



(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 201811368 A

(43) 公開日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 01 日

(21) 申請案號：106126967 (22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 09 日

(51) Int. Cl. : *A61K39/42 (2006.01)* *A61K47/10 (2006.01)*
A61K47/26 (2006.01) *A61K47/18 (2006.01)*
C07K16/10 (2006.01) *A61P31/16 (2006.01)*

(30) 優先權：2016/08/10 南韓 10-2016-0101719

(71) 申請人：南韓商賽特瑞恩股份有限公司 (南韓) CELLTRION, INC. (KR)
 南韓

(72) 發明人：李峻源 LEE, JOON WON (KR)；韓元鎔 HAN, WON YONG (KR)；金水晶 KIM, SU JUNG (KR)；吳俊錫 OH, JUN SEOK (KR)；金昭英 KIM, SO YOUNG (KR)；金廣佑 KIM, KWANG WOO (KR)；申妍暻 SHIN, YEON KYEONG (KR)

(74) 代理人：潘海濤；袁鐵生

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 123 頁

(54) 名稱

穩定的液體抗流感病毒抗體醫藥調配物

STABLE LIQUID PHARMACEUTICAL FORMULATION OF ANTI-INFLUENZA VIRUS ANTIBODY

(57) 摘要

本發明係有關一種穩定的液體抗流感病毒抗體醫藥調配物，尤指一種包括下列各物之穩定液體醫藥調配物：(A) 一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物；(B) 表面活性劑；(C) 糖或其衍生物；以及(D) 胺基酸。所述包括有根據本發明之抗流感病毒抗體的穩定液體醫藥調配物於儲存在低溫(5°C)、常溫(25°C)及高溫(40°C)下是高度穩定的，具有極佳的長期(12個月)儲存穩定性，且可經靜脈給藥、肌肉內給藥、透皮給藥、皮下給藥、腹膜內給藥、局部給藥或其組合。

The present invention relates to a stable liquid pharmaceutical formulation of an anti-influenza virus antibody, and more particularly to a stable liquid pharmaceutical formulation comprising: (A) an anti-influenza virus antibody or a mixture of two or more different anti-influenza virus antibodies; (B) a surfactant; (C) a sugar or its derivative; and (D) an amino acid. The stable liquid pharmaceutical formulation comprising an anti-influenza virus antibody according to the present invention is highly stable upon storage at low temperature (5°C), normal temperature (25°C) and high temperature (40°C), has excellent long-term (12 months) storage stability, and may be administered intravenously, intramuscularly, transdermally, subcutaneously, intraperitoneally, topically, or a combination thereof.

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

穩定的液體抗流感病毒抗體醫藥調配物

Stable Liquid Pharmaceutical Formulation of Anti-Influenza Virus Antibody

【中文】

本發明係有關一種穩定的液體抗流感病毒抗體醫藥調配物，尤指一種包括下列各物之穩定液體醫藥調配物：(A)一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物；(B)表面活性劑；(C)糖或其衍生物；以及(D)胺基酸。所述包括有根據本發明之抗流感病毒抗體的穩定液體醫藥調配物於儲存在低溫(5°C)、常溫(25°C)及高溫(40°C)下是高度穩定的，具有極佳的長期(12個月)儲存穩定性，且可經靜脈給藥、肌肉內給藥、透皮給藥、皮下給藥、腹膜內給藥、局部給藥或其組合。

【英文】

The present invention relates to a stable liquid pharmaceutical formulation of an anti-influenza virus antibody, and more particularly to a stable liquid pharmaceutical formulation comprising: (A) an anti-influenza virus antibody or a mixture of two or more different anti-influenza virus antibodies; (B) a surfactant; (C) a sugar or its derivative; and (D) an amino acid. The stable liquid pharmaceutical formulation comprising an anti-influenza virus antibody according to the present invention is highly stable upon storage at low temperature (5°C), normal temperature (25°C) and high temperature (40°C), has excellent long-term (12 months) storage stability, and may be administered intravenously, intramuscularly, transdermally, subcutaneously, intraperitoneally, topically, or a combination thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

穩定的液體抗流感病毒抗體醫藥調配物

Stable Liquid Pharmaceutical Formulation of Anti-Influenza Virus Antibody

【技術領域】

【0001】 本發明係有關一種包括有抗流感病毒抗體之穩定液體醫藥調配物。

【先前技術】

【0002】 流行性感冒是一種在每年冬季流行之流感病毒感染引起的呼吸道疾病。尤其長者或嬰兒極易罹患流行性感冒。流感病毒分為三種類型：A 型、B 型及 C 型流感病毒。在這些類型中，A 型及 B 型流感病毒會影響人類或動物。根據病毒表面上的抗原血球凝集素(HA)及神經胺酸酶(NA)，A 型流感病毒可細分為不同的亞型(H1N1、H3N2 等)，而 B 型流感病毒未再被分類成亞型。通過目前已知的 A 型流感病毒 17 種 HA 亞型與 10 種 NA 亞型的組合，可能會產生各種亞型的病毒。

【0003】 流感病毒基因係由數個片段所組成。於單一宿主同時受到二或多種不同流感病毒的感染時，可能會通過基因的重新排列而產生新的流感病毒亞型。這樣的抗原移變是無法預測的，當前的疫苗因而無法防禦。因此，為針對此類新流感病毒提供保護，急需有可針對更廣泛的流感病毒之治療劑。

【0004】 韓國專利申請案第 10-2011-0020061 及 10-2012-0107512 號中所揭露之做為流感病毒新穎治療劑的抗體顯示了針對主要的第 1 群種系族群(H1、H2、H5 及 H9)及第 2 群種系族群(H3 及 H7)的中和作用。再者，韓國專利申請案第 10-2014-0036601 號揭露了一種含有上述韓國專利申請案所揭之二或多種不同抗體之組成物，其顯示出針對第 1 群及第 2 群種系族群之流感病毒的預防及治療效果。

【0005】 為了使用具有極佳治療與預防效果之抗流感病毒抗體做為液體醫藥調配物，有必要開發出抗體在低溫(5°C)、常溫(25°C)及高溫(40°C)下為穩定的之穩定調配物，同時將抗體的聚集和降解情形減到最低程度。

【0006】 因為抗體係比傳統有機或無機的藥物更大且更複雜，抗體組成物會有特殊的問題。抗體的穩定性會受到諸如離子強度、pH、溫度、重複循環的冷凍/解凍、抗體濃度與剪力等因素的影響。由於物理的不穩定性（包含變性、聚集(可溶性和不溶性聚集體的形成)、沉澱及吸附）以及化學的不穩定性（包含外消旋作用、 β -消除反應或二硫化物交換、水解，脫醯胺作用及氧化作用），可能會失去具活性的抗體。這些不穩定性中的任一者係可潛在性地導致抗體副產物或衍生物的形成，這些抗體副產物或衍生物具有較低的生物活性、增強的毒性及/或增強的免疫原性。

【0007】 儘管先前技術指出許多適宜應用來產生穩定的液體抗體醫藥調配物的賦形劑例子，但這實際上因為抗體有其特有的物理/化學特性，並不可能預測應該添加來克服一個特定抗體在開發調配物中可能有的特定不穩定性問題之賦形劑種類與數量。再者，難以找尋到在包括有一特定抗體的組成物中保持該特定抗體的化學及生物穩定性之最佳條件，諸如抗體濃度、pH 及/或其他賦形劑濃度。

【0008】 此外，與調配單一抗體相比，找尋適宜賦形劑與最佳條件來調配二或多種不同抗體並展現其穩定性係有著倍數的困難性，因為應該要驗證每一種抗體的穩定性以及含有該等抗體之組成物的穩定性。

【0009】 到目前為止，尚未發現有公開了包括有抗流感病毒抗體之穩定液體醫藥調配物的先前技術文獻。

【0010】 因此，包括有抗流感病毒抗體之穩定液體醫藥調配物是有需要的，且需要有一種用於診斷、預防或治療更多種多樣的流感病毒亞型之含有單一抗流感病毒抗體或者含有二或多種不同抗流感病毒抗體之組成物，且該組成物即使長期儲存時也是穩定的。

【發明內容】

【所要解決的技術問題】

【0011】 因此，本發明人為解決上述問題做了努力，且發現到被證實對流感病毒有預防性或治療性效果的一個抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物在低溫(5°C)、常溫(25°C)及高溫(40°C)下是穩定的，並且具有長期儲存穩定性，從而完成本發明。

【0012】 因此，本發明之目的在提供一種包括有一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物的穩定液體醫藥調配物。

【0013】 本發明之另一目的在提供一種包括有一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物的穩定液體醫藥調配物，其同時於儲存在低溫(5°C)、常溫(25°C)及高溫(40°C)下是高度穩定的，且具有極佳的長期(12個月)儲存穩定性。

【0014】 本發明之又一目的在提供一種包括有一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物的穩定液體醫藥調配物，其係可經靜脈給藥、肌肉內給藥、透皮給藥、皮下給藥、腹膜內給藥、局部給藥或其組合。

【技術解決方案】

【0015】 為達上述之目的，本發明提供一種穩定的液體醫藥調配物，其包括：(A)一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物；(B)表面活性劑；(C)糖或其衍生物；以及(D)胺基酸。

【0016】 於本發明之一實施例中，該抗流感病毒抗體或該二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物(A)可包括一結合至A型流感病毒之血球凝集素(HA)蛋白中之抗原決定區的抗體。

【0017】 於本發明之一實施例中，該抗體係可結合至A型流感病毒之血球凝集素(HA)蛋白的抗原決定區的主幹區。

【0018】 於本發明之一實施例中，該抗體的抗原決定區可包括：i) 選自由HA1多肽之第18、25、27、32、33、38、40、54、55、278、291、292、310、311、312、318個胺基酸殘基所組成之群組的任一或多個胺基酸殘基；

以及 ii) 選自由 HA2 多肽之第 18、19、20、21、38、39、41、42、45、46、48、49、52、53、56、57、58、60、99 個胺基酸殘基所組成之群組的任一或多個胺基酸殘基。

【0019】 於本發明之一實施例中，該抗原決定區可包括 HA1 多肽之第 318 個胺基酸殘基，且包括 HA2 多肽之第 41、42、45、48、49、52、53 個胺基酸殘基。

【0020】 於本發明之一實施例中，該抗原決定區可包括 HA1 多肽之第 18、38、40、291、292、318 個胺基酸殘基。再者，該抗原決定區可包括 HA2 多肽之第 18、19、20、21、41、42、45、48、49、52、53 個胺基酸殘基。該抗原決定區可包括 HA1 多肽之第 18、38、40、291、292、318 個胺基酸殘基，且包括 HA2 多肽之第 18、19、20、21、41、42、45、48、49、52、53 個胺基酸殘基。

【0021】 於本發明之一實施例中，該抗原決定區可包括 HA1 多肽之第 278、318 個胺基酸殘基。該抗原決定區可包括 HA2 多肽之第 38、39、41、42、45、48、49、52、53 個胺基酸殘基。該抗原決定區可包括 HA 第一單體之 HA1 多肽及/或 HA2 多肽上的胺基酸殘基，並進一步包括鄰近該第一單體之第二單體的 HA1 多肽第 25、32、33 個胺基酸殘基。

【0022】 於本發明之一實施例中，該抗原決定區可包括 HA1 多肽之第 278、318 個胺基酸殘基，且包括 HA2 多肽之第 38、39、41、42、45、48、49、52、53 個胺基酸殘基。該抗原決定區可包括 HA 第一單體之 HA1 多肽及 HA2 多肽上的胺基酸殘基，並進一步包括鄰近該第一單體之第二單體的 HA1 多肽第 25、32、33 個胺基酸殘基。

【0023】 於本發明之一實施例中，該抗原決定區可包括 HA1 多肽之第 278、318 個胺基酸殘基，且包括 HA2 多肽之第 38、39、41、42、45、48、49、52、53、58、99 個胺基酸殘基。該抗原決定區可包括 HA 第一單體之 HA1 多肽及 HA2 多肽上的胺基酸殘基，並可進一步包括鄰近該第一單體之第二單體的 HA1 多肽第 25、27、32、33 個胺基酸殘基。

【0024】 於本發明之一實施例中，該抗原決定區可包括 HA1 多肽之

第 54、55、278、291、318 個胺基酸殘基，且包括 HA2 多肽之第 19、20、21、38、39、41、42、45、46、48、49、52、53、56、57、60 個胺基酸殘基。該抗原決定區可包括 HA 第一單體之 HA1 多肽及 HA2 多肽上的胺基酸殘基，並可進一步包括鄰近該 HA 第一單體之 HA 第二單體的 HA1 多肽第 25、32、33、310、311、312 個胺基酸殘基。

【0025】 於本發明之一實施例中，該抗流感病毒抗體(A)可包括選自由下列組成之群組的任一抗體：i) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 1 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 2 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 3 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 4 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 5 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 6 之 CDR3 區域之抗體；ii) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 7 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 8 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 9 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 10 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 11 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 12 之 CDR3 區域之抗體；iii) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 13 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 14 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 15 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 16 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 17 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 18 之 CDR3 區域之抗體；iv) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 19 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 20 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 21 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 22 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 23 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 24 之 CDR3 區域之抗體；v) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 25 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 26 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 27 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 28 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 29 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 30 之 CDR3 區域之抗體；vi) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 31 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 32 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 33 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 34 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 35 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 36 之 CDR3 區域之抗體；以及 vii) 一個其所

包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 37 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 38 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 39 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 40 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 41 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 42 之 CDR3 區域之抗體。

【0026】 於本發明之一實施例中，該抗流感病毒抗體(A)可包括選自由下列組成之群組的任一抗體： i) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 44 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體； ii) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 45 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 46 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體； iii) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 47 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 48 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體； iv) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 49 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 50 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體； v) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 51 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 52 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體； vi) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 53 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 54 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體；以及 vii) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 55 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 56 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體。

【0027】 於本發明之一實施例中，該抗流感病毒抗體(A)可包括選自由下列組成之群組的任一抗體： i) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 57

之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 58 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體； ii) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 59 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 60 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體； iii) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 61 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 62 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體； iv) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 63 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 64 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體； v) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 65 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 66 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體； vi) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 67 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 68 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體；以及 vii) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 69 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 70 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體。

【0028】 於本發明之一實施例中，該二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物(A)可包括： i) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 1 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 2 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 3 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 4 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 5 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 6 之 CDR3 區域之抗體；以及 ii) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 7 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 8 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 9 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 10 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 11 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 12 之 CDR3 區域之抗體。

【0029】 於本發明之一實施例中，該二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物(A)可包括： i) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 之

多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 44 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體；以及 ii) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 45 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 46 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體。

【0030】 於本發明之一實施例中，該二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物(A)可包括： i) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 57 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 58 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體；以及 ii) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 59 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 60 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體。

【0031】 於本發明之一實施例中，該抗流感病毒抗體(A)可包括：MHAA4549A 抗體(Genentech 有限公司)；MEDI8852 抗體(Medimmune 有限公司)；CR6261 抗體、CR8020 抗體、CR9114 抗體、CR8033 抗體與 CR8071 抗體，其係可購自 Crucell 公司；F10 抗體（達納法柏(Dana-Farber)癌症研究所)；VIS410 抗體(Visterra)；TCN-032 抗體(Theraclone Sciences 有限公司)；及/或 FI6 抗體（瑞士聯邦理工學院(IRB)）。

【0032】 於本發明之一實施例中，該二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物(A)係為一個含兩種不同抗體之混合物，且所述兩種不同抗體之間的混合比例係可為 9:1 至 1:9。

【0033】 於本發明之一實施例中，該抗流感病毒抗體或所述二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物(A)的濃度係可為 10 至 150 mg/mL。

【0034】 於本發明之一實施例中，該表面活性劑(B)可包括聚山梨醇酯、泊洛沙姆(poloxamer)或其混合物。

【0035】 於本發明之一實施例中，該表面活性劑(B)可包括聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80 或其中之二或多種

以上的混合物。

【0036】 於本發明之一實施例中，該表面活性劑(B)可包括聚山梨醇酯 80。

【0037】 於本發明之一實施例中，該表面活性劑(B)的濃度係可為 0.01 至 1.0% (w/v)。

【0038】 於本發明之一實施例中，該糖(C)可包括單糖、雙糖、寡糖、多糖或其中之二或多種以上的混合物。

【0039】 於本發明之一實施例中，該糖衍生物(C)可包括糖醇、糖酸或其混合物。

【0040】 於本發明之一實施例中，該糖(C)可包括單糖、雙糖、寡糖、多糖或其中之二或多種以上的混合物，且該糖衍生物(C)可包括糖醇、糖酸或其混合物。

【0041】 於本發明之一實施例中，該糖或其衍生物(C)可包括山梨醇、甘露醇、海藻糖、蔗糖或其中之二或多種以上的混合物。

【0042】 於本發明之一實施例中，該糖或其衍生物(C)的濃度係可為 0.1 至 15% (w/v)。

【0043】 於本發明之一實施例中，該胺基酸(D)可包括游離胺基酸、胺基酸鹽或其混合物。

【0044】 於本發明之一實施例中，該胺基酸(D)可包括天冬胺酸、組胺酸、離胺酸、精胺酸或其鹽類。

【0045】 於本發明之一實施例中，該胺基酸(D)可包括組胺酸、組胺酸鹽或其混合物。

【0046】 於本發明之一實施例中，該胺基酸(D)的濃度係可為 1 至 20 mM。

【0047】 於本發明之一實施例中，該穩定液體醫藥調配物的 pH 值係可為 5.5 至 6.5。

【0048】 於本發明之一實施例中，該穩定液體醫藥調配物於 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 下儲存 6 週後測量時可具有 95% 或更高的抗體單體純度。

【0049】 於本發明之一實施例中，該穩定液體醫藥調配物於 $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 下儲存 3 個月或更久後測量時係具有 95% 或更高的抗體單體純度。

【0050】 於本發明之一實施例中，該穩定液體醫藥調配物於 $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 下儲存 6 個月或更久後測量時係具有 95% 或更高的抗體單體純度。

【0051】 於本發明之一實施例中，該穩定液體醫藥調配物係經靜脈給藥、肌肉內給藥、透皮給藥、皮下給藥、腹膜內給藥、局部給藥或其組合。

【0052】 於本發明之一實施例中，該穩定液體醫藥調配物係充填於一預填充注射筒內。

【0053】 於本發明之一實施例中，該預填充注射筒係包含在一個自動注射器內。

【0054】 於本發明之一實施例中，套組可包括該穩定液體醫藥調配物及一容器。

【0055】 於本發明之一實施例中，該穩定液體醫藥調配物係可用於診斷、預防或治療流感病毒。

【0056】 於本發明之一實施例中，其提供一種用於製備該穩定液體醫藥調配物的方法。

【有益效果】

【0057】 根據本發明之包括有抗流感病毒抗體的穩定液體醫藥調配物於儲存在低溫(5°C)、常溫(25°C)及高溫(40°C)下是高度穩定的，並具有極佳的長期(12 個月)儲存穩定性，且可經靜脈給藥、肌肉內給藥、透皮給藥、皮下給藥、腹膜內給藥、局部給藥或其組合。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

穩定的液體醫藥調配物

【0058】 根據本發明之穩定液體醫藥調配物可包括：(A)一抗流感病

毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物；(B)表面活性劑；(C)糖或其衍生物；以及(D)胺基酸。

(A)一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物

【0059】 如本文中所用，術語「抗體」係以其最廣泛的意義來使用，且可包含多株抗體、單株抗體、重組抗體、單鏈抗體、雜合抗體、嵌合抗體、人源化抗體、人類抗體及其片段。其他具有變化結構之天然產生抗體（例如駱駝抗體）係亦包含在此定義中。術語「完整的抗體」係指由四個多肽鏈（藉雙硫鍵交互連接的兩個重鏈及兩個輕鏈）所組成的免疫球蛋白分子。抗原結合蛋白片段特別包含了 Fab、F(ab')、F(ab')₂、Fv、dAb、Fd、互補決定區(CDR)片段、單鏈抗體(scFv)、二價單鏈抗體、單鏈噬菌體抗體、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、(多)肽，其含有至少一個足以賦予結合到該(多)肽等等之專一性抗原的免疫球蛋白片段。每一重鏈係由重鏈可變區和重鏈固定區所組成。該重鏈固定區是由三個結構域(CH1、CH2 和 CH3)構成。每一輕鏈是由一輕鏈可變區和一輕鏈固定區構成。該輕鏈固定區是由一結構域(CL)構成。重鏈可變區和輕鏈可變區可進而細分為被稱作互補決定區(CDR)的高可變性區域，被稱為架構區(FR)之較保留不變區域穿插。每一重鏈可變區和輕鏈可變區是由三個 CDR 和四個 FR 組成，其從胺基端到羧基端以如下順序安排：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3 及 FR4。

【0060】 在本發明中，該等可變結構域的互補決定區(CDR)係使用一根據 Kabat 等人（參見 Kabat 等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th), National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)) 所設計系統之習用方法來判定。使用在本發明中的 CDR 編號係根據 Kabat 法來進行，但本發明亦涵蓋該等包括有由其他方法所判定之 CDR 的抗體，所述其他方法包含 IMGT 法、Chothia 法及 AbM 法等等。

【0061】 根據本發明之抗體係包含該等抗體的功能性變異體。若該等變異體能夠與本發明之抗體競爭專一性地結合至流感病毒，抗體的功能性變異體即被視為是所述根據本發明之抗體的功能性變異體。功能性變異

體包含(但不限於)在初級結構序列中大致相似的衍生物。或者，功能性變異體係可為與親本抗體的胺基酸序列相比時，包括有一個含有一或多個胺基酸之取代、插入、缺失或其組合之胺基酸序列的抗體。再者，功能性變異體可包括胺基酸序列在胺基端或羧基端或在這兩端截斷。與親本抗體相比，根據本發明之功能性變異體可具有相同的或不同的、較高的或較低的結合親和力，但其仍能夠結合流感病毒。意欲落入本發明範疇內之功能性變異體係與本文中所揭露之抗體有約 50-99%、約 60-99%、約 80-99%、約 90-99%、約 95-99%或約 97-99%的胺基酸序列一致性。可使用熟習此項技藝者已知的電腦演算法(特別諸如 Gap 或 Bestfit)以與待比較的胺基酸序列進行最佳化的比對，並界定出相似或一致的胺基酸殘基。功能性變異體可藉由本領域中已知的一般分子生物學方法來改變親本抗體或其一部分而獲得，所述方法包含 PCR、寡核苷酸定向誘變及定點誘變，或者可藉由有機合成法而獲得，但不限於此。

【0062】 取決於其重鏈的恆定域(或恆定區)，本發明之「抗體」係可被分配到不同的類別，但不限於此。例如，有五個主要的抗體類別：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM；且其中的數個類別再進一步細分成子類(同種型)，例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2。

【0063】 本發明之「抗原決定區」為一個靶向該抗原之抗體所結合的抗原區域，且其包含與抗體直接接觸之特定胺基酸，但不限於此。例如，該抗原決定區可包含具化學活性的表面分子群集，諸如胺基酸、糖側鏈、磷醯基或磺醯基，且可具有特定的三維結構特性及/或特定的電荷特性。

【0064】 如本文中所用，術語「A 型流感病毒」係指屬於正黏液病毒科(Orthomyxoviridae)家族的有套膜病毒，且具有一個由八個反義單股 RNA(核糖核酸)節段所組成的基因體。這些流感病毒被歸類為 A 型、B 型及 C 型，且根據其主要表面蛋白 HA(血球凝集素)及 NA(神經胺酸酶)而將 A 型流感病毒進一步分為亞型。迄今已報導有 17 種 HA 與 10 種 NA。

【0065】 如本文中所用，術語「血球凝集素」(下文中係稱為「HA」)係指流感病毒的套膜醣蛋白。HA 介導了流感病毒吸附並穿透到宿主細胞

內。迄今已經有 17 種 HA 亞型被報導出來。

【0066】 本文中所述之「H1 亞型」包含 H1N1、H1N2、H1N3、H1N4、H1N5、H1N6、H1N7、H1N8、H1N9 及 H1N10。

【0067】 本文中所述之「H2 亞型」包含 H2N1、H2N2、H2N3、H2N4、H2N5、H2N6、H2N7、H2N8、H2N9 及 H2N10。

【0068】 本文中所述之「H5 亞型」包含 H5N1、H5N2、H5N3、H5N4、H5N5、H5N6、H5N7、H5N8、H5N9 及 H5N10。

【0069】 本文中所述之「H9 亞型」包含 H9N1、H9N2、H9N3、H9N4、H9N5、H9N6、H9N7、H9N8、H9N9 及 H9N10。

【0070】 本文中所述之「H3 亞型」包含 H3N1、H3N2、H3N3、H3N4、H3N5、H3N6、H3N7、H3N8、H3N9 及 H3N10。

【0071】 本文中所述之「H7 亞型」包含 H7N1、H7N2、H7N3、H7N4、H7N5、H7N6、H7N7、H7N8、H7N9 及 H7N10。

【0072】 於本發明之一實施例中，「抗體」可包含一種結合到流感病毒或中和流感病毒之抗體。

【0073】 於本發明之一實施例中，「抗體混合物」可包括二或多種不同的抗流感病毒抗體。

【0074】 於本發明之一實施例中，所述抗流感病毒抗體或所述二或多種不同的抗流感病毒抗體之混合物可包括一種結合到 A 型流感病毒的抗體。

【0075】 於本發明之另一實施例中，所述抗流感病毒抗體或所述二或多種不同的抗流感病毒抗體之混合物可包括一種結合到 A 型流感病毒之血球凝集素(HA)蛋白的抗體。於本發明之又一實施例中，所述抗流感病毒抗體或所述二或多種不同的抗流感病毒抗體之混合物可包括一種結合到 A 型流感病毒之血球凝集素(HA)蛋白之主幹區或其抗原決定區的抗體。

【0076】 於本發明之一實施例中，該抗體的抗原決定區可包括：i) 選自由 HA1 多肽之第 18、25、27、32、33、38、40、54、55、278、291、292、310、311、312、318 個胺基酸殘基所組成之群組的任一或多個胺基酸殘基；

以及 ii) 選自由 HA2 多肽之第 18、19、20、21、38、39、41、42、45、46、48、49、52、53、56、57、58、60、99 個胺基酸殘基所組成之群組的任一或多個胺基酸殘基。

【0077】 於本發明之一實施例中，該抗原決定區可包括 HA1 多肽之第 318 個胺基酸殘基，且包括 HA2 多肽之第 41、42、45、48、49、52、53 個胺基酸殘基。

【0078】 於本發明之一實施例中，該抗原決定區可包括 HA1 多肽之第 18、38、40、291、292、318 個胺基酸殘基。再者，該抗原決定區可包括 HA2 多肽之第 18、19、20、21、41、42、45、48、49、52、53 個胺基酸殘基。該抗原決定區可包括 HA1 多肽之第 18、38、40、291、292、318 個胺基酸殘基，且包括 HA2 多肽之第 18、19、20、21、41、42、45、48、49、52、53 個胺基酸殘基。

【0079】 於本發明之一實施例中，該抗原決定區可包括 HA1 多肽之第 278、318 個胺基酸殘基。該抗原決定區可包括 HA2 多肽之第 38、39、41、42、45、48、49、52、53 個胺基酸殘基。該抗原決定區可包括 HA 第一單體之 HA1 多肽及/或 HA2 多肽上的胺基酸殘基，並可進一步包括鄰近該第一單體之第二單體的 HA1 多肽第 25、32、33 個胺基酸殘基。

【0080】 於本發明之一實施例中，該抗原決定區可包括 HA1 多肽之第 278、318 個胺基酸殘基，且包括 HA2 多肽之第 38、39、41、42、45、48、49、52、53 個胺基酸殘基。該抗原決定區可包括 HA 第一單體之 HA1 多肽及 HA2 多肽上的胺基酸殘基，並進一步包括鄰近該第一單體之第二單體的 HA1 多肽第 25、32、33 個胺基酸殘基。

【0081】 於本發明之一實施例中，該抗原決定區可包括 HA1 多肽之第 278、318 個胺基酸殘基，且包括 HA2 多肽之第 38、39、41、42、45、48、49、52、53、58、99 個胺基酸殘基。該抗原決定區可包括 HA 第一單體之 HA1 多肽及 HA2 多肽上的胺基酸殘基，並可進一步包括鄰近該第一單體之第二單體的 HA1 多肽第 25、27、32、33 個胺基酸殘基。

【0082】 於本發明之一實施例中，該抗原決定區可包括 HA1 多肽之

第 54、55、278、291、318 個胺基酸殘基，且包括 HA2 多肽之第 19、20、21、38、39、41、42、45、46、48、49、52、53、56、57、60 個胺基酸殘基。該抗原決定區可包括 HA 第一單體之 HA1 多肽及 HA2 多肽上的胺基酸殘基，並可進一步包括鄰近該 HA 第一單體之 HA 第二單體的 HA1 多肽第 25、32、33、310、311、312 個胺基酸殘基。

【0083】 於本發明之一實施例中，該抗流感病毒抗體可包含多株抗體、單株抗體、重組抗體、單鏈抗體、雜合抗體、嵌合抗體、人源化抗體、人類抗體及其片段。

【0084】 於本發明之一實施例中，該抗流感病毒抗體可包含人類抗體。於本發明之又一實施例中，該抗流感病毒抗體可包含在 IgG 類抗體之中。

【0085】 於本發明之一實施例中，該抗流感病毒抗體可包括選自由下列組成之群組的任一抗體： i) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 1 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 2 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 3 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 4 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 5 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 6 之 CDR3 區域之抗體； ii) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 7 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 8 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 9 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 10 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 11 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 12 之 CDR3 區域之抗體； iii) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 13 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 14 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 15 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 16 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 17 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 18 之 CDR3 區域之抗體； iv) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 19 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 20 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 21 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 22 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 23 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 24 之 CDR3 區域之抗體； v) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 25 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 26 之 CDR2 區域與 SEQ

ID NO: 27 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 28 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 29 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 30 之 CDR3 區域之抗體； vi) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 31 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 32 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 33 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 34 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 35 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 36 之 CDR3 區域之抗體；以及 vii) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 37 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 38 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 39 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 40 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 41 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 42 之 CDR3 區域之抗體。

【0086】 於本發明之一實施例中，該抗流感病毒抗體可包括選自由下列組成之群組的任一抗體： i) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 44 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體； ii) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 45 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 46 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體； iii) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 47 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 48 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體； iv) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 49 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 50 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體； v) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 51 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 52 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體； vi) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 53 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 54 之多肽序列之重鏈可變

區有 95%或更高的序列一致性之抗體；以及 vii) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 55 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 56 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體。

【0087】 於本發明之一實施例中，該抗流感病毒抗體可包括選自由下列組成之群組的任一抗體： i) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 57 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 58 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體； ii) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 59 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 60 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體； iii) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 61 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 62 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體； iv) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 63 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 64 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體； v) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 65 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 66 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體； vi) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 67 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 68 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體；以及 vii) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 69 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 70 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體。

【0088】 於本發明之一實施例中，該二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物可包括： i) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 1 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 2 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 3 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 4 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 5 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 6 之 CDR3 區域之抗體；以及 ii) 一個其所

包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 7 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 8 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 9 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 10 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 11 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 12 之 CDR3 區域之抗體。

【0089】 於本發明之一實施例中，該二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物(A)可包括： i) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 44 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體；以及 ii) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 45 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 46 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體。

【0090】 於本發明之一實施例中，該二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物可包括： i) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 57 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 58 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體；以及 ii) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 59 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 60 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體。

【0091】 於本發明之一實施例中，當所述含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物(A)為兩種不同抗體之混合物時，該二個不同抗體間的混合比例係可為 9:1 至 1:9。於本發明之另一實施例中，該混合比例係可為 4:1 至 1:4。於本發明之又一實施例中，該混合比例係可為 1:1。若該混合比例在此範圍之內，該液體醫藥調配物即可展現出極佳的穩定性。該混合比例可自由控制在一本質上對所述根據本發明之穩定液體醫藥調配物之穩定性不會產生不利影響的範圍內。

【0092】 於本發明之一實施例中，所述抗流感病毒抗體或所述含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物的濃度係可為 5 至 200 mg/mL。於本

發明之另一實施例中，該濃度係可為 10 至 150 mg/mL。於本發明之又一實施例中，該濃度係可為 20 至 100 mg/mL。若該濃度在此範圍之內，該液體醫藥調配物即可展現出極佳的長期穩定性。該濃度可自由控制在一本質上對所述根據本發明之穩定液體醫藥調配物之穩定性不會產生不利影響的範圍內。

(B)表面活性劑

【0093】 使用於本發明之表面活性劑實例包含(但不限於)聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯(例如聚山梨酯)、聚氧乙烯烷基醚(例如 Brij)、烷基苯基聚氧乙烯醚(例如 Triton-X)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(例如泊洛沙姆、普洛尼克(Pluronic))、十二烷基硫酸鈉(SDS)等等。

【0094】 於本發明之一實施例中，該表面活性劑可包括聚山梨醇酯、泊洛沙姆或其混合物。於本發明之另一實施例中，該表面活性劑可包括聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80 或其中之二或多種以上的混合物。於本發明之另一實施例中，該表面活性劑(B)可包括聚山梨醇酯 80。

【0095】 於本發明之一實施例中，該表面活性劑的濃度係可為 0.001 至 10% (w/v)。於本發明之另一實施例中，該表面活性劑的濃度係可為 0.01 至 1.0% (w/v)。於本發明之又一實施例中，該表面活性劑的濃度係可為 0.05 至 0.5% (w/v)。若該濃度在此範圍之內，該液體醫藥調配物即可展現出極佳的穩定性。該濃度可自由控制在一本質上對所述根據本發明之穩定液體醫藥調配物之穩定性不會產生不利影響的範圍內。

(C)糖或其衍生物

【0096】 使用於本發明中的「糖」可包括單醣、雙醣、寡醣、多醣，或其兩者以上之混合物。單醣的實例包含(但不限於)葡萄糖、果糖、半乳糖等等。雙醣的實例包含(但不限於)蔗糖、乳糖、麥芽糖、海藻糖等等。寡醣的實例包含(但不限於)果寡醣、半乳寡醣、甘露寡醣等等。多醣的實例包含(但不限於)澱粉、糖原、纖維素、幾丁質、果膠等等。

【0097】 使用於本發明中的「糖衍生物」可包括糖醇、糖酸，或其混合物。糖醇的實例包含(但不限於)甘油、赤蘚糖醇、蘇糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、核糖醇、甘露醇、山梨醇、半乳糖醇、岩藻糖醇、艾杜糖醇、肌醇、庚七醇、異麥芽酮糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、麥芽三糖醇、麥芽四糖醇、聚糖醇等等。糖酸的實例包含(但不限於)醛糖酸(甘油酸等)、酮糖酸(神經胺酸等)、醣醛酸(葡萄糖醛酸等)、醣二酸(酒石酸等)等等。

【0098】 於本發明之一實施例中，該糖可包括單糖、雙糖、寡糖、多糖或其中之二或多種以上的混合物，且該糖衍生物可包括糖醇、糖酸或其混合物。於本發明之一實施例中，該糖或其衍生物可包括山梨醇、甘露醇、海藻糖、蔗糖或其中之二或多種以上的混合物。

【0099】 於本發明之一實施例中，該糖或其衍生物(C)的濃度係可為 0.01 至 30% (w/v)。於本發明之另一實施例中，該糖或其衍生物(C)的濃度係可為 0.1 至 15% (w/v)。於本發明之又一實施例中，所述濃度係可為 1.0 至 10% (w/v)。若該濃度在此範圍之內，該液體醫藥調配物即可展現出極佳的穩定性。所述糖或其衍生物的濃度可自由控制在在本質上對所述根據本發明之穩定液體醫藥調配物之穩定性不會產生不利影響的範圍內。

(D)胺基酸

【0100】 本發明中所使用的「胺基酸」可包括游離胺基酸、胺基酸鹽或其混合物。如本文中所示，術語「游離胺基酸」係指一個游離狀態的胺基酸，其中在胺基酸分子之間不存有肽鍵，或者在胺基酸分子與其他分子之間不存有酯鍵。胺基酸的實例包含(但不限於)天冬胺酸、組胺酸、離胺酸、精胺酸等。胺基酸鹽的實例包含(但不限於)天冬胺酸鹽、組胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽等。

【0101】 於本發明之一實施例中，該胺基酸可包括天冬胺酸、組胺酸、離胺酸、精胺酸或其鹽類。於本發明之另一實施例中，該胺基酸可包括組胺酸、組胺酸鹽或其混合物。

【0102】 於本發明之又一實施例中，該胺基酸可包括組胺酸與組胺

酸-HCl 之混合物。

【0103】 於本發明之一實施例中，該胺基酸可包括胺基酸、胺基酸鹽或其混合物。

【0104】 於本發明之又一實施例中，該胺基酸係可為一緩衝液。

【0105】 術語「緩衝液」係指一將由酸或鹼所引起的 pH 變化降至最低程度之中和物質，其並甚至在缺少 pH 調整劑的情況下將 pH 維持在一特定範圍中。

【0106】 於本發明之一實施例中，該胺基酸的濃度係可為 0.1 至 40 mM。於本發明之另一實施例中，所述濃度係可為 1 至 20 mM。於本發明之又一實施例中，所述濃度係可為 5 至 15 mM。若該濃度在此範圍之內，該液體醫藥調配物即可展現出極佳的穩定性。所述胺基酸的濃度可自由控制在一本質上對所述根據本發明之穩定液體醫藥調配物之穩定性不會產生不利影響的範圍內。

(E) pH

【0107】 根據本發明之穩定液體醫藥調配物的 pH 值係可為 5.5 至 6.5。若 pH 值在此範圍之內，該液體醫藥調配物即可展現極佳的長期穩定性。該液體醫藥調配物的 pH 值係可使用所述胺基酸或緩衝液來調整。換言之，若該液體醫藥調配物含有少量的胺基酸或緩衝液，其可展現出上述範圍中的 pH 值，而不必使用單獨的 pH 調節劑。

【0108】 於本發明之另一實施例中，可使用一額外的 pH 調節劑來調整 pH 值。pH 調節劑的實例包含（但不限於）酸、鹼（例如氫氧化鈉）等等。

(F)其他成分

【0109】 本發明之穩定液體醫藥調配物可進一步在一範圍內包括本領域中已知不會對所述抗體活性及調配物穩定性產生不利影響的添加劑。

【0110】 於本發明之另一實施例中，該添加劑可包含（但不限於）額外的緩衝液、稀釋劑、助溶劑、pH 調節劑、鎮定劑、其他無機或有機鹽、

抗氧化劑、含水載體或其混合物等等。於本發明之又一實施例中，本發明之液體醫藥調配物可進一步包括含水載體、抗氧化劑、或其二或多種之混合物。該含水載體可包括一醫藥學上可接受（對人給藥係安全且無毒的）且有益於製備液體醫藥調配物的載體。

(G) 「穩定的」液體醫藥調配物

【0111】 在本發明之「穩定的」液體醫藥調配物中之「穩定的」一用詞意指根據本發明的抗體，在生產和/或儲存期間，基本上保有其物理穩定性和/或化學穩定性和或生物穩定性。用於測量抗體穩定性的各種分析技術在本技藝中很容易獲得。

【0112】 於本發明中，「物理穩定性」可藉由本技藝中已知的方法評估，其包括測量樣品對光之明顯衰減(吸光值，或光密度)。此一光衰減的測量係關該調配物之混濁度。此外，對於物理穩定性而言，高分子量成份的含量、低分子量成份的含量、完整蛋白質的量、顯微鏡下才可見的顆粒之數目等等可被測量。

【0113】 於本發明中，「化學穩定性」可藉由本領域中已知的方法來評估，且此方法可包括偵測及定量該抗體的化學變化形式。此外，在化學穩定性方面，可藉由(例如)離子交換層析法來測量電荷變化（例如：因為去醯胺化或氧化所造成）。對於化學穩定性而言，可測量電荷變異體（酸性或鹼性波峰）。通過離子交換層析法的電荷改變測量係可根據酸性或鹼性波峰來進行。

【0114】 如本文中所用，術語「儲存穩定性」係指該抗體縱使在變化的天氣條件下、高溫與相對濕度高的環境下及切應力作用的環境（例如在運輸期間）下，基本上仍保有其生物學活性。可藉由用於在高溫與相對濕度高的環境中測量抗體生物活性之各種分析技術來長期測量儲存穩定性一段時間。

【0115】 於本發明中，可藉由本領域中已知的方法來評估生物活性。在這類方法中，可藉 ELISA（酵聯免疫吸附分析）來測量抗原結合親

和力。

【0116】 於本發明之一實施例中，該液體醫藥調配物係可長時間穩定的。

【0117】 於本發明之一實施例中，術語「穩定的」液體醫藥調配物係指一可滿足一或多個下列標準條件之液體醫藥調配物。

外觀分析

- 於封閉條件下在溫度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 及相對濕度 $75 \pm 5\%$ 下儲存 6 星期之後保有其透明外觀之液體醫藥調配物；
- 於封閉條件下在溫度 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下儲存 12 個月之後保有其透明外觀之液體醫藥調配物；

pH

- 於封閉條件下在溫度 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下儲存 12 個月之後所測得的 pH 值為 6.0 ± 0.5 之液體醫藥調配物；

無菌條件

- 於封閉條件下在溫度 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下儲存 12 個月之後，於隔離器中的培養基中未顯示有微生物生長之液體醫藥調配物；

抗體濃度

- 於封閉條件下在溫度 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下儲存 6 星期之後以 HIC-HPLC 測量時，單一抗體的濃度為 $50 \pm 5.0 \text{ mg/mL}$ 、或者構成一抗體混合物之各個單一抗體的濃度為 $25 \pm 2.5 \text{ mg/mL}$ 且該抗體混合物的濃度為 $50 \pm 5.0 \text{ mg/mL}$ 之液體醫藥調配物；
- 於封閉條件下在溫度 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 及相對溼度 $60 \pm 5\%$ 下儲存 6 星期之後以 HIC-HPLC 測量時，單一抗體的濃度為 $50 \pm 5.0 \text{ mg/mL}$ 、或者構成一抗體混合物之各個單一抗體的濃度為 $25 \pm 2.5 \text{ mg/mL}$ 且該抗體混合物的濃度為 $50 \pm 5.0 \text{ mg/mL}$ 之液體醫藥調配物；
- 於封閉條件下在溫度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 及相對溼度 $75 \pm 5\%$ 下儲存 6 星期之後以

HIC-HPLC 測量時，單一抗體的濃度為 50 ± 5.0 mg/mL、或者構成一抗體混合物之各個單一抗體的濃度為 25 ± 2.5 mg/mL 且該抗體混合物的濃度為 50 ± 5.0 mg/mL 之液體醫藥調配物；

- 於封閉條件下在溫度 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下儲存 12 個月之後以 HIC-HPLC 測量時，單一抗體的濃度為 50 ± 5.0 mg/mL、或者構成一抗體混合物之各個單一抗體的濃度為 25 ± 2.5 mg/mL 且該抗體混合物的濃度為 50 ± 5.0 mg/mL 之液體醫藥調配物；

完整的免疫球蛋白 G 之含量（完整的 IgG%）

- 於封閉條件下在溫度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 及相對溼度 $75 \pm 5\%$ 下儲存 6 星期之後以晶片型 CE-SDS 測量時，完整的免疫球蛋白 G 之含量（完整的 IgG%）為 95.0 至 100% 之液體醫藥調配物；
- 於封閉條件下在溫度 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下儲存 12 個月之後以非還原型 CE-SDS 測量時，完整的免疫球蛋白 G 之含量（完整的 IgG%）為 90.0 至 100% 之液體醫藥調配物；

完整重鏈與輕鏈之含量（完整的 HC+LC %）

- 於封閉條件下在溫度 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下儲存 12 個月之後以還原型 CE-SDS 測量時，完整重鏈與輕鏈之含量（完整的 HC+LC%）為 95.0 至 100% 之液體醫藥調配物；

抗體單體含量

- 於封閉條件下在溫度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 及相對溼度 $75 \pm 5\%$ 下儲存 6 星期之後以 SEC-HPLC 測量時，抗體單體含量為 95.0 至 100% 之液體醫藥調配物；
- 於封閉條件下在溫度 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下儲存 12 個月之後以 SEC-HPLC 測量時，抗體單體含量為 95.0 至 100% 之液體醫藥調配物；

A 型流感病毒 HA 的結合親和力

- 於封閉條件下在溫度 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下儲存 6 星期之後以 CELISA (細胞酵聯免疫吸附分析) 或 ELISA 測量時，HA 的結合親和力為 70 至 130% 之液體

醫藥調配物；

- 於封閉條件下在溫度 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 及相對溼度 $60 \pm 5\%$ 下儲存 6 星期之後以 CELISA 或 ELISA 測量時，HA 的結合親和力為 70 至 130% 之液體醫藥調配物；
- 於封閉條件下在溫度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 及相對溼度 $75 \pm 5\%$ 下儲存 6 星期之後以 CELISA 或 ELISA 測量時，HA 的結合親和力為 70 至 130% 之液體醫藥調配物；及
- 於封閉條件下在溫度 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下儲存 12 個月之後以 CELISA 或 ELISA 測量時，HA 的結合親和力為 70 至 130% 之液體醫藥調配物；

穩定的液體醫藥調配物之製備方法

【0118】 本發明之穩定液體醫藥調配物係可使用任何已知方法而製備，不限於一特定方法。

【0119】 於本發明之一實施例中，所述穩定的液體醫藥調配物係可藉一包括下列步驟之方法而製備：i) 添加胺基酸至一含有糖或其衍生物之溶液以製備一混合溶液；ii) 以一含有抗體的溶液來交換步驟 i) 中之混合溶液間的緩衝溶液，以製備一含有抗體的混合溶液；iii) 添加表面活性劑至步驟 ii) 中之含有抗體的混合溶液。

【0120】 「術語」緩衝溶液係指一個包括有緩衝液且可將由酸或鹼所引起的 pH 變化降至最低程度的物質。

【0121】 於本發明之一實施例中，製備包括有含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物的穩定液體醫藥調配物係可藉由根據上述製備方法來製備含有各種抗體之穩定液體醫藥調配物並接著混合所製備的醫藥調配物，或者藉由製備一抗體混合物並接著使用根據上述製備方法所製備的抗體混合物來製備一穩定的液體醫藥調配物。

【0122】 於本發明之一實施例中，所述用於製備該調配物之方法可包括或不包括冷凍乾燥步驟。

【0123】 於本發明之另一實施例中，當所述製備方法不包括冷凍步

驟時，其可進一步包括一個以滅菌等方式處理所製備的液體醫藥調配物之步驟，並接著立即將該液體醫藥調配物放置在一個密閉容器中。

【0124】 於本發明之又一實施例中，當所述製備方法包括冷凍步驟時，所述製備方法可進一步包括一個冷凍乾燥或者以冷凍乾燥並儲存所製備的液體醫藥調配物，並接著補充或替換因冷凍乾燥及/或儲存所移除或改性的成分之步驟。替代性地，所述製備方法可包括一個僅冷凍乾燥或者僅冷凍乾燥並儲存本發明之液體醫藥調配物的成分，而排除因冷凍乾燥及/或儲存所可能移除或改性的成分，並接著加入被排除的成份之步驟。

液體醫藥調配物的使用

【0125】 根據本發明之穩定液體醫藥調配物係可用於診斷、預防或治療流感病毒感染。於本發明之一實施例中，本發明之穩定液體醫藥調配物係可用於診斷、預防或治療由流感病毒感染所引起的疾病。於本發明之另一實施例中，由流感病毒感染所引起的疾病包含（但不限於）肺炎及中耳炎等。

【0126】 於本發明之一實施例中，所述穩定的液體醫藥調配物係可經靜脈給藥、肌肉內給藥、透皮給藥、皮下給藥、腹膜內給藥、局部給藥或其組合。

【0127】 於本發明之一實施例中，所述穩定的液體醫藥調配物給藥一次或數次。

【0128】 於本發明之一實施例中，該液體醫藥調配物中之包含該抗體的其他成份濃度係如上所述，且該液體醫藥調配物的總體積係可為 0.1 至 100 ml。

【0129】 本發明之液體醫藥調配物的劑量及給藥時間係可依疾病種類、疾病的嚴重性及病程、病患的健康情形和對治療的反應、以及施行治療之醫師判斷而改變，且並不限於一特定劑量及給藥時間。

診斷、預防或治療之方法

【0130】 本發明亦提供一種用於診斷、預防或治療流感病毒感染之

方法，該方法包括對一患者施予一包括下列各物之穩定液體醫藥調配物：(A)一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物；(B)表面活性劑；(C)糖或其衍生物；以及(D)胺基酸。

【0131】 於本發明之一實施例中，所述用於預防或治療之方法可包括將該醫藥調配物與熟習此項技藝者已知的治療劑一起給藥。於本發明之另一實施例中，所述用於預防或治療之方法可進一步包括施予一抗病毒藥物。

【0132】 於本發明之又一實施例中，該抗病毒藥物係可為抗流感病毒單株抗體、抗流感病毒多株抗體、DNA 聚合酶抑制劑、siRNA 試劑或治療性疫苗，但不限於此。

穩定化的方法

【0133】 本發明亦提供一種在液體醫藥調配物穩定抗體之方法，該方法包括製備一包括下列各物之穩定液體醫藥調配物：(A)一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物；(B)表面活性劑；(C)糖或其衍生物；以及(D)胺基酸。

套組

【0134】 本發明亦提供一種套組，其包括有一包括下列各物之穩定液體醫藥調配物：(A)一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物；(B)表面活性劑；(C)糖或其衍生物，及(D)胺基酸；以及一容置該穩定液體醫藥調配物於一密封狀態之容器。

【0135】 於本發明之一實施例中，該容器可由如玻璃、聚合物（塑膠）、金屬等所形成，但不限於此。於本發明之一實施例中，該容器係可為瓶子、小藥瓶、注射筒、或試管，但不限於此。

【0136】 於本發明之一實施例中，該容器係可為一個玻璃或聚合物的小藥瓶，或一個玻璃或聚合物之預填充注射筒。

【0137】 於本發明之一實施例中，容器的內部可不塗覆矽油。若塗

覆有矽油，則該調配物的穩定性可能降低。該容器可為單劑或者多劑的容器。

【0138】 上述小藥瓶、藥匣、預填充注射筒、自動注射器等的特定產品形式，以及將該穩定液體醫藥調配物充填到小藥瓶、藥匣、預填充注射筒、自動注射筒等的方法係可容易取得，或者藉由任一熟習本發明所屬技術領域者來實施。例如，美國專利第 4,861,335 號及第 6,331,174 號等揭露了特定產品形式的預填充注射筒以及填充該預填充注射筒的方法。例如，美國專利第 5,085,642 號及第 5,681,291 號等揭露了特定產品形式的自動注射器以及該自動注射器的組裝方法。上述用於本發明之小藥瓶、藥匣、預填充注射筒、自動注射筒等係可為市售產品，或者是考量到該穩定液體醫藥調配物之物理性質、施予該調配物的區域、調配物之劑量等等而特別製造的產品。

【0139】 於本發明之一實施例中，該套組可進一步包括提供該穩定液體醫藥調配物之使用方法、該調配物之儲存方法或其二者的說明。該調配物的使用方法包含了診斷、預防或治療流感病毒感染的方法，且可包含給藥的途徑、調配物的劑量以及給藥的時間。

【0140】 於本發明之一實施例中，就商業觀點和使用者的觀點，該套組可包括其他所需的器具。於本發明之一實施例中，所述其他器具係包含針頭、注射筒等。

【0141】 於本發明之一實施例中，該套組可進一步包括一醫藥學上可接受的賦形劑。術語「醫藥學上可接受的賦形劑」係指任何與一活性分子（諸如抗體）結合以製備可接受的或方便的劑型之惰性物質。該醫藥學上可接受的賦形劑係為一種在所施用的劑量與濃度下對接受者無毒之賦形劑，且其可與包括有單株抗體的調配物的其他成分相容。

【0142】 於下文中，本發明將參照實例進行說明。然而，應瞭解這些實例僅是為了說明的目的，而非意圖限制本發明的範疇。本發明中所引用的技術文獻，以及申請人所申請之韓國專利申請案第 10-2011-0020061、10-2012-0107512、10-2014-0036601 號，係以引用方式併入本文中。

實例

【0143】 使用於以下實驗例中之抗流感病毒抗體的鑑定、選殖、生產及定性係詳細描述於韓國專利申請案第 10-2011-0020061 及 10-2012-0107512 號中，且二或多種抗流感病毒抗體之混合物係詳細描述於韓國專利申請案第 10-2014-0036601 號中。

【0144】 於下列實驗例中，由韓國專利申請案第 10-2011-0020061 號之實例 4 的 11 個抗體中所選出的 3 個抗體，以及由韓國專利申請案第 10-2012-0107512 號之實例 4 的 6 個抗體中所選出的 4 個抗體，於下文中係稱為「抗體 1」、「抗體 2」、「抗體 3」、「抗體 4」、「抗體 5」、「抗體 6」或「抗體 7」，且其係做為抗流感病毒抗體。此外，使用了包括有上述 7 個抗體中之二或多個抗體的抗體混合物。

【0145】 用於以下實驗例中的液體醫藥調配物之物理穩定性、化學穩定性及生物穩定性係使用以下方法測量。

【0146】 以下列測量方法所測量的物理穩定性、化學穩定性及生物活性包含了測量環境與條件所導致的測量誤差。

- 抗體濃度

各個單一抗體及抗體混合物的濃度(mg/mL)係使用 HIC (疏水性交互作用層析)-HPLC 測量。

- 外觀分析

基於所儲存調配物的外觀來測量該調配物溶液的透明度。

- pH 的測量

使用 pH 測定計來測量溶液的 pH 值。

- 無菌試驗

測量在一分離器內之調配物溶液中的微生物生長程度。

- 完整免疫球蛋白的含量(Intact IgG%)

使用晶片型毛細電泳-十二烷基硫酸鈉(CE-SDS)或非還原型 CE-SDS 來測量完整免疫球蛋白的含量(intact IgG%)。

- 完整重鏈與輕鏈之含量 (完整的 HC+LC %)

使用還原型毛細電泳-十二烷基硫酸鈉(Reduced CE-SDS)測量完整重鏈與輕鏈之含量(完整的 HC+LC %)。

- 流感病毒的結合親和力

酵聯免疫吸附分析(ELISA)或細胞酵聯免疫吸附分析(CELISA)來測量對於流感病毒 HA 的結合親和力(%)。

- 抗體單體的含量

使用尺寸排阻 HPLC 來測量抗體單體的含量(波峰後; %)。

實驗例 1：實例 1 至 9 及比較例 1 至 21 之調配物的製備

【0147】 為了選擇出包括有一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物的最佳化液體醫藥調配物，候選液體醫藥調配物成分係以下列方式而施用於做為單一抗體的抗體 1 或抗體 2，或施用於做為抗體混合物之抗體 1 與抗體 2 的 1:1 混合物，從而製備實例 1 至 9 及比較例 1 至 21 之調配物。

【0148】 使用每一種緩衝液而製備出一個具有對應於最佳緩衝能力之 pH 值的緩衝溶液，並添加糖、糖醇或氯化鈉於其中。接著，將一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物添加至所述含有緩衝液與糖、糖醇或氯化鈉之溶液中，並添加一表面活性劑至該溶液以達到所要濃度，藉以製備候選液體醫藥調配物。

【0149】 所述候選液體醫藥調配物中之各成分的具體含量係顯示於下表 1 之中，且該候選液體醫藥調配物之總體積為 4 mL。

表 1：實例 1 至 9 及比較例 1 至 21

	緩衝液	pH	糖、糖醇、 氯化鈉	表面活性劑 (w/v)	抗體濃度 (mg/mL)	
					抗體 1	抗體 2
實例 1	組胺酸 10 mM	6.0	山梨醇 5%(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.10 %	25	25
實例 2	組胺酸 10 mM	6.0	山梨醇 5%(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.10 %	50	-

實例 3	組胺酸 10 mM	6.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.10 %	-	50
實例 4	組胺酸 10 mM	6.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.05 %	25	25
實例 5	組胺酸 10 mM	6.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.05 %	50	-
實例 6	組胺酸 10 mM	6.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.05 %	-	50
實例 7	組胺酸 10 mM	6.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.02 %	25	25
實例 8	組胺酸 10 mM	6.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.02 %	50	-
實例 9	組胺酸 10 mM	6.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.02 %	-	50
比較例 1	組胺酸 10 mM	6.0	氯化鈉 140 mM	聚山梨醇酯 80 0.05 %	25	25
比較例 2	組胺酸 10 mM	6.0	氯化鈉 140 mM	聚山梨醇酯 80 0.05 %	50	-
比較例 3	組胺酸 10 mM	6.0	氯化鈉 140 mM	聚山梨醇酯 80 0.05 %	-	50
比較例 4	醋酸鈉 10 mM	4.0	氯化鈉 140 mM	聚山梨醇酯 80 0.05 %	25	25
比較例 5	醋酸鈉 10 mM	4.0	氯化鈉 140 mM	聚山梨醇酯 80 0.05 %	50	-
比較例 6	醋酸鈉 10 mM	4.0	氯化鈉 140 mM	聚山梨醇酯 80 0.05 %	-	50
比較例 7	醋酸鈉 10 mM	4.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.05 %	25	25
比較例 8	醋酸鈉 10 mM	4.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.05 %	50	-
比較例 9	醋酸鈉 10 mM	4.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.05 %	-	50
比較例 10	醋酸鈉 10 mM	5.0	氯化鈉 140 mM	聚山梨醇酯 80 0.05 %	25	25
比較例 11	醋酸鈉	5.0	氯化鈉	聚山梨醇酯 80	50	-

	10 mM		140 mM	0.05 %		
比較例 12	醋酸鈉 10 mM	5.0	氯化鈉 140 mM	聚山梨醇酯 80 0.05 %	-	50
比較例 13	醋酸鈉 10 mM	5.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.05 %	25	25
比較例 14	醋酸鈉 10 mM	5.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.05 %	50	-
比較例 15	醋酸鈉 10 mM	5.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.05 %	-	50
比較例 16	磷酸鈉 10 mM	6.0	氯化鈉 140 mM	聚山梨醇酯 80 0.05 %	25	25
比較例 17	磷酸鈉 10 mM	6.0	氯化鈉 140 mM	聚山梨醇酯 80 0.05 %	50	-
比較例 18	磷酸鈉 10 mM	6.0	氯化鈉 140 mM	聚山梨醇酯 80 0.05 %	-	50
比較例 19	磷酸鈉 10 mM	6.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.05 %	25	25
比較例 20	磷酸鈉 10 mM	6.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.05 %	50	-
比較例 21	磷酸鈉 10 mM	6.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.05 %	-	50

實驗例 2：實例 1 至 9 及比較例 1 至 21 之間的穩定性比較

【0150】 實例 1 至 9 及比較例 1 至 21 之調配物係儲存在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ /相對溼度 $60 \pm 5\%$ 、及 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ /相對溼度 $75 \pm 5\%$ 之下。於儲存在上述各溫度與濕度條件之下的 2 週、4 週及 6 週之後，測量各調配物的穩定性。

【0151】 為了比較實例 1 至 9 及比較例 1 至 21 之調配物之間的穩定性，進行外觀分析、抗體濃度測量、完整免疫球蛋白 G 含量的測量、抗體單體含量的測量、及結合親和力(ELISA 與 CELISA)的測量。

【0152】 包括有抗體 1 或抗體 2 做為單一抗體之實例與比較例的調配物係顯示出與該等包括有抗體 1 及抗體 2 之混合物之實例與比較例調配物相同的傾向。因此，代表實例 1、4、7 之調配物與包括有抗體混合物之

比較例 1、4、7、10、13、16、19 之調配物的穩定性測量結果係描述於說明書中。

(1) 外觀分析

【0153】 對實例 1、4、7 以及比較例 1、4、7、10、13、16、19 之調配物進行外觀分析，以判定目測觀察到的顆粒與透明度。根據以下標準進行評估：透明=不混濁的調配物；非常略微乳白色=沒有明顯顯示可見顆粒但混濁的調配物；略微乳白色=沒有明顯顯示可見顆粒但非常渾濁的調配物；乳白色=顯示像凝膠一樣形式的調配物。

【0154】 如下表 2 中可見，在 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ /相對溼度 $75 \pm 5\%$ 下，包括有醋酸鹽緩衝液(pH 4.0)與 140 mM 氯化鈉之比較例 4 調配物係於 4 週之後膠化，使得其無法進行分析(不可達狀態(IS))。在所有的溫度條件下，實例 1、4、7 以及比較例 1、7、10、13、16、19 之調配物並未顯示出可見顆粒的存在達 6 週，但是包括有氯化鈉之比較例 1、4、10、16 的調配物顯示出非常略微乳白色的外觀或略微乳白色的外觀，反之包括有山梨醇之實例 1、4、7 以及比較例 7、13、19 的調配物則顯示出透明狀外觀。

【0155】 因此，在所有的溫度條件下，包括有山梨醇之調配物會保持其透明的外觀，但包括有氯化鈉的調配物則不。

【0156】 在隨後的實驗中，對實例 1、4、7 以及比較例 1、7、10、13、16、19 之調配物進行分析，而排除了已膠化的比較例 4 調配物。

表 2

	溫度	0 週	2 週後	4 週後	6 週後
實例 1	$5 \pm 3^\circ\text{C}$	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
	$25 \pm 2^\circ\text{C}$ / 相對溼度 $60 \pm 5\%$	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
	$40 \pm 2^\circ\text{C}$ /相對溼度 $75 \pm 5\%$	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
實例 4	$5 \pm 3^\circ\text{C}$	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
	$25 \pm 2^\circ\text{C}$ /相對溼度 $60 \pm 5\%$	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
	$40 \pm 2^\circ\text{C}$ /相對溼度 $75 \pm 5\%$	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
實例 7	$5 \pm 3^\circ\text{C}$	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀

	25±2°C/相對溼度 60±5 %	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
	40±2°C/相對溼度 75±5 %	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
比較例 1	5±3°C	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色
	25±2°C/相對溼度 60±5 %	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色
比較例 4	5±3°C	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色
	25±2°C/相對溼度 60±5 %	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	非常略微 乳白色	略微乳白 色	乳白色	乳白色
比較例 7	5±3°C	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
	25±2°C/相對溼度 60±5 %	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
比較例 10	5±3°C	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色
	25±2°C/相對溼度 60±5 %	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色
	40±2°C/相對溼度 75±5 %	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色
比較例 13	5±3°C	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
	25±2°C/相對溼度 60±5 %	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
比較例 16	5±3°C	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色	非常略微 乳白色
比較例 19	5±3°C	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
	25±2°C/相對溼度 60±5 %	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀
	40±2°C/相對溼度 75±5 %	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀

(2) 抗體濃度

【0157】 以 HIC (疏水性交互作用層析) -HPLC 對實例 1、4、7 以及比較例 1、7、10、13、16、19 之調配物測量其抗體混合物中之抗體 1 與抗體 2 每一者的濃度。

【0158】 結果是，可以看出在所有的溫度條件下並沒有變化 (數據未顯示)。

(3) 完整的免疫球蛋白 G 含量(%)

【0159】 使用晶片型 CE-SDS 分析系統 Labchip GXII 對實例 1、4、7 以及比較例 1、7、10、13、16、19 之調配物測量其完整的免疫球蛋白 G 含量。

【0160】 如下表 3 中可見，在 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ /相對溼度 $75\pm 5\%$ 下六週後，包括有組胺酸緩衝液之實例 1、4、7 及比較例 1 的調配物，以及包括有磷酸鹽緩衝液之比較例 16、19 的調配物，其顯示出 95% 或更高的純度，其中包括有醋酸鹽緩衝液之比較例 7、10 的調配物則顯示出低於 95% 的純度。

【0161】 因此，可以看到，在高溫條件下以 CE-SDS 測量時，包括有組胺酸緩衝液或磷酸鹽緩衝液之調配物會維持 95% 或更高的完整免疫球蛋白 G 含量且因而對於降解是穩定的，但包括有醋酸鹽緩衝液之調配物則不。如本文中所示，術語「降解」係表示蛋白質的性質在高於人體溫度的溫度 (在本發明中為 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$) 下改變。

表 3

	溫度	0 週	2 週後	4 週後	6 週後
實例 1	$5\pm 3^{\circ}\text{C}$	98.42	98.57	98.35	98.00
	$25\pm 2^{\circ}\text{C}$ / 相對溼度 $60\pm 5\%$	98.42	98.61	98.47	97.90
	$40\pm 2^{\circ}\text{C}$ / 相對溼度 $75\pm 5\%$	98.42	98.32	96.54	96.40
實例 4	$5\pm 3^{\circ}\text{C}$	98.44	98.69	98.35	98.48
	$25\pm 2^{\circ}\text{C}$ / 相對溼度 $60\pm 5\%$	98.44	98.53	98.47	97.80
	$40\pm 2^{\circ}\text{C}$ / 相對溼度 $75\pm 5\%$	98.44	98.26	96.62	96.42

實例 7	5±3°C	98.46	98.59	98.39	98.33
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	98.46	98.58	98.51	98.03
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	98.46	98.28	96.69	96.34
比較例 1	5±3°C	98.38	98.67	98.35	98.61
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	98.38	98.61	98.47	97.81
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	98.38	98.22	96.35	96.28
比較例 7	5±3°C	98.47	98.55	98.32	98.51
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	98.47	98.54	98.44	97.47
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	98.47	98.16	95.58	94.52
比較例 10	5±3°C	98.36	98.65	98.31	98.34
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	98.36	98.45	98.43	97.17
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	98.36	97.85	93.49	91.95
比較例 13	5±3°C	98.43	98.68	98.31	98.47
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	98.43	98.47	98.43	97.73
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	98.43	98.18	96.19	95.07
比較例 16	5±3°C	98.48	98.56	98.33	97.98
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	98.48	98.64	98.45	97.17
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	98.48	98.20	95.61	96.26
比較例 19	5±3°C	98.46	98.62	98.38	98.27
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	98.46	98.59	98.50	97.70
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	98.46	98.21	96.40	95.77

(4) 抗體單體的含量(%)

【0162】 使用 SEC-HPLC 對實例 1、4、7 以及比較例 1、7、10、13、16、19 之調配物測量其抗體單體的含量。

【0163】 結果是，如下表 4 中可見，在 40±2°C/相對溼度 75±5% 下六週後，包括有組胺酸緩衝液(pH 6.0)與 5%山梨醇之實例 1、4、7 的調配物顯示出 95%或更高的純度，然而包括有醋酸鹽緩衝液或磷酸鹽緩衝液之比較例 1、7、10、13、16、19 的調配物則顯示出低於 95%的純度。此外，可見包括有醋酸鹽緩衝液(pH 4.0)之比較例 7 的調配物於層析圖中比主波峰晚出現的片段比例較高，且包括有磷酸鹽緩衝液之比較例 16、17 的調配物於層析圖中比主波峰早出現的聚集體比例較高（數據未顯示）。

【0164】 因此，可以看到在高溫條件下以 SEC-SDS 測量時，包括有組胺酸緩衝液之調配物會維持 95%或更高的抗體單體含量且因而對於降解是穩定的，但包括有醋酸鹽緩衝液或磷酸鹽緩衝液之調配物則不。再者，可以看到，與實例 1、4、7 以及比較例 1、7、13、19 之包括有山梨醇的調配物相比，包括有氯化鈉之比較例 1、10、16 的調配物係顯示出較低的單體含量，這表示氯化鈉對於降解係比山梨醇更具穩定性。

表 4

	溫度	0 週	2 週後	4 週後	6 週後
實例 1	5±3°C	99.17	99.12	99.23	99.10
	25±2 °C /相對溼度 60±5 %	99.17	99.08	99.23	98.80
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	99.17	96.91	96.12	95.69
實例 4	5±3°C	99.20	99.15	99.23	99.12
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	99.20	99.11	99.05	98.91
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	99.20	96.96	96.33	95.83
實例 7	5±3°C	99.20	99.17	99.27	99.17
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	99.20	99.11	99.08	98.92
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	99.20	97.17	96.05	95.78
比較例 1	5±3°C	99.13	99.04	99.14	98.99
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	99.13	98.98	98.80	98.62
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	99.13	96.62	95.28	<u>94.67</u>
比較例 7	5±3°C	99.41	99.35	99.43	99.33
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	99.41	99.32	99.31	99.16
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	99.41	97.21	95.46	<u>94.73</u>
比較例 10	5±3°C	99.17	99.15	99.22	99.04
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	99.17	98.96	98.77	98.58
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	99.17	96.03	<u>93.59</u>	<u>91.46</u>
比較例 13	5±3°C	99.34	99.39	99.41	99.29
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	99.34	99.28	99.27	99.04
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	99.34	97.11	96.13	95.57
比較例 16	5±3°C	98.78	98.79	98.85	98.77
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	98.78	98.60	98.43	98.29
	40±2 °C /相對溼度 75±5 %	98.78	96.08	94.77	<u>94.20</u>

比較例	5±3°C	98.92	98.91	99.01	98.83
19	25±2°C /相對溼度 60±5 %	98.92	98.86	98.72	98.50
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	98.92	96.51	95.41	<u>94.71</u>

(5) 結合親和力的測量

【0165】 使用 ELISA 及 CELISA 對實例 1、4、7 以及比較例 1、7、10、13、16、19 之調配物測量其抗體結合親和力。

【0166】 使用表現 H1(H1N1)或 H3(H3N2)亞型 HA 之 CHO 細胞，以 CELISA 對抗體 1 及抗體 2 每一者測量其結合親和力，並以 ELISA 對抗體 1 與抗體 2 之混合物測量其對於 H5(H5N1)亞型 HA 之結合親和力。

【0167】 結果是，可以看到在所有的溫度條件下，其對 HA 的結合親和力為 70 至 130%（數據未顯示）。

實驗例 3：對於調配物成分的種類及濃度之額外實驗

(1) 抗體

【0168】 如在實驗例 2 之實例 1、4、7 中所確認到的，所述包括有抗體 1 與抗體 2 之混合物的調配物是穩定的。在實驗例 2 之抗體濃度的測量、完整免疫球蛋白 G 含量的測量、抗體單體含量的測量以及結合親和力 (ELISA 及 CELISA) 的測量中，其評估了抗體 1 及抗體 2 每一者的穩定度。結果是，其顯示單一抗體之抗體 1 或抗體 2 的穩定度顯示出了與所述抗體混合物相同的傾向。

【0169】 此外，於實例 1 之抗體混合物濃度被改變為 150 mg/ml，並進行了外觀分析及抗體濃度的測量等。結果是，其顯示出該調配物是穩定的（數據未顯示）。

(2) 表面活性劑

【0170】 如在實驗例 2 之實例 1、4、7 中所確認到的，所述包括有表面活性劑的調配物是穩定的。為檢驗該等調配物於其包括有其它表面活性劑時是否也是穩定的，以聚山梨醇酯 20 或泊洛沙姆 188 來替換實例 1、4、

7 之調配物中的表面活性劑，並於 6 週之後分析該等調配物的外觀。結果是，該等調配物皆為穩定的（數據未顯示）。

【0171】 此外，實例 1 之調配物中的聚山梨醇酯 80 濃度被改為 0.01% 及 1.0%，並進行外觀分析及抗體濃度的測量等等。結果是，其顯示出該調配物是穩定的（數據未顯示）。

(3) 糖或其衍生物

【0172】 如在實驗例 2 之實例 1、4、7 中所確認到的，所述包括有糖及其衍生物的調配物是穩定的。為檢驗該等調配物於其包括有其它種糖或其衍生物時是否也是穩定的，以甘露醇、海藻糖或蔗糖來替換實例 1、4、7 之調配物中的山梨醇，並於 6 週之後分析該等調配物的外觀。結果是，該等調配物皆為穩定的（數據未顯示）。

【0173】 此外，實例 1 之調配物中的山梨醇濃度被改為 0.1% 及 15%，並進行外觀分析及抗體濃度的測量等等。結果是，其顯示出該調配物是穩定的（數據未顯示）。

(4) 胺基酸

【0174】 如在實驗例 2 之實例 1、4、7 中所確認到的，所述包括有胺基酸的調配物是穩定的。為檢驗該等調配物於其包括有其它種胺基酸或胺基酸鹽時是否也是穩定的，添加天冬胺酸、離胺酸或精胺酸於實例 1、4、7 之調配物中，並於 6 週之後分析該等調配物的外觀。結果是，該等調配物皆為穩定的（數據未顯示）。再者，以組胺酸-HCl 替換實例 1、4、7 之調配物中的組胺酸，並於 6 週之後分析該等調配物的外觀。結果是，該等調配物皆為穩定的（數據未顯示）。

【0175】 此外，實例 1 之調配物中的組胺酸濃度被改為 1 mM 及 20 mM，並進行外觀分析及抗體濃度的測量等等。結果是，其顯示出該調配物是穩定的（數據未顯示）。

實驗例 4：穩定的液體醫藥調配物之判定

(1) 實驗例 2 及 3 的結果分析

【0176】 外觀分析的比較結果教示了包括有山梨醇之調配物係比包括有氯化鈉之調配物更為穩定。完整抗體含量的比較結果教示了包括有組胺酸緩衝液或磷酸鹽緩衝液之調配物對於降解係比包括有醋酸鹽緩衝液之調配物更為穩定。單體含量的比較結果教示了該包括有組胺酸緩衝液之調配物對於降解係比包括有醋酸鹽緩衝液或磷酸鹽緩衝液之調配物更為穩定。全部的分析實驗結果教示了調配物穩定性並不會因表面活性劑聚山梨醇酯 80 的濃度而有所改變。

(2) 小結

【0177】 不僅在外觀分析方面，實驗例 2 中之抗體濃度的測量、完整免疫球蛋白 G 含量的測量、抗體單體含量的測量及結合親和力(ELISA 及 CELISA)的測量顯示出實例 1、4、7 之調配物皆為穩定的。這類包括有用於所述單一抗流感病毒抗體或者所述含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物的組胺酸緩衝液及山梨醇的調配物顯示出其為穩定的液體醫藥調配物。

【0178】 在液體醫藥調配物中的表面活性劑的作用為抑制表面吸附或抗體聚集。然而，一般而言，表面活性劑本身為聚合物時係可能有被降解的傾向，隨著儲存時間增加而減少其含量。因此，考量到表面活性的降解速率，必須讓表面活性劑應以高濃度使用，使得其對於表面吸附與抗體聚集的抑制劑作用將會維持很長一段時間。因此，在候選液體醫藥調配物之中，具有最高表面活性劑含量(0.1%)之調配物係被判定為最佳的（數據未顯示）。

【0179】 因此，包括有 10 mM 組胺酸(pH 6.0)、5%山梨醇及 0.1%聚山梨醇酯 80 之實例 1 調配物係經長期穩定性的測試。

實驗例 5: 將穩定的液體醫藥調配物施用於其他抗流感單一抗體與抗體混合物

【0180】 實例 1 之穩定液體醫藥調配物的成分係施用於抗體 3 至 7 以及其混和物，並以與實驗例 2 相同的方式儲存在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ /相對

溼度 $60 \pm 5\%$ 、及 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ /相對溼度 $75 \pm 5\%$ 之下。於每一溫度與濕度條件下的 2 週、4 週及 6 週之後，分析該等調配物的穩定性。結果是，其顯示出所有單一抗體以及抗體混合物的穩定性係如實例 1 之穩定性般而維持住(數據未顯示)。

實驗例 6：實例 1 之調配物的長期穩定性評估

【0181】 實例 1 之調配物的長期穩定性評估係根據國際醫藥法規協會(ICH)所規定之準則(Guideline Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological or Biological Products and ICH Guideline Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Drug Products)進行。

【0182】 將根據實驗例 1 的方法製備之 50 mL 的實例 1 穩定液體醫藥調配物於 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下儲存在一個密閉容器之中。在此溫度下，測量該調配物之穩定性歷時 12 個月。

【0183】 為評估實例 1 之調配物的長期穩定性，進行了外觀分析、pH 測量、無菌測試、抗體濃度測試、利用非還原型 CE-SDS 之完整免疫球蛋白 G 含量測試、利用還原型 CE-SDS 之完整重鏈與輕鏈含量測試、抗體單體含量測試及結合親和力測試(H5N1 ELISA、H1N1 CELISA 及 H3N2 CELISA)。其結果係顯示於以下的表 5 至 14。

【0184】 (1) 外觀分析

表 5

	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 0 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 3 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 6 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 9 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 12 個月之後
實例 1	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀	透明狀

如上表 5 所示，實例 1 之調配物在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下維持了其透明外觀 12 個月而沒有外觀變化，表示其是穩定的。

【0185】 (2) pH 測量

表 6

	在 5±3°C 下 0 個月之後	在 5±3°C 下 3 個月之後	在 5±3°C 下 6 個月之後	在 5±3°C 下 9 個月之後	在 5±3°C 下 12 個月之後
實例 1	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1

【0186】 如上表 6 所示，實例 1 之調配物在 5 ± 3°C 下維持了其 pH 值 12 個月而沒有變化，表示其是穩定的。

【0187】 (3) 無菌測試

表 7

	在 5±3°C 下 0 個月之後	在 5±3°C 下 3 個月之後	在 5±3°C 下 6 個月之後	在 5±3°C 下 9 個月之後	在 5±3°C 下 12 個月之後
實例 1	無細菌生長	未分析	無細菌生長	無細菌生長	無細菌生長

【0188】 如上表 7 所示，實例 1 之調配物在 5 ± 3°C 下維持了其無菌條件 12 個月，表示其是穩定的。

【0189】 (4) 抗體濃度(mg/mL)

表 8

		在 5±3°C 下 0 個月之後	在 5±3°C 下 3 個月之後	在 5±3°C 下 6 個月之後	在 5±3°C 下 9 個月之後	在 5±3°C 下 12 個月之後
實例 1	抗體 1 (mg/mL)	24.0	23.5	24.4	23.5	23.8
	抗體 2 (mg/mL)	25.1	25.2	25.8	24.7	25.1
	抗體 1 + 抗體 2 (mg/mL)	49.0	48.7	50.2	48.2	48.9

【0190】 如上表 8 所示，實例 1 之調配物在 5 ± 3°C 下保持其抗體濃度 12 個月而沒有變化，表示其是穩定的。

【0191】 (5) 完整的免疫球蛋白 G 含量(完整的 IgG %)

表 9

	在 5±3°C 下 0 個月之後	在 5±3°C 下 3 個月之後	在 5±3°C 下 6 個月之後	在 5±3°C 下 9 個月之後	在 5±3°C 下 12 個月之後
實例 1	94.6	96.7	97.4	97.1	97.1

【0192】 如上表 9 所示，實例 1 之調配物在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下顯示了 97% 或更高的高度完整免疫球蛋白 G 含量歷時 12 個月，表示其是穩定的。

【0193】 (6) 完整的重鏈與輕鏈含量(完整的 HC+LC %)

表 10

	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 0 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 3 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 6 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 9 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 12 個月之後
實例 1	98.6	98.5	98.5	98.4	98.7

【0194】 如上表 10 所示，實例 1 之調配物在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下顯示了 98% 或更高的高度完整重鏈與輕鏈含量歷時 12 個月，表示其是穩定的。

【0195】 (7) 抗體單體含量(%)

表 11

	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 0 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 3 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 6 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 9 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 12 個月之後
實例 1	99.3	99.0	99.0	98.9	98.8

【0196】 如上表 11 所示，實例 1 之調配物在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下顯示了 98% 或更高的高度抗體單體含量歷時 12 個月，表示其是穩定的。

【0197】 (8) 結合親和力(%)

【0198】 H5N1 ELISA、H1N1 CELISA 及 H3N2 CELISA 的結果係顯示於下表 12 及 13 中。

表 12：對 A 型流感病毒 HA (H5N1) 的結合親和力

	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 0 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 3 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 6 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 9 個月之後	在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 12 個月之後
實例 1	95	106	99	105	106

如上表 12 所示，實例 1 之調配物在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下 12 個月之後顯示了其對 A 型流感病毒 HA H5N1 亞型有 70% 至 130% 的結合親和力，表示其是穩定的。

表 13：對 A 型流感病毒 HA (H1N1)的結合親和力(%)

	在 5±3°C 下 0 個月之後	在 5±3°C 下 3 個月之後	在 5±3°C 下 6 個月之後	在 5±3°C 下 9 個月之後	在 5±3°C 下 12 個月之後
實例 1	97	107	113	103	98

如表 13 中可見，實例 1 之調配物在 5 ± 3°C 下 12 個月之後顯示了其對 A 型流感病毒 HA H1N1 亞型有 70%至 130%的結合親和力，表示其是穩定的。

表 14：A 型流感病毒 HA (H3N2)的結合親和力(%)

	在 5±3°C 下 0 個月之後	在 5±3°C 下 3 個月之後	在 5±3°C 下 6 個月之後	在 5±3°C 下 9 個月之後	在 5±3°C 下 12 個月之後
實例 1	101	115	100	98	106

如上表 14 所示，實例 1 之調配物在 5 ± 3°C 下 12 個月之後顯示了其對 A 型流感病毒 HA H3N2 亞型有 70%至 130%的結合親和力，表示其是穩定的。

【0199】 基於上述穩定性評估結果，將評估 24 個月之後的長期穩定性數據。

【符號說明】

無

P177536TW-序列表

【序列表】

- <110> 賽特瑞恩股份有限公司
- <120> 穩定的液體抗流感病毒抗體醫藥調配物
- <130> CPD2017030KR
- <150> KR 10-2016-0101719
- <151> 2016-08-10
- <160> 140
- <170> KopatentIn 2.0
- <210> 1
- <211> 11
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 抗體1輕鏈CDR1
- <400> 1
 Arg Ala Ser Glu Asn Ile Trp Asn Asn Leu Ala
 1 5 10
- <210> 2
- <211> 7
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 抗體1輕鏈CDR2
- <400> 2
 Gly Ala Ser Thr Gly Ala Thr
 1 5
- <210> 3
- <211> 9
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 抗體1輕鏈CDR3
- <400> 3
 Gln Gln Tyr Asn Ser Trp Pro Arg Thr
 1 5

P177536TW-序列表

<210> 4
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體1重鏈CDR1

<400> 4
 Ser His Ala Ile Ser
 1 5

<210> 5
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體1重鏈CDR2

<400> 5
 Gly Ile Ser Pro Met Phe Gly Thr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 6
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體1重鏈CDR3

<400> 6
 Asp Gly Ala Gly Ser Tyr Tyr Pro Leu Asn Trp Phe Asp Pro
 1 5 10

<210> 7
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體2輕鏈CDR1

P177536TW-序列表

<400> 7
 Arg Ala Ser His Arg Val Gly Ser Thr Tyr Ile Ala
 1 5 10

<210> 8
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體2輕鏈CDR2

<400> 8
 Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 1 5

<210> 9
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體2輕鏈CDR3

<400> 9
 Gln Gln Phe Ser Val Ser Pro Trp Thr
 1 5

<210> 10
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體2重鏈CDR1

<400> 10
 Thr Tyr Gly Val Ser
 1 5

<210> 11
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體2重鏈CDR2

P177536TW-序列表

<400> 11
 Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 12
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體2重鏈CDR3

<400> 12
 Asp Lys Val Gln Gly Arg Val Glu Val Gly Ser Gly Gly Arg His Asp
 1 5 10 15

Tyr

<210> 13
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體3輕鏈CDR1

<400> 13
 Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Ser Ser Leu Val
 1 5 10

<210> 14
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體3輕鏈CDR2

<400> 14
 Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 15

P177536TW-序列表

<211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體3輕鏈CDR3

<400> 15
 Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 16
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體3重鏈CDR1

<400> 16
 Asn Asn Tyr Ala Ile Ser
 1 5

<210> 17
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體3重鏈CDR2

<400> 17
 Gly Gly Ile Ser Pro Ile Phe Gly Thr Leu Asn Tyr Ala Glu Arg Phe
 1 5 10 15

Gln Gly

<210> 18
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體3重鏈CDR3

<400> 18
 Gly Cys Gly Tyr Asn Cys Tyr Tyr Phe Asp Gly

P177536TW-序列表

1	5	10
<210>	19	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體4輕鏈CDR1	
<400>	19	
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Ser Tyr Leu Ala		
1	5	10
<210>	20	
<211>	7	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體4輕鏈CDR2	
<400>	20	
Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr		
1	5	
<210>	21	
<211>	9	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體4輕鏈CDR3	
<400>	21	
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Thr		
1	5	
<210>	22	
<211>	5	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體4重鏈CDR1	
<400>	22	

P177536TW-序列表

Arg Phe Gly Ile His
 1 5

<210> 23
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體4重鏈CDR2

<400> 23
 Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 24
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體4重鏈CDR3

<400> 24
 Asp Ser Arg Gly Tyr Cys Ser Ser Ile Ile Cys Phe Glu Gly Gly Leu
 1 5 10 15

Asp Asn

<210> 25
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體5輕鏈CDR1

<400> 25
 Arg Ala Ser Arg Arg Val Gly Ser Thr Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 26
 <211> 7
 <212> PRT

P177536TW-序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體5輕鏈CDR2

<400> 26

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ala
1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體5輕鏈CDR3

<400> 27

Gln Gln Tyr Ala Ala Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 28

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體5重鏈CDR1

<400> 28

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體5重鏈CDR2

<400> 29

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

Gly

P177536TW-序列表

<210> 30
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體5重鏈CDR3

<400> 30
 Asp Lys Val Gln Gly Arg Val Glu Ala Gly Ser Gly Gly Arg His Asp
 1 5 10 15

Tyr

<210> 31
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體6輕鏈CDR1

<400> 31
 Arg Ala Ser His Ser Val Gly Ser Thr Tyr Ile Ala
 1 5 10

<210> 32
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體6輕鏈CDR2

<400> 32
 Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 1 5

<210> 33
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體6輕鏈CDR3

P177536TW-序列表

<400> 33
Gln Gln Phe Ser Val Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 34
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體6重鏈CDR1

<400> 34
Thr Tyr Gly Val Ser
1 5

<210> 35
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體6重鏈CDR2

<400> 35
Trp Ile Ser Gly Tyr Thr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Ser Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 36
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體6重鏈CDR3

<400> 36
Asp Lys Val Gln Gly Arg Val Glu Ala Gly Ser Gly Gly Arg His Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 37
<211> 12

P177536TW-序列表

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體7輕鏈CDR1

<400> 37
Arg Ala Ser His Ser Ile Gly Ser Thr Tyr Ile Ala
1 5 10

<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體7輕鏈CDR2

<400> 38
Gly Ala Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體7輕鏈CDR3

<400> 39
Gln Gln Phe Ser Val Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 40
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體7重鏈CDR1

<400> 40
Thr Tyr Gly Val Ser
1 5

<210> 41

P177536TW-序列表

<211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體7重鏈CDR2

<400> 41
 Trp Ile Ser Gly Tyr Thr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 42
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體7重鏈CDR3

<400> 42
 Asp Lys Val Gln Gly Arg Val Glu Val Gly Ser Gly Gly Arg His Asp
 1 5 10 15

Tyr

<210> 43
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體1輕鏈可變區

<400> 43
 Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn
 35 40 45

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

P177536TW-序列表

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

<210> 44
 <211> 142
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體1重鏈可變區

<400> 44
 Met Asp Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Met
 20 25 30
 Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Val Phe Phe
 35 40 45
 Ser Ser His Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Met Gly Gly Ile Ser Pro Met Phe Gly Thr Thr His Tyr Ala
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Gln Ser Thr Thr
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Ala Gly Ser Tyr Tyr Pro Leu Asn Trp
 115 120 125
 Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

P177536TW-序列表

<210> 45
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體2輕鏈可變區

<400> 45
 Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ala Leu Pro Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Arg Val Gly Ser Thr
 20 25 30
 Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Arg Arg Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ser Val Ser Pro
 85 90 95
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 46
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體2重鏈可變區

<400> 46
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ala Thr Thr Ala Thr Ala Phe

P177536TW-序列表

<220>

<223> 抗體3重鏈可變區

<400>

48
 Met Asp Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu
 35 40 45
 Asn Asn Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Met Gly Gly Ile Ser Pro Ile Phe Gly Thr Leu Asn Tyr Ala
 65 70 75 80
 Glu Arg Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Val Phe Thr Asn
 85 90 95
 Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Cys Gly Tyr Asn Cys Tyr Tyr Phe Asp Gly
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135

<210>

49

<211>

128

<212>

PRT

<213>

人工序列

<220>

<223> 抗體4輕鏈可變區

<400>

49
 Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15
 Asp Thr Thr Gly Glu Thr Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
 20 25 30
 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 35 40 45
 Val Ser Ile Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Gln Ala
 50 55 60

P177536TW-序列表

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

<210> 50
 <211> 146
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體4重鏈可變區

<400> 50
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
 20 25 30
 Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45
 Ser Arg Phe Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Met Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala
 65 70 75 80
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
 85 90 95
 Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Cys Ser Ser Ile Ile Cys
 115 120 125
 Phe Glu Gly Gly Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 130 135 140
 Ser Ser
 145

P177536TW-序列表

<210> 51
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體5輕鏈可變區

<400> 51
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Arg Val Gly Ser Thr
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Arg Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Asp
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Ala Ser Pro
 85 90 95
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Thr Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 52
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體5重鏈可變區

<400> 52
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Val
 50 55 60

P177536TW-序列表

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

<210> 53
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體6輕鏈可變區

<400> 53
 Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Thr Leu Pro Pro Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Val Gly Ser Thr
 20 25 30
 Tyr Ile Ala Trp Phe Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Arg Arg Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ser Val Ser Pro
 85 90 95
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 54
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體6重鏈可變區

P177536TW-序列表

<400> 54
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Pro Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Thr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Ser
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ala Ser Thr Ala Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Arg Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Lys Val Gln Gly Arg Val Glu Ala Gly Ser Gly Gly Arg
 100 105 110
 His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ile Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 55
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體7輕鏈可變區

<400> 55
 Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ala Leu Pro Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Ile Gly Ser Thr
 20 25 30
 Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Arg Arg Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Ser Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ser Val Ser Pro
 85 90 95

P177536TW-序列表

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 56
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體7重鏈可變區

<400> 56
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Thr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ala Thr Thr Ala Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Arg Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Lys Val Gln Gly Arg Val Glu Val Gly Ser Gly Gly Arg
 100 105 110
 His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ile Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 57
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體1輕鏈

<400> 57
 Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15
 Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30

P177536TW-序列表

Leu Asp Leu Arg Ser₈₅ Leu Arg Pro Asp₉₀ Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys₉₅
 Ala Arg Asp Lys₁₀₀ Val Gln Gly Arg Val₁₀₅ Glu Val Gly Ser₁₁₀ Gly Gly Arg
 His Asp Tyr₁₁₅ Trp Gly Gln Gly Thr₁₂₀ Leu Val Ile Val Ser₁₂₅ Ser Ala Ser
 Thr Lys₁₃₀ Gly Pro Ser Val Phe₁₃₅ Pro Leu Ala Pro Ser₁₄₀ Ser Lys Ser Thr
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala₁₅₀ Leu Gly Cys Leu Val₁₅₅ Lys Asp Tyr Phe Pro₁₆₀
 Glu Pro Val Thr Val₁₆₅ Ser Trp Asn Ser₁₇₀ Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val₁₇₅
 His Thr Phe Pro₁₈₀ Ala Val Leu Gln Ser₁₈₅ Ser Gly Leu Tyr Ser₁₉₀ Leu Ser
 Ser Val Val₁₉₅ Thr Val Pro Ser₂₀₀ Ser Ser Leu Gly Thr Gln₂₀₅ Thr Tyr Ile
 Cys Asn Val Asn His Lys₂₁₅ Pro Ser Asn Thr Lys₂₂₀ Val Asp Lys Lys Val
 Glu Pro Lys Ser Cys₂₃₀ Asp Lys Thr His Thr₂₃₅ Cys Pro Pro Cys Pro Ala₂₄₀
 Pro Glu Leu Leu Gly₂₄₅ Gly Pro Ser Val Phe₂₅₀ Leu Phe Pro Pro Lys Pro₂₅₅
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg₂₆₅ Thr Pro Glu Val Thr Cys₂₇₀ Val Val
 Val Asp Val Ser His Glu Asp₂₈₀ Pro Glu Val Lys Phe Asn₂₈₅ Trp Tyr Val
 Asp Gly Val Glu Val His Asn₂₉₅ Ala Lys Thr Lys Pro₃₀₀ Arg Glu Glu Gln
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg₃₁₀ Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln₃₂₀
 Asp Trp Leu Asn Gly₃₂₅ Lys Glu Tyr Lys Cys₃₃₀ Lys Val Ser Asn Lys Ala₃₃₅
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile₃₄₅ Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro₃₅₀
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg₃₆₅ Asp Glu Leu Thr
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

P177536TW-序列表

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 165 170 175
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 195 200 205
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 210 215 220
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 62
 <211> 469
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體3重鏈

<400> 62
 Met Asp Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu
 35 40 45
 Asn Asn Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Met Gly Gly Ile Ser Pro Ile Phe Gly Thr Leu Asn Tyr Ala
 65 70 75 80
 Glu Arg Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Val Phe Thr Asn
 85 90 95
 Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Cys Gly Tyr Asn Cys Tyr Tyr Phe Asp Gly
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135 140

P177536TW-序列表

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

P177536TW-序列表

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445

Val Met His Glu Gly Leu His Asn Pro Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460

Leu Phe Pro Gly Lys
 465

<210> 63
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體4輕鏈

<400> 63
 Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15
 Asp Thr Thr Gly Glu Thr Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
 20 25 30
 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 35 40 45
 Val Ser Ile Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Gln Ala
 50 55 60
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 85 90 95
 Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 100 105 110
 Gly Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 115 120 125
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 130 135 140
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 165 170 175
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190

P177536TW-序列表

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 64
 <211> 476
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體4重鏈

<400> 64
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
 20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Arg Phe Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Met Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
 85 90 95

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Cys Ser Ser Ile Ile Cys
 115 120 125

Phe Glu Gly Gly Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 130 135 140

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 145 150 155 160

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 165 170 175

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

P177536TW-序列表

	180		185		190										
Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu
		195					200					205			
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr
	210					215					220				
Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val
225					230					235					240
Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro
				245					250					255	
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
			260					265					270		
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
		275					280					285			
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe
	290					295					300				
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
305					310					315					320
Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
				325					330					335	
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
			340					345					350		
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
		355					360					365			
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg
	370					375					380				
Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
385					390					395					400
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
				405					410					415	
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
			420					425					430		
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln
		435					440					445			
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His
	450					455					460				
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Phe	Pro	Gly	Lys				
465					470					475					

P177536TW-序列表

<210> 65
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體5輕鏈

<400> 65
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Arg Val Gly Ser Thr
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Arg Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Asp
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Ala Ser Pro
 85 90 95
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Thr Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

P177536TW-序列表

<210> 66
 <211> 456
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體5重鏈

<400> 66
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Val
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Lys Val Gln Gly Arg Val Glu Ala Gly Ser Gly Gly Arg
 100 105 110
 His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
 130 135 140
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 145 150 155 160
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 165 170 175
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 180 185 190
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 195 200 205
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Xaa Val Asp Lys Lys Val
 210 215 220
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 225 230 235 240

P177536TW-序列表

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

<210> 68
 <211> 456
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體6重鏈

<400> 68
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Pro Phe Ser Thr Tyr

P177536TW-序列表

20					25					30					
Gly	Val	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gly	Ile	Thr	Asp	Tyr	Ala	Gln	Lys	Ser
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Ala	Ser	Thr	Ala	Thr	Ala	Phe
	65					70					75				80
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asp	Lys	Val	Gln	Gly	Arg	Val	Glu	Ala	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg
			100					105					110		
His	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Ile	Val	Ser	Ser	Ala	Ser
		115					120					125			
Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr
	130					135					140				
Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro
	145					150					155				160
Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val
				165					170					175	
His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser
			180					185					190		
Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile
		195					200					205			
Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val
	210					215					220				
Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala
	225					230					235				240
Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
				245					250					255	
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val
			260					265					270		
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val
		275					280					285			
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln
	290					295					300				
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln
	305					310					315				320

P177536TW-序列表

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 405 410 415
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 69
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體7輕鏈

<400> 69
 Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ala Leu Pro Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Ile Gly Ser Thr
 20 25 30
 Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Arg Arg Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Ser Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ser Val Ser Pro

P177536TW-序列表

				85					90					95			
Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala		
			100					105					110				
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser		
		115					120					125					
Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu		
	130					135					140						
Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser		
145					150					155					160		
Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu		
				165					170					175			
Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val		
			180					185					190				
Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys		
		195					200					205					
Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys											
	210					215											

<210> 70
 <211> 456
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體7重鏈

<400>	70																
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala		
1				5					10					15			
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Ser	Thr	Tyr		
			20					25					30				
Gly	Val	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
		35					40					45					
Gly	Trp	Ile	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gly	Ile	Thr	Asp	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe		
	50					55					60						
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Ala	Thr	Thr	Ala	Thr	Ala	Phe		
	65				70					75					80		
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys		
				85					90					95			

P177536TW-序列表

Ala Arg Asp Lys Val Gln Gly Arg Val Glu Val Gly Ser Gly Gly Arg
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

P177536TW-序列表

<211>	15		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	抗體1重鏈CDR1		
<400>	74		
	agtcatgcta tcagt		15
<210>	75		
<211>	51		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	抗體1重鏈CDR2		
<400>	75		
	gggatcagcc ctatgtttgg aacaacacac tacgcacaga agtccaggg c		51
<210>	76		
<211>	42		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	抗體1重鏈CDR3		
<400>	76		
	gatggtgcgg ggagtatta tccactcaac tggttcgacc cc		42
<210>	77		
<211>	36		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	抗體2輕鏈CDR1		
<400>	77		
	agggccagtc accgtgttg cagcacctac atagcc		36
<210>	78		
<211>	21		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		

P177536TW-序列表

<220>			
<223>		抗體2輕鏈CDR2	
<400>	78		
		ggtgcatcca acagggccac t	21
<210>	79		
<211>	27		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>		抗體2輕鏈CDR3	
<400>	79		
		cagcagttta gtgtttcacc gtggacg	27
<210>	80		
<211>	15		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>		抗體2重鏈CDR1	
<400>	80		
		acttatggag tcagt	15
<210>	81		
<211>	51		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>		抗體2重鏈CDR2	
<400>	81		
		tggatcagcg cttacactgg tatcacagac tacgcacaga agtttcaggg c	51
<210>	82		
<211>	51		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>		抗體2重鏈CDR3	

P177536TW-序列表

<400> 82
 gataaggtgc aggggcgcgt tgaagtggga tctgggggtc gtcattgacta c 51

<210> 83
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體3輕鏈CDR1

<400> 83
 agggccagtc agagtcttag cagcagctcc ttagtc 36

<210> 84
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體3輕鏈CDR2

<400> 84
 ggtgcatcca gcagggccac 20

<210> 85
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體3輕鏈CDR3

<400> 85
 cagcagtatg ggaactcacc gtacacg 27

<210> 86
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體3重鏈CDR1

<400> 86

P177536TW-序列表

aacaactatg ctatcagc		18
<210>	87	
<211>	54	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體3重鏈CDR2	
<400>	87	
ggagggatca gccctatctt tgggacatta aactacgcag agaggttcca gggc		54
<210>	88	
<211>	33	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體3重鏈CDR3	
<400>	88	
ggttgtggct acaattgtta ctactttgac ggg		33
<210>	89	
<211>	36	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體4輕鏈CDR1	
<400>	89	
agggccagtc agagtgttag catcagctac ttagcc		36
<210>	90	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體4輕鏈CDR2	
<400>	90	
ggcgcattcca ggagggccac t		21

P177536TW-序列表

<210> 91
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗體4輕鏈CDR3

 <400> 91
 cagcagtatg gtagctcacc gtacact 27

 <210> 92
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗體4重鏈CDR1

 <400> 92
 aggtttggca tccac 15

 <210> 93
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗體4重鏈CDR2

 <400> 93
 gttatatggt acgatggaag taataaatc tatgcagact ccgtgaaggg c 51

 <210> 94
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗體4重鏈CDR3

 <400> 94
 gattcccgcg gatattgtag tagtatacatt tgttttgagg ggggacttga caac 54

 <210> 95
 <211> 36
 <212> DNA

P177536TW-序列表

<213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗體5輕鏈CDR1

 <400> 95
 agggccagtc ggcgcgttgg cagcacctac ttagcc 36

 <210> 96
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗體5輕鏈CDR2

 <400> 96
 ggtgcatcca gcagggccgc t 21

 <210> 97
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗體5輕鏈CDR3

 <400> 97
 cagcagtatg ctgcctcacc gtggacg 27

 <210> 98
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗體5重鏈CDR1

 <400> 98
 acctatggca tcagc 15

 <210> 99
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>

P177536TW-序列表

<223> 抗體5重鏈CDR2

 <400> 99
 tggatcagcg cttatactgg aaatacagac tatgcacaga aggtccaggg c 51

 <210> 100
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗體5重鏈CDR3

 <400> 100
 gataaggtcc aggggcgcgt tgaagcggga agtggggggcc ggcatgacta c 51

 <210> 101
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗體6輕鏈CDR1

 <400> 101
 agggccagtc acagtgttgg cagcacctac atagcc 36

 <210> 102
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗體6輕鏈CDR2

 <400> 102
 ggtgcatcca acagggccac t 21

 <210> 103
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗體6輕鏈CDR3

P177536TW-序列表

<400>	103		
		cagcagttta gtgtttcacc gtggacg	27
<210>	104		
<211>	15		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	抗體6重鏈CDR1		
<400>	104		
		acttatggag tcagc	15
<210>	105		
<211>	51		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	抗體6重鏈CDR2		
<400>	105		
		tggatcagcg gttatactgg tatcacagac tacgcacaga agtctcaggg c	51
<210>	106		
<211>	51		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	抗體6重鏈CDR3		
<400>	106		
		gacaaagtgc aggggcgcgt tgaagcggga tctgggggtc gtcacgacta c	51
<210>	107		
<211>	36		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	抗體7輕鏈CDR1		
<400>	107		
		agggccagtc acagtattgg cagcacctac atagcc	36

P177536TW-序列表

<210>	108	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體7輕鏈CDR2	
<400>	108	
	ggtgcatcca acagggcctc t	21
<210>	109	
<211>	27	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體7輕鏈CDR3	
<400>	109	
	cagcagttta gtgtttcacc gtggacg	27
<210>	110	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體7重鏈CDR1	
<400>	110	
	acttatggag tcagc	15
<210>	111	
<211>	51	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體7重鏈CDR2	
<400>	111	
	tggatcagcg gttacactgg tatcacagac tacgcacaga agtttcaggg c	51
<210>	112	
<211>	51	

P177536TW-序列表

<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體7重鏈CDR3	
<400>	112	
	gataaggtgc aggggcgcgt tgaagtggga tctgggggtc gtcatgacta c	51
<210>	113	
<211>	381	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體1輕鏈可變區	
<400>	113	
	atggaagccc cagctcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga	60
	gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ttgtctttgt ctccagggga aagagccacc	120
	ctctcctgca gggccagtga gaatatttgg aacaacttgg cctggtagca gcaaaaacct	180
	ggccaggctc ccaggctcct catctctggt ggtccaccg gggccactgg tgtcccaagt	240
	aggtttagag gcagcgggtc taggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct	300
	gaagattttg caatttatit ctgtcagcag tataattcgt ggccctggac gttcggccca	360
	gggaccaagg tggagatcaa a	381
<210>	114	
<211>	426	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗體1重鏈可變區	
<400>	114	
	atggactgga cctggagggt cctctttgtg gtggcagcag ctacaggtgt ccagtgccag	60
	gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagatgcctg ggtcctcggg gaaggtctcc	120
	tgcaagactt ctggagtctt cttcagcagt catgctatca gttgggtgcg acaggcccct	180
	ggacaagggc ttgagtggat gggagggatc agccctatgt ttggaacaac aacttaogca	240
	cagaagttcc agggcagagt cacgattacc gggaccaat ccacgaccac agcctacatg	300

P177536TW-序列表

gagttgacca gtcttacatc tgaggacacg gccgtatatt actgtgcgcg tgatgggtgcg 360
 gggagttatt atccactcaa ctggttcgac ccttggggcc agggaaccct ggtcacccgtc 420
 tcctca 426

<210> 115
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體2輕鏈可變區

<400> 115
 gaagttgtgt tgacacagtc tcccggcacc ctggctttgc ctccagggga aagagccacc 60
 ctctectgca gggccagtca cctgtttggc agcacctaca tagcctggta tcagcagaag 120
 tctggccagg ctcccaggcg cctcatctat ggtgcatcca acagggccac tgacatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtccgggaca gacttcactc tcacatcag gagactggag 240
 cctgaagatt ctgcagtgta ttactgtcag cagtttagtg ttccaccgtg gacgttcggc 300
 caagggacca ggggtggaaat caag 324

<210> 116
 <211> 378
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體2重鏈可變區

<400> 116
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaaga ctctctggta ttccctttcc acttatggag tcagttgggt ccgacaggcc 120
 cccggacaag ggcctgagtg ggtgggatgg atcagcgctt aacttggtat cacagactac 180
 gcacagaagt ttcagggcag agtcactctg accacagacg caaccacggc caccgccttc 240
 ctggacctga ggagtctgag acctgacgac acggccacgt atttctgtgc gagagataag 300
 gtgcaggggc gcgttgaagt gggatctggg ggtcgtcatg actactgggg acaggggaacc 360
 ctggatcatc tctcctca 378

P177536TW-序列表

<210> 117
 <211> 384
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體3輕鏈可變區

<400> 117
 atggaacc cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60
 gaaatttgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120
 ctctcctgca gggccagtca gagtcttagc agcagctcct tagtctggta ccagcagaaa 180
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 240
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300
 cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggga actcaccgta cacgtttggc 360
 caggggaccc aggttgagat caaa 384

<210> 118
 <211> 417
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體3重鏈可變區

<400> 118
 atggactgga cctggaggtt cctctttgtg gtggcagcag ctacaggtgt ccagtcccag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
 tgcaaggctt ctggaggcac cctcaacaac tatgctatca gctgggtgcg acaggcccct 180
 ggacaagggc ttgagtggat gggagggatc agccctatct ttgggacatt aaactacgca 240
 gagaggttcc agggcagagt caccattacc gcggacgtat ttacgaacac agtctacatg 300
 gagctgagca gcctgagatc tgaggacacg gccgtgtatt tctgtgagag aggtttgtggc 360
 tacaattggt actactttga cgggtggggc caggaaccc tggtcaccgt ttctctca 417

<210> 119
 <211> 384
 <212> DNA
 <213> 人工序列

P177536TW-序列表

<220>

<223> 抗體4輕鏈可變區

<400> 119

atggaaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga	60
gaaactgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	120
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc atcagctact tagcctggta ccagcggaaa	180
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggcgcatcca ggagggccac tggcatcca	240
gacaggttca gtggcagtggt gctctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag	300
cctgaagatt ttgcagtata ttactgtcag cagtatggta gctcaccgta cacttttggc	360
caggggacca agctggagat caaa	384

<210> 120

<211> 438

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體4重鏈可變區

<400> 120

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag	60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc	120
tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagg tttggcatcc actgggtccg ccaggctcca	180
ggcaaggggc tggagtggat ggcagttata tggtaacgatg gaagtaataa attctatgca	240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac ggtttatctg	300
caaatgaaca gcctcagagc cgaggacacg gctgtctatt actgtgcgaa agattcccgc	360
ggatattgta gtagtatcat ttgttttgag gggggacttg acaactgggg ccaggggaacc	420
ctggtcaccg tctcctca	438

<210> 121

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體5輕鏈可變區

P177536TW-序列表

<400> 121
gagattgtgt tgactcagtc tccaggcacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gcgcgttggc agcacctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggcg cctcatctat ggtgcatcca gcagggccgc tggcatccca 180
gacaggttca gtggcactgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag caggggtggac 240
cctgaagatt ttgcgtata ttactgtcag cagtatgctg cctcaccgtg gacgttcggc 300
caagggacca cggtggagat caaa 324

<210> 122
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體5重鏈可變區

<400> 122
caggttcagc tgggtgcagtc tggaggtgag ctgaagaagc ctggggcctc agtgagggtc 60
tcctgtaagg ctctctggcta cacctttacc acctatggca tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gccttgagtg ggtgggatgg atcagcgctt atactggaaa tacagactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtaaccatg accacggaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctcac atctgacgac acggccgtct attactgtgc gagagataag 300
gtccaggggc gcgttgaagc ggggaagtggg ggccggcatg actactgggg ccaggggaacc 360
ctggtcaccg tctcctca 378

<210> 123
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體6輕鏈可變區

<400> 123
gaagttgtgt tgacgcagtc tcccggcacc ctgactttgc ctccagggga cagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca cagtgttggc agcacctaca tagcctggtt tcagcagaag 120

P177536TW-序列表

tctggccagg ctcccaggcg cctcatctat ggtgcatcca acagggccac tgacatccca	180
gacaggttca gtggcagtgg gtccgggaca gacttcactc tcaccatcag gagactggag	240
cctgaagatt ctgcagtgta ctactgtcag cagtttagtg tttcaccgtg gacgttcggc	300
caagggacca ggggtggaat caag	324

<210> 124
 <211> 378
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體6重鏈可變區

<400> 124	
caggttcagc tgggtccagtc tggagtagag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaaga cttctgggta tccgttttcc acttaigtag tcagctgggt ccgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcagcgggt aacttggtat cacagactac	180
gcacagaagt ctcaagggcag agtcactctg acgacagacg caagcacggc caccgccttc	240
ttggagctga ggagtctgag gcctgacgac acggccacct atttttgtgc gagagacaaa	300
gtgcagggggc gcgttgaagc gggatctggg ggtcgtcacg actactgggg acaggggaacc	360
ctgggtcatcg tctcctca	378

<210> 125
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體7輕鏈可變區

<400> 125	
gaagtttgtg tgacgcagtc tcccggcacc ctggctttgc ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtca cagtattggc agcacctaca tagcctggta tcagcagaag	120
tctggccagg ctcccaggcg cctcatctat ggtgcatcca acagggcctc tgacatccca	180
gacaggttca gtggcagtgg gtccgggaca gacttcactc tcaccatcag gagactggag	240
cctgaagatt ctgcagtgta ttactgtcag cagtttagtg tttcaccgtg gacgttcggc	300
caagggacca ggggtggaat caag	324

P177536TW-序列表

<210> 126
 <211> 378
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體7重鏈可變區

<400> 126
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaaga ctctcgggta ttccttttcc acttatggag tcagctgggt ccgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcagcgggt aacttggtat cacagactac 180
 gcacagaagt ttcagggcag agtcactctg accacagacg caaccacggc caccgccttc 240
 ctggagctga ggagctcag acctgacgac acggccacct atttctgtgc gagagataag 300
 gtgcaggggc gcgttgaagt gggatctggg ggtcgtcatg actactgggg acaggggaacc 360
 ctggtcatcg tctcctca 378

<210> 127
 <211> 705
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體1輕鏈

<400> 127
 atggaagccc cagctcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60
 gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ttgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120
 ctctcctgca gggccagtga gaatatitgg aacaacttgg cctggtagca gcaaaaacct 180
 ggccaggctc ccaggctcct catctctggg gctccaccg gggccactgg tgtcccaagt 240
 aggttttagag gcagcgggic taggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 300
 gaagatitig caatitattt ctgtcagcag tataatitgt ggctcggac gttcggccca 360
 gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc 420
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540

P177536TW-序列表

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtac ccatcagggc 660
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 705

<210> 128
 <211> 1419
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體1重鏈

<400> 128
 atggactgga cctggagggt cctctttgtg gtggcagcag ctacagggtg ccagtgccag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagatgcctg ggtcctcggg gaaggctctc 120
 tgcaagactt ctggagtctt cttcagcagt catgctatca gttgggtgcg acaggcccct 180
 ggacaagggc ttgagtggat gggagggatc agccctatgt ttggaacaac aactacgca 240
 cagaagttcc agggcagagt cacgattacc gcggaccaat ccacgaccac agcctacatg 300
 gagttgacca gtcttacatc tgaggacacg gccgtatatt actgtgctcg tgatgggtgcg 360
 gggagttatt atccactcaa ctggttcgac ccctggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 420
 tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc 480
 tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540
 gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggctgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600
 tcctcaggac tctactcct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660
 cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720
 gagcccaaat ctgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780
 gggggaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 840
 acccgtgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 960
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1080
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

P177536TW-序列表

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ttatcccagc 1200
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct 1260
cccgtgctgg actccgacgg ctcccttttc ctttacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320
aggtggcagc aggggaacgt tttttcatgc tccgtgatgc atgagggttt gcacaaccac 1380
tacacgcaga agagcctctc cctgtttccg ggtaaatga 1419

<210> 129
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體2輕鏈

<400> 129
gaagtgtgtg tgacacagtc tcccggcacc ctggctttgc ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca ccgtgttggc agcacctaca tagcctggta tcagcagaag 120
tctggccagg ctcccaggcg cctcatctat ggtgcatcca acagggccac tgacatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtccgggaca gacttcactc tcaccatcag gagactggag 240
cctgaagatt ctgcagtgta ttactgtcag cagtttagtg tttcaccgtg gacgttcggc 300
caagggacca ggggtgaaat caagcgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 130
<211> 1371
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體2重鏈

<400> 130
caggttcagc iggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

P177536TW-序列表

tcctgcaaga ctcttggtta ttccitttcc acttatggag tcagttgggt ccgacaggcc	120
cccggacaag ggcctgagtg ggtgggatgg atcagcgctt aacttggtat cacagactac	180
gcacagaagt ttcagggcag agtcactctg accacagacg caaccacggc caccgccttc	240
ctggacctga ggagtctgag acctgacgac acggccacgt atttctgtgc gagagataag	300
gtgcaggggc gcgttgaagt gggatctggg ggtcgtcatg actactgggg acaggggaacc	360
ctggtcacg tctcctcagc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc	420
tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc	480
gaaccggtga cgggtgctg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg	540
gctgtcctac agtctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc	600
agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg	660
gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca	720
cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc	780
atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtgggtgggg acgtgagcca cgaagacct	840
gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg	900
cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag	960
gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc	1020
atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg	1080
cccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc	1140
ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac	1200
aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tctctacag caagctcacc	1260
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt	1320
ctgcacaacc actacagca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaata a	1371

<210> 131
 <211> 708
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體3輕鏈

P177536TW-序列表

<400> 131
atggaaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60
gaaatttgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120
ctctcctgca gggccagtca gagtcttagc agcagctcct tagtctggta ccagcagaaa 180
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 240
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggga actcaccgta cacgtttggc 360
caggggaccc aggttgagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacagggggag agtgtttag 708

<210> 132
<211> 1410
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體3重鏈

<400> 132
atggactgga cctggagggt cctctttgtg gtggcagcag ctacaggtgt ccagtcccag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggctctcc 120
tgcaaggctt ctggaggcac cctcaacaac tatgctatca gctgggtgcg acaggcccct 180
ggacaagggc ttgagtggat gggagggatc agccctatct ttgggacatt aaactacgca 240
gagaggttcc agggcagagt caccattacc gcggacgtat ttacgaacac agtctacatg 300
gagctgagca gcctgagatc tgaggacacg gccgtgtatt tctgtgagag aggttgtggc 360
tacaattggt actactttga cgggtggggc caggggaacc ttggcaccgt ttctcagcc 420
tccaccaagg gcccatcggg ctccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctggggggc 480
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg 540
aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga 600

P177536TW-序列表

ctctactccc	tcagcagcgt	ggtgaccgtg	ccctccagca	gcttggggcac	ccagacctac	660
atctgcaacg	tgaatcacia	gcccagcaac	accaagggtg	acaagaaagt	tgagcccaaa	720
tcttgtgaca	aaactcacac	atgcccaccg	tgcccagcac	ctgaactcct	ggggggaccg	780
tcagtcttcc	tcttcccccc	aaaacccaag	gacaccctca	tgatctcccg	gacccttgag	840
gtcacatgcg	tggtgggtgga	cgtagaccac	gaagaccctg	aggtcaagtt	caactggtac	900
gtggacggcg	tggaggtgca	taatgccaag	acaaagccgc	gggaggagca	gtacaacagc	960
acgtaccgtg	tggtcagcgt	cctcaccgtc	ctgcaccagg	actggctgaa	tggcaaggag	1020
tacaagtgca	aggtctccaa	caaagccctc	ccagccccca	tcgagaaaac	catctccaaa	1080
gccaaagggc	agccccgaga	accacaggtg	tacaccctgc	ccccatcccg	ggatgagctg	1140
accaagaacc	aggtcagcct	gacctgcctg	gtcaaaggct	tctatcccag	cgacatcgcc	1200
gtggagtggg	agagcaatgg	gcagccggag	aacaactaca	agaccacgcc	tcccgctgctg	1260
gactccgacg	gctccttttt	cctttacagc	aagctcaccg	tggacaagag	caggtggcag	1320
caggggaacg	ttttttcatg	ctccgtgatg	catgagggtt	tgcacaacc	ctacacgcag	1380
aagagcctct	ccctgtttcc	gggtaaatga				1410

<210> 133
 <211> 708
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體4輕鏈

<400>	133					
atggaaaccc	cagcgcagct	tctcttctc	ctgctactct	ggctcccaga	taccaccgga	60
gaaactgtgt	tgacgcagtc	tccaggcacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	120
ctctcctgca	gggccagtca	gagtgttagc	atcagctact	tagcctggta	ccagcggaaa	180
cctggccagg	ctcccaggct	cctcatctat	ggcgcattca	ggagggccac	tggcatccca	240
gacaggttca	gtggcagttg	gtctgggaca	gacttcactc	tcaccatcag	cagactggag	300
cctgaagatt	ttgcagtata	ttactgtcag	cagtatggta	gctcaccgta	cacttttggc	360
caggggacca	agctggagat	caaacgaact	gtggctgcac	catctgtctt	catcttcccg	420
ccatctgatg	agcagttgaa	atctggaact	gcctctgttg	tgtgcctgct	gaataacttc	480

P177536TW-序列表

tatcccagag	aggccaaagt	acagtggaag	gtggataacg	ccctccaatc	gggtaactcc	540
caggagagtg	tcacagagca	ggacagcaag	gacagcacct	acagcctcag	cagcacctg	600
acgctgagca	aagcagacta	cgagaaacac	aaagtctacg	cctgcgaagt	cacccatcag	660
ggcctgagct	cgcccgtcac	aaagagcttc	aacaggggag	agtgttag		708

<210> 134
 <211> 1431
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體4重鏈

<400>	134					
atggagtttg	ggctgagctg	ggttttctc	gttgctcttt	taagaggtgt	ccagtgtcag	60
gtgcagctgg	tggagtctgg	gggaggcgtg	gtccagcctg	ggaggtccct	gagactctcc	120
tgtgcagcgt	ctggattcac	cttcagtagg	tttggcatcc	actgggtccg	ccaggctcca	180
ggcaaggggc	tggagtggat	ggcagttata	tggtacgatg	gaagtaataa	attctatgca	240
gactccgtga	agggccgatt	caccatctcc	agagacaatt	ccaagaacac	ggtttatctg	300
caaaigaaca	gcctcagagc	cgaggacacg	gctgtctatt	actgtgcgaa	agattcccgc	360
ggatattgta	gtagtatcat	ttgttttgag	gggggacttg	acaactgggg	ccaggggaacc	420
ctggtcaccg	tctcctcagc	ctccaccaag	ggcccatcgg	tcttccccct	ggcacccctc	480
tccaagagca	cctctggggg	cacagcggcc	ctgggctgcc	tgggtcaagga	ctacttcccc	540
gaaccggtga	cggtgtcgtg	gaactcaggc	gccctgacca	gcggcgtgca	caccttcccg	600
gctgtcctac	agtccctcagg	actctactcc	ctcagcagcg	tggtgaccgt	gccctccagc	660
agcttgggca	cccagaccta	catctgcaac	gtgaatcaca	agcccagcaa	caccaaggtg	720
gacaagagag	ttgagcccaa	atcttgtgac	aaaactcaca	catgcccacc	gtgcccagca	780
cctgaactcc	tggggggacc	gtcagtcttc	ctcttcccc	caaaacccaa	ggacaccctc	840
atgatctccc	ggacccttga	ggtcacatgc	gtgggtgggtg	acgtgagcca	cgaagacctt	900
gagggtcaagt	tcaactggta	cgtggacggc	gtggaggtgc	ataatgccaa	gacaaagccg	960
cgggaggagc	agtacaacag	cacgtaccgt	gtggtcagcg	tcctcaccgt	cctgcaccag	1020
gactggctga	atggcaagga	gtacaagtgc	aaggtctcca	acaaagccct	cccagcccc	1080

P177536TW-序列表

atcgagaaaa	ccatctccaa	agccaaaggg	cagccccgag	aaccacaggt	gtacaccctg	1140
cccccatccc	gggatgagct	gaccaagaac	caggtcagcc	tgacctgcct	ggtcaaaggc	1200
ttctatccca	gcgacatcgc	cgtggagtgg	gagagcaatg	ggcagccgga	gaacaactac	1260
aagaccacgc	ctcccgtgct	ggactccgac	ggctcctttt	tcctttacag	caagctcacc	1320
gtggacaaga	gcagggtggca	gcaggggaac	gtcttttcat	gctccgtgat	gcatgagggt	1380
ttgcacaacc	actacacgca	gaagagcctc	tcctgtttc	cgggtaaata	a	1431

<210> 135
 <211> 648
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體5輕鏈

<400>	135					
gagattgtgt	tgactcagtc	tccaggcacc	ctgtctgtgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtcg	gcgcgttggc	agcacctact	tagcctggta	ccagcagaaa	120
cctggccagg	ctcccaggcg	cctcatctat	ggtgcatcca	gcagggccgc	tggcatccca	180
gacaggttca	gtggcactgg	gtctgggaca	gacttcactc	tcaccatcag	caggggtggac	240
cctgaagatt	ttgcggtata	ttactgtcag	cagtatgctg	cctcaccgtg	gacgttcggc	300
caagggacca	cggtggagat	caaacgaact	gtggctgcac	catctgtctt	catcttcccg	360
ccatctgatg	agcagttgaa	atctggaact	gcctctgttg	tgtgcctgct	gaataacttc	420
tatcccagag	aggccaaagt	acagtggaag	gtggataacg	ccctccaatc	gggtaactcc	480
caggagagtg	tcacagagca	ggacagcaag	gacagcacct	acagcctcag	cagcaccctg	540
acgctgagca	aagcagacta	cgagaaacac	aaagtctacg	cctgcgaagt	cacccatcag	600
ggcctgagct	cgcccgtcac	aaagagcttc	aacaggggag	agtgttag		648

<210> 136
 <211> 1371
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體5重鏈

P177536TW-序列表

<400> 136
 caggttcagc tggatgcagtc tggaggtgag ctgaagaagc ctggggcctc agtgagggtc 60
 tcctgtaagg cttctggcta cacctttacc acctatggca tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gccttgagtg ggtgggatgg atcagcgctt atactggaaa tacagactat 180
 gcacagaagg tccagggcag agtaaccatg accacggaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctcac atctgacgac acggccgtct attactgtgc gagagataag 300
 gtccaggggc gcgttgaagc ggggaagtggg ggccggcatg actactgggg ccaggggaacc 360
 ctggtcaccg tctcctcagc ctccaccaag ggcccacggt tcttccccct ggcaccctcc 420
 tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggatcaagga ctacttcccc 480
 gaaccggtga cgggtgctgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540
 gctgtcctac agtctcagg actctactct ctacgacgag tggatgaccgt gccctccagc 600
 agcttgggca cccagacctc catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaargtg 660
 gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720
 cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc 780
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtgggtgggtg acgtgagcca cgaagaaccct 840
 gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg 900
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggatcagc tcctcaccgt cctgcaccag 960
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggctctca acaaagccct cccagcccc 1020
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080
 cccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140
 ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200
 aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt 1320
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaatg a 1371

<210> 137
 <211> 648
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

P177536TW-序列表

<223> 抗體6輕鏈

<400> 137

gaagttgtgt tgacgcagtc tcccggcacc ctgactttgc ctccagggga cagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca cagtgttggc agcacctaca tagcctggtt tcagcagaag 120
 tctggccagg ctcccaggcg cctcatctat ggtgcatcca acagggccac tgacatccca 180
 gacaggttca gtggcagtggt gtccgggaca gacttcactc tcacatcag gagactggag 240
 cctgaagatt ctgcagtgta ctactgtcag cagtttagtg tttaccctg gacgttcggc 300
 caagggacca ggggtgaaat caagcgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtactcc 480
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
 ggccctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgtag 648

<210> 138

<211> 1371

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體6重鏈

<400> 138

caggttcagc tgggtccagtc tggagtagag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcttgaaga ctctctggta tccgttttcc acttatggag tcagctgggt cgcacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcagcgggt atactggtat cacagactac 180
 gcacagaagt ctccagggcag agtcactctg acgacagacg caagcacggc caccgccttc 240
 ttggagctga ggagtctgag gcctgacgac acggccacct atttttgtgc gagagacaaa 300
 gtgcaggggc gcgttgaagc gggatctggg ggtcgtcacg actactgggg acaggggaacc 360
 ctggtcatcg tctcctcagc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 420
 tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 480
 gaaccgggtga cgggtgctgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg 540

P177536TW-序列表

gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctccagcagcg tggtagaccgt gccctccagc 600
 agcttgggca cccagacctc catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660
 gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720
 cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc 780
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840
 gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag 960
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080
 ccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc 1140
 ttctatcca gcgacatcg cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200
 aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tctctacag caagctcacc 1260
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt 1320
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaatg a 1371

<210> 139
 <211> 648
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體7輕鏈

<400> 139
 gaagtttgtt tgacgcagtc tcccggcacc ctggctttgc ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca cagtattggc agcacctaca tagcctggta tcagcagaag 120
 tctggccagg ctcccaggcg cctcatctat ggtgcatcca acagggcctc tgacatcca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtccgggaca gacttactc tcaccatcag gagactggag 240
 cctgaagatt ctgcagtgta ttactgtcag cagtttagtg tttcaccgtg gacgttcggc 300
 caagggacca ggggtggaat caagcgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataactc 420
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 480

P177536TW-序列表

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
 ggctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttag 648

<210> 140
 <211> 1371
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗體7重鏈

<400> 140
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaaga cttctgggta ttccctttcc acttatggag tcagctgggt ccgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcagcggtt aacttggtat cacagactac 180
 gcacagaagt ttcagggcag agtcactctg accacagacg caaccacggc caccgccttc 240
 ctggagctga ggagtctgag acctgacgac acggccacct atttctgtgc gagagataag 300
 gtgcaggggc gcgttgaagt gggatctggg ggtcgtcatg actactgggg acaggggaacc 360
 ctggtcatcg tctcctcagc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 420
 tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc 480
 gaaccggtga cgggtgctgtg gaactcaggg gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540
 gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctacagcagc tggtgaccgt gccctccagc 600
 agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg 660
 gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720
 cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc 780
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtgggtgggg acgtgagcca cgaagaccct 840
 gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag 960
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080
 ccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140

P177536TW-序列表

ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac	1200
aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc	1260
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt	1320
ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaata a	1371

申請專利範圍

1. 一種穩定的液體醫藥調配物，包括：
 - (A) 一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物；
 - (B) 表面活性劑；
 - (C) 糖或其衍生物；以及
 - (D) 胺基酸。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該抗流感病毒抗體(A)係結合至 A 型流感病毒的血球凝集素(HA)蛋白中的抗原決定區，其中該抗原決定區係包括 HA1 多肽之第 318 個胺基酸殘基且包括 HA2 多肽之第 41、42、45、48、49、52、53 個胺基酸殘基。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該抗流感病毒抗體(A)係包括選自由下列組成之群組的任一抗體：
 - i) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 1 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 2 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 3 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 4 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 5 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 6 之 CDR3 區域之抗體；
 - ii) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 7 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 8 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 9 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 10 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 11 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 12 之 CDR3 區域之抗體；
 - iii) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 13 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 14 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 15 之 CDR3 區域，且

- 其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 16 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 17 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 18 之 CDR3 區域之抗體；
- iv) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 19 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 20 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 21 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 22 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 23 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 24 之 CDR3 區域之抗體；
- v) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 25 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 26 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 27 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 28 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 29 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 30 之 CDR3 區域之抗體；
- vi) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 31 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 32 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 33 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 34 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 35 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 36 之 CDR3 區域之抗體；
- 以及
- vii) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 37 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 38 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 39 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 40 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 41 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 42 之 CDR3 區域之抗體。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該抗流感病毒抗體(A)係包括選自由下列組成之群組的任一抗體：
- i) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ

- ID NO: 44 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體；
- ii) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 45 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 46 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體；
- iii) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 47 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 48 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體；
- iv) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 49 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 50 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體；
- v) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 51 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 52 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體；
- vi) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 53 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 54 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體；以及
- vii) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 55 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ

ID NO: 56 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該抗流感病毒抗體(A)係包括選自由下列組成之群組的任一抗體：
- i) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 57 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 58 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體；
 - ii) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 59 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 60 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體；
 - iii) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 61 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 62 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體；
 - iv) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 63 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 64 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體；
 - v) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 65 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 66 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體；
 - vi) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 67 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 68 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體；以及

- vii) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 69 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 70 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物(A)係包括：
- i) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 1 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 2 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 3 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 4 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 5 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 6 之 CDR3 區域之抗體；以及
- ii) 一個其所包括的輕鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 7 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 8 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 9 之 CDR3 區域，且其所包括的重鏈可變區包括有 SEQ ID NO: 10 之 CDR1 區域、SEQ ID NO: 11 之 CDR2 區域與 SEQ ID NO: 12 之 CDR3 區域之抗體。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物(A)係包括：
- i) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 44 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體；以及
- ii) 一個其所包括的輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 45 之多肽序列之輕鏈可變區有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈可變區與 SEQ ID NO: 46 之多肽序列之重鏈可變區有 95%或更高的序列一致性之抗體。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物(A)係包括：
 - i) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 57 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 58 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體；以及
 - ii) 一個其所包括的輕鏈與 SEQ ID NO: 59 之多肽序列之輕鏈有 95%或更高的序列一致性，且其所包括的重鏈與 SEQ ID NO: 60 之多肽序列之重鏈有 95%或更高的序列一致性之抗體。
9. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物(A)係為一個含兩種不同抗體之混合物，且所述兩種不同抗體的比例為 9:1 至 1:9。
10. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該抗流感病毒抗體或所述二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物(A)的濃度為 10 至 150 mg/mL。
11. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該表面活性劑(B)係包括聚山梨醇酯、泊洛沙姆(poloxamer)或其混合物。
12. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該表面活性劑(B)係包括聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80 或其中之二或多種以上的混合物。
13. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該表面活性劑(B)係包括聚山梨醇酯 80。
14. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該表面活性劑(B)的濃度為 0.01 至 1.0% (w/v)。

15. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該糖(C)係包括單醣、雙醣、寡醣、多醣或其中之二或多種以上的混合物，且該糖衍生物(C)係包括糖醇、糖酸或其混合物。
16. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該糖或其衍生物(C)係包括山梨醇、甘露醇、海藻糖、蔗糖或其中之二或多種以上的混合物。
17. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該糖或其衍生物(C)的濃度為 0.1 至 15% (w/v)。
18. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該胺基酸(D)係包括游離胺基酸、胺基酸鹽或其混合物。
19. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該胺基酸(D)係包括天冬胺酸、組胺酸、離胺酸、精胺酸或其鹽類。
20. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該胺基酸(D)係包括組胺酸、組胺酸鹽或其混合物。
21. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其中該胺基酸(D)的濃度為 1 至 20 mM。
22. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其係具有 5.5 至 6.5 的 pH 值。
23. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其於 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 下儲存 6 週後測量時係具有 95%或更高的抗體單體純度。
24. 如申請專利範圍第 1 項所述之穩定的液體醫藥調配物，其於 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 下儲存 12 個月後測量時係具有 95%或更高的抗體單體純度。

25. 如申請專利範圍第 1 項至第 24 項中之任一項所述之穩定的液體醫藥調配物，其係經靜脈給藥、肌肉內給藥、透皮給藥、皮下給藥、腹膜內給藥、局部給藥或其組合。
26. 一種預填充注射筒，其係經填充以如申請專利範圍第 1 項至第 24 項中之任一項所述之穩定液體醫藥調配物。
27. 一種自動注射器，其包含如申請專利範圍第 26 項所述之預填充注射筒。
28. 一種套組，其包括：如申請專利範圍第 1 項至第 25 項中之任一項所述之穩定液體醫藥調配物；以及一容器。

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

穩定的液體抗流感病毒抗體醫藥調配物

Stable Liquid Pharmaceutical Formulation of Anti-Influenza Virus Antibody

【中文】

本發明係有關一種穩定的液體抗流感病毒抗體醫藥調配物，尤指一種包括下列各物之穩定液體醫藥調配物：(A)一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物；(B)表面活性劑；(C)糖或其衍生物；以及(D)胺基酸。所述包括有根據本發明之抗流感病毒抗體的穩定液體醫藥調配物於儲存在低溫(5°C)、常溫(25°C)及高溫(40°C)下是高度穩定的，具有極佳的長期(12個月)儲存穩定性，且可經靜脈給藥、肌肉內給藥、透皮給藥、皮下給藥、腹膜內給藥、局部給藥或其組合。

【英文】

The present invention relates to a stable liquid pharmaceutical formulation of an anti-influenza virus antibody, and more particularly to a stable liquid pharmaceutical formulation comprising: (A) an anti-influenza virus antibody or a mixture of two or more different anti-influenza virus antibodies; (B) a surfactant; (C) a sugar or its derivative; and (D) an amino acid. The stable liquid pharmaceutical formulation comprising an anti-influenza virus antibody according to the present invention is highly stable upon storage at low temperature (5°C), normal temperature (25°C) and high temperature (40°C), has excellent long-term (12 months) storage stability, and may be administered intravenously, intramuscularly, transdermally, subcutaneously, intraperitoneally, topically, or a combination thereof.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

穩定的液體抗流感病毒抗體醫藥調配物

Stable Liquid Pharmaceutical Formulation of Anti-Influenza Virus Antibody

【技術領域】

【0001】 本發明係有關一種包括有抗流感病毒抗體之穩定液體醫藥調配物。

【先前技術】

【0002】 流行性感冒是一種在每年冬季流行之流感病毒感染引起的呼吸道疾病。尤其長者或嬰兒極易罹患流行性感冒。流感病毒分為三種類型：A型、B型及C型流感病毒。在這些類型中，A型及B型流感病毒會影響人類或動物。根據病毒表面上的抗原血球凝集素(HA)及神經胺酸酶(NA)，A型流感病毒可細分為不同的亞型(H1N1、H3N2等)，而B型流感病毒未再被分類成亞型。通過目前已知的A型流感病毒17種HA亞型與10種NA亞型的組合，可能會產生各種亞型的病毒。

【0003】 流感病毒基因係由數個片段所組成。於單一宿主同時受到二或多種不同流感病毒的感染時，可能會通過基因的重新排列而產生新的流感病毒亞型。這樣的抗原移變是無法預測的，當前的疫苗因而無法防禦。因此，為針對此類新流感病毒提供保護，急需有可針對更廣泛的流感病毒之治療劑。

【0004】 韓國專利申請案第10-2011-0020061及10-2012-0107512號中所揭露之做為流感病毒新穎治療劑的抗體顯示了針對主要的第1群種系族群(H1、H2、H5及H9)及第2群種系族群(H3及H7)的中和作用。再者，韓國專利申請案第10-2014-0036601號揭露了一種含有上述韓國專利申請案所揭之二或多種不同抗體之組成物，其顯示出針對第1群及第2群種系族群之流感病毒的預防及治療效果。

使用還原型毛細電泳-十二烷基硫酸鈉(Reduced CE-SDS)測量完整重鏈與輕鏈之含量(完整的 HC+LC %)。

- 流感病毒的結合親和力

酵聯免疫吸附分析(ELISA)或細胞酵聯免疫吸附分析(CELISA)來測量對於流感病毒 HA 的結合親和力(%)。

- 抗體單體的含量

使用尺寸排阻 HPLC 來測量抗體單體的含量(主波峰; %)。

實驗例 1：實例 1 至 9 及比較例 1 至 21 之調配物的製備

【0147】 為了選擇出包括有一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物的最佳化液體醫藥調配物，候選液體醫藥調配物成分係以下列方式而施用於做為單一抗體的抗體 1 或抗體 2，或施用於做為抗體混合物之抗體 1 與抗體 2 的 1:1 混合物，從而製備實例 1 至 9 及比較例 1 至 21 之調配物。

【0148】 使用每一種緩衝液而製備出一個具有對應於最佳緩衝能力之 pH 值的緩衝溶液，並添加糖、糖醇或氯化鈉於其中。接著，將一抗流感病毒抗體或者一個含二或多種不同抗流感病毒抗體之混合物添加至所述含有緩衝液與糖、糖醇或氯化鈉之溶液中，並添加一表面活性劑至該溶液以達到所要濃度，藉以製備候選液體醫藥調配物。

【0149】 所述候選液體醫藥調配物中之各成分的具體含量係顯示於下表 1 之中，且該候選液體醫藥調配物之總體積為 4 mL。

表 1：實例 1 至 9 及比較例 1 至 21

	緩衝液	pH	糖、糖醇、 氯化鈉	表面活性劑 (w/v)	抗體濃度 (mg/mL)	
					抗體 1	抗體 2
實例 1	組胺酸 10 mM	6.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.10 %	25	25
實例 2	組胺酸 10 mM	6.0	山梨醇 5 %(w/v)	聚山梨醇酯 80 0.10 %	50	-

【0164】 因此，可以看到在高溫條件下以 SEC-SDS 測量時，包括有組胺酸緩衝液之調配物會維持 95%或更高的抗體單體含量且因而對於降解是穩定的，但包括有醋酸鹽緩衝液或磷酸鹽緩衝液之調配物則不。再者，可以看到，與實例 1、4、7 以及比較例 7、13、19 之包括有山梨醇的調配物相比，包括有氯化鈉之比較例 1、10、16 的調配物係顯示出較低的單體含量，這表示山梨醇對於降解係比氯化鈉更具穩定性。

表 4

	溫度	0 週	2 週後	4 週後	6 週後
實例 1	5±3°C	99.17	99.12	99.23	99.10
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	99.17	99.08	99.23	98.80
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	99.17	96.91	96.12	95.69
實例 4	5±3°C	99.20	99.15	99.23	99.12
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	99.20	99.11	99.05	98.91
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	99.20	96.96	96.33	95.83
實例 7	5±3°C	99.20	99.17	99.27	99.17
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	99.20	99.11	99.08	98.92
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	99.20	97.17	96.05	95.78
比較例 1	5±3°C	99.13	99.04	99.14	98.99
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	99.13	98.98	98.80	98.62
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	99.13	96.62	95.28	94.67
比較例 7	5±3°C	99.41	99.35	99.43	99.33
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	99.41	99.32	99.31	99.16
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	99.41	97.21	95.46	94.73
比較例 10	5±3°C	99.17	99.15	99.22	99.04
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	99.17	98.96	98.77	98.58
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	99.17	96.03	93.59	91.46
比較例 13	5±3°C	99.34	99.39	99.41	99.29
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	99.34	99.28	99.27	99.04
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	99.34	97.11	96.13	95.57
比較例 16	5±3°C	98.78	98.79	98.85	98.77
	25±2°C /相對溼度 60±5 %	98.78	98.60	98.43	98.29
	40±2°C /相對溼度 75±5 %	98.78	96.08	94.77	94.20