW 物種；及/或 (m) 在 5°C 下儲存 9 個月後，該調配物含有不超過 1%之 HMW 物種。

【請求項86】 一種醫藥組成物，其中該組成物包含如請求項 1 至 85 中任一項之醫藥調配物，且該組成物容納於容器中。

【請求項87】 如請求項 86 之醫藥組成物，其中該容器為小瓶。

【請求項88】 如請求項 87 之醫藥組成物，其中該小瓶為 2 ml、5 ml、10 ml 或 20 ml 的 1 型透明玻璃小瓶。

【請求項89】 如請求項 86 之醫藥組成物，其中該容器為注射器。

【請求項90】 如請求項 89 之醫藥組成物，其中該注射器為低錫玻璃。

【請求項91】 如請求項 86 之醫藥組成物，其中該容器為預填充注射器。

【請求項92】 如請求項 86 之醫藥組成物，其容納於自動注射器中。

【請求項93】 如請求項 87 至 92 中任一項之醫藥組成物，其中該容器包含包括氣體之頂隙，其中該氣體包含小於 5 體積%之氧氣。

【請求項94】 如請求項 93 之醫藥組成物，其中該氣體包含小於 1 體積%之氧氣，或不超過 0.1 體積%之氧氣。

【請求項95】 一種套組，其包含 (i) 含有包含如請求項 1 至 85 中任一項之醫藥調配物之組成物的容器，及使用該組成物之說明書。

【請求項96】 如請求項 95 之套組，其中該容器為玻璃小瓶。

【請求項97】 如請求項 95 之套組，其中該容器為預填充注射器。

【請求項98】 如請求項 95 之套組，其中該容器為自動注射器。

【請求項99】 如請求項 95 之套組，其中該說明書敘述該組成物之皮下投與。

【請求項100】 如請求項 95 之套組，其中該說明書敘述該組成物之靜脈內投與。

【請求項101】 如請求項 95 至 100 中任一項之套件，其中該容器包含包括氣體之頂隙，其中該氣體包含小於 5 體積%之氧氣。

【請求項102】 如請求項 101 之套組，其中該氣體包含小於 1 體積%之氧氣，或不超過 0.1 體積%之氧氣。

【請求項103】 一種包含如請求項 1 至 85 中任一項之醫藥調配物的單位劑型，其中該抗體以 0.1 mg 至 500 mg 之量存在。

【請求項104】 如請求項 103 之單位劑型，其中該抗體以 2 至 2.5 mg 之量存在。

【請求項105】 如請求項 103 之單位劑型，其中該抗體以 10 至 11 mg 之量存在。

【請求項106】 如請求項 103 之單位劑型，其中該抗體以 20 至 25 mg 之量存在。

【請求項107】 如請求項 103 之單位劑型，其中該抗體以 80 至 90 mg 之量存在。

【請求項108】 如請求項 103 之單位劑型，其中該抗體以 100 至 125 mg 之量存在。

【請求項109】 如請求項 103 之單位劑型，其中該抗體以 160 至 180 mg 之量存在。

【請求項110】 如請求項 103 之單位劑型，其中該抗體以 320 至 360 mg 之量存在。

【請求項111】 如請求項 103 之單位劑型，其為玻璃小瓶。

【請求項112】 如請求項 103 之單位劑型，其為預填充注射器。

【請求項113】 如請求項 103 之單位劑型，其為自動注射器。

【請求項114】 如請求項 111 之單位劑型，其中該玻璃小瓶包含包括氣體之頂隙，其中該氣體包含小於 5 體積%之氧氣。

【請求項115】 如請求項 114 之單位劑型，其中該氣體包含小於 1 體積%之氧氣，或不超過 0.1 體積%之氧氣。