



- (21) 申請案號：113117576 (22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 16 日
- (51) Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)* *A61K9/08 (2006.01)*
A61K47/42 (2017.01) *A61K47/26 (2006.01)*
A61K47/18 (2006.01) *A61K47/20 (2006.01)*
A61K47/36 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
- (30) 優先權：2017/01/17 美國 62/447,359
- (71) 申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
 美國
 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
 瑞士
- (72) 發明人：英—王 珍妮佛 ENG-WONG, JENNIFER (US)；克許布朗 惠妮 KIRSCHBROWN, WHITNEY (US)；可汗 塔里克 KHAN, TARIK (US)；林 岳平 LIN, JASPER (US)；愛拉維坦 史瑞達拉 ALAVATTAM, SREEDHARA (US)；高格 阿米特 GARG, AMIT (US)；韓森 莎拉 HEESON, SARAH (GB)；貝多凡納—肯潔維克 譚珍 BADOVINAC-CRNJEVIC, TANJA (HR)；烏斯 克里斯汀 WURTH, CHRISTINE (LU)
- (74) 代理人：陳長文；朱淑尹
- 申請實體審查：有 申請專利範圍項數：100 項 圖式數：31 共 182 頁

(54) 名稱

皮下 HER2 抗體調配物

(57) 摘要

所提供者係用於皮下投與之固定劑量 HER2 抗體調配物連通其在治療癌症中之用途。該等調配物包括固定劑量培妥珠單抗皮下調配物及培妥珠單抗及曲妥珠單抗皮下共同調配物及其在治療癌症中之用途。

Fixed dose HER2 antibody formulations for subcutaneous administration are provided along with their use in the treatment of cancer. The formulations include fixed dose subcutaneous formulations of pertuzumab and subcutaneous co-formulations of pertuzumab and trastuzumab, and their use in the treatment of cancer.

指定代表圖：



TQVCTGDMKLRLLPASPETHLDMRLHLYQGCVVQGNLELTYLPTNASLSFLQDIQEVQGYV
LIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQRLSLT
EILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHRNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRWGES
SEDCQSLTR (SEQ ID NO: 1)

TVCAGGCARCKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTF
ESMFNPEGRYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPHNNQEVTAEDGTQRCEKSKPCARV
(SEQ ID NO: 2)

CYGLGMEHLREVRAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLE
EITGYLYISAWPDSLPLDSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLLQQLGISWLGLRSLRELGSGLAL
IHHNTHLCFVHTVFDQQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLA (SEQ ID NO: 3)

CHQLCARGHCWGPPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNRHCLPCHPECQPQNGS
VTCFGPEADQCVACAHYKDPFFCVARCPGKPLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVD
LDDKGCPAEQRASPLT (SEQ ID NO: 4)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

皮下HER2抗體調配物

【英文發明名稱】

SUBCUTANEOUS HER2 ANTIBODY FORMULATIONS

【中文】

所提供者係用於皮下投與之固定劑量HER2抗體調配物連通其在治療癌症中之用途。該等調配物包括固定劑量培妥珠單抗皮下調配物及培妥珠單抗及曲妥珠單抗皮下共同調配物及其在治療癌症中之用途。

【英文】

Fixed dose HER2 antibody formulations for subcutaneous administration are provided along with their use in the treatment of cancer. The formulations include fixed dose subcutaneous formulations of pertuzumab and subcutaneous co-formulations of pertuzumab and trastuzumab, and their use in the treatment of cancer.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

皮下HER2抗體調配物

【英文發明名稱】

SUBCUTANEOUS HER2 ANTIBODY FORMULATIONS

【技術領域】

序列表

【0001】 本申請案含有已以ASCII格式電子提交且據此以全文引用的方式併入之序列表。2017年10月31日創建之該ASCII複本名為GNE-0427-US_SL.txt且大小為31,956位元組。

【0002】 本發明係關於用於皮下投與之固定劑量HER2抗體調配物及其在治療癌症中之用途。具體而言，本發明係關於固定劑量培妥珠單抗調配物、包含培妥珠單抗及曲妥珠單抗之皮下調配物以及其在治療癌症中之用途。

【先前技術】

HER2抗體

【0003】 受體酪胺酸激酶之HER家族之成員係細胞生長、分化及存活之重要媒介物。該受體家族包括四種不同成員，包括表皮生長因子受體(EGFR、ErbB1或HER1)、HER2 (ErbB2或p185^{neu})、HER3 (ErbB3)及HER4 (ErbB4或tyro2)。受體家族之成員涉及各種類型的人類惡性腫瘤。

【0004】 鼠類抗HER2抗體4D5之重組人源化型式(huMAb4D5-8、rhuMAb HER2、曲妥珠單抗或HERCEPTIN®；美國專利第5,821,337號)在已接受廣泛先前抗癌療法之具有HER2過度表現轉移性乳癌之患者中係

臨床活性的(Baselga 等人, *J. Clin. Oncol.* 14:737-744 (1996))。

【0005】 曲妥珠單抗在1998年9月25日收到食品藥物管理局對於治療其腫瘤過度表現HER2蛋白之具有轉移性乳癌之患者的上市許可。目前，曲妥珠單抗經批准在轉移性環境中用作單一藥劑或與化療或激素療法組合，及在具有早期階段HER2陽性乳癌之患者之輔助治療時用作單一藥劑或與化療組合。基於曲妥珠單抗之療法現為具有HER2陽性早期階段乳癌且尚未具有其用途之禁忌症的患者之推薦治療(Herceptin®處方資訊；NCCN準則，版本2.2011)。曲妥珠單抗加多西紫杉醇(或紫杉醇)係第一線轉移性乳癌(MBC)治療環境之登記護理標準(Slamon 等人 *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-792.；Marty 等人 *J Clin Oncol.* 2005; 23(19):4265-4274)。

【0006】 用HER2抗體曲妥珠單抗治療之患者經選擇用於基於HER2表現之療法。參見例如，WO99/31140 (Paton 等人)、US2003/0170234A1 (Hellmann, S.)及US2003/0147884 (Paton 等人)；以及WO01/89566、US2002/0064785及US2003/0134344 (Mass 等人)。亦參見，美國專利第6,573,043號、美國專利第6,905,830號及US2003/0152987 (Cohen 等人)，其關於用於偵測HER2過度表現及擴增之免疫組織化學(IHC)及螢光原位雜交(FISH)。因此，轉移性乳癌之最佳管理現不僅考慮患者之一般病狀、病史及受體狀態，亦考慮HER2狀態。

【0007】 培妥珠單抗(亦稱為重組人源化單株抗體2C4 (rhuMAb 2C4)；Genentech, Inc, South San Francisco)代表稱為稱為HER二聚合抑制劑(HDI)之新的一類藥劑之第一位，且起到抑制HER2與其他HER受體(諸如EGFR/HER1、HER2、HER3及HER4)形成活性異二聚體或同二聚

體之能力的作用。參見例如，Harari及Yarden *Oncogene* 19:6102-14 (2000)；Yarden及Sliwkowski. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:127-37 (2001)；Sliwkowski *Nat Struct Biol* 10:158-9 (2003)；Cho等人 *Nature* 421:756-60 (2003)；及Malik等人 *Pro Am Soc Cancer Res* 44:176-7 (2003)。

【0008】 腫瘤細胞中HER2-HER3異二聚體之形成之培妥珠單抗阻斷已證明抑制關鍵細胞信號傳導，其導致腫瘤增殖及存活減少(Agus等人 *Cancer Cell* 2:127-37 (2002))。

【0009】 培妥珠單抗已在臨床中呈單一藥劑經歷測試，其中在具有晚期癌症之患者中進行Ia期試驗，且在具有卵巢癌及乳癌以及肺癌及前列腺癌之患者中進行II期試驗。在I期研究中，具有在標準療法期間或之後已進展的不可治癒、局部晚期、復發性或轉移性實體腫瘤之患者用每3週靜脈內給予之培妥珠單抗治療。培妥珠單抗通常係良好耐受。可評估反應之20名患者中有3名患者達成腫瘤消退。兩名患者已確認部分反應。21名患者中有6名患者觀察到持續超過2.5個月的穩定疾病(Agus等人 *Pro Am Soc Clin Oncol* 22:192 (2003))。在2.0-15 mg/kg之劑量下，培妥珠單抗之藥物動力學係線性的，且平均清除率在2.69至3.74 mL/日/kg之範圍內，且平均終末消除半衰期在15.3至27.6日之範圍內。未偵測到培妥珠單抗之抗體(Allison 等人 *Pro Am Soc Clin Oncol* 22:197 (2003))。

【0010】 US 2006/0034842描述用於用抗ErbB2抗體組合治療ErbB表現癌症之方法。US 2008/0102069描述曲妥珠單抗及培妥珠單抗在治療HER2陽性轉移性癌症諸如乳癌中之用途。Baselga等人, *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings 第I部分, 第25卷, 編號18S (6月20日增刊), 2007:1004報導用曲妥珠單抗劑培妥珠單抗之組合治療具有經

預治療之HER2陽性乳癌之患者，該癌症在用曲妥珠單抗治療期間已進展。Portera等人, *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings 第I部分. 第25卷, 編號18S (6月20日增刊), 2007:1028評估曲妥珠單抗 + 培妥珠單抗組合療法在HER2陽性乳癌患者中之功效及安全性，該等患者在基於曲妥珠單抗療法時具有進行性疾病。作者推斷，需要進一步評估組合治療之功效以定義此治療方案之總體風險及益處。

【0011】 妥珠單抗已在具有HER2陽性轉移性乳癌之患者中以與曲妥珠單抗組合之形式在II期研究中經評估，該等患者先前已針對轉移性疾病接受曲妥珠單抗。由國家癌症學會(NCI)進行之一個研究招募11名具有先前經治療之HER2陽性轉移性乳癌之患者。11名患者中有兩名展現部分反應(PR) (Baselga 等人, *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings; 25:18S (6月20日增刊): 1004)。

【0012】 評估在具有早期階段HER2陽性乳癌之女性中培妥珠單抗及曲妥珠單抗加化療(多西紫杉醇)之新穎組合方案(提出於CTRC-AACR聖安東尼奧乳癌研討會(SABCS)，2010年12月8-12日)之效果的II期新輔助研究之結果顯示，在手術之前在新輔助環境中給予兩種HER2抗體加多西紫杉醇顯著相較於曲妥珠單抗加多西紫杉醇(pCR為29.0百分比)顯著提高乳房中腫瘤完全消失速率(病理完全反應速率pCR為45.8百分比)超過一半， $p=0.014$ 。

【0013】 培妥珠單抗及曲妥珠單抗(CLEOPATRA) II期臨床研究之臨床評估培妥珠單抗加曲妥珠單抗加多西紫杉醇(相較於安慰劑加曲妥珠單抗加多西紫杉醇)作為具有局部復發性、不可切除或轉移性HER2陽性乳癌之患者之第一線治療的功效及安全性。培妥珠單抗加曲妥珠單抗加多西

紫杉醇(相較於安慰劑加曲妥珠單抗加多西紫杉醇)之組合當用作HER2陽性轉移性乳癌之第一線治療時顯著延長無進展存活期同時心臟毒性作用不增加。(Baselga 等人, *N Eng J Med* 2012 366:2, 109-119)。

【0014】 II期臨床研究NeoSphere評定新輔助投與培妥珠單抗及曲妥珠單抗在具有可手術、局部晚期及炎性乳癌之未經治療(treatment-naïve)女性(尚未接受任何先前癌症療法之患者)中的功效及安全性。給予培妥珠單抗及曲妥珠單抗加多西紫杉醇之患者顯示，相較於給予曲妥珠單抗加多西紫杉醇之患者，病理完全反應速率顯著改良，而耐受性無實質差異(Gianni 等人, *Lancet Oncol* 2012 13(1):25-32)。5年追蹤之結果由 Gianni 等人, *Lancet Oncol* 2016 17(6):791-800)報導。

【0015】 關於HER2抗體之專利公開案包括：美國專利第5,677,171號；第5,720,937號；第5,720,954號；第5,725,856號；第5,770,195號；第5,772,997號；第6,165,464號；第6,387,371號；第6,399,063號；第6,015,567號；第6,333,169號；第4,968,603號；第5,821,337號；第6,054,297號；第6,407,213號；第6,639,055號；第6,719,971號；第6,800,738號；第5,648,237號；第7,018,809號；第6,267,958號；第6,695,940號；第6,821,515號；第7,060,268號；第7,682,609號；第7,371,376號；第6,127,526號；第6,333,398號；第6,797,814號；第6,339,142號；第6,417,335號；第6,489,447號；第7,074,404號；第7,531,645號；第7,846,441號；第7,892,549號；第6,573,043號；第6,905,830號；第7,129,840號；第7,344,840號；第7,468,252號；第7,674,589號；第6,949,245號；第7,485,302號；第7,498,030號；第7,501,122號；第7,537,931號；第7,618,631號；第7,862,817號；第

7,041,292 號 ; 第 6,627,196 號 ; 第 7,371,379 號 ; 第 6,632,979 號 ; 第
7,097,840 號 ; 第 7,575,748 號 ; 第 6,984,494 號 ; 第 7,279,287 號 ; 第
7,811,773 號 ; 第 7,993,834 號 ; 第 7,435,797 號 ; 第 7,850,966 號 ; 第
7,485,704 號 ; 第 7,807,799 號 ; 第 7,560,111 號 ; 第 7,879,325 號 ; 第
7,449,184 號 ; 第 7,700,299 號 ; 及 US 2010/0016556 ; US
2005/0244929 ; US 2001/0014326 ; US 2003/0202972 ; US
2006/0099201 ; US 2010/0158899 ; US 2011/0236383 ; US
2011/0033460 ; US 2005/0063972 ; US 2006/018739 ; US
2009/0220492 ; US 2003/0147884 ; US 2004/0037823 ; US
2005/0002928 ; US 2007/0292419 ; US 2008/0187533 ; US
2003/0152987 ; US 2005/0100944 ; US 2006/0183150 ;
US2008/0050748 ; US 2010/0120053 ; US 2005/0244417 ; US
2007/0026001 ; US 2008/0160026 ; US 2008/0241146 ; US
2005/0208043 ; US 2005/0238640 ; US 2006/0034842 ; US
2006/0073143 ; US 2006/0193854 ; US 2006/0198843 ; US
2011/0129464 ; US 2007/0184055 ; US 2007/0269429 ; US
2008/0050373 ; US 2006/0083739 ; US 2009/0087432 ; US
2006/0210561 ; US 2002/0035736 ; US 2002/0001587 ; US
2008/0226659 ; US 2002/0090662 ; US 2006/0046270 ; US
2008/0108096 ; US 007/0166753 ; US 2008/0112958 ; US
2009/0239236 ; US 2004/008204 ; US 2009/0187007 ; US
2004/0106161 ; US 2011/0117096 ; US 2004/048525 ; US
2004/0258685 ; US 2009/0148401 ; US 2011/0117097 ; US

2006/0034840 ; US 2011/0064737 ; US 2005/0276812 ; US
 2008/0171040 ; US 2009/0202536 ; US 2006/0013819 ; US
 2006/0018899 ; US 2009/0285837 ; US 2011/0117097 ; US
 2006/0088523 ; US 2010/0015157 ; US 2006/0121044 ; US
 2008/0317753 ; US2006/0165702 ; US 2009/0081223 ; US
 2006/0188509 ; US 2009/0155259 ; US 2011/0165157 ; US
 2006/0204505 ; US 2006/0212956 ; US 2006/0275305 ; US
 2007/0009976 ; US 2007/0020261 ; US 2007/0037228 ; US
 2010/0112603 ; US 2006/0067930 ; US 2007/0224203 ; US
 2008/0038271 ; US 2008/0050385 ; 2010/0285010 ; US 2008/0102069 ;
 US 2010/0008975 ; US 2011/0027190 ; US 2010/0298156 ; US
 2009/0098135 ; US 2009/0148435 ; US 2009/0202546 ; US
 2009/0226455 ; US 2009/0317387 ; 及US 2011/0044977 。

玻尿酸酶

【0016】 玻尿酸酶係見於整個動物界的通常中性或酸活性酶之群組。玻尿酸酶相對於受質特異性及作用機制而變化(WO 2004/078140)。有三大類玻尿酸酶：1.哺乳動物型玻尿酸酶(EC 3.2.1.35)，其係內-β-N-乙醯基己醣胺酶，其中四醣及六醣為主要終產物。其具有水解及轉醣苷酶活性，且可降解玻尿酸及硫酸軟骨素(CS)，通常C4-S及C6-S。2.細菌玻尿酸酶(EC 4.2.99.1)降解玻尿酸以及在各種程度上CS及DS。其係內-β-N-乙醯基己醣胺酶，其藉由β消去反應操作，該反應主要產生二醣終產物。3.來自水蛭、其他寄生蟲及甲殼動物之玻尿酸酶(EC 3.2.1.36)係內-β-葡萄糖醛酸酶，其透過β1-3鍵聯之水解生成四醣及六醣終產物。

【0017】 哺乳動物玻尿酸酶可進一步分成兩組：中性活性及酸活性酶。人類基因體中有六種類玻尿酸酶基因：HYAL1、HYAL2、HYAL3、HYAL4、HYALP1及PH20/SPAM1。HYALP1係偽基因，且HYAL3不顯示具有對於任何已知受質的酶活性。HYAL4係軟骨素酶且展現極小對於玻尿酸的活性。HYAL1係原型酸活性酶，且PH20係原型中性活性酶。酸活性玻尿酸酶(諸如HYAL1及HYAL2)在中性pH (亦即pH 7)下通常缺乏催化活性。例如，HYAL1在體外超過pH 4.5下具有極小催化活性[Frost I. G.及Stern, R., 「A microtiter-based assay for hyaluronidase activity not requiring specialized reagents」, *Anal. Biochemistry*, 1997; 251:263-269]。HYAL2係酸活性酶，其體外具有非常低特異活性。

【0018】 類玻尿酸酶之酶亦可特徵在於通常經由醣苷基磷脂醯基肌醇錨蛋白鎖定至質膜者諸如人類HYAL2及人類PH20 [Danilkovitch-Miagkova等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100(8):4580-4585; Phelps等人, *Science* 1988; 240(4860): 1780-1782]及通常具可溶性者諸如諸如人類HYAL1 [Frost, I. G. 等人, 「Purification, cloning, and expression of human plasma hyaluronidase」, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 236(1):10-15]。然而，物種之間係不同的：例如牛PH20非常鬆散地連接至質膜且不經由磷脂酶敏感性錨蛋白錨定[Lalancette等人, *Biol. Reprod.*, 2001; 65(2):628-36]。牛玻尿酸酶之此獨特的特徵允許使用可溶性牛睪丸玻尿酸酶作為臨床用途之萃取物(Wydase™, Hyalase™)。其他PH20物種係脂質錨定之酶，其通常在不使用清潔劑或脂酶之情況下係不可溶的。例如，人類PH20經由GPI錨蛋白錨定至質膜。試圖製備可不將脂質錨蛋白引入至多肽中的人類PH20 DNA構築體導致催

化非活性酶或不溶性酶 [Arming 等人, *Eur. J. Biochem.*, 1997; 247(3):810-4]。天然存在之獼猴精子玻尿酸酶以可溶性及膜結合形式所見。儘管64 kDa膜結合形式在pH 7.0下具有酶活性, 54 kDa形式僅在pH 4.0下具有活性 [Cherr 等人, *Dev. Biol.*, 1996; 10; 175(1): 142-53]。因此, PH20之可溶性形式在中性條件下經常缺乏酶活性。

【0019】 WO2006/091871 描述可將少量可溶性玻尿酸酶醣蛋白 (sHASEGP) 引入至調配物中以促進將治療性藥物投與至下皮中。藉由在細胞外空間中解聚HA, sHASEGP減小間質之黏度, 從而增加導水性 (hydraulic conductance), 且允許較大體積安全地且舒適地投與至SC組織中。透過間質黏度減小由sHASEGP所誘導之導水性增加允許較大分散, 可能增加皮下(SC)投與之治療性藥物之全身性生物可利用性。

【0020】 當注射至下皮時, HA藉由sHASEGP之解聚經定位至SC組織中之注射部位。實驗證據顯示, sHASEGP在間質空間中局部失活, 在小鼠中半衰期係13至20分鐘, 在CD-1小鼠中單一靜脈內劑量治療血液中無可偵測全身性吸收。在血管區室內, sHASEGP顯示分別在小鼠及食蟹獼猴中半衰期係2.3及5分鐘, 其中劑量至多0.5 mg/kg。sHASEGP之快速清除, 與SC組織中HA受質之連續合成組合, 導致其他共同注射之分子之短暫性且局部活性滲透增強, 其作用在投與後24至48小時內係完全可逆的 [Bywaters G. L., 等人, 「Reconstitution of the dermal barrier to dye spread after Hyaluronidase injection」, *Br. Med. J.*, 1951; 2 (4741): 1178-1183]。

【0021】 除其對局部流體分散之作用以外, sHASEGP亦用作吸收增進劑。大於16千道爾頓(kDa)之巨分子經由擴散透過毛細血管自吸收而

大大排除，且大部分經由引流淋巴結吸收。皮下投與之巨分子諸如例如治療性抗體(分子量大致150 kDa)因此必須在到達引流淋巴管之前穿過間質基質以供後續吸收至血管區室中。藉由增加局部分散，sHASEGP增加許多巨分子之吸收速率(K_a)。此引起相對於在不存在sHASEGP之情況下之SC投與峰值血液含量(C_{max})增加及可能地生物可利用性增加[Bookbinder L. H., 等人, 「A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics」, *J. Control. Release* 2006; 114: 230-241]。

【0022】動物來源之玻尿酸酶產品已臨床使用超過60年，主要增加其他共同投與之藥物之分散及吸收且用於皮下灌注(以大體積SC注射/輸注流體) [Frost G. I., 「Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration」, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2007; 4: 427-440]。玻尿酸酶之作用機制之細節已詳細描述於以下出版物：Duran-Reynolds F., 「A spreading factor in certain snake venoms and its relation to their mode of action」, *CR Soc Biol Paris*, 1938; 69-81；Chain E., 「A mucolytic enzyme in testes extracts」, *Nature* 1939; 977-978；Weissmann B., 「The transglycosylative action of testicular hyaluronidase」, *J. Biol. Chem.*, 1955; 216: 783-94；Tammi, R., Saamanen, A. M., Maibach, H. I., Tammi M., 「Degradation of newly synthesized high molecular mass hyaluronan in the epidermal and dermal compartments of human skin in organ culture」, *J. Invest. Dermatol.* 1991; 97:126-130；Laurent, U. B. G., Dahl, L. B., Reed, R. K., 「Catabolism of hyaluronan in rabbit skin takes place locally, in lymph nodes and liver」, *Exp. Physiol.* 1991; 76:

695-703 ; Laurent, T. C.及Fraser, J. R. E., 「 Degradation of Bioactive Substances: Physiology and Pathophysiology 」 , Henriksen, J. H. (編) CRC Press, Boca Raton, Fla.; 1991. 第249-265頁 ; Harris, E. N., 等人, 「 Endocytic function, glycosaminoglycan specificity, and antibody sensitivity of the recombinant human 190-kDa hyaluronan receptor for endocytosis (HARE) 」 , *J. Biol. Chem.* 2004; 279:36201-36209 ; Frost, G. I., 「 Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration 」 , *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2007; 4: 427-440 。 EU國家中批准之玻尿酸酶產品包括Hylase® 「 Dessau 」 及Hyalase® 。 US中批准之動物來源之玻尿酸酶產品包括Vitrace™ 、 Hydase™及Amphadase™ 。

【0023】 包含凍乾保護劑、緩衝劑及界面活性劑之穩定凍乾抗體調配物已由Andya等人描述(WO 97/04801及美國專利第6,267,958號、第6,685,940號、第6,821,151號、第7,060,268號)。WO 2006/044908提供抗體調配物，包括調配於組胺酸-乙酸鹽緩衝劑中之單株抗體，pH 5.5至6.5，較佳5.8至6.2。抗HER2抗體調配物揭示於美國專利第8,372,396號；第9,017,671號。皮下抗HER2抗體調配物及其用途描述於美國專利第9,345,661號中。靜脈內固定劑量投與培妥珠單抗揭示於美國專利第7,449,184號及第8,404,234號。

【發明內容】

【0024】 在一個態樣中，本發明係關於一種製品，其包含單一劑量小瓶，該小瓶含有單一固定劑量HER2抗體，該抗體包含分別係SEQ ID No. 7及8之可變輕鏈及可變重鏈胺基酸序列，其中該固定劑量係約600

mg或約1200 mg。較佳的是，該HER2抗體係培妥珠單抗。

【0025】 在一個實施例中，該製品包含兩個單一劑量小瓶，其中第一小瓶含有單一固定劑量約1200 mg培妥珠單，且第二小瓶含有單一固定劑量約600 mg培妥珠單抗。

【0026】 在第二實施例中，該製品包含兩個單一劑量小瓶，其中該第一小瓶含有單一固定劑量約600 mg培妥珠單，且該第二小瓶含有單一固定劑量約600 mg培妥珠單抗。

【0027】 在第三實施例中，該製品包含兩個單一劑量小瓶，其中該第一小瓶含有單一固定劑量約1200 mg培妥珠單，且第二小瓶包含單一固定劑量600 mg培妥珠單抗。

【0028】 在所有實施例中，該等單一劑量小瓶之至少一者可在用於皮下投與之液體調配物中含有該一或多個固定劑量。

【0029】 在所有實施例中，該用於皮下投與之液體調配物可進一步包含玻尿酸酶，諸如重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。rHuPH20可以足以導致含於相同液體調配物中之該培妥珠單抗或曲妥珠單抗在皮下投與期間之分散增加的量存在。

【0030】 rHuPH2可例如以約150 U/ml與16,000 U/ml之間的濃度、或以約600 U/ml與約16,000 U/ml之間的濃度、或以約1,000 U/ml與約2,000 U/ml之間的濃度，例如以約2,000 U/ml之濃度或以至少約600 U/mL之濃度，存在於含曲妥珠單抗之液體調配物中。

【0031】 rHuPH20可以約600 U/ml與約2,000 U/ml之間的濃度，諸如以約600 U/mL之濃度、或以約667 U/ml之濃度、或以約1,000 U/mL之濃度、或以約2,000 U/mL之濃度，存在於含培妥珠單抗之液體調配物

中。

【0032】 在另一實施例中，存在於該製品中之該單一劑量小瓶進一步包含單一固定劑量曲妥珠單抗。

【0033】 在一個實施例中，該單一固定劑量培妥珠單抗及該單一固定劑量曲妥珠單抗含於用於皮下投與之單一液體調配物中，其中該液體調配物可例如含有單一固定劑量約600 mg培妥珠單抗及單一固定劑量約600 mg曲妥珠單抗、或單一固定劑量約1200 mg培妥珠單抗及單一固定劑量約600 mg曲妥珠單抗。

【0034】 包含固定劑量培妥珠單抗及固定劑量培妥珠單抗之液體調配物可進一步包含玻尿酸酶，諸如重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)，其可以足以導致含於相同液體調配物中之培妥珠單抗及曲妥珠單抗在皮下投與期間之分散增加的量，諸如以至少約600 U/mL之濃度、或以約600 U/ml與約2,000 U/ml之間的濃度，例如以約1,000 U/mL之濃度存在於該液體調配物中。

【0035】 在一些實施例中，本文製品進一步包含藥品說明書，該藥品說明書指導使用者向具有HER2陽性癌症之患者皮下投與該一或多個固定劑量。

【0036】 在一個實施例中，該藥品說明書指導使用者向具有HER2陽性癌症之患者皮下投與該固定劑量培妥珠單抗及曲妥珠單抗。

【0037】 在另一實施例中，該藥品說明書指導使用者皮下共同投與呈兩種單獨皮下注射的該固定劑量培妥珠單抗及該固定劑量曲妥珠單抗。

【0038】 在另一實施例中，該藥品說明書指導使用者投與呈單一下注射的與該固定劑量曲妥珠單抗共同混合之該固定劑量培妥珠單抗。

【0039】 在又另一實施例中，該藥品說明書指導使用者向具有HER2陽性癌症之患者皮下投與該固定劑量培妥珠單抗及曲妥珠單抗。

【0040】 該癌症可例如係乳癌、腹膜癌、輸卵管癌、肺癌、結腸直腸癌、膽道癌或膀胱癌，諸如早期乳癌(EBC)或轉移性乳癌(MBC)。

【0041】 在另一態樣中，本發明係關於一種製品，其包含10-mL或20-mL小瓶，該小瓶容納單一固定劑量HER2抗體，該抗體包含分別係SEQ ID No. 7及8之可變輕及可變重胺基酸序列，其中該固定劑量係約600 mg或約1200 mg該HER2抗體；及藥品說明書，其指導使用者向具有HER2陽性癌症之患者皮下投與該固定劑量。

【0042】 在一個實施例中，該HER2抗體係培妥珠單抗。

【0043】 在另一實施例中，該固定劑量培妥珠單抗含於用於皮下投與之液體調配物中，其中該液體調配物可例如包含以約100-150 mg/mL之濃度，例如以約120 mg/mL之濃度的培妥珠單抗。

【0044】 在各種實施例中，存在於該製品中之液體調配物進一步包含以足以導致該培妥珠單抗在皮下投與期間之分散增加的量，諸如以約2,000 U/mL之濃度，或以約1,000 U/mL之濃度的重組人類人類玻尿酸酶(rHuPH20)。

【0045】 該製品可進一步包含選自由緩衝劑、穩定劑及界面活性劑組成之群組之多種賦形劑之一。

【0046】 在一個實施例中，該緩衝劑合適於將pH調整至約5.0至6.0，諸如pH 5.5至5.7，例如5.5。示範性緩衝劑係組胺酸緩衝劑，諸如L-組胺酸乙酸鹽。

【0047】 該穩定劑可包含蔗糖且視情況甲硫胺酸及/或海藻糖

【0048】 較佳界面活性劑係聚山梨醇酯20。

【0049】 在另一態樣中，本發明係關於一種用於皮下投與之水性調配物，其包含以約120 mg/mL之濃度的培妥珠單抗、以約1000-2000 U/mL之濃度的rHuPH20、調整至pH約5.5-5.7之L-組胺酸緩衝劑、蔗糖、甲硫胺酸及聚山梨醇酯20。

【0050】 在一個實施例中，該rHuPH20係以約1000 U/mL之濃度存在。

【0051】 在另一實施例中，該rHuPH20係以約2000 U/mL之濃度存在。

【0052】 在另一實施例中，水溶液之pH係5.7。

【0053】 本發明進一步關於一種液體皮下醫藥組成物，其包含固定劑量培妥珠單抗及固定劑量曲妥珠單抗，其共同調配於水溶液中，該水溶液進一步包含rHuPH20、合適於將pH調整至約5.0至約6.0的緩衝劑、穩定劑及界面活性劑。

【0054】 在一個實施例中，緩衝劑係組胺酸緩衝劑。

【0055】 在另一實施例中，緩衝劑係L-組胺酸乙酸鹽。

【0056】 在又另一實施例中，pH係5.5-5.7，例如5.5。

【0057】 在其他實施例中，該液體醫藥組成物包含蔗糖作為穩定劑，且可進一步包含甲硫胺酸及/或海藻糖作為穩定劑。

【0058】 在一個具體態樣中，該液體醫藥組成物包含600 mg以60 mg/ml之濃度的培妥珠單抗、600 mg以60 mg/ml之濃度的曲妥珠單抗、1,000 U/mL rHuPH20、20 mM His-HCl pH 5.5、105 mM海藻糖、100 mM蔗糖、0.04%聚山梨醇酯20、10 mM甲硫胺酸及至多總體積10 ml之無

菌注射用水，其例如含於15-ml小瓶中。

【0059】 在另一具體態樣中，該液體醫藥組成物包含1,200 mg以80 mg/ml之濃度的培妥珠單抗、600 mg以40 mg/ml之濃度的曲妥珠單抗、1,000 U/mL rHuPH20、20 mM His-HCl pH 5.5、70 mM海藻糖、133 mM蔗糖、0.04%聚山梨醇酯20、10 mM甲硫胺酸及至多總體積15 ml之無菌注射用水，其可含於20-ml小瓶中。

【0060】 上文製品可進一步包含藥品說明書，該藥品說明書具有向具有HER2陽性癌症之患者皮下投與其中所含之液體醫藥組成物的指導，癌症諸如例如乳癌、腹膜癌、輸卵管癌、肺癌、結腸直腸癌、膽道癌及膀胱癌，例如早期乳癌(EBC)或轉移性乳癌(MBC)。

【0061】 在另一態樣中，本發明係關於一種用於治療癌症之方法，其包含以有效治療該癌症之量向具有HER2陽性癌症之人類受試者皮下投與一或多個固定劑量HER2抗體，該抗體包含分別於SEQ ID No. 7及8中之可變輕及可變重胺基酸序列，其中該固定劑量係約600 mg及/或約1200 mg。

【0062】 該HER2抗體較佳係培妥珠單抗。

【0063】 在一個實施例中，該方法包含向該人類受試者投與以固定速效劑量(loading dose)約1200 mg接著至少一個維持劑量約600 mg的培妥珠單抗。

【0064】 在第二實施例中，投與該速效劑量係在投與多個維持劑量之前。

【0065】 在第三實施例中，該第一維持劑量培妥珠單抗係在投與該速效劑量該培妥珠單抗之後大致兩週或大致三週向該人類受試者投與。

【0066】 在進一步實施例中，該固定劑量培妥珠單抗係大致每2週或大致每3週向該人類受試者投與。

【0067】 該癌症可係HER2陽性癌症，諸如乳癌、腹膜癌、輸卵管癌、肺癌、結腸直腸癌、膽道癌及膀胱癌，例如早期乳癌(EBC)或轉移性乳癌(MBC)。

【0068】 視情況，該方法可進一步包含向該患者投與第二治療劑，諸如不同的HER2抗體，例如曲妥珠單抗或化療劑。

【0069】 在一個實施例中，該固定劑量培妥珠單抗係與皮下投與之曲妥珠單抗組合皮下投與。

【0070】 在另一實施例中，該固定劑量培妥珠單抗及該曲妥珠單抗係呈兩種單獨的皮下注射來皮下共同投與。

【0071】 在又另一實施例中，該固定劑量培妥珠單抗係與固定劑量曲妥珠單抗共同混合，且呈單一皮下注射投與。

【0072】 在另一實施例中，該固定劑量培妥珠單抗及固定劑量曲妥珠單抗係呈用於皮下投與之單一共同調配物來投與，諸如上文及本揭露通篇所述之任一共同調配物。

【0073】 化療劑(若投與)可例如係紫杉烷及/或蔥環，諸如紫杉醇、多西紫杉醇、唐黴素、多柔比星及/或表柔比星。

【圖式簡單說明】

【0074】 圖1提供HER2蛋白結構之示意圖，以及其細胞外域之域I-IV之胺基酸序列(分別係SEQ ID No.1-4)。

【0075】 圖2A及2B描繪以下胺基酸序列之比對：鼠類單株抗體2C4之可變輕(V_L) (圖2A)及可變重(V_H) (圖2B)域(分別係SEQ ID No. 5及6)；

變異體574/培妥珠單抗之V_L及V_H域(分別係SEQ ID NO. 7及8)；及人類V_L及V_H一致構架(hum κ1，輕κ子組I；humIII，重子組III) (分別係SEQ ID No. 9及10)。星號鑒別培妥珠單抗與鼠類單株抗體2C4之可變域之間或培妥珠單抗與人類構架之可變域之間的差異。互補決定區(CDR)在括號中。

【0076】 圖3A及3B顯示培妥珠單抗輕鏈(圖3A；SEQ ID NO. 11)及重鏈(圖3B；SEQ ID No. 12)之胺基酸序列。CDR以粗體顯示。輕鏈及重鏈之計算分子質量係23,526.22 Da及49,216.56 Da (半胱胺酸以還原形式)。碳水化合物部分連接至重鏈之Asn 299。

【0077】 圖4A及4B分別顯示曲妥珠單抗輕鏈(圖4A；SEQ ID NO. 13)及重鏈(圖4B；SEQ ID NO. 14)之胺基酸序列。可變輕域及可變重域之邊界由箭頭指示。

【0078】 圖5A及5B分別描繪變異體培妥珠單抗輕鏈序列(圖5A；SEQ ID NO. 15)及變異體培妥珠單抗重鏈序列(圖5B；SEQ ID NO. 16)。

【0079】 圖6顯示皮下投與單獨及與曲妥珠單抗組合之培妥珠單抗的劑量探索研究之研究綱要。

【0080】 圖7係決策圖。

【0081】 圖8係研究概述。

【0082】 圖9顯示皮下投與之培妥珠單抗(有及無曲妥珠單抗)隨時間(日)變化之劑量正規化濃度(μg/mL)。

【0083】 圖10顯示在不同濃度rHuPH20之情況下培妥珠單抗隨時間(日)變化之劑量正規化濃度(μg/mL)。

【0084】 圖11顯示比較地使用培妥珠單抗及歷史群體PK (popPK) IV模型的參數估計。

【0085】 圖12係人口統計及年齡分佈。

【0086】 圖13係第1部分不良事件之概述。

【0087】 圖14係第1部分不良事件之概述，受試者數。

【0088】 圖15係最常見不良事件(所有分級)-在整個研究中發生率 $\geq 5\%$ ，受試者數

【0089】 圖16係EGFR相關毒性

【0090】 圖17係注射相關反應及注射部位反應

【0091】 圖18係LVEF - ECHO評定

【0092】 圖19係製備固定劑量培妥珠單抗-曲妥珠單抗共同調配物中所用之培妥珠單抗、曲妥珠單抗及rHuPH20皮下藥物物質(SC DS)之組成。

【0093】 圖20顯示分別在 5°C 及 25°C 下各種皮下培妥珠單抗及曲妥珠單抗調配物及培妥珠單抗/曲妥珠單抗共同調配物之高分子量物種(HMWS)之量(%)。

【0094】 圖21係以組計之平均血清培妥珠單抗濃度-時間概況。

【0095】 圖22係在有及沒有伴隨Herceptin之情況下的幾何平均劑量正規化之血清培妥珠單抗濃度-時間概況。

【0096】 圖23係在667 U/mL或2,000 U/mL rHuPH20 (HMV)之情況下的幾何平均血清培妥珠單抗濃度-時間概況。

【0097】 圖24係在667 U/mL或2,000 U/mL rHuPH20 (HMV)之情況下的幾何平均血清曲妥珠單抗濃度-時間概況。

【0098】 圖25係Perjeta 600 mg SC及Perjeta 420 mg IV劑量之後的幾何平均血清培妥珠單抗濃度-時間概況。

【0099】 圖26係HMV或EBC患者中的幾何平均血清培妥珠單抗濃度-時間概況。

【0100】 圖27係在667 U/mL、1,000 U/mL或2,000 U/mL rHuPH20之情況下的幾何平均劑量正規化之血清培妥珠單抗濃度-時間概況。

【0101】 圖28係在667 U/mL或1,000 U/mL或2,000 U/mL rHuPH20之情況下的幾何平均血清曲妥珠單抗濃度-時間概況。

【0102】 圖29係培妥珠單抗藥物物質穩定性刮痕及噴灑測試:SEC資料。

【0103】 圖30係FDC調配物差異-濁度。

【0104】 圖31係FDC調配物差異-SEC/HMWS。

【實施方式】

I.定義

【0105】 術語「醫藥調配物」係指以下製劑，其呈允許活性成分之生物活性有效之形式，且不含對調配物所將投與之受試者有不可接受毒性之額外組分。此類調配物係無菌的。

【0106】 「無菌」調配物係滅菌的或不合所有活的微生物及其孢子。

【0107】 「穩定」調配物係其中蛋白質在儲存時基本上保留其物理穩定性及/或化學穩定性及/或生物活性者。較佳的是，調配物在儲存時保留其物理及化學穩定性以及其生物活性。儲存期通常係基於調配物之預期儲放壽命來選擇。用於測量蛋白質穩定性之各種分析技術係此項技術中可用的且評述於例如Peptide and Protein. Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee編, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991)及Jones, A.

Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90 (1993)。穩定性可在選擇溫度下測量達選擇時段。較佳的是，調配物在約40°C下穩定至少約2-4週，及/或在約5.0及/或15°C下穩定至少3個月，及/或在約-20°C下穩定至少3個月或至少1年。此外，調配物較佳在冷凍(至例如-70°C)並解凍調配物之後，例如在1、2或3個週期冷凍及解凍之後係穩定的。穩定性可以多種不同方式定性及/或定量評估，包括評估聚集體形成(例如使用粒徑排阻層析法，藉由測量混濁度，及/或藉由目視檢查)；藉由使用陽離子交換層析法或毛細管區帶電泳評定電荷不勻性；胺基末端或羧基末端序列分析；質譜分析；比較還原及完整抗體之SDS-PAGE分析；肽圖(例如胰蛋白酶或LYS-C)分析；評估抗體之生物活性或抗原結合功能；等。不穩定性可涉及以下之任一或多者：聚集、脫醯胺(例如Asn脫醯胺)、氧化(例如Met氧化)、異構化(例如Asp異構化)、截斷/水解/斷裂(例如鉸鏈區斷裂)、琥珀醯亞胺形成、未配對半胱胺酸、N末端延長、C末端加工、醮化差異等。

【0108】 「易受脫醯胺」之抗體係包含一或多個已發現易於脫醯胺的殘基者。

【0109】 「易受聚集」之抗體係已發現尤其在冷凍及/或攪拌時與其他抗體分子聚集者。

【0110】 「易受斷裂」之抗體係已發現例如在其鉸鏈區裂解成二或更多個片段者。

【0111】 「減少脫醯胺、聚集或斷裂」意欲相於於在不同pH下或於不同緩衝劑中調配至單株抗體防止或減少脫醯胺、聚集或斷裂之量。

【0112】 本文，單株抗體之「生物活性」係指抗體結合至抗原且導致可體外或體內測量的可測量生物反應的能力。在培妥珠單抗之情況下，

在一個實施例中，生物活性係指經調配抗體抑制人類乳癌細胞株MDA-MB-175-VII之增殖的能力。

【0113】 「等張」意指所關注之調配物具有與人類血液基本上相同的滲透壓。等張調配物將通常具有約250至350 mOsm之滲透壓。等張性可例如使用蒸氣壓或冰凍型滲透計測量。

【0114】 如本文所用，「緩衝劑」係指藉由其酸-鹼結合物組分至作用抵抗pH變化的緩衝溶液。本發明之緩衝劑較佳具有在約5.0至約7.0、較佳約5.5至約6.5、例如約5.5至約6.2之範圍內，諸如，例如，5.5或5.7的pH。將控制pH在此範圍內的緩衝劑之實例包括乙酸鹽、琥珀酸鹽、琥珀酸鹽、葡糖酸鹽、組胺酸、檸檬酸鹽、甘胺醯甘胺酸及其他有機酸緩衝劑。本文較佳緩衝劑係組胺酸緩衝劑。

【0115】 「組胺酸緩衝劑」係包含組胺酸離子之緩衝劑。組胺酸緩衝劑之實例包括組胺酸鹽酸鹽、組胺酸乙酸鹽、組胺酸磷酸鹽、組胺酸硫酸鹽。本文實例中所鑒別之較佳組胺酸緩衝劑經發現係組胺酸乙酸鹽。在較佳實施例中，組胺酸乙酸鹽緩衝劑係藉由用乙酸(液體)滴定L-組胺酸(遊離鹼，固體)製備。較佳的是，組胺酸緩衝劑或組胺酸-乙酸鹽緩衝劑係pH 5.5至6.5或pH 5.7至6.2，例如pH 5.7。

【0116】 本文「醣」包含一般組成 $(CH_2O)_n$ 及其衍生物，包括單醣、二醣、三醣、多醣、糖醇、還原糖、非還原糖、等。本文醣之實例包括葡萄糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、果糖、麥芽糖、葡聚糖、甘油、葡聚糖、赤藻糖醇、甘醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨醇、甘露醇、蜜二糖、松三糖、棉子糖、甘露三糖、水蘇糖、麥芽糖、乳果糖、麥芽酮糖、葡萄糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、異麥芽酮糖、等。本文較佳醣係非還原二醣，

諸如海藻糖或蔗糖。

【0117】 本文，「界面活性劑」係指表面活性藥劑，較佳非離子性界面活性劑。本文界面活性劑之實例包括聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯20及聚山梨醇酯80)；泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)；曲通；十二烷基硫酸鈉(SDS)；月桂基硫酸鈉；辛基糖苷鈉；月桂基-、肉豆蔻基-、亞油烯基-或硬脂醯基-磺基甜菜鹼；月桂基-、肉豆蔻基-、亞油烯基-或硬脂醯基-肌胺酸；亞油烯基-、肉豆蔻基-或鯨蠟基-甜菜鹼；月桂醯胺基丙基-、椰油醯胺基丙基-、亞油醯胺基丙基-、肉豆蔻醯胺基丙基-、棕櫚醯胺基丙基-或異硬脂醯胺基丙基-甜菜鹼(例如月桂醯胺基丙基)；肉豆蔻醯胺基丙基-、棕櫚醯胺基丙基-或異硬脂醯胺基丙基-二甲胺；甲基椰油醯基牛磺酸鈉或甲基油醯基牛磺酸二鈉；及MONAQUAT™系列(Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.)；聚乙二醇、聚丙二醇及乙二醇及丙二醇之共聚物(例如Pluronic, PF68等)等。本文較佳界面活性劑係聚山梨醇酯20。

【0118】 「HER受體」係屬HER受體家族且包括EGFR、HER2、HER3及HER4受體之受體蛋白酪胺酸激酶。HER受體將通常包含：細胞外域，其可結合HER配位體及/或與另一HER受體分子二聚合；親脂性跨膜域；保守細胞內酪胺酸激酶域；及容納若乾酪胺酸殘基之羧基末端信號傳導域，其可係磷酸化的。HER受體可係「天然序列」HER受體或其「胺基酸序列變異體」。較佳的是，HER受體係天然序列人類HER受體。

【0119】 表述「ErbB2」及「HER2」可在本文互換使用且係指例如Semba等人, *PNAS (USA)* 82:6497-6501 (1985)及Yamamoto 等人 *Nature* 319:230-234 (1986)中所述之人類HER2蛋白(Genebank登錄號X03363)。

術語「*erbB2*」係指編碼人類ErbB2之基因，且「*neu*」係指編碼大鼠p185^{neu}之基因。較佳HER2係天然序列人類HER2。

【0120】 在本文，「HER2細胞外域」或「HER2 ECD」係指HER2在細胞外部之域，包括錨定至細胞膜，或在循環中，包括其片段。HER2之胺基酸序列顯示於圖1中。在一個實施例中，HER2之細胞外域可包含四個域：「域I」（約1-195之胺基酸殘基；SEQ ID NO:1）、「域II」（約196-319之胺基酸殘基；SEQ ID NO:2）、「域III」（約320-488之胺基酸殘基；SEQ ID NO:3）及「域IV」（約489-630之胺基酸殘基；SEQ ID NO:4）（殘基編號無訊息肽）。參見Garrett等人 *Mol. Cell.* 11: 495-505 (2003)；Cho等人 *Nature* 421: 756-760 (2003)；Franklin等人 *Cancer Cell* 5:317-328 (2004)；及Plowman等人 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:1746-1750 (1993)；以及本文圖1。

【0121】 本文「HER3」或「ErbB3」係指如例如美國專利第5,183,884號及第5,480,968號以及Kraus等人 *PNAS (USA)* 86:9193-9197 (1989)中所揭示之受體。

【0122】 「低HER3」癌症係HER3之表現水準小於該癌症類型中HER3表現之中值水準的癌症。在一個實施例中，低HER3癌症係上皮性卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌。癌症中之HER3 DNA、蛋白質及/或mRNA水準可經評估以確定該癌症是否係低HER3癌症。關於低HER3癌症之額外資訊參見例如美國專利第7,981,418號。視情況，可執行HER3 mRNA表現分析以確定該癌症為低HER3癌症。在一個實施例中，癌症中之HER3 mRNA水準係例如使用聚合酶鏈反應(PCR)諸如定量逆轉錄PCR(qRT-PCR)評估。視情況，癌症以等於或低於約2.81之濃度比表現

HER3，如例如使用COBAS z480®儀器之qRT-PCR所評定。

【0123】 本文「HER二聚體」係包含至少兩種HER受體之非共價締合二聚體。此類複合物可當表現二或更多種HER受體之細胞暴露於HER配位體時形成，且可藉由免疫沉澱隔離並藉由SDS-PAGE分析，如例如Sliwowski 等人, *J. Biol. Chem.*, 269(20):14661-14665 (1994)中所述。其他蛋白質諸如細胞介素受體次單元(例如gp130)可與二聚體締合。較佳的是，HER二聚體包含HER2。

【0124】 本文「HER異二聚體」係包含至少兩種不同HER受體之非共價締合異二聚體，諸如EGFR-HER2、HER2-HER3或HER2-HER4異二聚體。

【0125】 「HER抗體」係結合至HER受體之抗體。視情況，HER抗體進一步干擾HER活化或功能。較佳的是，HER抗體結合至HER2受體。本文關注之HER2抗體係培妥珠單抗及曲妥珠單抗。

【0126】 「HER活化」係指任何一或多種HER受體之活化或磷酸化。一般而言，HER活化導致信號轉導(例如由使HER受體或受質多肽中之酪胺酸殘基磷酸化的HER受體之細胞內激酶域所致)。HER活化可藉由結合至包含關注之HER受體之HER二聚體的HER配位體而介導。結合至HER二聚體之HER配位體可活化二聚體中HER受體之一或多者之激酶域，且從而導致HER受體之一或多者中酪胺酸殘基之磷酸化激/或額外受質多肽中酪胺酸激酶之磷酸化，諸如Akt或MAPK細胞內激酶。

【0127】 「磷酸化」係指將一或多個磷酸酯基團添加至蛋白質諸如HER受體或其受質。

【0128】 「抑制HER二聚合」之抗體係抑制或干擾HER二聚體之形

成的抗體。較佳的是，此一抗體在HER2之異二聚結合位點結合至HER2。本文最佳二聚合抑制抗體係培妥珠單抗或MAb 2C4。抑制HER二聚合之抗體之其他實例包括：結合至EGFR且抑制其與一或多種其他HER受體二聚合的抗體(例如，EGFR單株抗體806，MAb 806，其結合至活化或「未拴系」EGFR；參見Johns等人, *J. Biol. Chem.* 279(29):30375-30384 (2004))；結合至HER3且抑制其與一或多種其他HER受體二聚合的抗體；及結合至HER4且抑制其與一或多種其他HER受體二聚合的抗體。

【0129】 「HER2二聚合抑制劑」係抑制包含HER2之二聚體或異二聚體之形成的藥劑。

【0130】 HER2上之「異二聚結合位點」係在與之形成二聚體時接觸或干擾EGFR、HER3或HER4之細胞外域中之區的HER2之細胞外域中之區。該區見於HER2之域II (SEQ ID NO: 15)。Franklin等人 *Cancer Cell* 5:317-328 (2004)。

【0131】 「結合至HER2之異二聚結合位點」的HER2抗體結合至域II (SEQ ID NO: 2)中之殘基，且視情況亦結合至HER2細胞外域之其他域中之殘基，諸如域I及III (SEQ ID NO: 1及3)，且可空間上阻礙(至少在一些程度上) HER2-EGFR、HER2-HER3或HER2-HER4異二聚體之形成。Franklin等人 *Cancer Cell* 5:317-328 (2004)表徵HER2-培妥珠單抗晶體結構，RCSB蛋白質資料庫保藏(ID碼IS78)，其例示結合至HER2之異二聚結合位點的示範性抗體。

【0132】 「結合至HER2之域II」的抗體結合至域II (SEQ ID NO: 2)中之殘基且視情況結合至HER2之其他域中之殘基，諸如域I及III (分別係SEQ ID NO: 1及3)。較佳的是，結合至域II的抗體結合至HER2之域I、

II及III之間的連結。

【0133】 出於本文目的，「培妥珠單抗」及「rhuMAb 2C4」(其可互換使用)係指包含分別SEQ ID NO: 7及8中之可變輕胺基酸序列及可變重胺基酸序列的抗體。當培妥珠單抗係完整抗體時，其較佳包含IgG1抗體；在一個實施例中，其包含SEQ ID NO: 11或15中之輕鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12或16中之重鏈胺基酸序列。該抗體視情況由重組中國倉鼠卵巢(CHO)細胞產生。本文術語「培妥珠單抗」及「rhuMAb 2C4」涵蓋具有美國通用藥品名稱(United States Adopted Name, USAN)或國際非專利名稱(INN)：培妥珠單抗之藥物之生物類似物型式。

【0134】 出於本文目的，「曲妥珠單抗」及「rhuMAb4D5」(其可互換使用)係指包含分別SEQ ID NO: 13及14內之可變輕胺基酸序列及可變重胺基酸序列的抗體。當曲妥珠單抗係完整抗體時，其較佳包含IgG1抗體；在一個實施例中，其包含輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 13及重鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 14。該抗體視情況由中國倉鼠卵巢(CHO)細胞產生。本文術語「曲妥珠單抗」及「rhuMAb4D5」涵蓋具有美國通用藥品名稱(USAN)或國際非專利名稱(INN)：曲妥珠單抗之藥物之生物類似物型式。

【0135】 本文術語「抗體」以最廣泛意義使用且尤其涵蓋單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現所需生物活性即可。

【0136】 非人類(例如，齧齒動物)抗體之「人源化」形式係含有來源於非人類免疫球蛋白之最小序列的嵌合抗體。在大多數情況下，人源化抗體為人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者之高變區之殘基由

來自非人類物種(施體抗體)(諸如小鼠、大鼠、兔或具有所需特異性、親和力及能力之非人類靈長動物)之高變區之殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之構架區(FR)殘基由相應的非人類殘基置換。此外，人源化抗體可包含見於接受者抗體或施體抗體中之殘基。進行此等修飾以進一步完善抗體性能。一般而言，人源化抗體將包含實質上全部至少一個且通常兩個可變域，其中全部或實質上全部高變環對應於非人類免疫球蛋白之高變環，且全部或實質上全部FR為人類免疫球蛋白序列之FR。人源化抗體視情況亦將包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，通常為人類免疫球蛋白之至少一部分。對於進一步細節，參見Jones等人, *Nature* 321:522-525 (1986)；Riechmann等人, *Nature* 332:323-329 (1988)；及Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)。人源化HER2抗體尤其包括如美國專利5,821,337 (其以引用方式明確併入本文)之表3中所述且如本文所定義之曲妥珠單抗(HERCEPTIN®)；及人源化2C4抗體，諸如本文所述且定義之培妥珠單抗。

【0137】 本文「完整抗體」係包含兩個抗體結合區及Fc區的抗體。較佳的是，完整抗體具有功能性Fc區。

【0138】 「抗體片段」包含完整抗體之一部分，較佳包含其抗原結合區。抗體片段之實例包括Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段；雙功能抗體；線性抗體；單鏈抗體分子；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0139】 「天然抗體」通常係約150,000道爾頓之異四聚醣蛋白，其由兩條相同的輕(L)鏈及兩條相同的重(H)鏈構成。各輕鏈藉由一個共價二硫鍵鏈聯至重鏈，而在不同免疫球蛋白同型之重鏈中，二硫鍵聯之數目不同。各重鏈及輕鏈亦具有規律地間隔的鏈內二硫橋。各重鏈在一端具有

可變域(V_H)，繼而為多個恆定域。各輕鏈在一端具有可變域(V_L)，且在其另一端具有恆定域。輕鏈之恆定域與重鏈之第一恆定域對準，且輕鏈可變域與重鏈之可變域對準。據信特定胺基酸殘基形成輕鏈可變域與重鏈可變域之間的界面。

【0140】 術語「超變區」當本文中使用时係指負責抗原結合的抗體之胺基酸殘基。超變區通常包含「互補決定區」或「CDR」之胺基酸殘基(例如，輕鏈可變域中之殘基24-34 (L1)、50-56 (L2)及89-97 (L3)以及重鏈可變域中之殘基31-35 (H1)、50-65 (H2)及95-102 (H3)；Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))及/或「超變環」之殘基(例如，輕鏈可變域中之殘基26-32 (L1)、50-52 (L2)及91-96 (L3)以及重鏈可變域中之殘基26-32 (H1)、53-55 (H2)及96-101 (H3)；Chothia及Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))。「構架區」或「FR」殘基係除本文所定義之超變區殘基之外的可變域殘基。

【0141】 本文術語「Fc區」用於定義免疫球蛋白重鏈之C末端區，包括天然序列Fc區及變異體Fc區。儘管免疫球蛋白重鏈之Fc區之邊界可能有所變化，但是人類IgG重鏈Fc區通常定義成從Cys226位或從Pro230位之胺基酸殘基延伸至其羧基末端。Fc區之C末端離胺酸(根據EU編號系統之殘基447)可例如在抗體之產生或純化期間，或藉由重組工程改造編碼抗體之重鏈的核酸來移除。據此，完整抗體之組成物可包含所有K447均移除之抗體群體、無K447殘基移除之抗體群體及具有帶有或不帶有K447殘基之抗體之混合物之抗體群體。

【0142】 除非另外指示，否則本文免疫球蛋白重鏈中殘基之編號係

如Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)中之EU索引者, 該文獻以引用方式明確併入本文。「如Kabat中之EU索引」係指人類IgG1 EU抗體之殘基編號。

【0143】 「功能性Fc區」具有天然序列Fc區之「效應子功能」。示範性「效應子功能」包括C1q結合；補體依賴性細胞毒性；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如B細胞受體；BCR)之下調等。此類效應子功能通常需要Fc區與結合域(例如抗體可變域)組合且可例如使用如本文所揭示之各種分析來評定。

【0144】 「天然序列Fc區」包含與自然界中所見之Fc區之胺基酸相同的胺基酸序列。天然序列人類Fc區包括天然序列人類IgG1 Fc區(非A及A同種異型)；天然序列人類IgG2 Fc區；天然序列人類IgG3 Fc區；及天然序列人類IgG4 Fc區以及其天然存在之變異體。

【0145】 「變異體Fc區」包含由於至少一個胺基酸修飾, 較佳一或多個胺基酸取代而不同於天然序列Fc區的胺基酸序列。較佳的是, 與天然序列Fc區或親本多肽之Fc區相比, 變異體Fc區具有至少一個胺基酸取代, 例如約一至約十個胺基酸取代, 且較佳地在天然序列Fc區或在親本多肽之Fc區中有約一至約五個胺基酸取代。本文變異體Fc區較佳與天然序列Fc區及/或親本多肽之Fc區具有至少約80%同源性, 並且最佳與其具有至少約90%同源性, 更佳與其具有至少約95%同源性。

【0146】 根據其重鏈之恆定域之胺基酸序列, 完整抗體可歸為不同的「類別」。存在五個主要的完整抗體類別：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM, 且此等類別中之若干類別可進一步劃分成子類(同型), 例如,

IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA及IgA2。對應於不同抗體類別之重鏈恆定域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不同免疫球蛋白類別之亞單元結構及三維組態已為人熟知。

【0147】「裸抗體」為未接合至異源分子諸如細胞毒性部分或放射性標記之抗體。

【0148】「親和力成熟」抗體係在其一或多個超變區中具有一或多個改變而導致抗體對抗原之親和力相較於不具有彼等改變之親本抗體改良的抗體。較佳親和力成熟抗體對靶抗原具有奈莫耳級或甚至皮莫耳級親和力。親和力成熟抗體藉由此項技術中已知的程序產生。Marks 等人 *Bio/Technology* 10:779-783 (1992)描述藉由VH及VL域改組之親和力成熟。CDR及/或構架殘基之隨機突變誘發描述於：Barbas 等人 *Proc Nat. Acad. Sci, USA* 91:3809-3813 (1994)；Schier 等人 *Gene* 169:147-155 (1995)；Yelton 等人 *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995)；Jackson 等人, *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995)；及 Hawkins 等人, *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992)。

【0149】「去醯胺基化」抗體係其中其一或多個天冬醯胺殘基衍生成例如天冬胺酸、琥珀醯亞胺或異天冬胺酸的抗體。

【0150】術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物中之生理病狀，其特徵通常在於不受調控之細胞生長。

【0151】「晚期」癌症係已藉由局部侵襲(「局部晚期」)或轉移(「轉移性」)在原始部位或器官外部擴散的癌症。據此，術語「晚期」癌症包括局部晚期及轉移性疾病。

【0152】「轉移性」癌症係指從身體之一個部分(例如，乳房)擴散

至身體之另一部分的癌症。

【0153】 「難治性」癌症係即使向癌症患者投與抗腫瘤藥劑諸如化療或生物療法諸如免疫療法仍進展的癌症。難治性癌症之實例係鉑難治性癌症。

【0154】 「復發性」癌症係在初始療法諸如手術之後在初始部位或不同部位再生長的癌症。

【0155】 「局部復發性」癌症係在與先前治療之癌症相同的地方治療之後重返的癌症。

【0156】 「非可切除」或「不可切除」癌症係不能藉由手術移除(切除)的癌症。

【0157】 本文「早期階段乳癌」係指尚未擴散超過乳房或腋淋巴結的乳癌。此類癌症通常用新輔助或輔助療法治療。

【0158】 「新輔助療法」或「新輔助治療」或「新輔助投與」係指在手術之前給予之全身性療法。

【0159】 「輔助療法」或「輔助治療」或「輔助投與」係指在手術之後給予之全身性療法。

【0160】 本文，「患者」或「受試者」係人類患者。患者可係「癌症患者」，亦即，罹患或處於罹患癌症(特別是乳癌)之一或多個症狀或處於罹患其之風險中的患者。

【0161】 「患者群體」係指癌症患者之組群。此類群體可用於證明藥物諸如培妥珠單抗及/或曲妥珠單抗之統計學顯著的功效及/或安全性。

【0162】 「復發」患者係在緩解之後具有癌症之徵象或症狀的患者。視情況，患者在輔助或新輔助療法之後復發。

【0163】 「展示HER表現、擴增或活化」之癌症或生物樣品係在診斷測試中表現(包括過度表現) HER受體，具有擴增HER基因，及/或以其他方式證明HER受體之活化或磷酸化的樣品。

【0164】 「展示HER活化」之癌症或生物樣品係在診斷測試中證明HER受體之活化或磷酸化的樣品。此類活化可直接(例如藉由ELISA測量HER磷酸化)或間接(例如藉由基因表現剖析或藉由偵測HER異二聚體，如本文所述)確定。

【0165】 具有「HER受體過度表現或擴增」之癌細胞係相較於相同組織類型之非癌細胞其HER受體蛋白或基因之水準顯著較高的細胞。此類過度表現可藉由基因擴增或或藉由轉錄或轉譯增加造成。HER受體過度表現或擴增可在診斷或預後分析中藉由評估細胞表面上存在之HER蛋白之增加水準(例如經由免疫組織化學分析；IHC)來確定。可替代地或另外，可測量細胞中HER編碼核酸之水準，例如經由原位雜交(ISH)，包括螢光原位雜交(FISH；參見1998年10月公開之WO98/45479)及顯色原位雜交(CISH；參見例如Tanner等人，*Am. J. Pathol.*157(5): 1467-1472 (2000)；Bella等人，*J. Clin. Oncol.*26: (5月20日增刊；摘要22147) (2008))、南方墨點法或聚合酶鏈反應(PCR)技術諸如定量即時PCR (qRT-PCR)。亦可藉由測量生物流體諸如血清中之脫出抗原(例如，HER細胞外域)研究HER受體過度表現或擴增(參見例如，1990年6月12日頒佈之美國專利第4,933,294號；1991年4月18日公開之WO91/05264；1995年3月28日頒佈之美國專利5,401,638；及Sias等人 *J. Immunol. Methods* 132: 73-80 (1990))。除上文分析之外，各種體內分析可供熟練從業者使用。例如，可將患者體內之細胞暴露於視情況用可偵測標記標記之抗體，例如針

對放射性的原位放射性標記，或藉由分析取自先前暴露於抗體之患者的生檢。

【0166】 「HER2陽性」癌症包含具有高於正常水準的HER2的癌細胞。視情況，HER2陽性癌症具有2+或3+之免疫組織化學(IHC)評分及/或係原位雜交(ISH)、螢光原位雜交(FISH)或顯色原位雜交(CISH)陽性，例如具有 ≥ 2.0 之ISH/FISH/CISH擴增比率。

【0167】 「HER2突變」癌症包含具有HER2活化突變(包括激酶域突變)之癌細胞，其可例如藉由下一代測序(NGS)或即時聚合酶鏈反應(RT-PCR)鑒別。「HER2突變」癌症尤其包括特徵在於HER2之外顯子20中之插入、在HER2之胺基酸殘基755-759周圍之缺失、突變G309A、G309E、S310F、D769H、D769Y、V777L、P780-Y781insGSP、V842I、R896C中之任意者(Bose 等人, *Cancer Discov* 2013; 3:1-14)，以及先前報導之見於二或更多個獨特試樣中的COSMIC資料庫中之相同非同義推定活化突變(或插入缺失)的癌症。進一步細節參見例如，Stephens等人, *Nature* 2004;431:525-6；Shigematsu 等人, *Cancer Res* 2005; 65:1642-6；Buttitta 等人, *Int J Cancer* 2006; 119:2586-91；Li 等人, *Oncogene* 2008; 27:4702-11；Sequist 等人, *J Clin Oncol* 2010; 28:3076-83；Arcila 等人, *Clin Cancer Res* 2012; 18:4910-8；Greulich 等人, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:14476-81；及Herter-Sprrie 等人, *Front Oncol* 2013;3:1-10。

【0168】 本文，「抗腫瘤藥劑」係指治療癌症所用之藥物。本文抗腫瘤藥劑之非限制性實例包括化療藥劑、HER二聚合抑制劑、HER抗體、針對腫瘤相關抗原之抗體、抗激素化合物、細胞介素、EGFR靶向藥

物、抗生成血管藥劑、酪胺酸激酶抑制劑、生長抑制藥劑及抗體、細胞毒性劑、誘導細胞凋亡之抗體、COX抑制劑、法尼基(farnesyl)轉移酶抑制劑、結合癌胚蛋白CA 125之抗體、HER2疫苗、Raf或ras抑制劑、脂質體多柔比星、拓撲替康(topotecan)、紫杉烷、雙重酪胺酸激酶抑制劑、TLK286、EMD-7200、培妥珠單抗、曲妥珠單抗、埃羅替尼(erlotinib)及貝伐單抗。

【0169】 「表位2C4」係抗體2C4結合的HER2之細胞外域中之區。為了篩檢基本上結合至2C4表位的抗體，可執行例行交叉阻斷分析，諸如 *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Harlow及David Lane編 (1988)中所述者。較佳的是，抗體阻斷2C4結合至HER2約50%或更多。可替代地，可執行表位定位以評定抗體是否基本上結合至HER2之2C4表位。表位2C4包含HER2之細胞外域之域II (SEQ ID NO: 2)之殘基。2C4及培妥珠單抗在域I、II及III (分別係SEQ ID NO: 1、2及3)之連結處結合至HER2之細胞外域。Franklin等人 *Cancer Cell* 5:317-328 (2004)。

【0170】 「表位4D5」係抗體4D5 (ATCC CRL 10463)及曲妥珠單抗結合的HER2之細胞外域中之區。此表位接近於HER2之跨膜域，且在HER2之域IV (SEQ ID NO: 4)內。為了篩檢基本上結合至4D5表位的抗體，可執行例行交叉阻斷分析，諸如 *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Harlow及David Lane編 (1988)中所述者。可替代地，可執行表位定位以評定抗體是否基本上結合至HER2之4D5表位(例如，約殘基529至約殘基625之區中的任一或多個殘基，包括HER2 ECD，殘基編號包括訊息肽)。

【0171】 「治療」係指治療性治療劑預防性或預防性措施。需要治療者包括已具有癌症者以及欲預防癌症者。因此，本文欲治療之患者可已診斷為患有癌症或可能傾向於或易患癌症。

【0172】 術語「有效量」係指有效治療患者之癌症的藥物之量。有效量之藥物可減少癌細胞之數目；降低腫瘤大小；抑制(亦即，在某種程度上減慢且較佳地停止)癌細胞浸潤至外周器官中；抑制(亦即，在某種程度上減慢且較佳地停止)腫瘤轉移；在某種程度上抑制腫瘤生長；及/或在某種程度上減輕與癌症相關之一或多種症狀。倘若藥物可預防生長及/或殺傷現有癌細胞，則其可為細胞抑制性的及/或細胞毒性的。有效量可延長無進展存活期(例如，如藉由實體腫瘤反應評估標準RECIST或CA-125改變所測量)，導致客觀反應(包括部分反應PR或完全反應CR)，增加總存活期時間，及/或改良癌症之一或多種症狀(例如，如藉由FOSI所評定)。

【0173】 如本文所用之術語「細胞毒性劑」係指抑制或組織細胞功能及/或造成細胞破壞之物質。該術語意圖包括放射性同位素(例如At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²及Lu之放射性同位素)、化療劑及毒素諸如細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶活性毒素，包括其片段及/或變異體。

【0174】 「化療」係實用於治療癌症之化合物之用途。化療中所用所用之化療劑之實例包括烷化劑，諸如噻替派(thiotepa)及CYTOXAN®環磷醯胺；烷基磺酸鹽，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及保釋芬(piposulfan)；氮丙啶，諸如本多帕(benzodopa)、卡巴醌(carboquone)、米特多帕(meturedopa)及優多帕(uredopa)；伸乙亞胺及甲基蜜胺(methylamelamine)，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基蜜胺

(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺(triethylenephosphoramidate)、三伸乙基硫代磷醯胺(triethylenethiophosphoramidate)及三羥甲基蜜胺(trimethylolomelamine)； TLK 286 (TELCYTA™)；多聚乙醯(acetogenin) (尤其布拉它辛(bullatacin)及布拉它辛酮(bullatacinone))； δ -9-四氫大麻酚(tetrahydrocannabinol)(屈大麻酚(dronabinol)，MARINOL®)； β -拉帕醯(beta-lapachone)；拉帕醇(lapachol)；秋水仙素(colchicine)；樺木酸(betulinic acid)；喜樹鹼(camptothecin)(包括合成類似物拓撲替康(HYCAMTIN®)、CPT-11 (伊立替康(irinotecan)，CAMPTOSAR®)、乙醯基喜樹鹼(acetylcamptothecin)、莨菪素(scopolectin)及9-胺基喜樹鹼(aminocamptothecin))；苔蘚抑素(bryostatin)；凱利他汀(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；鬼臼毒素(podophyllotoxin)；足葉草酸(podophyllinic acid)；替尼泊昔(teniposide)；念珠藻素(cryptophycin)(特定言之念珠藻素1及念珠藻素8)；司多拉他汀(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin)(包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；軟珊瑚醇(eleutherobin)；潘卡他汀(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、二氯甲基二乙胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新恩比興(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、松龍苯芥(prednimustine)、氯乙環磷醯胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀

(carmustine)、吡葡亞硝脲(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如，卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 γ II及卡奇黴素 ω II (參見例如，Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994))；及蒽環(anthracycline)，諸如蒽環黴素(annamycin)、AD 32、阿柔比星(alcarubicin)、唐黴素(daunorubicin)、多柔比星、右雷佐生(dexrazoxane)、DX-52-1、表柔比星(epirubicin)、GPX-100、艾達黴素(idarubicin)、戊柔比星(valubicin)、KRN5500、美諾立爾(menogaril)、達內黴素(dynemicin)(包括達內黴素A)、埃斯培拉黴素(esperamicin)、新制癌菌素生色團(neocarzinostatin chromophore)及有關色蛋白烯二炔抗生素生色團、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素(actinomycin)、氨茴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸、博萊黴素、放線菌素(cactinomycin)、卡拉比星(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、更生黴素(dactinomycin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN®多柔比星(包括嗎啉基-多柔比星、氰基嗎啉基-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星、脂質體柔比星及去氧基多柔比星)、依索比星(esorubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、派來黴素(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏

苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)及佐柔比星(zorubicin)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、蝶羅呤(pteropterin)及甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)及硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如環胞苷(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)及氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、硫雄甾醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)及甾內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)及曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(folinic acid)(leucovorin)；醋葡醛內酯(aceglatone)；抗葉酸抗贅生劑(諸如ALIMTA®)、LY231514培美曲塞、二氫葉酸還原酶抑制劑(諸如甲胺蝶呤)、抗代謝藥諸如5-氟尿嘧啶(5-FU)及其前藥諸如UFT、S-1及卡培他濱(capecitabine)及胸苷合成酶抑制劑及甘胺醯胺核糖核苷酸甲醯基轉移酶抑制劑諸如雷替曲塞(raltitrexed)(TOMUDEX^{RM}, TDX)；二氫嘧啶脫氫酶抑制劑，諸如恩尿嘧啶(eniluracil)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；安吡啶(amsacrine)；倍曲布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地佛法明(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfornithine)；依利乙酸銨(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂(gallium nitrate)；羥基脲(hydroxyurea)；香菇多糖(lentinan)；洛尼代寧(lonidainine)；類美登醇(maytansinoid)，諸如美登

素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫匹達洛(mopidanmol)；二胺硝吡啶(nitraerine)；噴司他汀(pentostatin)；苯來美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；2-乙基醯肼(2-ethylhydrazide)；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK7多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofiran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺；新月毒素(trichothecene)(尤其T-2毒素、維拉庫林A(verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及蛇形菌素(anguidine))；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine) (ELDISINE®, FILDESIN®)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；格塞圖辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside) (「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派(thiotepa)；紫杉烷；苯丁酸氮芥(chloranbucil)；吉西他濱(gemcitabine) (GEMZAR®)；6-硫鳥嘌呤(6-thioguanine)；巯基嘌呤(mercaptopurine)；鉑；鉑類似物或基於鉑之類似物，諸如順鉑、奧沙利鉑(oxaliplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春花鹼(vinblastine) (VELBAN®)；依託泊苷(etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺(ifosfamide)；米托蒽醌(mitoxantrone)；長春新鹼(vincristine) (ONCOVIN®)；長春花生物鹼(vinca alkaloid)；長春瑞濱(vinorelbine) (NAVELBINE®)；諾安托(novantrone)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺基蝶呤(aminopterin)；截瘤達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；拓撲異構酶(topoisomerase)抑制劑RFS 2000；二氟甲基

鳥胺酸(DMFO)；類視色素諸如視黃酸；上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述二或更多者之組合，諸如CHOP (環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及潑尼松龍之組合療法之縮寫)及FOLFOX (奧沙利鉑(ELOXATIN™)與5-FU及亞葉酸組合之治療方案之縮寫)。

【0175】 此定義中亦包括抗激素劑，其起作用以調控或抑制腫瘤上之激素作用諸如抗雌激素劑及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如它莫西芬(tamoxifen) (包括NOLVADEX® 它莫西芬)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羥基它莫西芬曲沃昔芬(trioxifene)、克昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及FARESTON®托瑞米芬(toremifene)；芳香酶抑制劑；及抗雄激素諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；以及曲沙他濱(troxacitabine) (1,3-二氧戊環核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸，尤其抑制涉及異常細胞增殖之信號傳導途徑中之基因表現的反義寡核苷酸，諸如，例如，PKC- α 、Raf、H-Ras及表皮生長因子受體(EGF-R)；疫苗，諸如基因療法疫苗，例如，ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗及VAXID®疫苗；PROLEUKIN® rIL-2；LURTOTECAN® 拓撲異構酶1抑制劑；ABARELIX® rmRH；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0176】 「紫杉烷」係抑制有絲分裂並干擾微管之化療。紫杉烷之實例包括紫杉醇(TAXOL®; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)；紫杉醇或*nab*-紫杉醇之無克列莫佛(cremophor)白蛋白工程化奈米粒子調配物 (ABRAXANE™; American Pharmaceutical Partners,

Schaumberg, Illinois)；及多西紫杉醇(TAXOTERE®; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France)。

【0177】 蔥環係來自黴菌波賽鏈球菌(*Streptococcus peucetius*)之一類抗體，實例包：唐黴素、多柔比星、表柔比星及任何其他蔥環化療劑，包括前文所列者。

【0178】 「基於蔥環之化療」係指由一或多種蔥環組成或包括一或多種蔥環之化療方案。實例包括但不限於5-FU、表柔比星及環磷醯胺(FEC)；5-FU、多柔比星及環磷醯胺(FAC)；多柔比星及環磷醯胺(AC)；表柔比星及環磷醯胺(EC)；劑量密集(dose-dense)多柔比星及環磷醯胺(ddAC)、以及其類似者。

【0179】 出於本文目的，「基於卡鉑之化療」係指由一或多種卡鉑組成或包括一或多種卡鉑之化療方案。實例係TCH(多西紫杉醇/TAXOL®、卡鉑及曲妥珠單抗/HERCEPTIN®)。

【0180】 「芳香酶抑制劑」抑制芳香酶，其調控腎上腺中之雌激素產生。芳香酶抑制劑之實例包括：4(5)-咪唑、胺魯米特、MEGASE®乙酸甲地孕酮、AROMASIN®依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、法偈唑(fadrozole)、RIVISOR®伏氯唑(vorozole)、FEMARA®來曲唑(letrozole)及ARIMIDEX®阿那曲唑(anastrozole)。在一個實施例中，本文芳香酶抑制劑係來曲唑或阿那曲唑。

【0181】 「抗代謝物化療」係結構上類似於代謝物但不可由身體以生產方式使用的藥劑之用途。許多抗代謝物化療干擾核酸、RNA及DNA之產生。抗代謝物化療劑之實例包括吉西他濱(GEMZAR®)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他濱(XELODA™)、6-巰嘌呤、甲胺蝶呤、6-硫鳥嘌呤、培

美曲塞、雷替曲塞、阿糖胞嘧啶(arabinosylcytosine)ARA-C阿糖胞苷(CYTOSAR-U®)、達卡巴嗪(DTIC-DOME®)、偶氮胞嘧啶、去氧基胞嘧啶、嘧啶、氟達拉濱(FLUDARA®)、克拉屈濱(cladribine)、2-去氧基-D-葡萄糖等。

【0182】 「化療抗性」癌症意指癌症患者在接受化療方案時進展(亦即該患者係「化療難治性」)，或該患者在完成化療方案之後12個月內(例如，在6個月內)進展。

【0183】 術語「鉑」在本文用於指代基於鉑之化療，包括但不限於順鉑、卡鉑及奧沙利鉑。

【0184】 術語「氟嘧啶」在本文用於指代抗代謝物化療，包括但不限於卡培他濱、氟尿苷及氟尿嘧啶(5-FU)。

【0185】 本文之治療劑之「固定」或「平直」劑量係指不管患者之體重(WT)或體表面積(BSA)而向人類患者投與之劑量。因此，固定或平治劑量不呈mg/kg劑量或mg/m²劑量提供，而是呈治療劑之絕對量提供。

【0186】 本文「速效」劑量("loading" dose)通常包含向患者投與之治療劑之初始劑量，之後是其一或多個維持劑量。一般而言，投與單個速效劑量，但是本文涵蓋多個速效劑量。通常，投與之速效劑量之量超過投與之維持劑量之量，及/或速效劑量比維持劑量投與地更頻繁，以便早於以維持劑量達成治療劑之所需穩態濃度。

【0187】 本文「維持」劑量係指在治療時期內向患者投與之治療劑之一或多個劑量。通常，維持劑量係以間隔開的治療間隔投與，諸如大致每週、大致每2週、大致每3週或大致每4週，較佳每3週。

【0188】 「小瓶」係適用於容納液體或凍乾製劑的容器。在一個實

施例中，小瓶係單次使用小瓶，例如具有塞子的10 ml或20 ml單次使用小瓶，諸如具有20 mm塞子的10 ml單次使用玻璃小瓶。

【0189】 「藥品說明書」係奉食品藥物管理局(FDA)或其他管理機關之命必須放置在每個處方藥物之包裝內的散頁印刷品。該散頁印刷品通常包括藥物之商標、其通用名及其作用機制；說明其適應症、禁忌症、注意事項、預防措施、不良作用及劑型；且包括推薦劑量、時間及投與途徑之說明。

【0190】 表述「安全性資料」係指在受控臨床試驗中獲得之顯示不良事件之盛行率及嚴重性以關於藥物之安全性指導使用者的資料，包括關於如何監測及預防藥物之不良反應的指導。

【0191】 「功效資料」係指在受控臨床試驗中獲得之顯示藥物有效治療疾病諸如癌症的資料。

【0192】 「穩定混合物」當指代二或更多種藥物諸如培妥珠單抗及曲妥珠單抗之混合物時意指如藉由一或多種分析所評估，混合物中之各藥物在混合物中保留其物理及化學穩定性。此目的之示範性分析包括：顏色、外觀及澄清度(CAC)；濃度及混濁度分析；顆粒分析；粒徑排阻層析法(SEC)；離子交換層析法(IEC)；毛細管區帶電泳(CZE)；成像毛細管等電聚焦(iCIEF)；及效能分析。在一個實施例中，混合物已顯示在5°C或30°C下穩定至多24小時。

【0193】 「以組合方式」投與涵蓋組合投與及分開投與，在此情況下，一種治療劑之投與可在另一治療劑之投與之前、同時及/或之後發生。因此，以組合方式投與培妥珠單抗及曲妥珠單抗(或投與培妥珠單抗及曲妥珠單抗之組合)涵蓋組合投與及以任一次序的分開投與。

【0194】 與一或多種其他藥物「並行」投與的藥物係在相同的治療循環期間、在與一或多種其他藥物相同的治療日及視情況在與一或多種其他藥物相同的時間投與。例如，對於每3週給予的癌症治療，並行投與之藥物各在3週循環之第1日投與。

【0195】 術語「共同投與」在本文用於指代單獨投與，包括例如呈兩種單獨皮下(SC)注射投與培妥珠單抗及曲妥珠單抗。

【0196】 術語「共同混合」在本文用於指代呈單一注射同時投與，包括例如呈單一皮下(SC)注射投與培妥珠單抗及曲妥珠單抗，該注射由保健專業人員現場製備，之後立即藉由混合單獨的培妥珠單抗及曲妥珠單抗調配物進行SC投與。

【0197】 術語「共同調配物」在本文用於指代單一即用型醫藥調配物，其包含二或更多種活性成分，包括，例如，包含調配在一起之培妥珠單抗及曲妥珠單抗用於皮下(SC)投與的單一即用型醫藥調配物。

II. 抗體及化療組成物

(i) *HER2* 抗體

【0198】 欲用於生產抗體的HER2抗原可係例如可溶形式的HER2受體之細胞外域或其含有所需表位的一部分。可替代地，在細胞表面表現HER2之細胞(例如轉型以過度表現HER2之NIH-3T3細胞；或癌細胞株諸如SK-BR-3細胞，參見 Stancovski 等人 *PNAS (USA)* 88:8691-8695 (1991))可用於生成抗體。實用於生成抗體之其他形式的HER2受體將對熟習此項技術者顯而易見。

【0199】 本文用於製備單株抗體之各種方法可供此項技術中使用。例如，單株抗體可使用首先由Kohler 等人, *Nature*, 256:495 (1975)描述

之融合瘤方法，藉由重組DNA方法(美國專利第4,816,567號)製備。

【0200】 根據本發明使用之抗HER2抗體培妥珠單抗及曲妥珠單抗係可商購的。

【0201】 美國專利第6,949,245號描述結合HER2且阻斷HER受體之配位體活化的示範性人源化HER2抗體之產生。

【0202】 人源化HER2抗體尤其包括如美國專利5,821,337 (其以引用方式明確併入本文)之表3中所述且如本文所定義之曲妥珠單抗；及人源化2C4抗體，諸如本文所述且定義之培妥珠單抗。

【0203】 本文人源化抗體可例如包含併入至人類可變重域的非人類超變區殘基，且可進一步包含在選自由69H、71H及73H組成之群的位置處(Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)中所闡述之可變域編號系統)的構架區(FR)取代。在一個實施例中，人源化抗體包含在69H、71H及73H位之二者或所有處的FR取代。

【0204】 本文所關注之示範性人源化抗體包含可變重域互補決定殘基 GFTFTDYTMX (SEQ ID NO: 17)，其中 X 較佳係 D 或 S；DVNPNSGGSIYNQRFKG (SEQ ID NO:18)；及/或NLGPSFYFDY (SEQ ID NO:19)，其視情況包含那些CDR殘基之胺基酸修飾，例如在修飾基本上保持或改良抗體之親和力之情況下。例如，用於本發明方法之抗體變異體可在可變重CDR序列中包含約一個至約七個或約五個胺基酸取代。此類抗體變異體可藉由親和力成熟來製備，例如，如下文所述。

【0205】 人源化抗體可包含可變輕域互補決定殘基 KASQDVSIGVA (SEQ ID NO:20)；SASYX¹X²X³，其中X¹較佳係R或

L，X²較佳係Y或E，且X³較佳係T或S (SEQ ID NO:21)；及/或QQYYIYPYT (SEQ ID NO:22)，*例如*除前述段落中之那些可變重域CDR殘基之外。此類人源化抗體視情況包含上文CDR殘基之胺基酸修飾，*例如*在修飾基本上保持或改良抗體之親和力之情況下。例如，所關注之抗體變異體可在上文可變輕CDR序列中具有約一個至約七個或約五個胺基酸取代。此類抗體變異體可藉由親和力成熟來製備，*例如*，如下文所述。

【0206】 本申請亦涵蓋結合HER2之親和力成熟之抗體。親本抗體可係人類抗體或人源化抗體，*例如*，包含分別係SEQ ID No. 7及8之可變輕及/或可變重序列的抗體(亦即包含培妥珠單抗之VL及/或VH)。培妥珠單抗之親和力成熟之變異體結合至HER2受體，其親和力優於鼠類2C4或培妥珠單抗之親和力(*例如*約二或約四倍至約100倍或約1000倍改良親和力，*例如*，如使用HER2-細胞外域(ECD) ELISA所評定)。取代之示範性可變重CDR殘基包括H28、H30、H34、H35、H64、H96、H99或二或更多者之組合(*例如*，此等殘基之二、三、四、五、六或七者)。改變之可變輕CDR殘基之實例包括L28、L50、L53、L56、L91、L92、L93、L94、L96、L97或二或更多者之組合(*例如*此等殘基之二至三、四、五或至多約十者)。

【0207】 人源化鼠類4D5抗體以生成其人源化變異體包括曲妥珠單抗描述於美國專利第5,821,337號、第6,054,297號、第6,407,213號、第6,639,055號、第6,719,971號及第6,800,738號、以及Carter 等人 PNAS (USA), 89:4285-4289 (1992)。HuMAb4D5-8 (曲妥珠單抗)結合HER2抗原比小鼠4D5抗體緊密3倍，且具有次級免疫功能(ADCC)，其允許在人類效應子細胞之存在下引起人源化抗體之細胞毒性活性。HuMAb4D5-8包

含併入至V_L κ子組I一致構架中之可變輕(V_L) CDR殘基及併入至V_H子組III一致構架中之可變重(V_H) CDR殘基。該抗體進一步包含在V_H之71、73、78及93位(FR殘基之Kabat編號)處之構架區(FR)取代；及在V_L之66位(FR殘基之Kabat編號)之FR取代。曲妥珠單抗包含非A同種異型人類γ 1 Fc區。

【0208】 涵蓋各種形式的人源化抗體或親和力成熟抗體。例如，人源化抗體或親和力成熟抗體可係抗體片段。可替代地，人源化抗體或親和力成熟抗體可係完整抗體，諸如完整IgG1抗體。

(ii) 培妥珠單抗組成物

【0209】 在HER2抗體組成物之一個實施例中，該組成物包含主要物種培妥珠單抗抗體及其一或多種變異體之混合物。培妥珠單抗主要物種抗體之本文較佳實施例係包含SEQ ID No. 7及8中之可變輕及可變重胺基酸序列，且最佳包含輕鏈胺基酸序列SEQ ID No. 11及重鏈胺基酸序列SEQ ID No. 12 (包括該等序列之去醯胺基化及/或氧化變異體)。在一個實施例中，該組成物包含主要物種培妥珠單抗抗體及包含胺基末端前導延長之其胺基酸序列變異體之混合物。較佳的是，胺基末端前導延長在抗體變異體之輕鏈上(例如在抗體變異體之一或兩條輕鏈上)。主要物種HER2抗體或抗體變異體可係全長抗體或抗體片段(例如F(ab=)2片段之Fab)，但較佳的是兩者均係全長抗體。本文抗體變異體可在其重或輕鏈之任一或多者上包含胺基末端前導延長。較佳的是，胺基末端前導延長在抗體之一或兩條輕鏈上。胺基末端前導延長較佳包含VHS-或由其組成。組成物中胺基末端前導延長之存在可藉由各種分析技術偵測，包括但不限於N末端序列分析、電荷不勻性質分析(例如，陽離子交換層析法或毛細管區帶電泳)、

質譜法等。組成物中抗體變異體之量之範圍通常係組成用於偵測變異體之任何分析(較佳N末端序列分析)之偵測極限的量至小於主要物種抗體之量的量。一般而言，組成物中約20%或更少(例如約1%至約15%，例如5%至約15%)抗體分子包含胺基末端前導延長。此類百分比量較佳使用定量N末端序列分析或陽離子交換分析(較佳使用高解析度、弱陽離子交換管柱，諸如PROPAC WCX-10™陽離子交換管柱)確定。除胺基末端前導延長變異體以外，涵蓋主要物種抗體及/或變異體之另外胺基酸序列改變，包括但不限於在其一或兩條重鏈上包含C末端離胺酸殘基之抗體、去醯胺基化抗體變異體等。

【0210】此外，主要物種抗體或變異體可進一步包含醣化變化，其非限制性實例包括：包含連接至其Fc區的G1或G2寡醣結構的抗體、包含連接至其輕鏈的碳水化合物部分的抗體(例如連接至抗體之一或兩條輕鏈(例如連接至一或兩個離胺酸殘基)之一或兩個碳水化合物部分(諸如葡萄糖或半乳糖))、包含一或兩條非醣化重鏈的抗體或包含連接至其一或兩條重鏈的唾液酸醣化寡醣的抗體等。

【0211】該組成物可自基因工程化細胞株(例如表現HER2抗體之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株)回收，或可藉由肽合成製備。

【0212】關於示範性示範性培妥珠單抗組成物的更多資訊參見美國專利第7,560,111號及第7,879,325號以及US 2009/0202546A1。

(iii) 曲妥珠單抗組成物

【0213】曲妥珠單抗組成物通常包含主要物種抗體(包含分別是SEQ ID NO: 13及14的輕及重鏈序列)及其變異體形式(特別是酸性變異體(包括去醯胺基化變異體))之混合物。較佳的是，組成物中此類酸性變異體之量

小於約25%或小於約20%或小於約15%。參見美國專利第6,339,142號。亦參見Harris 等人, *J. Chromatography, B* 752:233-245 (2001), 其關於可藉由陽離子交換層析法解析之曲妥珠單抗之形式, 包括峰A (兩條輕鏈中去醯胺基化成Asp之Asn30); 峰B (一條重鏈中去醯胺基化成異Asp之Asn55); 峰1 (一條輕鏈中去醯胺基化成Asp之Asn30); 峰2 (一條輕鏈中去醯胺基化成Asp之Asn30, 及一條重鏈中異構化成異Asp之Asp102); 峰3 (主峰形式, 或主要物種抗體); 峰4 (一條重鏈中異構化成異Asp之Asp102); 及峰C (一條重鏈中Asp102琥珀醯亞胺(Asu))。此類變異體形式及組成物包括在本發明中。

(iv) 包含玻尿酸酶之皮下調配物

【0214】 玻尿酸酶主要用作增加其他共同投與藥物之分散及吸收的滲透增進劑。玻尿酸酶短暫地水解玻尿酸(SC基質之組分), 引起下皮之細胞外基質之黏度減小, 且因此全身性循環之皮下投與藥物之遞送改良。

【0215】 可溶性玻尿酸酶醣蛋白(sHASEGP)、其製備過程及其在醫藥組成物中之使用已描述於WO 2004/078140。可溶性玻尿酸酶醣蛋白與多種示範性抗體(諸如例如曲妥珠單抗)組合之使用已提及於WO 2006/091871。

【0216】 本發明調配物中之玻尿酸酶例如藉由增加活性物質之吸收(其用作滲透增進劑)來增強抗HER2抗體(例如培妥珠單抗及/或曲妥珠單抗)向全身性循環之遞送。玻尿酸酶亦藉由玻尿酸(SC間質組織之細胞外組分)之可逆水解經由皮下應用途徑增加治療性HER2抗體(例如培妥珠單抗及/或曲妥珠單抗)向全身性循環中之遞送。下皮中玻尿酸之水解暫時地打開SC組織之間質空間中的通道, 且從而改良治療性抗HER2抗體向全身性

循環中之遞送。此外，投與顯示人類疼痛減小及SC組織之較小體積引起之腫脹。

【0217】 玻尿酸酶當局部投與時在局部具有其全部效果。換言之，玻尿酸酶在數分鐘內在局部失活並代謝，且尚未注意到具有全身性或長期效果。玻尿酸酶在其進入血流的數分鐘內的快速失活消除在不同玻尿酸酶產品之間進行可比較的生物分佈研究的實際能力。因為玻尿酸酶產品不可在遠距離起作用，所以此性質亦使任何可能的全身性安全性問題最小化。

【0218】 所有玻尿酸酶之統一特徵係其解聚玻尿酸的能力，不管化學結構、物種來源、組織來源或來源於相同物種及組織的藥物產品之批次的差異。其特殊之處在於，儘管具有不同的結構，但是其活性相同(除了效力)。

【0219】 根據本發明調配物之玻尿酸酶之特徵在於對本文所述之穩定醫藥調配物中之HER2抗體之分子完整性無不良影響。此外，玻尿酸酶僅改變HER2抗體向全身性循環之遞送，但不具有可提供或促進全身吸收之HER2抗體之治療效果的任何性質。玻尿酸酶非係全身生物可利用的，且在根據本發明穩定醫藥調配物之推薦儲存條件下不會不良影響HER2抗體之分子完整性。

【0220】 現有技術已知許多合適的根據本發明玻尿酸酶。較佳酶係人類玻尿酸酶，最佳的是稱為rHuPH20之重組人類玻尿酸酶。rHuPH20係中性及酸活性 β -1,4糖苷基水解酶家族之成員，該等水解酶藉由水解N-乙酰基葡萄糖胺之C₁位與葡萄糖醛酸之C₄位之間的 β -1,4鍵聯來解聚玻尿酸。玻尿酸係見於結締組織(諸如皮下間質組織)及某些特化組織(諸如臍帶及玻璃體)之細胞內基質中的多醣。玻尿酸之水解暫時減小間質組織之

黏度且促進注射流體或局部滲出物或滲出液之分散，因此促進其吸收。玻尿酸之效果係局部且可逆的，在24至48小時內發生組織玻尿酸之復原 (Frost, G. I., 「Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration」, Expert Opinion on Drug Delivery, 2007; 4:427-440)。經由玻尿酸之水解的結締組織之滲透性之增加與玻尿酸酶能夠增加共同投與之分子之分散及吸收的功效相關。

【0221】 人類基因體含有若干玻尿酸酶基因。僅PH20基因產品在生理學細胞外條件下具有有效的玻尿酸酶活性，且用作擴散劑，而酸活性玻尿酸酶不具有此性質。

【0222】 rHuPH20係當前可供治療性用途使用的第一種且唯一的重組人類玻尿酸酶。天然存在之人類PH20蛋白具有連接至羧基末端胺基酸的脂質錨蛋白，該脂質錨蛋白將其錨定至質膜。由Halozyme開發之rHuPH20酶係截斷缺失變異體，其在負責脂質連接的羧基末端中缺少此類胺基酸。此產生類似於見於牛睪丸製劑中之蛋白的可溶性中性pH活性酶。rHuPH20蛋白係用35胺基酸信號肽合成，該35胺基酸信號肽在分泌過程期間自N末端移除。成熟rHuPH20蛋白含有見於相同牛玻尿酸酶製劑中的胺基酸序列異種同源的可靠N末端胺基酸序列。

【0223】 PH20 玻尿酸酶 (包括動物來源之 PH20 及重組人類 rHuPH20) 藉由水解N-乙醯基葡萄糖胺之C₁位與葡萄糖醛酸之C₄位之間的β-1,4鍵聯來解聚玻尿酸。四醣係最小的消化產物(Weissmann, B., 「The transglycosylative action of testicular hyaluronidase」, J. Biol. Chem., 1955; 216: 783-94)。此N-乙醯基葡萄糖胺/葡萄糖醛酸結構未見於重組生

物產品之N連接聚醣中，且因此rHuPH20將不影響與之調配的抗體(諸如例如培妥珠單抗或培妥珠單抗及曲妥珠單抗)之醣化。rHuPH20酶本身每個分子具有六個N連接聚醣，其核結構類似於見於單株抗體中者。如所預期，此等N連接結構不隨時間推移而改變，確認此等N連接聚醣結構上之rHuPH20缺乏酶活性。rHuPH20之短半衰期及玻尿酸之恆定合成引起酶在組織上短暫及局部作用。

【0224】 存在於根據本發明皮下調配物中之玻尿酸酶可藉由使用重組DNA技術製備。以此方式，確保總是獲得相同蛋白質(一致的胺基酸序列)且避免過敏反應(例如，由在自組織提取期間共同純化之污染蛋白所致)。如本文所例示，調配物中所使用之玻尿酸酶係人類酶 viz. rHuPH20。

【0225】 rHuPH20 (HYLENEX™)之胺基酸序列係已知的且可在CAS登記號75971-58-7下購得。大致分子量係61 kDa。

【0226】 儘管玻尿酸產品之安全性及功效已得到確立，但僅有兩種經批准用於皮下遞送的單株抗體(Herceptin®及MabThera®)使用含玻尿酸酶之調配物。已知沒有在相同調配物中包含兩種抗體的含玻尿酸酶之皮下調配物(兩種抗體之共同調配物)。

【0227】 玻尿酸酶之濃度取決於製備根據本發明調配物中所用之實際玻尿酸酶。玻尿酸酶之有效量可藉由熟習此項技術者基於下文進一步揭露來確定。

【0228】 玻尿酸酶應以有效導致共同投與之抗HER2抗體(諸如培妥珠單抗及/或曲妥珠單抗)之分散及吸收增加的量提供。玻尿酸酶之最小量係至少約150 U/ml。更特定言之，玻尿酸酶之有效量係約150 U/ml至約

16,000 U/ml、或約600 U/ml至約16,000 ml、或約1,000至16,000 U/ml，其中基於100,000 U/mg之假定特異活性，後者對應於約0.01 mg至0.16 mg蛋白質。可替代地，玻尿酸酶之濃度係約1,500至12,000 U/ml，或更特定言之約2,000 U/ml或約12,000 U/ml。所指定的量對應於最初添加至調配物中的玻尿酸酶之量。最終調配物中測量之玻尿酸酶濃度可在某一範圍內變化。玻尿酸酶與抗HER2抗體之比率(w/w)通常在1:1,000至1:8,000之範圍內、或在1:4,000至1:5,000或約1:6,000之範圍內。

【0229】 玻尿酸酶可來源於動物、人類樣品或如下文進一步所述基於重組DNA技術製造。

【0230】 在一些實施例中，本文皮下HER2抗體調配物包含以約600 U/mL至約16,000 U/mL、或約1,000 U/mL至約16,000 U/mL、或約1,000至約2,000 U/ml之濃度，或以約600 U/ml、或約667 U/mL、或約1,000 U/mL、或約2,000 U/mL、較佳約1,000 U/mL之濃度的重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。

【0231】 在一些實施例中，高濃縮、穩定的本發明培妥珠單抗調配物包含固定劑量600 mg或1200 mg培妥珠單抗及以1,000 U/mL之濃度的重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。

【0232】 如上文所指出，可溶性玻尿酸酶醣蛋白可視為抗HER2調配物中之另一賦形劑。可溶性玻尿酸酶醣蛋白可在製造抗HER2調配物時添加至抗HER2調配物中，或可僅在注射之前添加。可替代地，可溶性玻尿酸酶醣蛋白可呈單獨注射提供。在後者情況下，可溶性玻尿酸酶醣蛋白可在單獨小瓶中以凍乾形式(其在進行皮下注射之前必須用合適稀釋劑復原)提供，或可由製造商呈液體調配物提供。抗HER2調配物及可溶性玻尿

酸酶醣蛋白可呈單獨實體獲得，或亦可呈包含注射組件及合適於其皮下注射的指導的套組提供。亦可提供合適於調配物之一或兩者之復原及/或投與的指導。

【0233】 除玻尿酸酶(諸如rHuPH20)之外，本發明皮下調配物包含一或多種額外賦形劑，諸如一或多種緩衝劑、一或多種穩定劑及/或一或多種界面活性劑。

【0234】 根據本發明調配物中所用之緩衝劑具有在約5.0至約7.0、或約5.0至約6.0、或約5.3至約5.8、或約5.5至約5.7之範圍內的pH。

【0235】 對於皮下(SC)培妥珠單抗調配物，發現pH約5.7最合適。皮下(SC)曲妥珠單抗調配物之較佳pH係約5.5。

【0236】 將控制pH在此範圍內的緩衝劑之實例包括乙酸鹽、琥珀酸鹽、葡糖酸鹽、組胺酸、檸檬酸鹽、甘胺醯甘胺酸及其他有機酸緩衝劑。根據本發明最合適的緩衝劑係組胺酸緩衝劑，諸如，例如，組胺酸鹽酸鹽、組胺酸乙酸鹽、組胺酸磷酸鹽、組胺酸硫酸鹽、較佳組胺酸鹽酸鹽緩衝劑。組胺酸鹽酸鹽緩衝劑可藉由用稀釋鹽酸滴定L-組胺酸(遊離鹼，固體)來製備。具體而言，組胺酸緩衝劑或組胺酸鹽酸鹽緩衝劑係pH 5.5 ± 0.6 、更特定言之pH約5.3至約5.8、且最特定言之pH 5.5或5.7之L-組胺酸緩衝劑。

【0237】 穩定劑可例如係醣或醣之組合，包括單醣、二醣、三醣、多醣、糖醇、還原糖、非還原糖、等。本文醣之實例包括葡萄糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、果糖、麥芽糖、葡聚糖、甘油、葡聚糖、赤藻糖醇、甘醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨醇、甘露醇、蜜二糖、松三糖、棉子糖、甘露三糖、水蘇糖、麥芽糖、乳果糖、麥芽酮糖、葡萄糖醇、麥芽糖醇、

乳糖醇及異麥芽酮糖。由於合適於用於曲妥珠單抗SC調配物中之醣係海藻糖，且尤其合適於用於培妥珠單抗SC調配物中之醣係蔗糖。

【0238】 界面活性劑較佳係非離子性界面活性劑。本文界面活性劑之實例包括聚山梨醇酯；泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)；曲通；十二烷基硫酸鈉(SDS)；月桂基硫酸鈉；辛基糖苷鈉；月桂基-、肉豆蔻基-、亞油烯基-或硬脂醯基-磺基甜菜鹼；月桂基-、肉豆蔻基-、亞油烯基-或硬脂醯基-肌胺酸；亞油烯基-、肉豆蔻基-或鯨蠟基-甜菜鹼；月桂醯胺基丙基-、椰油醯胺基丙基-、亞油醯胺基丙基-、肉豆蔻醯胺基丙基-、棕櫚醯胺基丙基-或異硬脂醯胺基丙基-甜菜鹼(例如月桂醯胺基丙基)；肉豆蔻醯胺基丙基-、棕櫚醯胺基丙基-或異硬脂醯胺基丙基-二甲胺；甲基椰油醯基牛磺酸鈉或甲基油醯基牛磺酸二鈉；及MONAQU AT™系列(Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.)；聚乙二醇、聚丙二醇及乙二醇及丙二醇之共聚物(例如Pluronic, PF68等)；等。聚山梨醇酯20 (PS20)及聚山梨醇酯80 (PS80)分別尤其合適於用於本文所述之調配物。

III. 選擇療法之患者

【0239】 HER2表現或擴增之偵測可用於選擇根據本發明之治療的患者。若干FDA批准之商業分析可用於鑒別HER2陽性、HER2表現、HER2過度表現或HER2擴增癌症患者。此等方法包括HERCEPTEST® (Dako)及PATHWAY® HER2 (免疫組織化學(IHC)分析)以及PathVysion®及HER2 FISH pharmDx™ (FISH分析)。使用者在驗證及執行各分析時應參考具體分析套組之說明書之資訊。

【0240】 例如，HER2表現或過度表現可藉由IHC，*例如*使用HERCEPTEST® (Dako)來分析。來自腫瘤生檢之石蠟包埋之組織切片可

經歷IHC分析且符合如下之HER2蛋白質染色強度標準：

評分0 未觀察到染色或在少於10%腫瘤細胞中觀察到膜染色。

評分1+ 在多於10%腫瘤細胞中偵測到微弱/幾乎察覺不到的膜染色。

該等細胞僅其膜之部分經染色。

評分2+在多於10%腫瘤細胞中觀察到弱至中度的完整膜染色。

評分3+ 在多於10%腫瘤細胞中觀察到中度至強的完整膜染色。

【0241】 HER2過度表現評定0或1+評分的該等腫瘤可表徵為HER2陰性，而2+或3+評分的該等腫瘤可表徵為HER2陽性。

【0242】 過度表現HER2之腫瘤可藉由對應於每個細胞表現之HER2分子之複本數的免疫組織化學評分來評價，且可經生物化學確定：

0 = 0-10,000個複本/細胞，

1+ = 至少約200,000個複本/細胞，

2+ = 至少約500,000個複本/細胞，

3+ = 至少約2,000,000個複本/細胞。

【0243】 以3+水準的HER2之過度表現(其引起酪胺酸激酶之配位體依賴性活化) (Hudziak 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84:7159-7163 (1987))發生於大致30%乳癌中，且在此等患者中，無復發存活期及總存活期減少(Slamon 等人, *Science*, 244:707-712 (1989)；Slamon 等人, *Science*, 235:177-182 (1987))。

【0244】 HER2蛋白質過度表現之存在及基因擴增高度相關，因此，可替代地或另外，使用偵測基因擴增的**原位雜交(ISH)**例如**螢光原位雜交(FISH)**分析亦可用於選擇適合於根據本發明之治療的患者。可對福馬林固定、石蠟包埋之腫瘤組織進行FISH分析諸如INFORM™ (由Ventana,

Arizona銷售)或PathVysion® (Vysis, Illinois)以確定腫瘤中HER2擴增之程度(若存在)。

【0245】最通常的是，HER2陽性狀態使用歸檔石蠟包埋之腫瘤組織，使用任一前文方法確認。

【0246】較佳的是，具有2+或3+ IHC評分及/或FISH或ISH陽性的HER2陽性患者經選擇用於根據本發明之治療。具有3+ IHC評分及FISH/ISH陽性之患者尤其合適於根據本發明之治療。

【0247】與對HER2導向療法之響應性相關聯之HER2突變亦經鑒別。此類突變包括但不限於HER2之外顯子20中之插入、在HER2之胺基酸殘基755-759周圍之缺失、突變G309A、G309E、S310F、D769H、D769Y、V777L、P780-Y781insGSP、V842I、R896C中之任意者(Bose等人, *Cancer Discov* 2013; 3:1-14)，以及先前報導之見於二或更多個獨特試樣中的COSMIC資料庫中之相同非同義推定活化突變(或插入缺失)的癌症。

【0248】用於篩檢以培妥珠單抗之療法的患者的替代分析亦參見美國專利第7,981,418號，及實例。

IV. 醫藥調配物

【0249】根據本發明使用之HER2抗體之治療性調配物係藉由將具有所需純度之抗體與視情況選用之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑(*Remington's Pharmaceutical Sciences*第16版, Osol, A.編 (1980))混合成通常以凍乾調配物或水性溶液之形式來製備以供儲存。亦涵蓋抗體晶體(參見美國專利申請案2002/0136719)。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒性，且包括：緩衝劑，諸如磷酸鹽、

檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑（諸如氯化十八烷基二甲基苯甲基銨；氯化六羥季銨；氯化苄烷銨；氯化本索寧；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚）；低分子量（少於約10個殘基）多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物（例如Zn-蛋白質錯合物）；及/或非離子界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。凍乾抗體調配物描述於WO 97/04801，其以引用方式明確併入本文。

【0250】 凍乾抗體調配物描述於美國專利第6,267,958號、第6,685,940號及第6,821,515號，其以引用方式明確併入本文。較佳HERCEPTIN®（曲妥珠單抗）調配物係用於靜脈內(IV)投與之無菌、白色至淺黃色無防腐劑凍乾粉末，其包含440 mg曲妥珠單抗、400 mg α,α -海藻糖二水合物、9.9 mg L-組胺酸-HCl、6.4 mg L-組胺酸及1.8 mg聚山梨醇酯20 (USP)。20 mL注射用抑菌水(BWFI)（含有1.1%苯甲醇作為防腐劑）之復原產生在大致6.0之pH下含有21 mg/mL曲妥珠單抗之多劑量溶液。進一步細節參見曲妥珠單抗處方資訊。

【0251】 治療性用途之較佳培妥珠單抗調配物包含於20 mM組胺酸乙酸鹽中之30 mg/mL培妥珠單抗、120 mM蔗糖、0.02%聚山梨醇酯20 (pH 6.0)。替代培妥珠單抗調配物包含25 mg/mL培妥珠單抗、10 mM組

胺酸-HCl緩衝劑、240 mM蔗糖、0.02% 聚山梨醇酯20，pH 6.0。

【0252】 實例中所述之臨床試驗中所用之安慰劑之調配物等效於培妥珠單抗，而無活性劑。

【0253】 本文中之調配物亦可含有所治療之特定適應症所需要之多於一種活性化合物，較佳為具有互補活性且不會對彼此有不利影響者。可與HER二聚合抑制劑組合之各種藥物描述於下文方法章節中。此類分子合適地以對預期之目的有效之量組合之形式存在。

【0254】 欲用於體內投與之調配物必須係無菌的。此可藉由透過無菌過濾膜過濾來輕易達成。

【0255】 合適於用於本發明方法之示範性具體調配係如下：

培妥珠單抗IV：用於i.v.輸注的培妥珠單抗420 mg/14 ml濃縮物係供應於具有20 mm塞子的20 ml單次使用玻璃小瓶中的無菌、澄清至輕微乳白色、無色至淡棕色液體。各單次使用小瓶含有以30 mg/mL之濃度於20 mM L-組胺酸乙酸鹽(pH 6.0)之420 mg培妥珠單抗、120 mM蔗糖及0.02%聚山梨醇酯20。

【0256】 具有rHuPH20之培妥珠單抗SC：用於s.c.注射之具有rHuPH20之培妥珠單抗600 mg/5 ml溶液係供應於具有20 mm塞子之10 ml單次使用小瓶中之無菌、無防腐劑、無色至輕微略棕色液體。將小瓶填滿以實現填充約5.4 ml藥物產品的5.0 ml研究藥物之遞送及轉移。各小瓶由在pH 5.7之L-組胺酸乙酸鹽緩衝劑中含有120 mg/mL RO4368451之調配物組成，該緩衝劑含有賦形劑蔗糖、聚山梨醇酯20、甲硫胺酸及rHuPH20 (2000 U/mL)。

【0257】 具有rHuPH20之具體培妥珠單抗SC調配物具有以下成分：

120 mg/mL培妥珠單抗

240 mM蔗糖

0.02%聚山梨醇酯20

10 mM甲硫胺酸

2000 U/mL rHuPH20

20 mM組胺酸/乙酸鹽

pH 5.7

【0258】 無rHuPH20之培妥珠單抗SC：用於s.c.注射之培妥珠單抗500 mg/5 ml溶液係供應於具有20 mm塞子之10 ml單次使用玻璃小瓶中之無菌、無防腐劑、無色至輕微略棕色液體。小瓶經填充以實現5.0 ml研究藥物之遞送及轉移。各小瓶由在pH 5.7之L-組胺酸乙酸鹽緩衝劑中含有120 mg/mL 培妥珠單抗之調配物組成，該緩衝劑含有賦形劑蔗糖、聚山梨醇酯20及甲硫胺酸。

【0259】 曲妥珠單抗SC：用於皮下投與之曲妥珠單抗通常含有以下成分：重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)；L-組胺酸；L-組胺酸鹽酸鹽單水合物； α,α -海藻糖二水合物；L-甲硫胺酸；聚山梨醇酯20；注射用水；曲妥珠單抗600 mg/5 ml。用於s.c.注射之曲妥珠單抗溶液係供應於具有20 mm塞子之6 ml單次使用玻璃小瓶中之無菌、無防腐劑、無色至輕微略棕色液體。各小瓶由在pH 5.5之L-組胺酸-HCl緩衝劑中含有120 mg/mL曲妥珠單抗之調配物組成，該緩衝劑含有賦形劑海藻糖、聚山梨醇酯20、甲硫胺酸及rHuPH20 (2000 U/mL)。

【0260】 具體曲妥珠單抗SC調配物具有以下成分：

120 mg/mL曲妥珠單抗

210 mM海藻糖

0.04%聚山梨醇酯20

10 mM甲硫胺酸

2,000 U/mL rHuPH20

20 mM組胺酸-HCl

pH 5.5

【0261】 具體培妥珠單抗-曲妥珠單抗SC固定劑量組合(FDC)速效劑型具有以下組成：用於s.c.注射之曲妥珠單抗600 mg及培妥珠單抗1,200 mg之15 ml溶液係供應於具有20 mm塞子之20 ml單次使用玻璃小瓶中之無菌、無防腐劑、無色至輕微略棕色液體。各小瓶由在pH 5.5之L-組胺酸-HCl緩衝劑中含有40 mg/mL曲妥珠單抗及80 mg/ml培妥珠單抗之調配物組成，該緩衝劑含有賦形劑海藻糖、蔗糖、聚山梨醇酯20、甲硫胺酸及rHuPH20 (1,000 U/mL)。

【0262】 具體培妥珠單抗-曲妥珠單抗SC固定劑量組合(FDC)維持效劑型具有以下組成：用於s.c.注射之曲妥珠單抗600 mg及培妥珠單抗600 mg之10ml溶液係供應於具有20 mm塞子之15 ml單次使用玻璃小瓶中之無菌、無防腐劑、無色至輕微略棕色液體。各小瓶由在pH 5.5之L-組胺酸-HCl緩衝劑中含有60 mg/mL曲妥珠單抗及60 mg/ml培妥珠單抗之調配物組成，該緩衝劑含有賦形劑海藻糖、蔗糖、聚山梨醇酯20、甲硫胺酸及rHuPH20 (1,000 U/mL)。

V. 治療方法

【0263】 對於靜脈內投與，根據適用之處方資訊投與培妥珠單抗及曲妥珠單抗。

【0264】 培妥珠單抗通常藉由靜脈內輸注每三週投與，以在60分鐘內投與第一次840 mg輸注開始，接著在30至60分鐘內投與420 mg第二次及任何後續靜脈內輸注。合適之投與計劃之進一步細節給出於曲妥珠單抗處方資訊中。

【0265】 曲妥珠單抗通常藉由靜脈內輸注每三週投與，以在90分鐘內第一次8 mg/kg速效劑量開始，接著在30至60分鐘內投與第二次及任何後續靜脈內輸注6 mg/kg維持劑量。合適之投與計劃之進一步細節給出於曲妥珠單抗處方資訊中。

【0266】 培妥珠單抗及曲妥珠單抗可在相同訪視期間以任一次序投與。

【0267】 根據本發明，培妥珠單抗或培妥珠單抗+ 曲妥珠單抗經皮下投與。

【0268】 培妥珠單抗SC通常呈皮下注射每三週投與，開始以固定速效劑量約1200 mg，接著第二次及任何後續固定維持劑量約600 mg，如上文所揭示且如實例中所述。注射部位應在左大腿及右大腿之間交替。應在健康皮膚上距舊部位至少2.5 cm給予新的注射，且不向皮膚發紅、受傷、較敏感或硬質的區域中給予。

【0269】 曲妥珠單抗SC通常呈皮下注射以600 mg劑量在2-5分鐘內每三週投與。注射部位應在左大腿及右大腿之間交替。應在健康皮膚上距舊部位至少2.5 cm給予新的注射，且不向皮膚發紅、受傷、較敏感或硬質的區域中給予。

【0270】 培妥珠單抗/曲妥珠單抗SC共同調配物係以類似方式投與。

【0271】 對於培妥珠單抗及曲妥珠單抗之共同混合皮下投與，有必要使用注射器連接器將最終混合物於注射器中混合。皮下注射最終使用拋棄式塑膠注射器及不銹鋼針投與。

VI. 製品

【0272】 在本發明之另一實施例中，所提供者係一種含有實用於治療癌症之材料之製品。該製品包含具有固定劑量培妥珠單抗用於皮下投與之小瓶，其中該固定劑量係大致600 mg或大致1200 mg培妥珠單抗。該製品較佳進一步包含藥品說明書。該藥品說明書可提供向具有HER2表現(例如HER2陽性、HER2擴增或HER2突變癌症)之患者以單獨或與皮下投與曲妥珠單抗組合之形式皮下投與該固定劑量的指導，其中以組合之形式投與包括但不限於共同投與、共同混合投與及投與共同調配物，如上文所定義且描述以及如實例中所述。在某些實施例中，癌症係乳癌、卵巢癌、腹膜癌、輸卵管癌、肺癌、前列腺癌、結腸直腸癌、膽道癌及膀胱癌。在其他實施例中，癌症係乳癌、腹膜癌、輸卵管癌、肺癌、結腸直腸癌、膽道癌及膀胱癌。在特定實施例中，癌症係乳癌，諸如早期乳癌或轉移性乳癌。

【0273】 在一個實施例中，製品係配備有塞子的單次使用玻璃小瓶，其含有欲投與之調配物。

【0274】 另一形式之製品係注射器，其含有欲投與之調配物，其可附接至不銹鋼皮下注射針以供皮下投與。

【0275】 在一個實施例中，該製品包含兩個小瓶，其中第一小瓶含有大致1200 mg培妥珠單之固定劑量，且第二小瓶含有大致600 mg培妥珠單抗之固定劑量。

【0276】 在另一實施例中，該製品包含兩個小瓶，其中第一小瓶含有大致600 mg培妥珠單之固定劑量，且第二小瓶含有大致600 mg曲妥珠單抗之固定劑量。

【0277】 在另一實施例中，該製品包含單劑量小瓶，其含有約600 mg培妥珠單抗。

IV. 生物材料之保藏

【0278】 以下融合瘤細胞株已保藏於美國菌種中心(American Type Culture Collection, 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209, USA)(ATCC)：

抗體命名	ATCC編號	保藏日期
4D5	ATCC CRL 10463	1990年5月24日
2C4	ATCC HB-12697	1999年4月8日

表1

序列表

描述	SEQ ID NO	圖
HER2域I	1	1
HER2域II	2	1
HER2域III	3	1
HER2域IV	4	1
2C4可變輕	5	2A
2C4可變重	6	2B
574/培妥珠單抗可變輕	7	2A
574/培妥珠單抗可變重	8	2B
人類V _L 一致構架	9	2A
人類V _H 一致構架	10	2B
培妥珠單抗輕鏈	11	3A
培妥珠單抗重鏈	12	3B
曲妥珠單抗輕鏈	13	4A
曲妥珠單抗重鏈	14	4B
變異體培妥珠單抗輕鏈	15	5A
變異體培妥珠單抗重鏈	16	5B
GFTFTDYTMX	17	

DVNPNSGGSIYNQRFKG	18	
NLGPSFYFDY	19	
KASQDVSIGVA	20	
SASYX ¹ X ² X ³	21	
QQYYIYPYT	22	

【0279】本發明之進一步細節藉由以下非限制性實例來說明。本說明書中之所有引用之揭露皆以引用之方式明確併入本文。

表2-術語之縮寫及定義之清單

縮寫	定義
ALP	鹼性磷酸酶
ALT	丙胺酸轉胺酶
ARDS	急性呼吸窘迫症候群
ARR	投與相關反應
AST	天冬胺酸轉胺酶
ATA	抗治療性抗體
AUC	血清濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-21日}	從研究治療開始至第21日的血清濃度-時間曲線下面積AUC
AUC _{0-inf}	從研究治療開始0至超限的濃度-時間曲線下面積
BMI	身體質量指數
BP	血壓
CHF	充血性心臟衰竭
CL/F	平均擬似清除率
C _{max}	最大血清濃度
C _谷	谷濃度
CTCAE	常見不良事件評價標準
EBC	早期乳癌
EC	倫理委員會
ECG	心電圖
ECHO	心臟超音波
eCRF	電子病例報告表
EDC	電子資料摘取
EGFR	表皮生長因子受體
FDC	固定劑量組合
FEC	氟尿嘧啶、表柔比星及環磷醯胺
GLP	優良實驗室操作規範
HBcAb	總B型肝炎核心抗體
HBsAg	B型肝炎表面抗原
HCG	人類絨毛促性腺激素
HCV	C型肝炎病毒
HER2	人類表皮生長因子受體2
HIV	人類免疫缺陷病毒
HMV	健康男性志願者

縮寫	定義
HR	心率
IB	主持人手冊
ICH	國際藥品法規協和會
Ig	免疫球蛋白
IMP	研究醫藥品
IND	新藥臨床試驗申請 (Investigational New Drug Application)
INN	國際非專利名稱
IRB	機構審查委員會
IRR	輸注相關反應
IV	靜脈內
IUD	子宮內避孕器
LPLV	最後一名患者，最後一次訪視(last patient, last visit)
LVEF	左心室射出分率
mAb	單株抗體
MBC	轉移性乳癌
MedDRA	藥事管理醫學詞典 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MUGA	多時閘心室造影(掃描)(multi-gated acquisition (scan))
NCI	國家癌症學會
NYHA	紐約心臟協會
ORR	總反應率
PK	藥物動力學
popPK	群體藥物動力學
Q3W	每3週
QTc	速率校正之QT間隔
QTcF	使用弗里德里恰公式校正之QT間隔
RBC	紅血球
rHuPH20	重組人類玻尿酸酶
SC	皮下
SD	標準偏差
SI	國際單位制
SID	單次使用注射裝置
SYR	注射器
TBD	欲確定
t_{max}	最大血清濃度之時間
$t_{1/2}$	消去半衰期
TK	毒物動力學
ULN	正常值上限
WBC	白血球

實例1

與曲妥珠單抗組合之I期培妥珠單抗皮下劑量探索研究

第 67 頁(發明說明書)

【0280】 此係在健康男性志願者及具有早期乳癌之女性患者中進行的與曲妥珠單抗組合之I期、兩部分多中心臨床培妥珠單抗皮下劑量探索研究。

【0281】 此研究設計用於Q3W治療之培妥珠單抗SC之安全性及PK，其藉由應用基於PK之方法，將SC調配物與經批准IV調配物進行比較。在此劑量探索研究中，意欲鑒別就血清濃度而言可與IV相當的SC劑量。培妥珠單抗Q3W SC血清C_谷濃度係未知的。

【0282】 此研究中將評定不同類型的培妥珠單抗SC注射：

- 單獨投與呈單獨注射之有或無曲妥珠單抗SC的培妥珠單抗SC (共同投與)
- 同時投與呈單一注射之培妥珠單抗SC及曲妥珠單抗SC (共同混合)
- 投與呈單一注射之培妥珠單抗及曲妥珠單抗SC (共同混合)

【0283】 最初，在第1部分中，健康男性志願者(HMV)將接受單一劑量IV或SC培妥珠單抗(有或無曲妥珠單抗SC)以選擇期望導致當呈共同投與或共同混合注射時血清濃度可與IV培妥珠單抗相當的SC劑量培妥珠單抗。然後可在具有EBC之患者中確認培妥珠單抗SC劑量。

【0284】 基於第1部分(健康志願者組)之PK資料，培妥珠單抗popPK模型將用於鑒別第2部分之目標劑量。(參見Garg等人, *Cancer Chemother Pharmacol* (2014) 74:819-829。)

【0285】 在選擇目標劑量時且基於關於FDC之可行性之資訊，已完成其標準治療的具有早期乳癌(EBC)之患者將招募於第2部分中以接受以第1部分中鑒別之劑量的培妥珠單抗SC。此鑒別劑量的培妥珠單抗將係與曲妥珠單抗SC共同投與、與曲妥珠單抗SC共同混合或與曲妥珠單抗SC以

固定劑量組合(FDC)共同調配。第2部分將包括培妥珠單抗SC劑量確認以及共同混合及FDC之PK之比較。

【0286】 在將以至多大致15 mL之體積投與兩種單株抗體(mAb)的此研究中，亦將評估rHuPH20之濃度。先前，2000 U/mL吸收增進劑已與曲妥珠單抗SC及利妥昔單抗SC一起使用，然而，此等係單一抗體且體積小於此處研究之培妥珠單抗/曲妥珠單抗組合。

【0287】 為了確定是否較少rHuPH20將引起足夠的mAb吸收，研究經設計以測試2000 U/mL之酶濃度(當給予兩種抗體時(15 mL體積))及667 U/mL之酶濃度(使用不含有rHuPH20之培妥珠單抗)(當給予兩種抗體時(15 mL體積))。若PK參數大致相等，則減少量之rHuPH20可能用於開發FDC共同調配之產品。

目標及終點

主要目標

第1部分(劑量探索)

【0288】 此研究之第1部分之主要目標係如下：

- 選擇當呈單一藥劑注射給予培妥珠單抗SC時導致與靜脈內(IV)培妥珠單抗相當之暴露的培妥珠單抗之皮下(SC)速效及維持劑量(為了最終用於與曲妥珠單抗SC共同投與)。
- 選擇當呈單一注射與曲妥珠單抗SC混合給予培妥珠單抗SC時導致與IV培妥珠單抗相當的暴露的培妥珠單抗之SC速效及維持劑量(共同混合)。
- 評定當培妥珠單抗SC及曲妥珠單抗SC係共同混合SC時是否需要額外rHuPH20。

第2部分(劑量確認)

【0289】 此研究之第2部分之主要目標係如下：

- 確認當呈單一藥劑注射作為與曲妥珠單抗SC共同投與之一部分給予時培妥珠單抗SC之維持劑量

或

- 確認當以單一注射與曲妥珠單抗SC混合(共同混合)或以即用型單一注射與曲妥珠單抗SC共同調配(固定劑量組合(FDC))給予時培妥珠單抗SC之維持劑量。

次級目標

【0290】 此研究之次級目標係如下：

- 基於以下終點，評定在健康男性志願者(HMV)及已完成標準乳癌療法之具有早期乳癌(EBC)之女性患者中單獨或與曲妥珠單抗SC組合(共同混合或FDC)之培妥珠單抗SC之安全性及耐受性：

- 根據國家癌症學會關於不良事件之通用術語標準(NCI CTCAE) v4.03分級之不良事件之發生率、性質及嚴重性；
- 生命徵象之變化、左心室射出分率(LVEF)及心電圖(ECG)參數；
- 臨床實驗室結果之變化；
- 抗治療性抗體(ATA)反應之發生率。

研究設計

研究描述

研究設計之概述

【0291】 此係開放式、兩部分、多中心培妥珠單抗SC研究。

【0292】 此研究之第1部分係劑量探索，其中將在HMV中確定培妥

珠單抗SC之速效及維持劑量。將評定兩種類型的培妥珠單抗SC注射：呈單一藥劑注射給予之培妥珠單抗(為了最終用於與曲妥珠單抗SC單一藥劑注射共同投與)及以單一注射之與曲妥珠單抗SC共同混合之培妥珠單抗SC。

【0293】 研究之第2部分將確認在已完成標準乳癌療法的具有EBC之患者中培妥珠單抗SC劑量。第2部分中該劑量培妥珠單抗SC將與曲妥珠單抗SC共同投與、與曲妥珠單抗SC共同混合或呈FDC與曲妥珠單抗SC共同調配。第2部分將包括培妥珠單抗SC劑量確認以及共同混合及FDC之PK之比較，之後進行III期研究。

【0294】 研究綱要參見圖6。將監測安全性，且將根據評定計劃抽取PK評定之血液樣品。

第1部分(劑量探索)

【0295】 將HMTV招募至第1至8組中(每組6名受試者)。各受試者接受單一注射。第2-4組評定不同的培妥珠單抗SC劑量。第5至8組評定共同混合之培妥珠單抗+曲妥珠單抗之劑量。各組內評估之劑量係如下：

- 第1組：420 mg培妥珠單抗IV (對照)
- 第2組：400 mg培妥珠單抗SC
- 第3組：600 mg培妥珠單抗SC
- 第4組：1200 mg培妥珠單抗SC
- 第5組：600 mg曲妥珠單抗SC (對照)
- 第6組：400 mg培妥珠單抗SC加600 mg曲妥珠單抗SC (共同混合)
- 第7組：1200 mg培妥珠單抗SC加600 mg曲妥珠單抗SC (共同混合)
- 第8組：1200 mg培妥珠單抗SC (無rHuPH20)加600 mg曲妥珠單抗

SC (共同混合)

【0296】 藉由調整給藥體積確定不同的培妥珠單抗劑量。培妥珠單抗及曲妥珠單抗之濃度係120 mg/mL，且rHuPH20在SC給藥溶液中之濃度係2,000 U/mL。

【0297】 第6及7組接受培妥珠單抗SC及曲妥珠單抗SC，兩者均含有濃度為2,000 U/mL之rhuPH20，同時第8組中之HBMV給予不含有rHuPH20之培妥珠單抗SC，其與含有濃度為2,000 U/mL之rhuPH20的曲妥珠單抗SC共同混合，因此第8組所接受之總體rhuPH20濃度係大致667 U/mL。計劃第8組評定當以共同混合之注射投與時較低濃度rHuPH20對培妥珠單抗及曲妥珠單抗之PK的影響。

觀察時間

【0298】 為了確保試驗期間的安全性，第2組中第一健康志願者在用培妥珠單抗SC治療之後且直至第3日結束經密切監測安全性及耐受性。在擴大第2組之前且在第3或4組中開始給藥之前完成第3天監測。

【0299】 若在第2組中培妥珠單抗SC劑量在第一健康志願者中被視為安全且耐受的，則第2、3及4組中之後續健康志願者經平行治療，而不添加第3日觀察時段。

【0300】 類似地，在擴大第6組之前且在第7或8組中開始給藥之前，第6組中3名健康志願者用培妥珠單抗及曲妥珠單抗SC治療且給藥後經密切監測安全性及耐受性達3日。

【0301】 若在第6組中培妥珠單抗及曲妥珠單抗SC劑量在第一3名健康志願者中被視為安全且耐受的，則第6組中之後續健康志願者將經平行治療，而不添加第3日觀察時段。

【0302】 同時啟用第7及8組。在擴大各別組之前，三名HMOV用培妥珠單抗及曲妥珠單抗SC治療，且給藥後經密切監測安全性及耐受性達3日。

【0303】 若在第7及8組中培妥珠單抗及曲妥珠單抗SC劑量在第一3名健康志願者中被視為安全且耐受的，則該等組中之後續健康志願者將經平行治療，而不添加第3日觀察時段。

【0304】 第1及5組中之健康志願者可平行給藥，且可在第2組中之第一健康志願者之前招募。

第2部分之劑量選擇

【0305】 第1部分(第2、3及4組)中培妥珠單抗SC之選擇係基於併入曲妥珠單抗SC PK參數之值的培妥珠單抗IV群體藥物動力學(popPK)模型。一旦第1部分中足夠量資料允許固定PK參數(亦即，C_谷、AUC_{0-inf}、最大血清濃度[C_{max}]、最大血清濃度之時間[T_{max}])之估計，便針對培妥珠單抗SC (維持)劑量進行選擇以用於第2部分。此SC劑量將經計算以遞送類似於以420 mg之IV培妥珠單抗的培妥珠單抗暴露。同樣，基於PK參數，一個培妥珠單抗SC (速效)劑量將經計算以遞送類似於以840 mg之IV培妥珠單抗的培妥珠單抗暴露。培妥珠單抗IV popPK模型將用培妥珠單抗SC參數使用第1部分資料更新，且將用於正確鑒別SC維持及速效劑量。

【0306】 曲妥珠單抗SC 600-mg劑量將於Ib期劑量探索研究BP22023中確定且於III期HannaH研究中確認。

【0307】 若計劃組之劑量導致不同於目標濃度的培妥珠單抗暴露，或若藥物動力學之變化性過高以致無法確定研究之第2部分之劑量，則可

啟用額外劑量探索組。

【0308】 使用第1部分資料，計算培妥珠單抗SC劑量以遞送與以420 mg(維持劑量)及840 mg(速效劑量)之培妥珠單抗IV之暴露類似的培妥珠單抗暴露。經選擇用於第B組中共同混合投與培妥珠單抗及曲妥珠單抗的rHuPH20濃度係基於第7及8組中安全性及培妥珠單抗暴露之可比性。

第2部分(劑量確認)

【0309】 將已完成標準(新)輔助乳癌療法的具有EBC之女性招募於第2部分中。

【0310】 若FDC產品之可能性經確認，則可僅將第B及C組(非第A組；共同投與)招募於第2部分中。此將允許第1部分劑量之確認，且顯示共同混合注射與FDC產品之間的可比性。若當共同混合時培妥珠單抗與曲妥珠單抗之間有PK相互作用，或若開發FDC非係可行的，則可僅將第A組招募於第2部分中，其將允許第1部分劑量之確認。此研究設計將允許在招募最少量患者時選擇第III期研究之培妥珠單抗SC劑量及調配物選項。因此第2部分之總體綱要應係僅第A組或第B組及第C組(參見185H圖2)。各組將招募20名患者，且各患者將接受一個劑量培妥珠單抗及曲妥珠單抗。

【0311】 各組招募20名患者，且各患者接受一個劑量培妥珠單抗及曲妥珠單抗。

- 第A組：培妥珠單抗SC(第1部分中確定之劑量)與600 mg曲妥珠單抗SC；各藥劑單獨投與(共同投與)

或

- 第B組：培妥珠單抗SC(第1部分中確定之劑量)與600 mg曲妥珠單抗SC；兩種藥劑以一次注射投與(共同混合)

及

• 第C組：培妥珠單抗SC(第1部分中確定之劑量)與600 mg曲妥珠單抗SC；兩種藥劑調配在一起且以一次注射投與(FDC)

【0312】 第1部分及第2部分中投與之最高計劃培妥珠單抗SC劑量將不超過1200 mg。

【0313】 注意：培妥珠單抗及曲妥珠單抗劑量將藉由調整給藥體積來改變。在SC給藥溶液中培妥珠單抗及曲妥珠單抗之濃度係120 mg/mL，且rHuPH20 (存在時)之濃度係2000 U/mL。

【0314】 決策圖顯示於圖7中。

【0315】 若當以共同混合注射投與時培妥珠單抗與曲妥珠單抗之間有PK相互作用，或若FDC之發展不可行，則僅將第A組(共同投與)招募於第2部分中。此研究設計允許在招募最少量患者時選擇第III期研究中進一步評估之培妥珠單抗SC劑量及調配物選項。因此第2部分之總體綱要係僅第A組或第B組及第C組。

繼續或停止給藥之標準

【0316】 在擴大組或(若需要)增加組之前將連續評定安全性、耐受性及PK資料。起始劑量將係培妥珠單抗420 mg IV以及400、600及1200 mg SC。

【0317】 為了關於SC組中的給藥健康志願者做出精明的決策，在為該組中下一受試者給藥或啟用其他組之前的3日後將審查某些受試者之相關安全性及耐受性資料。

【0318】 繼續給藥的決策將由研究者及Roche醫療監測器以及研究者或醫療監測器認為對於幫助此決定有必要的任何其他人聯合做出。

【0319】 若如研究者及醫療監測器所判斷，先前健康志願者或EBC中耐受性或安全性係不可接受的，則將不任何其他健康志願者或EBC中進一步投與劑量。若發生以下列舉之任一事件，則不應在任何健康志願者或EBC中進一步投與給藥，除非明顯該發生與治療之投與無關：

- 重度藥物相關不良事件
- 根據NCI CTCAE (3至5級)之過敏症反應
- LVEF下降>10%點或至<50% (對於HMV)
- LVEF下降>10%點且至<50% (對於EBC)
- 在首次證明之下降之3週內必須進行重複評定，且此情形必須由心臟病專家審查。紐約心臟協會(NYHA) II類充血性心臟衰竭(CHF)或更嚴重者必須由心臟病專家確認。

【0320】 應當清楚，此等僅係指引，且研究者與醫療監測器一起可有例外。然而，當有此一例外時，其原因應在電子病例報告表(eCRF)上明確注解。

研究之結束及時長

【0321】 此研究之結束係如發生最後一名患者，最後一次訪視(LPLV)的日期來定義。預期LPLV在招募最後一名患者之後7個月發生。預期研究之總時長(從篩檢第一名患者至研究結束)係大致16至24個月。對於健康志願者/患者從篩檢至追蹤將有最大34週(篩檢時段至多4週且研究進行及追蹤係30週)。

【0322】 對於各研究參與者(HMV及EBC患者)，在研究藥物投與之後，篩檢時段為至多4週，且追蹤進行大致7個月。

材料及方法

研究群體

第1部分納入標準

【0323】 HMV必須滿足以下研究登記之標準：

- 簽署知情同意書
- 健康男性受試者，年齡包括18至45歲
- 能夠遵守研究方案，在研究者之判斷中
- LVEF $\geq 55\%$ ，藉由心臟超音波(ECHO)或多時閘心室造影(MUGA)

掃描測量

- 包括身體質量指數(BMI)在18 kg/m²與32 kg/m²之間
- 同意保持禁欲(避免異性性交)或使用避孕措施，且同意避免捐精，

如下文所定義：

- 在治療時段期間且達投與培妥珠單抗及/或曲妥珠單抗之後至少7個月，與具有分娩可能之女性伴侶，男性必須保持禁欲或使用避孕套加額外避孕方法，該等方法在一起導致每年 $<1\%$ 之失敗率。性節制之可靠性應關於臨床試驗之持續時間以及患者之較佳及平常生活方式經評估。週期性節制(例如，日曆法、排卵期法、徵狀基礎體溫法或後排卵期法)及禁斷非係可接受之避孕方法。

- 男性必須在此相同時段避免捐精。

- 在治療時段期間且達投與培妥珠單抗及/或曲妥珠單抗之後至少7個月，與懷孕女性伴侶，男性必須保持保持禁欲或使用避孕套以避免使胚胎暴露。

- 根據詳細醫療及手術使以及體檢無禁忌症
- 正常皮膚完整，在大腿中意欲注射之區域中無可能遮掩之紋身、色

素沉著或病變。

第1部分排除標準

- 滿足以下標準之任一者的HMV將自研究登記排除：
- 根據當地標準，濫用藥物尿液測試陽性
- B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)或人類免疫缺陷病毒(HIV) 1或2測試結果陽性
- HBV、HCV或HIV之暴露史
- 活性病毒肝炎感染(B或C型肝炎)或HIV感染
- 心縮血壓(BP) ≥ 140 mmHg或 < 90 mmHg，或心舒BP > 0 mmHg或 < 50 mmHg
- 在研究藥物投與之前10天或5倍消去半衰期(以較長者為準)內使用禁止用藥或草藥
- 實驗室測試結果(包括肝及腎盤、全血球計數、化學盤及尿分析)中臨床顯著異常
- 篩檢或基線ECG時臨床相關ECG異常，包括但不限於以下情況：
- QTc間隔(QTcB > 450 msec)
- 顯著的靜止心跳過速(HR > 100 bpm)
- 在具體時間點任何基線QTc之最高與最低之間的差 > 30 msec
- QT間隔之測量不精確(例如，平坦T波、心律不整等)
- 心房震顫、心房撲動、右或左束枝傳導阻塞、沃夫帕金森懷特症候群或心臟起搏器之證據
- 任何其他顯著異常
- 任何心臟病狀歷史或LVEF $< 55\%$

- 在篩檢之前90日內參與研究藥物或裝置研究
- 在篩檢之前3個月內獻血>500 mL
- 已知對玻尿酸酶、蜜蜂或胡蜂毒液或rHuPH20調配物(Hylenex®重組[玻尿酸酶人類注射])中之任何其他成分過敏
- 已知對任何研究治療或重組人類或人源化抗體之賦形劑之過敏症
- 過敏症或顯著過敏反應歷時，自發或在任何先前藥物投與之後
- 過敏症、過敏或重度心臟病之明顯臨床相關家族史
- 可干擾任何方案指定之結果評定的下肢水腫或病理學(例如，蜂窩性組織炎、先前手術、先前存在之疼痛症候群、先前淋巴結廓清術等)
- 任何臨床相關全身性疾病(例如，惡性腫瘤、糖尿病、胃腸病、腎病、肝病、心血管病、風濕性疾病或肺病)史
- 乳癌、乳癌之治療或用蔥環或其他強心劑治療的歷史
- 當前可干擾或其治療可干擾研究之進行，或研究者認為可對此研究之受試者造成不可接受之風險的疾病或病狀
- 用皮質類固醇(劑量 ≥ 10 mg/日甲基潑尼松龍)的當前慢性每日治療(持續>3個月)，排除吸入皮質類固醇
- 在招募至研究中之前7日內接受IV抗體以供感染。
- 研究進入標準：第2部分(具有早期乳癌之女性患者)

第2部分納入標準

- 患者必須滿足以下研究登記之標準：
- 簽署知情同意書
- 女性年齡 ≥ 18 歲
- 能夠遵守研究方案，在研究者之判斷中

- 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態係0

- 當前非轉移性乳腺癌，其滿足以下標準：

- a) 經足夠的手術程序治療

- b) 在研究藥物投與之前>7個月完成標準抗癌(新)輔助治療(化療/生物)

- c) 經放射療法治療，若適用

- 基線LVEF $\geq 55\%$ ，藉由ECHO或MUGA掃描測量

- 絕經前或停經後少於12個月無月經且未經歷手術絕育的具有分娩可能之女性之妊娠測試呈陰性。

- 對於具有分娩可能之女性：在治療時段期間且在投與培妥珠單抗及曲妥珠單抗之後至少7個月，同意保持禁欲(避免異性性交)或使用非激素避孕方法，該等方法導致每年<1%之失敗率

若女性初經後，尚未達到絕經後狀態(連續 ≥ 12 個月無月經，未鑒別出除停經之外的原因)，且未經歷手術絕育(切除卵巢及/或子宮)，則該女性視為具有分娩可能。

每年失敗率<1%的避孕方法之實例包括雙邊輸卵管結紮、男性絕育及銅子宮內避孕器(IUD)。

- 性節制之可靠性應關於臨床試驗之持續時間以及患者之較佳及平常生活方式經評估。週期性節制(例如，日曆法、排卵期法、徵狀基礎體溫法或後排卵期法)及禁斷非係可接受之方法。

第2部分排除標準

- 滿足以下標準之任一者的患者將自研究登記排除：

- 並行其他惡性腫瘤需要可干擾PK研究或導致意外毒性的任何形式

的療法

- 最大累積劑量多柔比星 $>360 \text{ mg/m}^2$ 或最大累積劑量表柔比星 $>720 \text{ mg/m}^2$ 或與現存乳癌無關之任何先前蔥環
- 嚴重、不受控制的伴發疾病，該疾病禁忌使用此研究中所用之任何研究藥物或使患者處於治療相關併發症之高風險。
- 在篩檢之前5年內有其他惡性腫瘤病史，除了適當治療之子宮頸原位癌、非黑色素瘤皮膚癌或I期子宮癌
- 患者當前正參與其他研究藥劑研究，除非由研究者及發起者同意
- 嚴重心臟疾病或醫療病狀
- 任何先前或並行病狀表明易感過敏症或過敏反應。具有輕度或季節性過敏之患者可在研究者與發起者之間的討論之後經包括。
- 在用培妥珠單抗或曲妥珠單抗之任何先前療法期間經歷重度感染相關反應(IRR)
- 已知對玻尿酸酶、蜜蜂或胡蜂毒液或調配物Hylenex[®]中之任何其他成分過敏
- 在曲妥珠單抗治療之前第1日有以下異常實驗室測試之任一者：
 - 血清總膽紅素 $>1.25 \times$ 正常值上限(ULN；除了捷倍耳氏症候群)
 - 丙胺酸轉胺酶(ALT)或天冬胺酸轉胺酶(AST) $>1.25 \times$ ULN；
 - 白蛋白 $< 25 \text{ g/L}$
 - 鹼性磷酸酶(ALP) $>2.5 \times$ ULN
 - 血清肌酸酐 $>1.5 \times$ ULN
 - 總白血球(WBC)計數 <2500 個細胞/mm³
 - 絕對嗜中性粒細胞計數 <1500 個細胞/mm³

血小板 $<100,000$ 個細胞/mm³

- 懷孕或哺乳女性或意欲在研究期間懷孕的女性
- 具有分娩可能或停經之後少於1年(除了手術絕育)的女性，其不能或不願意在研究治療期間及達研究藥物投與之後7個月使用適當的避孕措施
- 由先前療法(例如， ≥ 2 級的血液學、心血管或神經病)引起的殘餘毒性。脫髮係允許的。
- 不受控制的高血壓(心縮BP >150 mmHg及/或心舒BP >100 mmHg)
- 臨床顯著(亦即，主動性)心血管疾病，包括但不限於：在首次研究治療之前6個月內腦血管意外/中風或心肌梗塞；不穩定型心絞痛；NYHA II級或更高級CHF；需要用藥之嚴重心律不整；或不受控制的或當前以用藥控制的其他心血管問題
- HBV、HCV或HIV 1或2測試之結果呈陽性
- HBV、HCV或HIV之暴露史
- 活性病毒肝炎感染(B或C型肝炎)或HIV感染
- 在招募至研究中之前7日內接受IV抗體以供感染
- 用皮質類固醇(劑量等於或大於10 mg/日甲基潑尼松龍)的當前慢性每日治療(持續 >3 個月)，排除吸入類固醇
- 已知對任何研究治療或重組人類或人源化抗體之賦形劑之過敏症。

治療分配方法

【0324】 在同意參與此研究之前，健康志願者及患者將針對可能募集使用篩檢前招募日誌、機構審查委員會(IRB)/倫理委員會(EC)批准之報紙/無線電廣告及郵寄清單進行鑒別。

第1部分(健康志願者)

【0325】 第1部分最初將募集大致48名健康志願者。患者編號將以其招募之次序順序地經分配。若需要，可啟用額外劑量探索組。

第2部分(具有EBC之患者)

【0326】 第2部分將募集大致40名具有EBC之患者。患者編號將以其招募之次序順序地經分配。

研究治療

【0327】 此研究之研究醫藥品(IMP)係培妥珠單抗及曲妥珠單抗。

調配物、包裝及處理

【0328】 研究藥物包裝將由Roche臨床試驗用品部門監督，且貼有具有當地法律所需之標識、方案編號、以及藥物標識及劑量的標籤。研究藥物之包裝及標記將根據Roche標準及當地調控。在IMP到達現場時，現場人員應檢查其損壞情況，且確認正確身份、量、密封件之完整性及溫度條件，並在發現時向監測器報導任何偏差或產品投訴。負責分配研究藥物的合格人員將根據計劃製備正確劑量。此人員將在研究藥物小瓶之標籤上及/或在用藥紀錄表格(Drug Accountability Record)上書寫分配日期、投與日期及患者編號及姓名首字母(適當時)。此人員亦將記錄研究期間各患者所接受之研究藥物批次或批號。

培妥珠單抗

【0329】 使用三種培妥珠單抗調配物：

培妥珠單抗調配物I係無菌、無色至輕微略棕色輸注用溶液之濃縮物，其呈單次使用IV調配物提供，該調配物含有於L-組胺酸乙酸鹽緩衝劑中之30 mg/mL培妥珠單抗，該緩衝劑含有賦形劑蔗糖及聚山梨醇酯

20。各20-mL小瓶含有420 mg培妥珠單抗(14.0 mL/小瓶)。

【0330】 培妥珠單抗調配物2係無菌、無色至輕微略棕色注射用溶液，其呈單次使用SC調配物提供，該調配物含有於L-組胺酸乙酸鹽緩衝劑中之120 mg/mL培妥珠單抗，該緩衝劑含有賦形劑蔗糖、聚山梨醇酯20、甲硫胺酸及rHuPh20 (2000 U/mL)。各10-mL小瓶含有600 mg培妥珠單抗(5.0 mL/小瓶)。

【0331】 培妥珠單抗調配物3係無菌、無色至輕微略棕色注射用溶液，其呈單次使用SC調配物提供，該調配物含有於L-組胺酸乙酸鹽緩衝劑中之120 mg/mL培妥珠單抗，該緩衝劑含有賦形劑蔗糖、聚山梨醇酯20及甲硫胺酸。各10-mL小瓶含有600 mg培妥珠單抗(5.0 mL/小瓶)。

【0332】 因為意欲小瓶僅供單次使用，所以未有防腐劑與培妥珠單抗一起使用。藥物產品之推薦儲存條件係在2°C與8°C之間，避光。該藥物產品不必冷凍。

曲妥珠單抗

【0333】 曲妥珠單抗調配物係無菌、無色至輕微略棕色注射用溶液，其含有於L-組胺酸/組胺酸-HCl緩衝劑中之120 mg/mL曲妥珠單抗，該緩衝劑含有賦形劑海藻糖、聚山梨醇酯20、甲硫胺酸及rHuPh20 (2000 U/mL)。各5-mL小瓶含有600 mg RO0452317 (5.0 mL/小瓶)。

【0334】 因為意欲小瓶僅供單次使用，所以未有防腐劑與曲妥珠單抗一起使用。藥物產品之推薦儲存條件係在2°C與8°C之間，避光。該藥物產品不必冷凍。

劑量、投與及順從性

培妥珠單抗及曲妥珠單抗SC

【0335】 負責分配研究藥物的合格人員將製備正確劑量。此人員將在研究藥物小瓶標籤上及在用藥紀錄表格上書寫分配日期及受試者編號及姓名首字母。此人員亦將記錄研究期間各受試者所接受之研究藥物批次或批號。

【0336】 H MV將接受單一劑量培妥珠單抗IV、培妥珠單抗SC、曲妥珠單抗SC或混合在一起之培妥珠單抗SC及曲妥珠單抗SC（共同混合）。患者將接受單一劑量呈兩次單一藥劑注射之培妥珠單抗及曲妥珠單抗(共同投與)或混合在一起之培妥珠單抗及曲妥珠單抗之一次注射(共同混合)或呈一次FDC注射之與曲妥珠單抗共同調配之培妥珠單抗。

【0337】 健康志願者及患者亦可按研究者決定在用藥前(例如，乙醯胺酚[撲熱息痛]及/或普魯米近(promethazine))，在投與培妥珠單抗及/或曲妥珠單抗SC之前投與以減小輸注相關或注射相關反應之風險。

【0338】 研究藥物之任何劑量過度或錯誤投與應說明於研究藥物投與eCRF。與研究藥物之劑量過量或錯誤投與相關聯之不良事件應記錄於不良事件eCRF。

投與(培妥珠單抗IV)

【0339】 接受培妥珠單抗IV之健康志願者(第1組-對照)給予劑量420 mg。

【0340】 該劑量培妥珠單抗在60 (\pm 10)分鐘內投與，且再觀察健康志願者60分鐘。若患者經歷輸注相關症狀，則輸注應減緩或中斷。

投與劑量(培妥珠單抗SC及曲妥珠單抗SC)

【0341】 接受培妥珠單抗SC之健康志願者及患者(第2-8、A及B組)給予在400 mg與1200 mg之間的劑量。接受曲妥珠單抗SC之健康志願者

及患者(第5-8、A及B組)給予劑量600 mg (參見表3)。

表3-劑量及組

組	藥劑	劑量(mg)	注射體積(mL)
HMV			
1	培妥珠單抗IV	420	
2	培妥珠單抗SC	400	3.3
3	培妥珠單抗SC	600	5
4	培妥珠單抗SC	1200	10
5	曲妥珠單抗SC	600	5
6	培妥珠單抗SC + 曲妥珠單抗SC (共同混合)	400 + 600	8.3
7	培妥珠單抗SC + 曲妥珠單抗SC (共同混合)	1200 + 600	15
8	培妥珠單抗SC ^a + 曲妥珠單抗SC (共同混合)	1200 + 600	15
9 ^b	培妥珠單抗IV/SC +/- 曲妥珠單抗SC	X +/- 600	X
患者			
A	培妥珠單抗SC + 曲妥珠單抗SC (共同投與)	TBD + 600	TBD
B	培妥珠單抗SC + 曲妥珠單抗SC (共同混合)	TBD + 600	TBD
C	培妥珠單抗SC + 曲妥珠單抗SC (FDC)	TBD + 600	TBD

FDC =固定劑量組合；HMV =健康男性志願者；IV =靜脈內；rHuPH20 =重組人類玻尿酸酶；SC =皮下；TBD =欲確定。

^a rHuPH20濃度=僅667 U/mL

^b 若需要額外組

【0342】 將SC注射投與至大腿前區中。第A組之患者之相對的大腿中將接受兩次共同投與注射，其中第二次注射投與緊接在第一次之後。

【0343】 應將適當量溶液抽出小瓶。參考指導藥學指導手冊 (pharmacy manual for instruction)。

【0344】 使用無菌技術將27號注射針插入於大腿SC組織中。該針應完全插入，注意針尖比真皮深，但沒有下伏肌肉那麼深。放置角度及針深度之目標係達成至每一患者之SC組織中均勻的佈局。研究藥物不應注射

至胎塊、癍痕或瘀傷中。應將皮膚捏住並插入針，之後將皮膚釋放，並可施加注射器上之壓力。

【0345】 注射應以不大於2 mL/min之流速手動推動，因此投與應取決於所投與之劑量進行大致2-8分鐘。若受試者要求中斷注射，則應使注射器上之壓力開始緩和以減輕疼痛。若疼痛未得到減輕，則應停止注射，且應在受試者感到舒適時詢問他們是否繼續注射。

有關膳食、身體活動及程序之定時

【0346】 所有組中膳食之組成及投與時間類似。第1日至第2日不允許食用含有咖啡因之食物及飲料(例如，茶、咖啡、巧克力及清涼飲料)。在研究之臨床中部分期間不允許使用菸草。

【0347】 將允許輕量步行活動，其中活動之水準於臨床研究單位中盡可能保持全天類似。

伴隨療法、禁止食物及額外限制

【0348】 伴隨療法包括在研究篩檢之30日內健康志願者/患者所用之任何用藥(例如，處方藥物、成藥、疫苗、草藥或順勢藥、營養補充劑)。所有此類用藥應向研究者報導並記錄於伴隨用藥eCRF。

允許療法

【0349】 對於健康志願者，除非例外之基本原理經研究者與醫療監測器之間討論且經明確證明，否則除治療不良作用的用藥之外，將不允許伴隨用藥。

【0350】 對於具有EBC之患者，研究期間允許以下治療：

當女性患者或男性伴侶未經手術絕育或不滿足絕經後研究定義(≥ 12 個月無月經)，則必須使用可接受之避孕方法

H₁ 及 H₂ 拮抗劑(例如，苯海拉明(diphenhydramine)、希美替定(cimetidine))

心血管用藥：血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑、β阻斷劑、鈣通道阻斷劑及利尿劑(用於治療動脈性高血壓，目的係降低血壓至<140/90 mmHg)、β阻斷劑、鈣通道阻斷劑及地谷新(digoxin)(用於心率控制)及血小板聚集抑制劑

止痛劑/消炎劑(例如，撲熱息痛/乙醯胺酚、度伶丁(meperidine)、類鴉片)

短期使用皮質類固醇治療或預防過敏或輸注反應

鎮吐劑(經批准預防性血清素拮抗劑、苯二氮平、多巴胺拮抗劑等)

治療腹瀉之用藥(例如，洛哌丁胺(loperamide))

根據當地實踐及指引，在手術之後，雌激素受體拮抗劑(例如，它莫西芬)、芳香酶抑制劑(例如，阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦)及促性腺激素釋放激素促效劑(例如，布舍瑞林(buserelin)、曲普瑞林(triptorelin))

卵巢抑制(促黃體激素釋放激素[LHRH]類似物)

雙膦酸鹽(根據經批准標示指示及/或國際公認之治療指引使用)

按研究者決定，健康志願者及患者亦可在用藥前(例如，乙醯胺酚[撲熱息痛]及/或普魯米近(promethazine))，在投與培妥珠單抗及/或曲妥珠單抗SC之前投與以減小IRR或注射相關反應之風險。

禁止療法

【0351】 在研究期間及達開始研究治療之前至少10日禁止使用以下療法：

- 除此研究中所投與或允許的上文療法中所列舉之外的抗癌療法，包

括細胞毒性化療、放射療法、免疫療法及生物抗癌療法

- 除此研究中所用之外的任何靶向療法
- 除用於此研究之外的任何研究藥劑
- 開始草藥：在研究進入之前並在研究期間持續中開始之草藥係不允許的且必須報導於適當eCRF。

• 除先前已植入之孕酮塗佈之IUD之外的任何全身活性、經口、注射或植入激素避孕方法

- 雌激素替代療法(激素替代療法)

• 除非研究醫生同意，否則在研究藥物給藥之前至少10日，至研究結束，不允許處方藥、成藥或草藥。

禁止食物

【0352】 第1日至第2日不允許食用含有咖啡因之食物及飲料(例如，茶、咖啡、巧克力及清涼飲料)。

額外限制

【0353】 所有組中膳食之組成及投與時間應類似。在研究之臨床中部分期間不允許使用菸草。將允許輕量步行活動，其中活動之水準於臨床研究單位中盡可能保持全天類似。

研究評定

第1部分(男性健康志願者)

【0354】 健康志願者將在第1日向單位報告給藥前評定且將在該單位過夜(達3晚)。健康志願者可按研究者決定在第2日上午離開並在第3日返回診所。

【0355】 在第1日，健康志願者將給予藉由IV輸注之培妥珠單抗或

SC注射培妥珠單抗、曲妥珠單抗SC、或培妥珠單抗及曲妥珠單抗SC (共同混合)至前大腿區中。若在注射部位觀察到重度不良反應，則在SC注射之後將對注射部位進行數位拍照。

【0356】 根據評定計劃，在研究期間在規律間隔下將執行安全性及藥物動力學評定。健康志願者應留在單位中，直至48小時藥物動力學評定完成。然後其將在指定日子返回以進行PK及安全性評定。

【0357】 在研究藥物投與之後7個月將執行追蹤訪視。在追蹤訪視完成時，健康志願者將由負責醫師離開研究。

第2部分(具有EBC之女性患者)

【0358】 患者將在第1日向單位報導給藥前評定。患者將在第1日返回單位，且將給予呈SC注射之培妥珠單抗及曲妥珠單抗至前大腿區。第A組之患者之相對的大腿中將接受2次注射，其中第二次注射投與緊接在第一次之後。若在注射部位觀察到重度不良反應，則在SC注射之後將對注射部位進行數位拍照。

【0359】 根據評定計劃，在研究期間在規律間隔下將執行安全性及PK評定。患者將留在單位中直至給藥後12小時。然後其將在指定日子返回以進行藥物動力學及安全性評定。

【0360】 在研究藥物投與之後7個月將執行追蹤訪視。在追蹤訪視完成時，患者將由負責醫師離開研究。

追蹤訪視

【0361】 對於HMV或具有正在進行之心臟不良事件(無論原因為何)或第85日之研究治療相關不良事件、嚴重不良事件或特別關注的事件、或在第85日與追蹤訪視之間發生之不良事件、嚴重不良事件或特別關注的事

件的EBC患者，將在追蹤訪視中執行所有評定且取得PK/ATA樣品。

【0362】 對於不具有心臟不良事件(無論原因為何)或在第85日正在進行且不在第85日與追蹤訪視之間發生之研究治療相關不良事件、嚴重不良事件或特別關注之不良事件的HMV，僅需要妊娠追蹤女性伴侶。此訪視可僅藉由通話執行。

【0363】 對於不具有心臟不良事件(無論原因為何)或在第85日正在進行且不在第85日與追蹤訪視之間發生之研究治療相關不良事件、嚴重不良事件及特別關注之不良事件的EBC患者，此訪視僅需要妊娠測試(對於具有分娩可能之患者)。

【0364】 對於不具有心臟不良事件(無論原因為何)或在第85日正在進行且不在第85日與追蹤訪視之間發生之研究治療相關不良事件、嚴重不良事件及特別關注之不良事件的絕經後EBC患者(≥ 12 個月無月經)，可藉由通話執行追蹤訪視。

安全性參數及不良事件

【0365】 安全評定將由以下組成：監測及記錄不良事件(包括嚴重不良事件及特別關注之不良事件)；執行方案指定之安全實驗室評定；測量方案指定之生命徵象；及進行其他方案指定之測試，其被視為對於研究之安全性評估而言係關鍵的。

不良事件

【0366】 根據優良臨床試驗規範之指引，不良事件係投與醫藥產品之臨床研究受試者之任何不利醫療事件，不管因果歸因為何。任何不良事件因此可係以下之任一者：

- 任何與醫藥品之使用暫時相關聯之不利及非預期徵象(包括異常實

驗室探索)，症狀或疾病，無論是否被認為與該醫藥品有關。

- 任何新的疾病或現有疾病之加重(已知病狀之特徵、頻率或嚴重性之惡化)。
- 在基線時不存在之間歇性醫療病狀(例如，頭痛)之復發。
- 實驗室值或其他臨床測試(例如，ECG、X射線)之劣化，其與症狀相關聯或引起研究治療或伴隨治療之變化或研究藥物之中止。
- 與方案指示之介入相關之不良事件，包括在分配研究治療之前發生者(例如，篩檢侵襲性程序諸如生檢)。

嚴重不良事件(可立即向發起者報告)

【0367】 嚴重不良事件係滿足以下標準之任一者的任何不良事件：

- 係致命的(亦即，不良事件實際上造成或引起死亡)
- 係危及生命的(亦即，研究者認為，不良事件使患者處於死亡之直接風險中)。此不包括任何以更重度形式發生或繼續可導致死亡的不良事件。
- 需要或延長住院治療。
- 導致之持久性或顯著失能/無能力(亦即，不良事件導致實質破壞患者進行正常生活功能的能力)。
- 在暴露於研究藥物之母親所生的新生兒/嬰兒中，係先天畸形/出生缺陷。
- 研究者判斷係顯著醫療事件(例如，可危及患者或可需要醫療/手術介入以防止上文所列舉之結果之一)。

【0368】 術語「重度」及「嚴重」係非同義。嚴重性是指不良事件之強度(例如，評定為輕度，中度或重度，或根據NCI CTCAE v4.03；事

件本身可能具有相對較小的醫療重要性(諸如無任何進一步發現的重度頭痛)。

表4

NCI CTCAE中未具體列舉之事件之不良事件嚴重性分級量表

分級	嚴重性
1	輕度；無症狀或輕度症狀；僅臨床或診斷觀察；或未指示介入
2	中毒；指示最小、局部或非侵襲性介入；或有限的年齡適當之工具性日常生活活動 ^a
3	重度或醫學上顯著，但不立即危及生命；指示住院或延長住院；失能；或有限的自理日常生活活動 ^{b,c}
4	指示危及生命的結果或緊急介入 ^d
5	與不良事件相關之死亡 ^d

NCI CTCAE = 國家癌症學會關於不良事件之通用術語標準。

注意：基於最近版本的 NCI CTCAE (v4.03)，其可見於：
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

^a工具性日常生活活動係指準備膳食、購買雜貨或衣服、使用電話、理財等。

^b自理日常生活活動之實例包括洗澡、穿衣及脫衣、自己吃飯、使用廁所及服用藥物，如非係臥床不起的患者所執行。

^c若事件評定為「重大醫療事件」，則必須根據嚴重不良事件之定義報導為嚴重不良事件。

^d4及5級事件必須根據嚴重不良事件之定義報導為嚴重不良事件。

特別關注之不良事件(可立即向發起者報導)

【0369】 研究者需要立即向發起者報導特別關注之不良事件(亦即，在發現事件之後不多於24小時。此研究之特別關注之不良事件包括以下：

- 可能藥物誘導之肝損傷之病例，其包括與膽紅素或臨床黃疸升高組合之ALT或AST升高，如Hy定律所定義。

- 傳染物由研究藥物之疑似傳播，如下定義：任何有機體、病毒或傳染粒子(例如，傳播可傳播的海綿狀腦病的普里昂蛋白)(致病性或非致病性)均視為傳染物。可自指示暴露於醫藥品之患者受感染的臨床症狀或實驗室發現懷疑傳染物之傳播。此術語僅當懷疑研究藥物受污染時適用。

- 需要治療之LVEF之無症狀下降。注意：一般而言，因為LVEF資

料單獨收集於eCRF上，所以LVEF之無症狀下降不應報導為不良事件。此規則之例外係如下：

- 至值係低於基線10百分比點或更低且 $< 50\%$ 的LVEF之無症狀下降必須報導為不良事件。
- 需要治療或引起研究治療中止的LVEF之無症狀下降必須以加急方式使用不良事件eCRF報導並將該事件歸類為可立即報導的特別關注之非嚴重事件。

選擇之不良事件

心臟衰竭

【0370】 症狀性LVSD (稱為心臟衰竭)應報導為嚴重不良事件。若診斷係心臟衰竭，則其應如此報導，而不是報導為心臟衰竭之個別徵象及症狀。在eCRF上，應記錄徵象及症狀。對於發展症狀性LVSD (心臟衰竭)之患者，應推薦心臟會診。心臟衰竭應根據NCI CTCAE v4.03 (2、3、4或5級)，以及根據NYHA分類(II、III及IV類)進行分級。根據NCI CTCAE v4.03，左心室心縮功能障礙不應用於描述症狀性功能障礙。

【0371】 研究期間及至多招募最後一名患者之後5年發生的心臟衰竭必須報導，不管因果關係如何，且應追蹤直至以下之一發生：消退或改良至基線狀態、可預期無進一步改良、或死亡。

左心室射出分率之無症狀下降

【0372】 因為LVEF資料單獨收集於eCRF上，所以LVEF之無症狀下降不應報導為不良事件。此規則之例外係如下：

- 根據NCI CTCAE v4.03，從基線之 ≥ 10 百分比點之LVEF之無症狀下降至LVEF $< 50\%$ 必須以射出分率降低之術語報導為不良事件。此外，

不良事件注解欄之注解應確認事件係無症狀。

• 亦必須報導需要治療或引起培妥珠單抗及曲妥珠單抗之中止的LVEF之無症狀下降。此不良事件亦應在嚴重不良事件表上記錄為特別關注之非嚴重事件，且應向不良事件注解欄添加注解，確認該事件係無症狀。

【0373】表5顯示紐約心臟協會分類及左心室心縮功能障礙國家癌症學會關於不良事件之通用術語標準4.03版分級。

表5

I類	具有心臟疾病但未導致身體活動限制的患者。一般身體活動不會造成過度疲勞、心悸、呼吸困難或心絞痛。
II類	具有導致身體活動輕微限制的心臟疾病的患者。其在休息時係舒適的。一般身體活動導致疲勞、心悸、呼吸困難或心絞痛。
III類	具有導致身體活動明顯限制的心臟疾病的患者。其在休息時係舒適的。低於一般的身體活動造成疲勞、心悸、呼吸困難或心絞痛。
IV類	具有導致不能在無不適之情況下進行任何身體活動的心臟疾病的患者。心功能不全或心絞病症候群之症狀即使在休息時也可存在。如果進行任何身體活動，不適感會增加。

【0374】 Weatherall DJ, Ledingham JGG, 編 Oxford Textbook of Medicine. 第三版. New York: Oxford University Press, 1996。

【0375】表6概述LVSD及心臟衰竭之報導規約：

表6

左心室心縮功能障礙/心臟衰竭之報導規約

觀察	報導方法	欲報導術語	分級
從基線之<10%點之LVEF之無症狀下降或至LVEF ≥ 50%	不需要額外報導；LVEF結果報導於eCRF。	NA	NA
從基線之≥ 10%點之LVEF之無症狀下降至LVEF < 50%	AE ^a (eCRF AE eForm)	射出分率減小 ^a	「射出分率減小」之NCI CTCAE
需要治療或引起培妥珠單抗及/或曲妥珠單抗之中止的LVEF之	AE (eCRF AE eForm) 且報導為非嚴重AESI (報導於SAE表)	射出分率減小 ^a	「射出分率減小」之NCI CTCAE

無症狀下降 心臟衰竭/CHF (症狀 性LVSD) ^b	AE (eCRF AE eForm) 及SAE (SAE表)	「心臟衰竭」	「心臟衰竭」之 NCI CTCAE及 NYHA分類
--	-----------------------------------	--------	---------------------------------

AE =不良事件；AESI=特別關注之不良事件；CHF=充血性心臟衰竭；eCRF =電子病例報告表；LVEF =左心室射出分率；LVSD=左心室心縮功能障礙；NA =不適用；NCI CTCAE =國家癌症學會關於不良事件之通用術語標準；NYHA =紐約心臟協會；SAE=嚴重不良事件。

注意：任何症狀性LVSD事件必須報導為心臟衰竭。

^a 將該狀態報導為無症狀且適當時將LVEF值提供於注解欄中。

^b 任何症狀性LVSD事件必須報導為「心臟衰竭」。

【0376】 NCI CTCAE (v4.03)之不良事件嚴重性分級量表將用於評定不良事件嚴重性。對於評定未具體列出於NCI CTCAE中之不良事件之嚴重性，參見上文表4。

不良事件之傷亡之評定

【0377】 研究者應該利用自己對患者的瞭解、事件之周圍環境及任何可能替代原因之評估，以確定不良事件是否視為與研究藥物有關，據此指示「是」或「否」。應考慮以下指引：

- 事件發作與研究藥物開始的時間關係
- 事件之時程中，尤其考慮劑量減少、研究藥物之中止或研究藥物之重新引入(適用時)的影響
- 已知的事件與研究藥物或類似治療之關聯
- 已知的事件與研究之疾病之關聯
- 患者中風險因素之存在或已知增加事件之發生率的伴隨藥物之使用
- 已知與事件之發生率相關聯之非治療相關因素之存在

【0378】 對於接受組合療法之患者，將針對各方案指示之療法個別地評定因果關係。

輸注相關反應、注射相關反應及局部注射部位反應

【0379】 在研究藥物投與期間或之後24小時內發生且經判斷係與研

第 96 頁(發明說明書)

究藥物輸注或注射相關的不良事件應在不良事件eCRF上記錄為診斷(例如,「輸注相關反應」、「注射反應」、「注射部位反應」)。若可能,避免不明確的術語諸如「全身反應」。

【0380】 相關聯之徵象及症狀應記錄於專用輸注相關反應eCRF、注射反應eCRF或注射部位反應eCRF。若患者對相同劑量研究藥物經歷局部及全身反應,則各反應均應單獨記錄於不良事件eCRF,且徵象及症狀亦單獨記錄於專用輸注相關反應eCRF、注射反應eCRF或注射部位反應eCRF。

係續發於其他事件的不良事件

【0381】 一般而言,續發於其他事件的不良事件(例如,級聯事件或臨床後遺症)應藉由其主要原因確定,除重度或嚴重續發事件外。時間上與始發事件分開的醫學上顯著續發時間應在不良事件eCRF上記錄為獨立事件。例如:

- 若健康成人中在無額外治療之情況下嘔吐導致輕度脫水,則應僅將嘔吐報導於eCRF
- 若嘔吐導致重度脫水,則兩個事件均應單獨報導於eCRF
- 若重度胃腸道出血引起腎衰竭,則兩個事件均應單獨報導於eCRF
- 若眩暈引起摔跤及隨後骨折,則所有三個事件均應單獨報導於eCRF。
- 若嗜中性球減少症伴隨著感染,則兩個事件均應單獨報導於eCRF。

【0382】 若不清楚事件是否相關聯,則所有時間均應單獨記錄於不良事件eCRF。

復發性不良事件之持久性

【0383】持久性不良事件係在患者評估時間點之間持續延伸而不消退的不良事件。此類事件應僅在不良事件eCRF上記錄一次。時間之初始嚴重性(強度或分級)應在事件第一次經報導時記錄。若持久性不良事件嚴重性變得更大，則亦應將最極端嚴重性記錄於不良事件eCRF。若事件變得更嚴重，則應立即向發起者報導(亦即，發現在事件變得更嚴重之後不多於24小時。不良事件eCRF應藉由將事件從「非嚴重」變化至「嚴重」來更新，提供事件變得嚴重的時間，且完成與嚴重不良事件相關的所有資料欄。

【0384】復發性不良事件係在患者評估時間點之間消退且隨後復發的不良事件。不良事件之各復發應在不良事件eCRF上記錄為單獨事件。

異常實驗室值

【0385】並非每一實驗室異常均符合不良事件。若滿足以下標準之任一者，則實驗室測試結果必須報導為不良事件：

- 伴隨著臨床症狀
- 導致研究治療變化(例如，劑量修改、治療中斷或治療中止)
- 導致醫療介入(例如，針對低鉀血症之鉀補充)或伴隨療法之變化
- 研究者判斷係臨床顯著的。注意：對於腫瘤學試驗，某些異常值可不符合不良事件。

【0386】研究者有責任審查所有實驗室實驗值。在決定是否應將孤立的實驗室異常分類為不良事件時，應該進行醫學及科學判斷。

【0387】若臨床上顯著的實驗室異常係疾病或症候群之徵象(例如，與膽汁鬱積相關聯之ALP及膽紅素5 x ULN)，則應僅將診斷(亦即，膽汁

鬱積)記錄於不良事件eCRF。

【0388】 若臨床上顯著的實驗室異常非係疾病或症候群之徵象，則應將異常本身應記錄於不良事件eCRF，連同指示測試結果是高於還是低於正常範圍的描述詞(例如，「升高的鉀」，而不是「異常的鉀」)。若實驗室異常可根據標準定義藉由精確臨床術語表徵，則應將該臨床術語應記錄為不良事件。例如，7.0 mEq/L之升高的血清鉀水準應記錄為「高血鉀症」。

【0389】 訪視之間的相同臨床上顯著的實驗室異常之觀察應在不良事件eCRF上僅記錄一次。

異常生命徵象值

【0390】 並非每一生命徵象異常均符合不良事件。若滿足以下標準之任一者，則生命徵象結果必須報導為不良事件：

- 伴隨著臨床症狀
- 導致研究治療變化(例如，劑量修改、治療中斷或治療中止)
- 導致醫療介入或伴隨療法之變化
- 研究者判斷係臨床顯著的

【0391】 研究者有責任審查所有生命徵象值。在決定是否應將孤立的生命徵象異常分類為不良事件時，應該進行醫學及科學判斷。

【0392】 若臨床上顯著的生命徵象異常係疾病或症候群之徵象(例如，高BP)，則應僅將診斷(亦即，高血壓)記錄於不良事件eCRF。

【0393】 訪視之間的相同臨床上顯著的生命徵象異常之觀察應在不良事件eCRF上僅記錄一次。

PK研究及劑量選擇之結果

第1部分SC PK分析及劑量選擇

【0394】 第1部分(第2、3及4組)中培妥珠單抗SC之選擇係基於併入曲妥珠單抗SC PK參數之值的培妥珠單抗IV popPK模型。為了準確度更好，歷史模型參數估計之IV popPK亦依賴於SC劑量選擇分析。在估計出固定PK參數(亦即， $C_{谷}$ 、AUC_{0-inf}、最大血清濃度[C_{max}]、最大血清濃度之時間[T_{max}])之後，便針對培妥珠單抗SC (維持)劑量進行選擇以用於第2部分。此SC劑量經計算以遞送類似於以420 mg之IV培妥珠單抗的培妥珠單抗暴露。同樣，基於PK參數，一個培妥珠單抗SC (速效)劑量經計算以遞送類似於以840 mg之IV培妥珠單抗的培妥珠單抗暴露。培妥珠單抗IV popPK模型用培妥珠單抗SC參數使用第1部分資料更新，且用於正確鑒別SC維持及速效劑量。

【0395】 圖8顯示研究概述，包括第1-8組之抗體劑量、注射體積以及rHuPH20 (Halozyme)濃度及量。

【0396】 圖9顯示皮下投與之培妥珠單抗(有及無曲妥珠單抗)隨時間(日)變化之劑量正規化濃度($\mu\text{g/mL}$)。資料顯示當同時投與時，培妥珠單抗SC與曲妥珠單抗SC之間無PK相互作用。呈單一療法或與培妥珠單抗SC一起投與之曲妥珠單抗SC之PK之間未見到差異。

【0397】 圖10顯示培妥珠單抗隨時間(日)變化之劑量正規化濃度($\mu\text{g/mL}$)。當與2,000 U/mL或667 U/mL rHuPH20一起投與時，培妥珠單抗PK或曲妥珠單抗PK (未圖示)中無顯著差異。

【0398】 圖11顯示在有及無曲妥珠單抗之情況下，以IV或SC投與之不同培妥珠單抗濃度下，比較地使用培妥珠單抗及歷史群體PK (popPK) IV模型的參數估計。

培妥珠單抗藥物動力學之表徵-第1部分

【0399】 第1-4及6-8組之平均培妥珠單抗濃度-時間概況顯示於圖24中。靜脈內投與劑量420 mg之後的培妥珠單抗濃度遵循具有不同的分佈期及排除期的雙相模式。皮下投與之培妥珠單抗導致達到最大濃度(T_{max})的時間在4-7日之間以及劑量相關之暴露增加。在一些1200 mg SC組內觀察到變化性，其可能歸因於樣品大小係小的。

【0400】 比較當與及不與曲妥珠單抗一起投與時培妥珠單抗幾何平均劑量正規化之濃度以評定曲妥珠單抗對培妥珠單抗之PK的潛在影響。如圖22中所示，當將兩種抗體共同混合地SC遞送時，曲妥珠單抗對培妥珠單抗之PK無明顯影響。此與先前研究之將兩種抗體順序地投與時的PK資料一致。

【0401】 比較與667 U/mL或2,000 U/mL rHuPH20一起投與時的培妥珠單抗幾何平均濃度以評定吸收增強酶rhuPH20對培妥珠單抗PK的潛在影響。分別如圖20及21中所示，將rHuPH20濃度從2,000 U/mL減小至667 U/mL對培妥珠單抗或曲妥珠單抗之PK無明顯影響。

【0402】 培妥珠單抗PK之表徵指示曲妥珠單抗(由同時曲妥珠單抗SC投與產生)對培妥珠單抗無明顯影響。藉由將rHuPH20濃度從2,000 U/mL減小至667 U/mL，培妥珠單抗PK看起來基本不變，然而，因為僅少量受試者暴露於各濃度(每組n=6)，所以難以排除特別是終末期及 C_{ss} 中之潛在差異。此等觀察支持確定不低於培妥珠單抗IV 420 mg的培妥珠單抗SC劑量之進一步分析。

選擇培妥珠單抗SC劑量的群體PK模型開發

【0403】 培妥珠單抗SC 1200速效劑量係基於所開發之popPK模型

所表明之培妥珠單抗劑量比例性及線性藥物動力學來選擇。基於模型之模擬確認在培妥珠單抗1200 SC與840 mg IV之間的可比暴露。當與歷史研究中觀察之IV暴露比較時，自第1部分之1200 mg SC組觀察之培妥珠單抗暴露進一步確認速效劑量選擇。

培妥珠單抗藥物動力學之表徵-第2部分

【0404】倘若當在第1部分中共同混合時培妥珠單抗與曲妥珠單抗之間無明顯的藥物動力學(PK)藥物間相互作用(DDI)，且固定劑量共同調配物(FDC)之技術開發係可能的，則第A組(共同投與600 mg培妥珠單抗與600 mg曲妥珠單抗)不招募於第2部分中。第B組研究在1,000 U/mL rHuPH20之情況下培妥珠單抗SC及曲妥珠單抗SC之共同混合注射以確認研究之第1部分中選擇之培妥珠單抗劑量。第B組中共同混合之材料充當FDC(描述於實例2中)之替代，其將在第C組中進行測試。

【0405】進行第2部分中PK資料之非隔室及群體PK分析以：

確認當共同混合SC投與時培妥珠單抗與曲妥珠單抗之間的PK藥物間相互作用(DDI)之缺乏，

研究1,000 U/mL rHuPH20對培妥珠單抗及曲妥珠單抗PK之影響，且確認就20名EBC患者中的穩態 C_{ss} 而言，600 mg之培妥珠單抗SC維持劑量不低於培妥珠單抗IV 420 mg(向HMOV投與)。

【0406】將第2部分第B組中對20名EBC患者的共同混合劑量培妥珠單抗SC 500 mg、曲妥珠單抗SC 600 mg及rHuPH20 1,000 U/mL之後的培妥珠單抗幾何平均濃度與第1部分第1組中對6名HMOV的劑量培妥珠單抗IV 420 mg之後的培妥珠單抗幾何平均濃度進行比較。如圖22中所示，600 mg SC(EBC患者)與420 mg IV(HMOV)之間的培妥珠單抗暴露(C_{ss} 及

AUC)類似。

【0407】亦將第2部分第B組中對20名EBC患者的共同混合劑量培妥珠單抗SC 600 mg、曲妥珠單抗SC 600 mg及rHuPH20 1,000 U/mL之後的培妥珠單抗幾何平均劑量正規化之濃度與第1部分第3組中對6名HNV的劑量培妥珠單抗SC 600 mg及rHuPH20 2,000 U/mL之後的培妥珠單抗幾何平均濃度進行比較。如圖23中所示，在EBC患者(第2部分第B組)與培妥珠單抗SC 600 mg劑量之後的HNV(第1部分第3組)之間的培妥珠單抗PK概況非常類似。

【0408】比較當與667 U/mL、1,000 U/mL或2,000 U/mL rHuPH20一起投與時培妥珠單抗及曲妥珠單抗幾何平均劑量正規化之濃度可評定吸收增強酶rHuPH20對培妥珠單抗及曲妥珠單抗PK的潛在影響。如圖24中所示，將rHuPH20濃度從2,000 U/mL減小至1,000 U/mL或667 U/mL對培妥珠單抗之PK無明顯影響。比較EBC患者至HNV之培妥珠單抗PK資料確認當培妥珠單抗及曲妥珠單抗共同混合皮下投與時培妥珠單抗與曲妥珠單抗之間缺乏相互作用。

【0409】如圖25中所示，當與667 U/mL、2,000 U/mL或2,000 U/mL rHuPH20一起投與時曲妥珠單抗PK無明顯差異。第2部分第B組中培妥珠單抗PK之表徵確認研究之第1部分中之結果。第2部分第B組指示曲妥珠單抗(由同時曲妥珠單抗SC投與產生)對妥珠單抗PK無明顯影響，且培妥珠單抗及曲妥珠單抗PK在2,000 U/mL至1,000 U/mL之rhuPH20濃度下類似。

【0410】觀察到的PK資料(模型模擬使用以第2部分第B組中收集之額外PK資料及第2部分第B組中之所得機率刷新的popPK模型)與第1部分

中獲得之資料幾乎一致。此等資料在使用當前I期研究之第1及2部分之SC資料及歷史培妥珠單抗IV popPK模型(Garg等人, Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 74:819-829)之IV資料建立第二popPK模型之後經進一步支持。添加患者中穩健的培妥珠單抗IV資料集聯合HMV中之SC資料確認PK參數估計及模擬且提供與分別1200 mg及600 mg之培妥珠單抗SC速效劑量及維持劑量的一致。

rHuPH20藥物動力學

【0411】 測量第1部分之第2-8組及第2部分之第B組之患者之給藥前及給藥後0.5及24小時的血漿rHuPH20濃度。將使用電致發光(ECL)讀出器之經驗證夾心免疫分析法用於測量血漿rHuPH20濃度。最小可定量濃度係0.061444 ng/mL。

【0412】 血漿rHuPH20濃度低於所有取樣時間點之定量之限度，指示在此研究中所使用之rHuPH20劑量下沒有可定量之全身性酶暴露。

結論

【0413】 皮下投與之培妥珠單抗之PK與皮下投與之曲妥珠單抗之PK一致。經測試低及較高量/濃度rHuPH20顯示對皮下投與之培妥珠單抗之PK無影響。因此，經測試rHuPH20濃度之兩者(667 U/mL及1,000 U/mL)合適用於本文所述之方法。

【0414】 當使用2,000-、1,000-或667-U/mL rHuPH20時觀察到類似的培妥珠單抗及曲妥珠單抗PK。在接受1,000-、1,000-或667-U/mL rHuPH20之共同混合組中安全性概況係可比的。然而，因為在兩組群體(HMV及EBC患者)中評定不同濃度rHuPH20，各組群體具有少量受試者，所以無法排除在此等不同受試者群體中較低濃度(例如，1,000 U/mL)

對培妥珠單抗PK及/或安全性之潛在影響，且以其他可供使用之臨床經驗全體確定FDC中rHuPH20之推薦濃度(2,000 U/mL)。

安全性結果

第1部分安全性資料

【0415】 研究群體之人口統計及年齡分佈顯示於圖12。

【0416】 圖13顯示研究之第1部分中不良事件之概述。不良事件之總數係145，且各種分組之1級、2級及 ≥ 3 級之%列出於括號中。在第32日觀察之一個3級AE腹瀉係無關併發疾病，可能的病毒感染評定為上呼吸道感染(URTI)。無嚴重不良事件(SAE)、特別關注之不良事件(AESI)、或引起中止之不良事件(AE)、或引起死亡之AE。在評估時，一些AE正在進行，因此無最終極端分級可提供。

【0417】 圖14顯示研究之第1部分中不良事件之概述，其列舉各分組及不良事件之受試者數。

【0418】 圖15係第18組之最常見不良事件(所有分級)與研究中總體發生率 $\geq 5\%$ 受試者數之列表。

【0419】 如16顯示EGF相關毒性，亦即腹瀉、黏膜炎及EGFR相關聯皮疹。

【0420】 圖17概述第1至8組之注射相關反應及注射部位反應，包括全身及局部反應。第7組中有一個注射部位反應(1200 mg培妥珠單抗(P) SC + 600 mg曲妥珠單抗(H) SC有rHuPH20。症狀係在注射部位處不適、疼痛、發緊及麻木。全身性注射相關反應包括發熱、受寒、噁心、僵硬、頭重腳輕、皮膚敏感、畏光、溫度波動及頭痛。

【0421】 圖18顯示第1-8組之LVEF - Echo評定之結果。在第3組

(600 mg培妥珠單抗(P) SC)中，一名健康男性志願者(HMV)具有從基線之67%至第22日之56%的>10%之下降。第85日之追蹤射出分率(EF)係60%。心臟病專家確認無心臟毒性之證據。據信該下降係歸因於成像方法之變化性。

常見不良事件

【0422】 在第1部分(第1-8組)中，48名健康男性志願者(HMV)中有44名(91.7%)報導總計148個AE。大部分AE經報導屬於低強度(1或2級)。最常見的SOC係感染及傳染病，其中22名(45.8%) HMV在此類別中經歷總計33個AE，其中大部分事件被研究者認為與研究藥物無關。跨不同的組最常觀察到之AE(藉由PT)係：上呼吸道感染(13名HMV [27.1%])、頭痛(9名HMV [18.8%])、藥物疹(9名HMV [18.8%])及腹瀉(9名HMV [18.8%])。在此等常見AE中，4名(8.3%)、8名(18.8%)及7名(14.6%) HMV中分別報導研究藥物相關之AE(由研究者評定)。第1部分中之所有AE在第1部分結束時經解決。

【0423】 在第1組(對照)中，在該組中HMV接受單一IV注射420 mg培妥珠單抗，常觀察到之AE(藉由患者)包括：腹瀉(6名HMV中3名[50%])、上呼吸道感染(2名HMV [33.3%])及口角炎(2名HMV [33.3%])。

【0424】 在第2-4組中，在該等組中HMV接受單一SC注射分別400 mg、600 mg及1200 mg培妥珠單抗，最常觀察到之AE(藉由患者)係呼吸道感染、皮疹及腹瀉，其各自發生在18名HMV中之4名(22.2%)中。

【0425】 在第5組(對照)中，在該組中HMV接受單一SC注射600 mg曲妥珠單抗，最常觀察到之AE(藉由患者)係肢體痛(在臀部及大腿上不，不在注射部位)(6名HMV中有2名[33.3%])。所有其他AE僅在1名HMV中

經報導。

【0426】 在第6-8組中，在該等組中HMV接受SC注射600 mg曲妥珠單抗共同混合分別400 mg、1200 mg(具有2000 U/mL rHuPH20)及1200 mg(具有667 U/mL rHuPH20)之培妥珠單抗，AE之發生率類似於接受單獨培妥珠單抗之HMV(第2-4組)中的發生率。最常觀察到之AE係上呼吸道感染及藥物疹，其各自發生在18名HMV中之7名(38.9%)中。至少20% HMV中報導之其他常見AE係口角炎(4名HMV [22.2%])及頭痛(4名HMV [22.2%])。

【0427】 在接受2.000 U/mL rHuPH20之HMV(第7組)與接受濃度667 U/mL rHuPH20作為共同混合注射培妥珠單抗及曲妥珠單抗之一部分之HMV(第8組)之間總體AE之發生率類似。

【0428】 相關額外安全性目標係：

- 血壓(BP)、心率(HR)或心跳間隔(RR)無顯著總體變化
- 四名受試者具有與注射相關反應相關聯之第1日給藥後溫度升高
- 無臨床上顯著的ECG變化經報導

【0429】 相關實驗室變化係：

- 無顯著AE實驗室異常
- 一名受試者具有4級尿酸鹽增加(第22日)，其藉由部位確認為非臨床上顯著的且可能與鍛煉有關，該結果在第85日正常。
- 四名受試者具有3級尿酸鹽增加，其所有藉由部位確認為非臨床上顯著的且係1級。

第2部分安全性資料

【0430】 在第2部分中，所有20名[1005]女性EBC患者接受共同混

合SC注射600 mg培妥珠單抗及600 mg曲妥珠單抗(具有1.000 U/mL rHuPH20)。所有患者經歷至少一個AE，其中至臨床試驗截止時為止報導總計102個AE。大部分AE經報導屬於低強度(1或2級)。

【0431】 最常見AE(報導於≥50%患者中)發生的SOC包括以下：

神經系統病症(14名患者[70%])

胃腸病症(10 [50%])，研究藥物相關之AE(10 [50%])

肌肉骨骼及結締組織病症(10 [50%])

【0432】 至少20%患者中報導之最常觀察到之AE(藉由患者)係：頭痛(13名患者[65%])、肌痛(7名患者[35%])、腹瀉(6名患者[30%])、注射部位反應(6名患者[30%])及噁心(4名患者[20%])。在此等常見AE中，9名(45%)、6名(30%)、4名(20%)、6名(30%)及1名(5%)患者中分別報導研究藥物相關之AE(由研究者評定)。

【0433】 第2部分之第B組(EBC患者)及第1部分之第6-8組(HMV)接受共同混合注射培妥珠單抗及曲妥珠單抗，且EBC患者中在培妥珠單抗SC及曲妥珠單抗SC之情況下報導(藉由患者)之AE之類型與已知與組合療法相關聯之風險一致。相較於HMV，在EBC患者中較高頻率之情況下發生注射部位反應(所有1或2級)(6 [30%]對比於1 [5.6%])。

結論

【0434】 在第1部分中，皮下給藥組中之所有不良事件(AE)係1級或2級。

【0435】 無嚴重不良事件(SAE)、特別關注之不良事件(AESI)、或引起中止之>G3 AE、或致命事件。

【0436】 未觀察到顯著心臟事件。

【0437】 在大部分P SC及P+H SC組中相較於對照組(P IV, H SC)有較高數目AE，然而，在遞增劑量及額外曲妥珠單抗(H)之情況下未觀察到一致模式。

【0438】 最常見AE (發生於>5%受試者)係上呼吸道感染、腹瀉、頭痛、及藥物疹。在第7組與第8組之間無差異(在較低rHuPH20濃度之情況下)。

【0439】 觀察到四個注射相關反應(1個於H SC中)及一個注射部位反應(第7組)。所有反應係1/2級且與皮下投與之曲妥珠單抗(H SC)概況相當。

【0440】 總之，皮下投與之培妥珠單抗(P)之安全性概況及一般結果與已知的靜脈內投與之培妥珠單抗及皮下投與之曲妥珠單抗之安全性概況一致。據此，繼續該研究並進入第2部分係安全的。

【0441】 培妥珠單抗SC(呈速效劑量1200 mg及維持劑量600 mg給予)提供與分別如HMV中確定之培妥珠單抗IV 840 mg及420 mg類似的C_谷及AUC。EBC患者中培妥珠單抗SC 600 mg劑量提供與第1部分中HMV之420 mg IV及600 mg SC組類似的C_谷及AUC，且透過PK線性之劑量比例性確認培妥珠單抗SC 1200速效劑量。因此，在EBC患者中確認培妥珠單抗SC劑量(1200 mg速效劑量，600 mg維持劑量)。

【0442】 一般而言，培妥珠單抗SC之安全性概況與已知的培妥珠單抗IV之安全性概況一致，且當與曲妥珠單抗SC組合給予時係良好耐受的。未鑒定出新的安全性信號。第1部分中大部分HMV及第2部分第B組中所有EBC患者經歷至少一個AE。在研究期間，第1部分中有2個3級AE，且第2部分中有1個3級AE。其餘AE屬於低強度(1或2級)。在研究期

間沒有SAE、死亡或引起退出的AE。在共同混合SC注射培妥珠單抗及曲妥珠單抗之後，女性EBC患者經歷比HMV高的注射部位反應之發生率。

【0443】考慮到當前研究(第1及2部分)中探索之PK及安全性，此I期研究之安全性、耐受性及PK結果支持研究之延續及接受培妥珠單抗 + 曲妥珠單抗固定劑量共同調配物(FDC)的第C組之招募。

實例2

培妥珠單抗及曲妥珠單抗之穩定皮下固定劑量共同調配物(SC FDC)

【0444】培妥珠單抗及曲妥珠單抗之穩定固定劑量共同調配物(FDC)經開發用於皮下(SC)投與。

【0445】共同調配物研究使用圖19中所示之培妥珠單抗及曲妥珠單抗SC藥物物質(DS)組成及rHuPH20組成。

【0446】在5°C及25°C下含有海藻糖及/或蔗糖作為穩定劑之各種皮下培妥珠單抗及曲妥珠單抗調配物及培妥珠單抗/曲妥珠單抗共同調配物之高分子量物種(HMWS)之量(%)示出於圖20。

【0447】以下SC FDS速效及維持調配物經發現係穩定且合適用於向人類患者皮下投與培妥珠單抗及曲妥珠單抗之單一共同調配物：

速效劑量

培妥珠單抗：

劑量：1,200 mg

濃度：80 mg/mL

曲妥珠單抗：

劑量：600 mg

濃度：40 mg/mL

rHuPH20 :

濃度：1,000 U/mL或2,000 U/mL

pH：5.5

20 mM L-組胺酸/HCl

海藻糖：70 mM

蔗糖：133 mM

聚山梨醇酯20 (PS20)：0.04%；0.4 mg/mL

10 mM甲硫胺酸

標稱填充體積15 mL

小瓶：20 mL/20 mm

維持劑量：

培妥珠單抗

劑量：600 mg

濃度：60 mg/mL

曲妥珠單抗

劑量：600 mg

濃度：60 mg/mL

rHuPH20

濃度：1,000 U/mL或2,000 U/mL

pH：5.5

20 mM L-組胺酸/HCl

海藻糖：105 mM

蔗糖：100 mM

聚山梨醇酯PS20：0.04%；0.4 mg/mL

10 mM甲硫胺酸

標稱填充體積：10 mL

小瓶：15 mL/20 mm

培妥珠單抗藥物物質穩定性

刮痕及噴灑測試

【0448】 蛋白質聚集可由於在藥物物質之儲存條件下在冷凍狀態下的賦形劑(糖)結晶而發生。在刮痕及噴灑測試中，將數小瓶藥物物質冷凍，且將一些糖(海藻糖或蔗糖)添加至冷凍調配物頂部，然後用金屬刮勺刮擦以在冷凍的同時加速調配物中任何可能的糖結晶。在預定時間點，將調配物解凍且藉由粒徑排阻層析法(SEC)分析。

【0449】 圖29中所示之SEC資料顯示對於在-20°C下儲存的培妥珠單抗藥物物質而言，蔗糖係優良賦形劑。

【0450】 測試以下培妥珠單抗-曲妥珠單抗固定劑量組合(FDC)中之調配物差異對濁度及高分子量物種(HMWS)之量的作用。

代碼	F1	F2	F3	F4
固定劑量組合	維持劑量	維持劑量	速效劑量	速效劑量
緩衝劑(20 mM)	His-HCl pH 5.5	His-HCl pH 5.5	His-HCl pH 5.5	His-HCl pH 5.5
曲妥珠單抗 (mg/mL)	60	60	40	40
培妥珠單抗 (mg/mL)	60	60	80	80
rHuPH20 (EU/mL)	2000	2000	2000	2000
PS20 (%)	0.04	0.04	0.04	0.04
Met (mM)	10	10	10	10
蔗糖(mM)	100	-	133	-
海藻糖(mM)	105	-	70	-
NaCl (mM)	-	130	-	130

【0451】 圖30中所示之資料顯示NaCl作為賦形劑導致培妥珠單抗-曲妥珠單抗SC固定劑量組合(FDC)中的高濁度。類似地，圖31中所示之資料顯示NaCl作為賦形劑導致較高量的分子量物種(HMW)。據此，蔗糖及海藻糖係FDC之優良賦形劑。

【0452】 雖然本文已顯示並描述本發明之某些實施例，但熟習此項技術者應理解此類實施例僅作為實例提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現可作出諸多變更、改變及代替。應理解，對於本文描述之本發明實施例的各種替代實施例可在實踐本發明時採用。意欲使隨附申請專利範圍界定本發明之範疇且藉此涵蓋此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

【序列表】

<110> 美商建南德克公司 (GENENTECH, INC.)
瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG)

<120> 皮下HER2抗體調配物

<140>

<141> 2018-01-16

<150> 62/447,359

<151> 2017-01-17

<160> 22

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 195

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys Leu Arg Leu Pro Ala Ser
1 5 10 15

Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His Leu Tyr Gln Gly Cys Gln
20 25 30

Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr Leu Pro Thr Asn Ala Ser
35 40 45

Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val Gln Gly Tyr Val Leu Ile
50 55 60

Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu Gln Arg Leu Arg Ile Val
65 70 75 80

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

Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro Val Thr Gly Ala Ser Pro
100 105 110

Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Glu Ile Leu Lys
 115 120 125

Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln Leu Cys Tyr Gln Asp Thr
 130 135 140

Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn Asn Gln Leu Ala Leu Thr
 145 150 155 160

Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys His Pro Cys Ser Pro Met
 165 170 175

Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser Ser Glu Asp Cys Gln Ser
 180 185 190

Leu Thr Arg
 195

<210> 2

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

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

Asp Cys Cys His Glu Gln Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His
 20 25 30

Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu
 35 40 45

Leu His Cys Pro Ala Leu Val Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser
 50 55 60

Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr
 65 70 75 80

Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu
85 90 95

Val Cys Pro Leu His Asn Gln Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln
100 105 110

Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys Pro Cys Ala Arg Val
115 120

<210> 3

<211> 169

<212> PRT

<213> 智人

<400> 3

Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu Val Arg Ala Val Thr
1 5 10 15

Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys Lys Ile Phe Gly Ser
20 25 30

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

Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe Glu Thr Leu Glu Glu
50 55 60

Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro Asp Ser Leu Pro Asp
65 70 75 80

Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg Gly Arg Ile Leu His
85 90 95

Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu Gly Ile Ser Trp Leu
100 105 110

Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly Leu Ala Leu Ile His
115 120 125

His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val Pro Trp Asp Gln Leu
 130 135 140

Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr Ala Asn Arg Pro Glu
 145 150 155 160

Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala
 165

<210> 4

<211> 142

<212> PRT

<213> 智人

<400> 4

Cys His Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr
 1 5 10 15

Gln Cys Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu
 20 25 30

Glu Cys Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg
 35 40 45

His Cys Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val
 50 55 60

Thr Cys Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr
 65 70 75 80

Lys Asp Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro
 85 90 95

Asp Leu Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala
 100 105 110

Cys Gln Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp
 115 120 125

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

<210> 5

<211> 107

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 5

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Ile Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
 85 90 95

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

<210> 6

<211> 119

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 6

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

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

Thr Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60

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

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

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

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成
 多肽

<400> 7

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

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

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

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

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

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

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

<210> 8

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成
 多肽

<400> 8

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

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

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

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成
 多肽

<400> 9

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

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

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

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

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

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

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

<210> 10

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成
多肽

<400> 10

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

<210> 11

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成
多肽

<400> 11

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 12

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成
多肽

<400> 12

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

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

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

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 13

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成
 多肽

<400> 13

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 14

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成
多肽

<400> 14

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

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

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

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly

<210> 15

<211> 217

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成
 多肽

<400> 15

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

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

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

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

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

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

Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 16

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成
 多肽

<400> 16

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

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

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

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成
 多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Asp或Ser

<400> 17

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Xaa
 1 5 10

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成
 肽

<400> 18

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 19

<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成
肽

<400> 19
Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成
肽

<400> 20
Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala
1 5 10

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成
肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Arg或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Tyr或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Thr或Ser

<400> 21

Ser Ala Ser Tyr Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成
肽

<400> 22

Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr

1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種製品，其包含單一劑量小瓶，該小瓶含有單一固定劑量HER2抗體，該抗體包含分別係SEQ ID No. 7及8之可變輕鏈及可變重鏈胺基酸序列，其中該固定劑量係約600 mg或約1200 mg。

【請求項2】

如請求項1之製品，其中該HER2抗體係培妥珠單抗。

【請求項3】

如請求項2之製品，其包含兩個單一劑量小瓶，其中第一小瓶含有單一固定劑量約1200 mg培妥珠單抗，且第二小瓶含有單一固定劑量約600 mg培妥珠單抗。

【請求項4】

如請求項2之製品，其包含兩個單一劑量小瓶，其中該第一小瓶含有單一固定劑量約600 mg培妥珠單抗，且該第二小瓶含有單一固定劑量約600 mg曲妥珠單抗。

【請求項5】

如請求項2之製品，其包含兩個單一劑量小瓶，其中該第一小瓶含有單一固定劑量約1200 mg培妥珠單抗，且第二小瓶包含單一固定劑量600 mg曲妥珠單抗。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之製品，其中該等單一劑量小瓶之至少一者在用於皮下投與之液體調配物中含有該一或多個單一劑量。

【請求項7】

如請求項6之製品，其中該等單一劑量小瓶之各者在用於皮下投與之液體

調配物中含有該一或多個單一劑量。

【請求項8】

如請求項6之製品，其中該液體調配物進一步包含玻尿酸酶。

【請求項9】

如請求項8之製品，其中該玻尿酸酶係重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。

【請求項10】

如請求項9之製品，其中該rHuPH20係以之足以導致含於相同液體調配物中之該培妥珠單抗或曲妥珠單抗在皮下投與期間之分散增加的量存在。

【請求項11】

如請求項10之製品，其中該rHuPH20以約150 U/ml與16,000 U/ml之間的濃度存在於該含曲妥珠單抗之液體調配物中。

【請求項12】

如請求項11之製品，其中該rHuPH20以約600 U/ml與約16,000 U/ml之間的濃度存在於該含曲妥珠單抗之液體調配物中。

【請求項13】

如請求項12之製品，其中該rHuPH20以約1,000 U/ml與約2,000 U/ml之間的濃度存在於該含曲妥珠單抗之液體調配物中。

【請求項14】

如請求項13之製品，其中該rHuPH20以約2,000 U/ml的濃度存在於該含曲妥珠單抗之液體調配物中。

【請求項15】

如請求項10之製品，其中該rHuPH20以至少約600 U/mL的濃度存在於該含培妥珠單抗之液體調配物中。

【請求項16】

如請求項15之製品，其中該rHuPH20以約600 U/ml與約2,000 U/ml之間的濃度存在於該含培妥珠單抗之液體調配物中。

【請求項17】

如請求項16之製品，其中該rHuPH20以約600 U/mL的濃度存在於該含培妥珠單抗之液體調配物中。

【請求項18】

如請求項16之製品，其中該rHuPH20以約667 U/ml的濃度存在於該含培妥珠單抗之液體調配物中。

【請求項19】

如請求項16之製品，其中該rHuPH20以約1,000 U/mL的濃度存在於該含培妥珠單抗之液體調配物中。

【請求項20】

如請求項16之製品，其中該rHuPH20以約2,000 U/mL的濃度存在於該含培妥珠單抗之液體調配物中。

【請求項21】

如請求項2之製品，其中該單一劑量小瓶進一步包含單一固定劑量曲妥珠單抗。

【請求項22】

如請求項21之製品，其中該單一固定劑量培妥珠單抗及該單一固定劑量曲妥珠單抗含於用於皮下投與之單一液體調配物中。

【請求項23】

如請求項22之製品，其中該液體調配物含有單一固定劑量約600 mg培妥珠單抗及單一固定劑量約600 mg曲妥珠單抗。

【請求項24】

如請求項22之製品，其中該液體調配物含有單一固定劑量約1200 mg培妥珠單抗及單一固定劑量約600 mg曲妥珠單抗。

【請求項25】

如請求項22至24中任一項之製品，其中該液體調配物進一步包含玻尿酸酶。

【請求項26】

如請求項25之製品，其中該玻尿酸酶係重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。

【請求項27】

如請求項26之製品，其中該rHuPH20係以足以導致含於相同液體調配物中之該培妥珠單抗及曲妥珠單抗在皮下投與期間之分散增加的量存在於該液體調配物中。

【請求項28】

如請求項27之製品，其中該rHuPH20以至少約600 U/mL的濃度存在於該液體調配物中。

【請求項29】

如請求項28之製品，其中該rHuPH20以約600 U/ml與約2,000 U/ml之間的濃度存在於該液體調配物中。

【請求項30】

如請求項29之製品，其中該rHuPH20以約1,000 U/mL的濃度存在於該液體調配物中。

【請求項31】

如請求項1至3中任一項之製品，其進一步包含藥品說明書，該藥品說明書指導使用者向具有HER2陽性癌症之患者皮下投與該一或多個固定劑量。

【請求項32】

如請求項4或5之製品，其進一步包含藥品說明書，該藥品說明書指導使用者向具有HER2陽性癌症之患者皮下投與該固定劑量培妥珠單抗及曲妥珠單抗。

【請求項33】

如請求項32之製品，其中該藥品說明書進一步指導使用者皮下共同投與呈兩種單獨皮下注射的該固定劑量培妥珠單抗及該固定劑量曲妥珠單抗。

【請求項34】

如請求項32之製品，其中該藥品說明書進一步指導使用者投與呈單一皮下注射的與該固定劑量曲妥珠單抗共同混合之該固定劑量培妥珠單抗。

【請求項35】

如請求項21至24中任一項之製品，其進一步包含藥品說明書，該藥品說明書具有向具有HER2陽性癌症之患者皮下投與該固定劑量培妥珠單抗及曲妥珠單抗的指導。

【請求項36】

如請求項31之製品，其中該HER2陽性癌症係選自由以下所組成之群組：乳癌、腹膜癌、輸卵管癌、肺癌、結腸直腸癌、膽道癌及膀胱癌。

【請求項37】

如請求項36之製品，其中該HER2陽性癌症係早期乳癌(EBC)或轉移性乳癌(MBC)。

【請求項38】

一種製品，其包含10-mL或20-mL小瓶，該小瓶容納單一固定劑量HER2抗體，該抗體包含分別係SEQ ID No. 7及8之可變輕及可變重胺基酸序列，其中該固定劑量係約600 mg或約1200 mg該HER2抗體；及藥品說明書，其指導使用者向具有HER2陽性癌症之患者皮下投與該固定劑量。

【請求項39】

如請求項38之製品，其中該HER2抗體係培妥珠單抗。

【請求項40】

如請求項39之製品，其中該固定劑量培妥珠單抗含於用於皮下投與之液體調配物中。

【請求項41】

如請求項40之製品，其中該液體調配物包含以約100-150 mg/mL之濃度的該培妥珠單抗。

【請求項42】

如請求項41之製品，其中該液體調配物包含以約120 mg/mL之濃度的該培妥珠單抗。

【請求項43】

如請求項40至42中任一項之製品，其中該液體調配物進一步包含以足以導致該培妥珠單抗在皮下投與期間之分散增加的量的重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。

【請求項44】

如請求項43之製品，其中該液體調配物含有以約2,000 U/mL之濃度的該rHuPH20。

【請求項45】

如請求項43之製品，其中該液體調配物含有以約1,000 U/mL之濃度的該rHuPH20。

【請求項46】

如請求項40至42中任一項之製品，其進一步包含選自由緩衝劑、穩定劑及界面活性劑組成之群組之多種賦形劑之一。

【請求項47】

如請求項46之製品，其中該緩衝劑合適於將pH調整至約5.0至6.0。

【請求項48】

如請求項47之製品，其中該緩衝劑係組胺酸緩衝劑。

【請求項49】

如請求項48之製品，其中該組胺酸緩衝劑係L-組胺酸乙酸鹽。

【請求項50】

如請求項49之製品，其中該pH係約5.5至5.7。

【請求項51】

如請求項50之製品，其中該pH係約5.5。

【請求項52】

如請求項46之製品，其中該穩定劑包含蔗糖。

【請求項53】

如請求項53之製品，其中該穩定劑進一步包含甲硫胺酸。

【請求項54】

如請求項52之製品，其中該穩定劑進一步包含海藻糖。

【請求項55】

如請求項46之製品，其中該界面活性劑係聚山梨醇酯20。

【請求項56】

一種用於皮下投與之水性調配物，其包含以約120 mg/mL之濃度的培妥珠單抗、以約1000-2000 U/mL之濃度的rHuPH20、調整至pH約5.5-5.7之L-組胺酸緩衝劑、蔗糖、甲硫胺酸及聚山梨醇酯20。

【請求項57】

如請求項56之水溶液，其中該rHuPH20係以約1000 U/mL之濃度存在。

【請求項58】

如請求項56之水溶液，其中該rHuPH20係以約2000 U/mL之濃度存在。

【請求項59】

如請求項56至58之水溶液，其中該pH係5.7。

【請求項60】

一種液體皮下醫藥組成物，其包含固定劑量培妥珠單抗及固定劑量曲妥珠單抗，其共同調配於水溶液中，該水溶液進一步包含rHuPH20、合適於將pH調整至約5.0至約6.0的緩衝劑、穩定劑及界面活性劑。

【請求項61】

如請求項60之液體皮下醫藥組成物，其中該緩衝劑係組胺酸緩衝劑。

【請求項62】

如請求項61之液體皮下醫藥組成物，其中該緩衝劑係L-組胺酸乙酸鹽。

【請求項63】

如請求項60至62中任一項之液體皮下醫藥組成物，其中該pH係5.5-5.7。

【請求項64】

如請求項63之液體皮下醫藥組成物，其中該pH係5.5或5.7。

【請求項65】

如請求項63之液體皮下醫藥組成物，其中該pH係5.5。

【請求項66】

如請求項60至62中任一項之液體醫藥組成物，其包含蔗糖作為穩定劑。

【請求項67】

如請求項66之液體醫藥組成物，其進一步包含甲硫胺酸作為穩定劑。

【請求項68】

如請求項66之液體醫藥組成物，其進一步包含海藻糖作為穩定劑。

【請求項69】

一種液體醫藥組成物，其包含600 mg以60 mg/ml之濃度的培妥珠單抗、600 mg以60 mg/ml之濃度的曲妥珠單抗、1,000 U/mL rHuPH20、20 mM His-HCl pH 5.5、105 mM海藻糖、100 mM蔗糖、0.04%聚山梨醇酯20、10 mM甲硫胺酸及至多總體積10 ml之無菌注射用水。

【請求項70】

如請求項69之液體醫藥組成物，其含於15-ml小瓶中。

【請求項71】

一種液體醫藥組成物，其包含1,200 mg以80 mg/ml之濃度的培妥珠單抗、600 mg以40 mg/ml之濃度的曲妥珠單抗、1,000 U/mL rHuPH20、20 mM His-HCl pH 5.5、70 mM海藻糖、133 mM蔗糖、0.04%聚山梨醇酯20、10 mM甲硫胺酸及至多總體積15 ml之無菌注射用水。

【請求項72】

如請求項71之液體醫藥組成物，其含於20-ml小瓶中。

【請求項73】

一種製品，其包含如請求項69至72中任一項之液體醫藥組成物。

【請求項74】

如請求項73之製品，其進一步包含藥品說明書，該藥品說明書具有向具有HER2陽性癌症之人類受試者皮下投與其中所含之該液體醫藥組成物的指導。

【請求項75】

如請求項74之製品，其中該HER2陽性癌症係選自由以下所組成之群組：乳癌、腹膜癌、輸卵管癌、肺癌、結腸直腸癌、膽道癌及膀胱癌。

【請求項76】

如請求項75之製品，其中該癌症係乳癌。

【請求項77】

如請求項76之製品，其中該乳癌係早期乳癌(EBC)或轉移性乳癌(MBC)。

【請求項78】

一種一或多個固定劑量HER2抗體的用途，其係用於製備治療人類受試者之癌症的藥物，其中該HER2抗體包含分別於SEQ ID No. 7及8中之可變輕及可變重胺基酸序列，且其中該固定劑量係約600 mg及/或約1200 mg。

【請求項79】

如請求項78之用途，其中該HER2抗體係培妥珠單抗。

【請求項80】

如請求項79之用途，其中該藥物以固定速效劑量約1200 mg接著至少一個維持劑量約600 mg的培妥珠單抗投與至該人類受試者。

【請求項81】

如請求項80之用途，其中該速效劑量係在投與多個維持劑量之前投與。

【請求項82】

如請求項80或81之用途，其中該第一維持劑量培妥珠單抗係在投與該速效劑量該培妥珠單抗之後大致兩週或大致三週向該人類受試者投與。

【請求項83】

如請求項80至82中任一項之用途，其中該固定劑量培妥珠單抗係大致每2週或大致每3週向該人類受試者投與。

【請求項84】

如請求項83之用途，其中該固定劑量培妥珠單抗係大致每3週投與。

【請求項85】

如請求項78至81中任一項之用途，其中該癌症係HER2陽性癌症。

【請求項86】

如請求項85之用途，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：乳癌、腹膜癌、輸卵管癌、肺癌、結腸直腸癌、膽道癌及膀胱癌。

【請求項87】

如請求項86之用途，其中該癌症係乳癌。

【請求項88】

如請求項87之用途，其中該癌症係早期乳癌(EBC)或轉移性乳癌(MBC)。

【請求項89】

如請求項78至81中任一項之用途，其中該藥物與第二治療劑投與。

【請求項90】

如請求項89之用途，其中該第二治療劑係不同HER2抗體。

【請求項91】

如請求項90之用途，其中該第二治療劑係曲妥珠單抗。

【請求項92】

如請求項91之用途，其中該固定劑量培妥珠單抗係與皮下投與之曲妥珠單抗組合皮下投與。

【請求項93】

如請求項92之用途，其中該固定劑量培妥珠單抗及該曲妥珠單抗係呈兩種單獨的皮下注射來皮下共同投與。

【請求項94】

如請求項92之用途，其中該固定劑量培妥珠單抗係與固定劑量曲妥珠單抗共同混合，且呈單一皮下注射投與。

【請求項95】

如請求項92之用途，其中固定劑量培妥珠單抗及固定劑量曲妥珠單抗係呈用於皮下投與之單一共同調配物投與。

【請求項96】

如請求項95之用途，其中該共同調配物係如請求69至72中任一項之液體醫藥組成物。

【請求項97】

如請求項89之用途，其中該第二治療劑係化療劑。

【請求項98】

如請求項97之用途，其中該化療劑係選自由紫杉烷及蔥環組成之群組。

【請求項99】

如請求項98之用途，其中該紫杉烷係紫杉醇或多西紫杉醇。

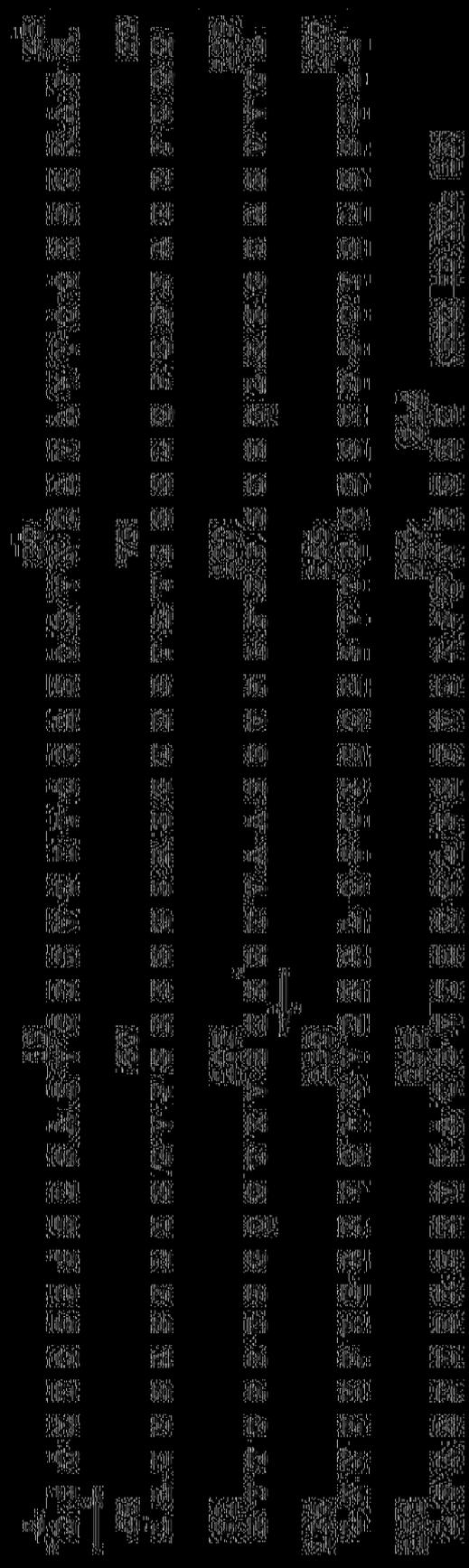
【請求項100】

如請求項98之用途，其中該蔥環包含唐黴素、多柔比星或表柔比星。

(發明圖式)



圖 1



[圖 1A]

主 要 實 驗 方 法

一、實驗目的

二、實驗原理

三、實驗器材

四、實驗步驟

五、實驗數據

六、實驗結果

七、實驗討論

八、實驗結論

九、實驗心得

十、實驗總結

(圖4.3)

8030-85 研究概要

第1組 (n=6) Pegce 420 mg IV	<p>是</p> <p>Pegce 之目標 SC 劑量? 經確 定?</p> <p>否</p> <p>可替類外的組 。若接受我單劑量暴露不 高於目標劑量，或 。若不可變性程度以致 無法確定劑量。</p> <p>經計算以遞送類似於 420-mg IV 劑量的暴露</p>
第2組 (n=6) Pegce 400 mg SC	
第3組 (n=6) Pegce 600 mg SC	
第4組 (n=6) Pegce 200 mg SC	
第5組 (n=6) Pegce 600 mg SC	
第6組 (n=6) Pegce 400 mg SC + Pegce 600 mg SC	
第7組 (n=6) Pegce 200 mg SC + Pegce 600 mg SC	
第8組 (n=6) Pegce 200 mg SC + Pegce 600 mg SC	

無類外 (n=20)
濃度 = 667 μ g/ml

第2部分：劑量探索
健康男性志願者中單一劑量

第A組 (n=4)
共有
Pegce SC + Herceptin
劑量

。只有 EDC 不可行時

或

第3組 (n=20)
共有混合
Pegce SC 劑量
+ Pegce 600 mg SC

第C組 (n=20)
共有
Pegce SC 劑量
+ Pegce 600 mg SC

第2部分：劑量確認及銜接
具有三劑量劑量之患者

Pegce 單獨劑量
Herceptin 單獨劑量
Pegce + Herceptin 共有混合
Pegce + Herceptin EDC

[頁6]

B030785 化學藥劑

組	標識	N	藥劑	劑量(mg) 單一劑量	注射體積 (ml)	Enzyme之 濃度(U/ml) ^a	Enzyme 之量(單位)
1 (點)	ENV	6	PV	420		NA	NA
2	ENV	6	PSC	400	3.3	2,000 U/ml ^b	6,600 U
3	ENV	6	PSC	600	5	2,000 U/ml ^b	10,000 U
4	ENV	6	PSC 速效	1200	10	2,000 U/ml ^b	20,000 U
5 (點)	ENV	6	SC	600	5	2,000 U/ml ^b	10,000 U
6	ENV	6	PSC + SC (混合)	400 + 600	8.3	2,000 U/ml ^b	6,600 U
7	ENV	6	PSC + SC (混合)	1200 + 600	15	2,000 U/ml ^b	30,000 U
8 (僅來自 Enzyme之 Injection)	ENV	6	PSC + SC (混合)	1200 + 600	15	667 U/ml ^b	10,000 U

第1部分

劑量確認

9*	ESC	20	PSC + SC (混合)	130 + 600			
10*	ESC	20	PSC + SC (混合)	130 + 600			

第2部分

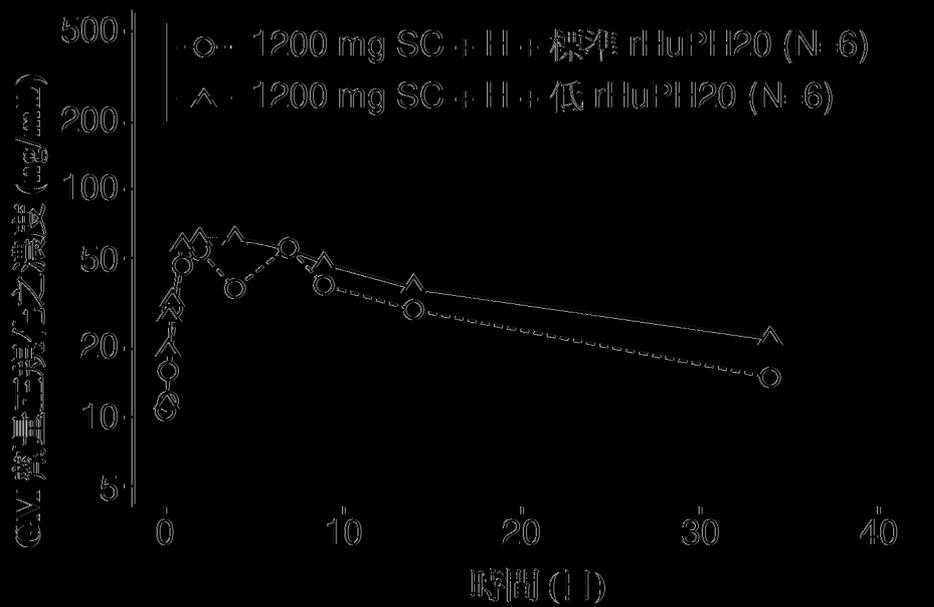
^aNaOAc, 及 Heparin SC 使用 2,000 U/ml

^b2017年1月劑量之標準

^c2017年10月劑量之標準

較低 rHuEPO濃度/劑量對 Perjeta PK 無影響

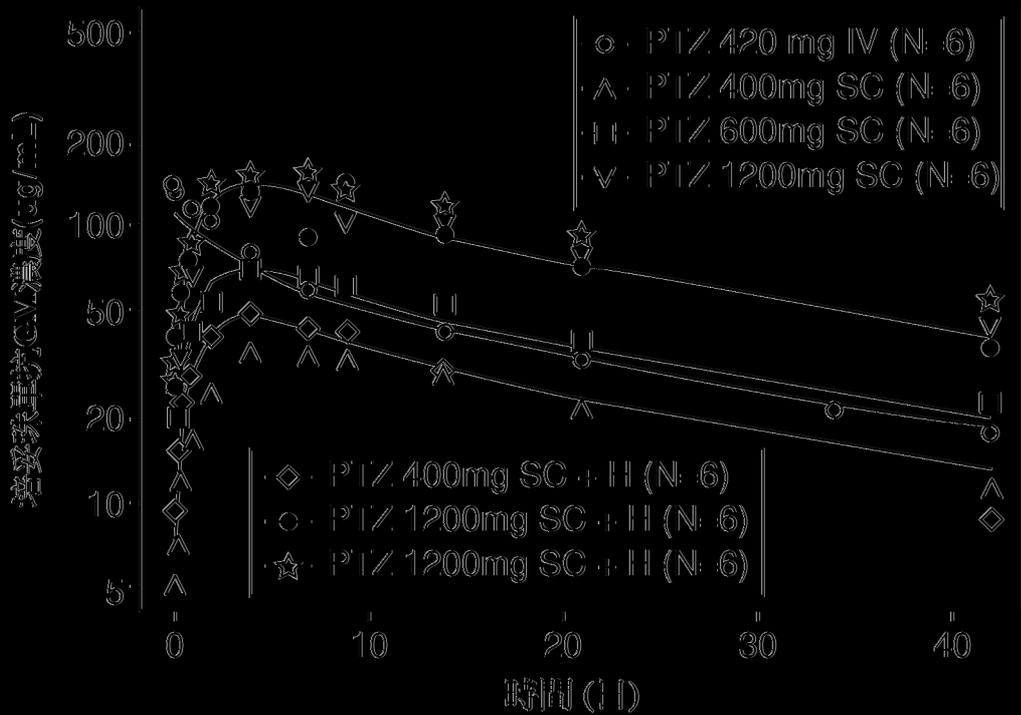
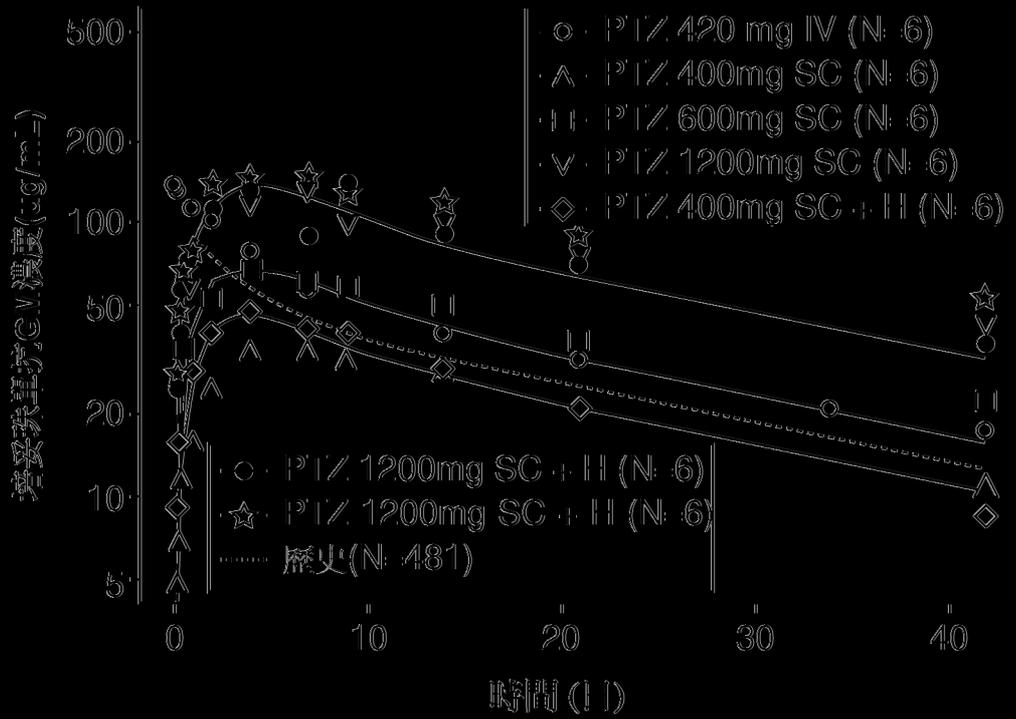
在標準 (2,000 U/mL) 及低 (667 U/mL) rHuEPO 之情況下的
培妥珠单抗濃度



當與標準 (2,000 U/mL) 或低 (667 U/mL) rHuEPO 一起投與時，Perjeta PK 或 Hereceptin PK (未圖示) 無顯著差異。

(圖10)

參數估計: 歷史 IV 及 BO30185 SC 資料相對於 BO30185 IV 及 BO30185 SC 資料



(圖11)

第1部分:不良事件之概述

危險分級	第1組 (P: 120mg) N=6	第2組 (P: 400mg) N=6	第3組 (P: 600mg) N=6	第4組 (P: 200mg) N=6	第6組 (P: 400mg) N=6	第7組 (P: 200mg) N=6	第8組 (P: 200mg) N=6
總AE n=745 (%)	15 (2.0)	10 (7)	22 (5)	24 (7)	33 (23)	18 (3)	13 (9)
1級	9 (6)	6 (4)	19 (3)	17 (2)	21 (5)	9 (6)	8 (6)
2級	2 (1)	4 (3)	1 (1)	2 (1)	6 (4)	4 (3)	2 (1)
>=3級	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

- 一組3級AE復瀉，第32天發作；無預、立行減劑。
- 可能的病毒感染，立行ORAL
- 無引起中之SAE、AESE、AE3，引起死之AE
- 一些AE正在進行中，所以無最終危險分級

無額外...20

[頁13]

第4部分中不良事件受試者數之概述

具有AE之受試者數	第1組 (P: V 420mg) N = 6	第2組 (P: 600mg) N = 6	第3組 (P: 600mg) N = 6	第4組 (P: 200 mg) N = 6	第5組 (P: 400 mg) N = 6	第6組 (P: 600mg) N = 6	第7組 (P: 200 mg) N = 6	第8組 (P: 200 mg) N = 6
不良AE, n (%)	5 (83)	5 (83)	6 (100)	5 (83)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
1級	4 (67)	4 (67)	6 (100)	5 (83)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83)
2級	2 (33)	1 (17)	3 (50)	2 (33)	5 (83)	5 (83)	2 (33)	2 (33)
>= 3級	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0

*無額外受試者

[頁4]

最常見不良事件(所有分組)在整個研究中共發生率 ≥ 5% 受試者數

不良事件發生率	第1組 (P: V 420mg) N = 6	第2組 (P 400mg) N = 6	第3組 (P 600mg) N = 6	第4組 (P 200mg) N = 6	第5組 (P 600mg) N = 6	第6組 (P 400 mg) N = 600mg) N = 6	第7組 (P 200 mg) N = 600mg) N = 6	第8組 (P 200 mg) N = 600mg) N = 6
上呼吸道感染	2 (33)	0	2 (33)	2 (33)	3 (50)	2 (33)	2 (33)	2 (33)
腹瀉	3 (50)	0	2 (33)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0
頭痛	1 (17)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	0	4 (67)	0	0
藥物疹	1 (17)	0	0	1 (17)	2 (33)	3 (50)	2 (33)	2 (33)
二角炎	2 (33)	0	1 (17)	0	3 (50)	0	1 (17)	1 (17)
肢體疼痛	0	2 (33)	0	1 (17)	1 (17)	0	0	0
流鼻血	1 (17)	0	0	1 (17)	3 (50)	0	0	0
皮疹	0	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0	0	0	0
腹瀉	0	0	2 (33)	0	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0
皮膚乾燥	0	0	0	1 (17)	2 (33)	0	0	0
注射相關反應	0	1 (17)	0	0	2 (33)	0	1 (17)	1 (17)
鼻充血	0	1 (17)	1 (17)	0	0	0	0	1 (17)
二重感染	1 (17)	0	0	2 (33)	0	0	0	1 (17)
漏疹	0	1 (17)	0	1 (17)	1 (17)	0	0	0
毛囊炎	0	0	0	1 (17)	0	0	0	0

[頁 15]

2CZXR 紅癩症

AZC 第二條 經受試者數 (%)	第1組 (P: IV 420mg) N=6	第5組 (P: III 600mg) N=6	第2組 (P: I 400mg) N=6	第3組 (P: II 600mg) N=6	第4組 (P: III 200mg) N=6	第6組 (P: IV 400mg) N=6 = 600mg) N=6	第7組 (P: IV 200mg) N=6 = 600mg) N=6	第8組 (P: IV 200mg) N=6 = 600mg) N=6
腹瀉	3 (50)	0	1 (.7)	2 (33)	2 (33)	2 (33)	1 (.7)	0
結膜炎	2 (33)	0	2 (33)	1 (.7)	0	4 (67)	0	1 (.7)
2CZXR 皮疹	1 (.7)	2 (33)	1 (.7)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	4 (67)	2 (33)

腹瀉事件：腹瀉(9)，痲疹(更(2))
發作嚴重：第2-36三，大部分在給藥後第一至三六

結膜炎事件：二角送(7)，二滯瀉(2)，二滯瀉(2)，及胃腸炎(1)
發作嚴重：第8-38三，主要發作在第3-29三之間

2CZXR 紅癩症事件：藥疹(9)，皮疹(5)，濕疹(3)，毛囊炎(2)，疹(1)，及疹(1)
發作嚴重：第4-54三，無模式

第 20 頁

(頁 6)

注射劑副作用及注射部位反應

受試者數 (%)	第1組 (P IV 420mg) N=6	第2組 (P 400mg) N=6	第3組 (P 600mg) N=6	第4組 (P 200mg) N=6	第5組 (P 400mg) N=6	第6組 (P 400mg) N=6	第7組 (P 200mg) N=6	第8組 (P 200mg) N=6
0								
注射劑副作用(全身性)								
0								
注射劑副作用(局部)	1 (17)	0	0	0	0	2 (33)	0	1 (17)
0								
注射劑副作用(全身性)								
0								
注射劑副作用(局部)	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0

注射劑副作用(局部)：注射部位反應(局部)：注射部位處或鄰近的注射部位處發生腫脹

- 在第7組中：注射部位反應
- 1200mg P SC + 600mg III SC有紅腫
- 症狀係在注射部位處不適、疼痛、發癢、發緊、及麻木

注射劑副作用(全身性)

- 症狀包括發熱、畏寒、噁心、嘔吐、頭痛、頭暈、皮膚敏感、畏光、過敏反應、無效

無效

[頁:7]

LV22 - BCHO評定

	第1組 (P.V) N=6	第5組 (F.SG) N=6	第2、3、4組 (P.SG) N=8	第6、7、8組 (P.F.SG) N=8
受試者數(%)	6 (100)	6 (100)	8 (100)	8 (100)
LV22流量(%)基線				
絕對值 < 50% 或從基線之減少 ≥ 10%	0	0	0	0
絕對值 < 50% 或從基線之減少 ≥ 10% 且	0	0	1	0

* 第3組(600mg P.SG):

- 一名LV22具有從基線之67%至第22三之56%的>10%之下降
- 第85三之這表為=60%
- 心臟病專家確認無心臟事件之證據
- 主成象方法之變化性所致的下降

[頁:8]

文亨 EDC 之藥物物質

普安奈草芬 (Perceptin SCDS)

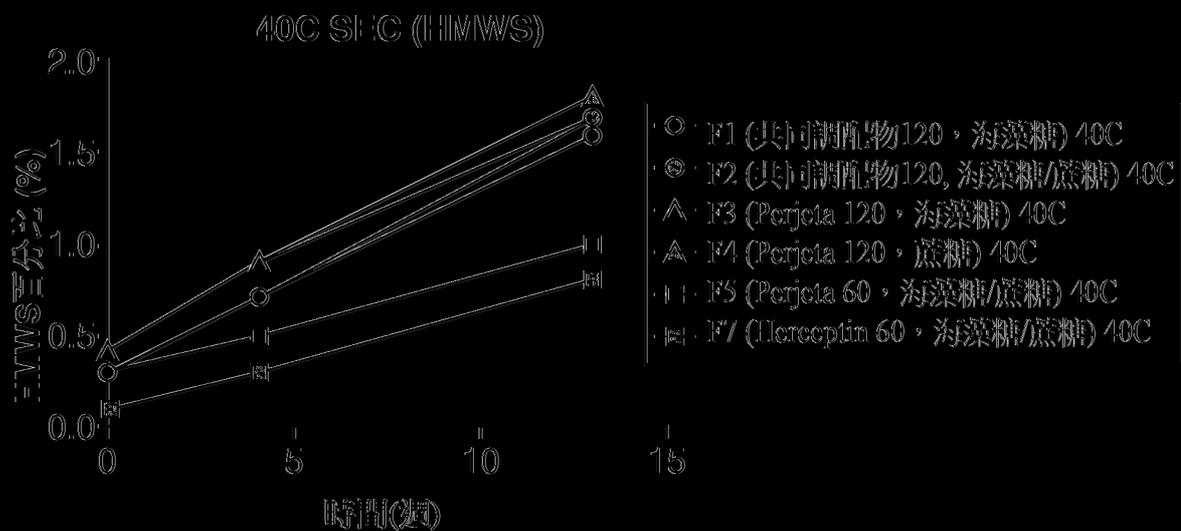
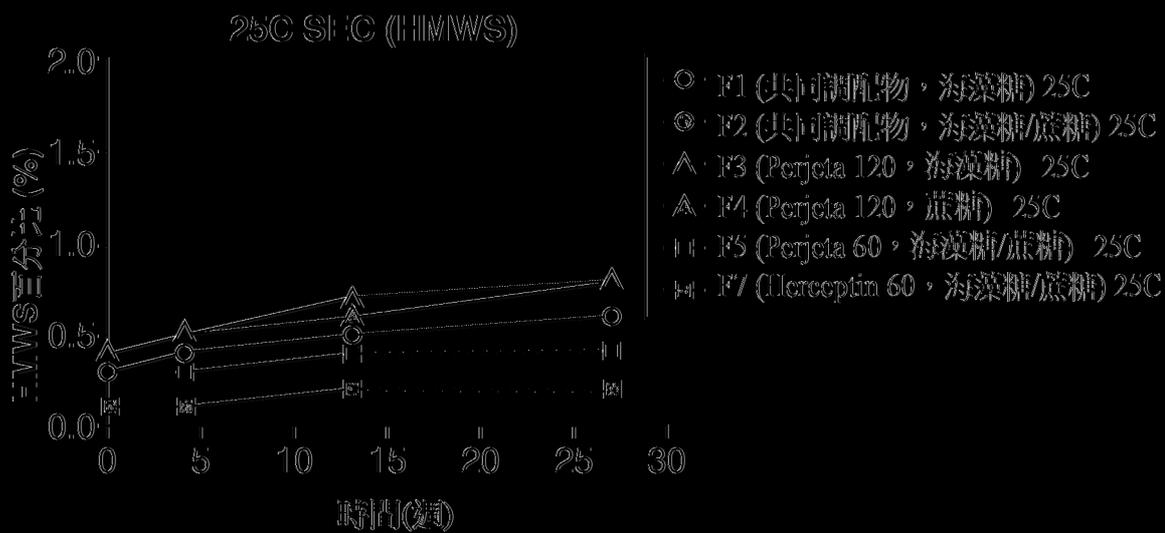
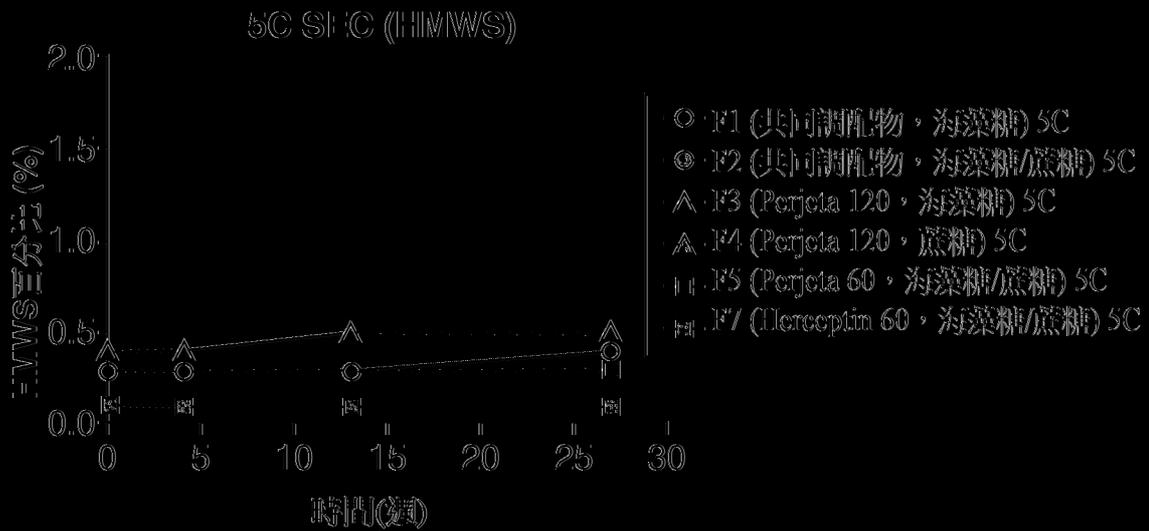
- 普安奈草芬: $\leq 20 \text{ mg/ml}$
- 0.5.5
- 20 mV His-HC
- 200 mV 海藻糖
- 0.04% PS20
- $\leq 10 \text{ mV}$ 三磷酸液

普安奈草芬 SCDS

- 普安奈草芬: $\leq 20 \text{ mg/ml}$
- 0.5.5
- 20 mV His-HC
- 200 mV 蔗糖
- 0.04% PS20
- $\leq 10 \text{ mV}$ 三磷酸液

0.5.5.20

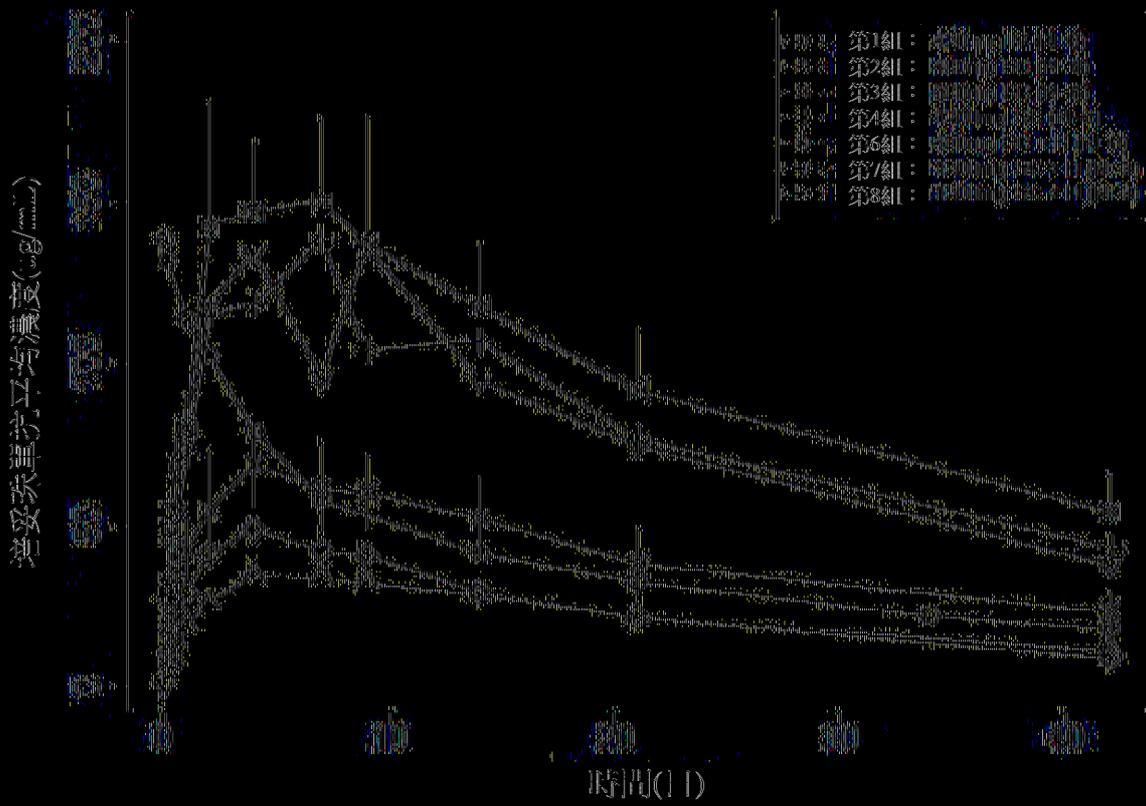
於 $0.5.5.5.1.C$ 緩衝劑中之 10 mg/ml His-HC: 20、30 mV NaCl、0.05% (w/v) 聚二胺亞理 80 於 $0.5.5.5.5.X$ (可忽略)



注意：較高HIMWS係針對較高總mAb濃度

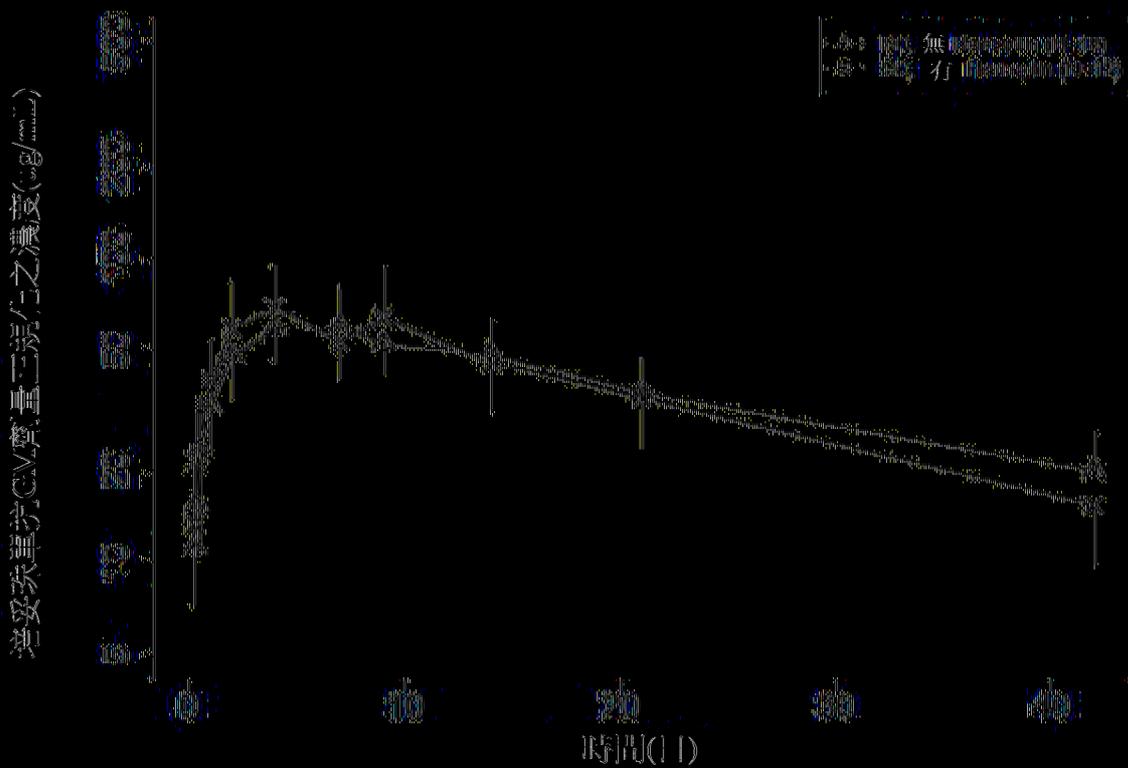
(同20)

以組計之平均血清培養疫珠單抗濃度 時間概況 (U1M.V)



(圖21)

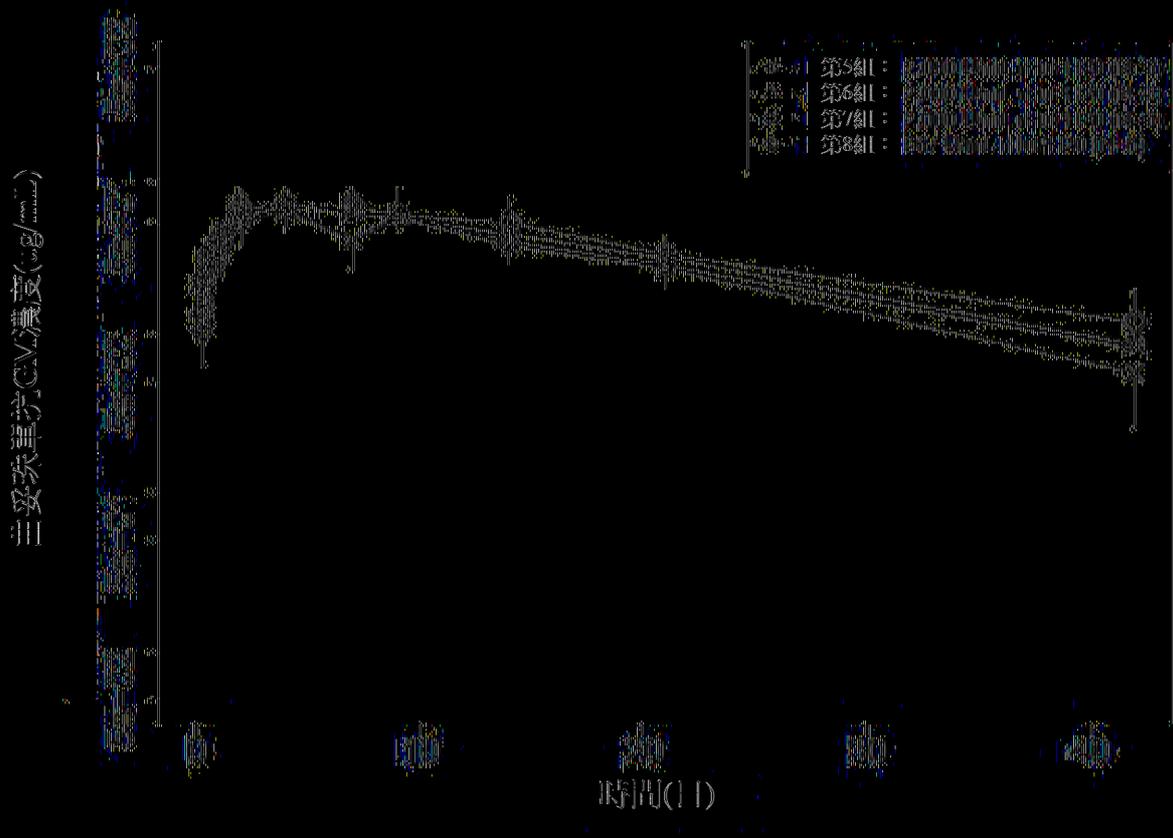
幾何平均劑量正規化之血清培妥珠單抗濃度時間概況，有及沒有伴隨Herceptin



GM 幾何平均；SC 皮下。
 所有培妥珠單抗濃度值經正規化至劑量600 mg。
 豎直槓(顯示時間)表示幾何平均之2.5或97.5百分位數有誤區間。

(圖22)

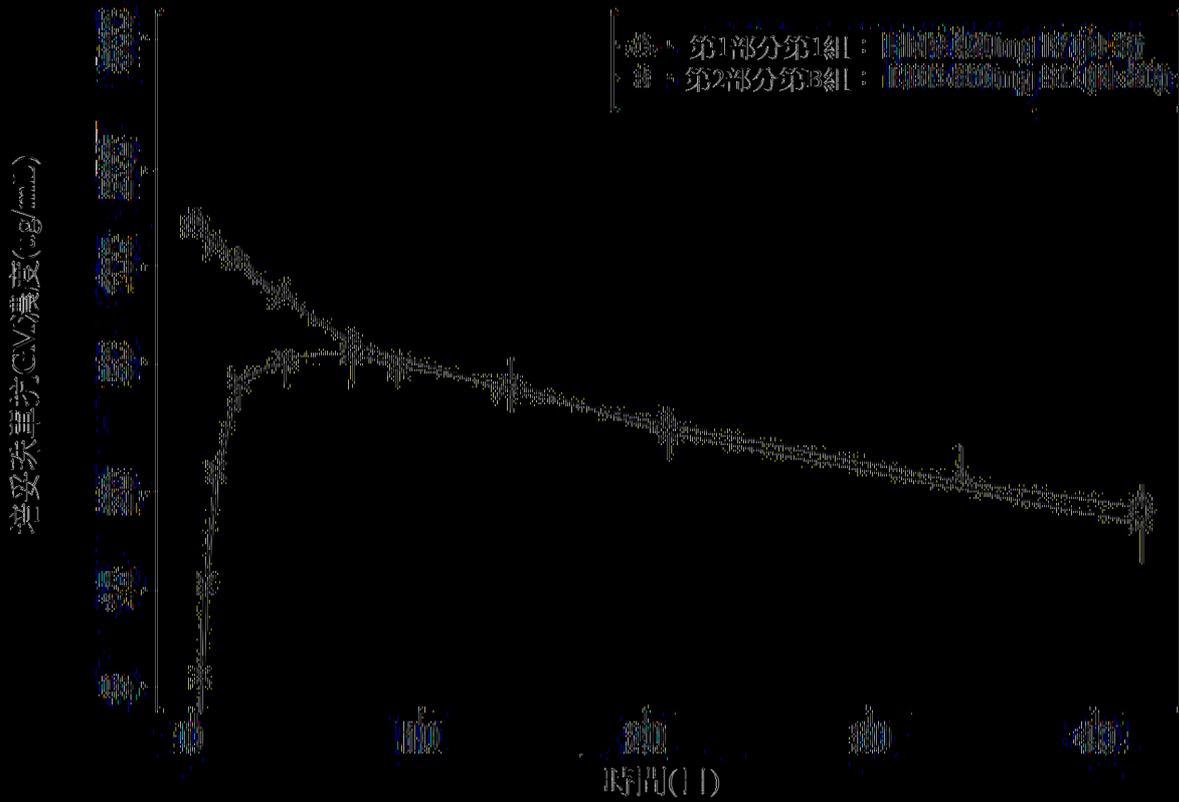
幾何平均血清曲妥珠單抗濃度-時間概況，
有667 U/ml或2,000 U/ml rHuEPO20 (UMIV)



GM 幾何平均。
豎直槓(顯示時)表示幾何平均之2.5或97.5百分位數信賴區間。

(圖24)

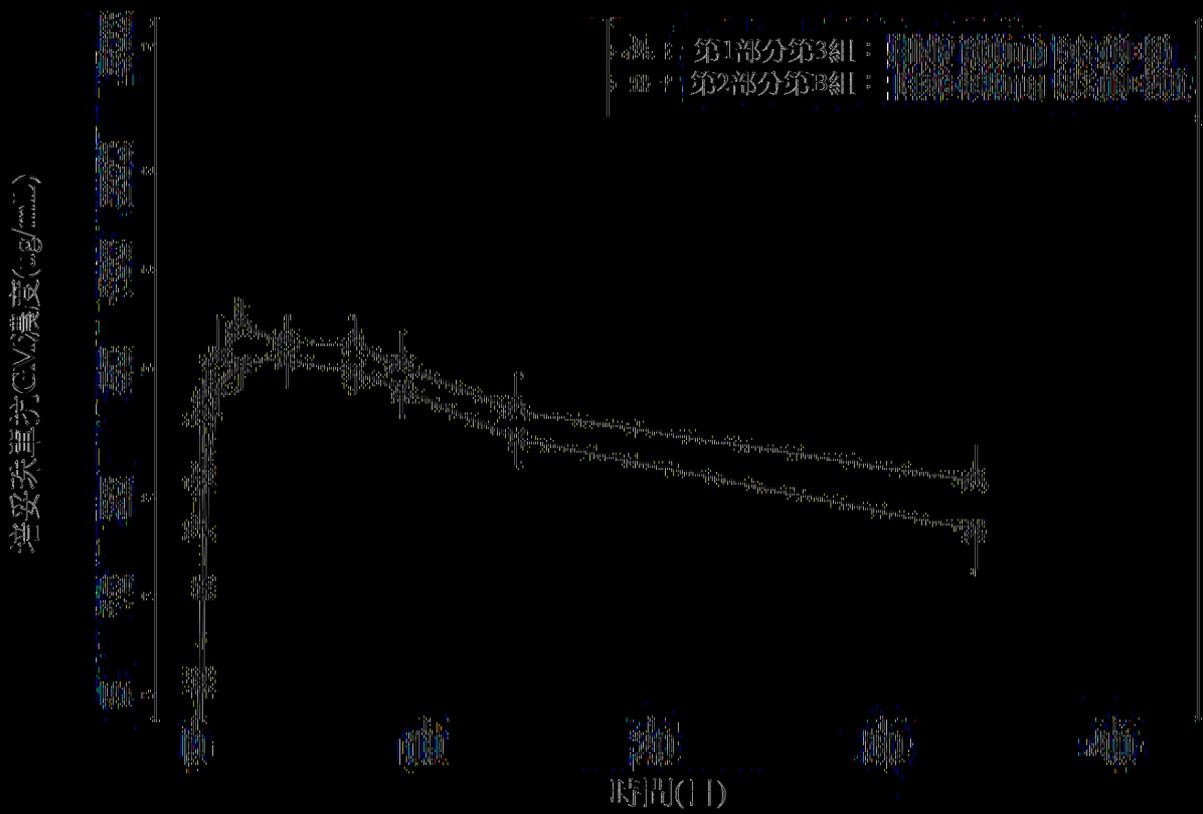
Perjeta 600 mg SC及Perjeta 420 mg IV之後的幾何平均血清培妥珠单抗濃度-時間概況



HERC 早期乳癌；GM 幾何平均；HMV 健康男性志願者；IV 靜脈內；SC 皮下。
豎直積(顯示時)表示幾何平均之2.5或97.5百分位數有誤範圍。

(圖25)

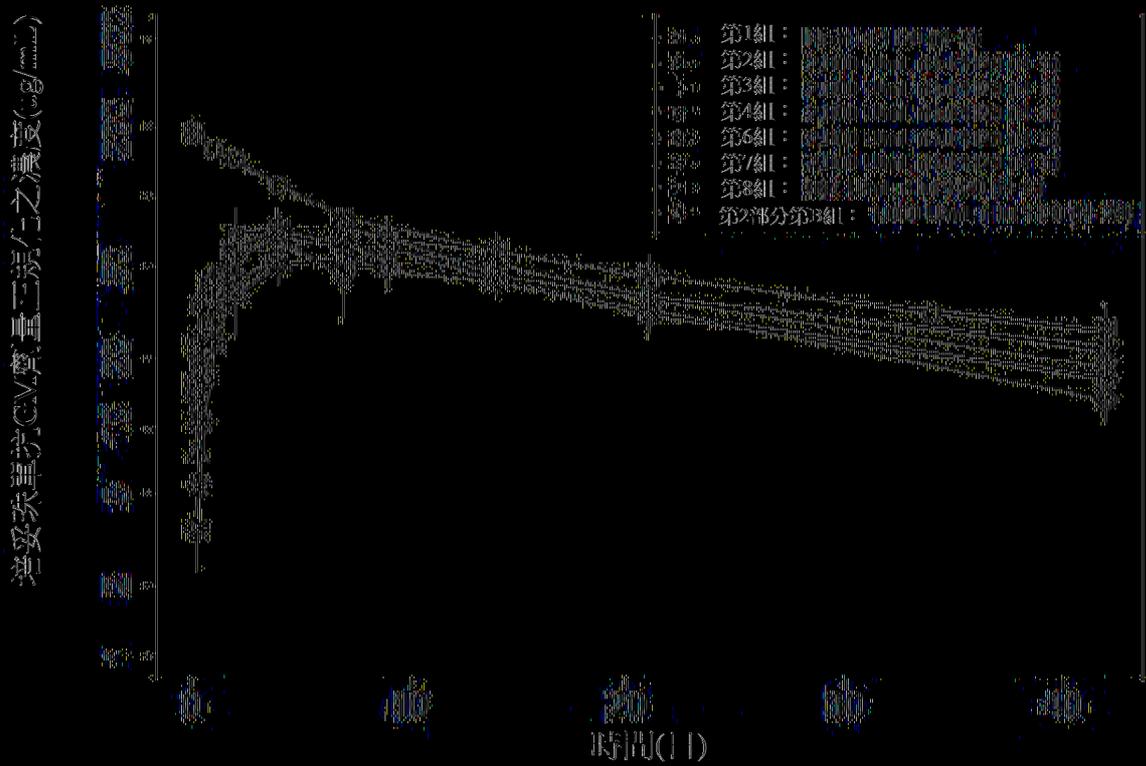
HMV或EBC患者中幾何平均血清培妥珠单抗濃度時間概況



EBC 早期乳癌；GM 幾何平均；HMV 健康男性志願者；SC 皮下。豎直槓(顯示時)表示幾何平均之2.5或97.5百分位數存續區間。

(圖26)

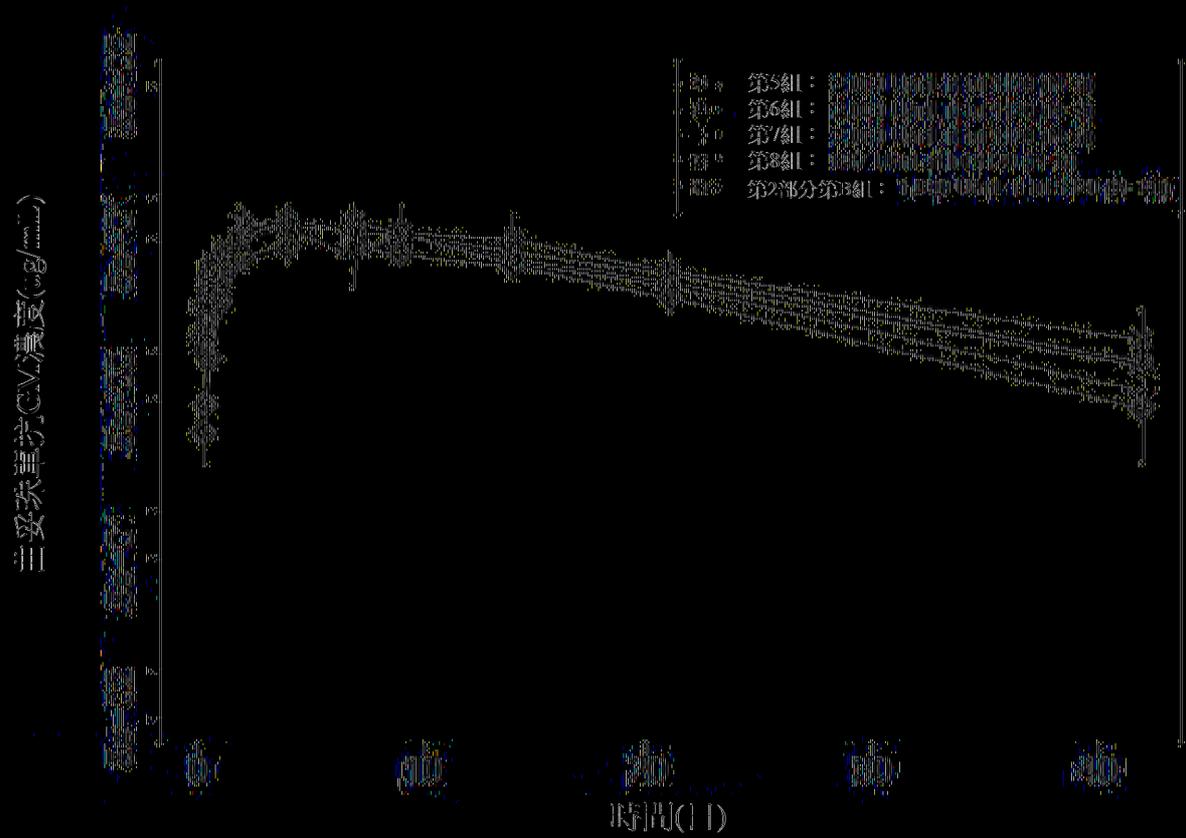
幾何平均劑量正規化之血清培妥珠单抗濃度-時間概況，
有667 U/mL、1,000 U/mL 或2,000 U/mL rHuPH20



GM 幾何平均。
所有培妥珠单抗濃度值經正規化至劑量600 mg。
豎直槓(顯示時)表示幾何平均之2.5或97.5百分位數值預區間。

(圖27)

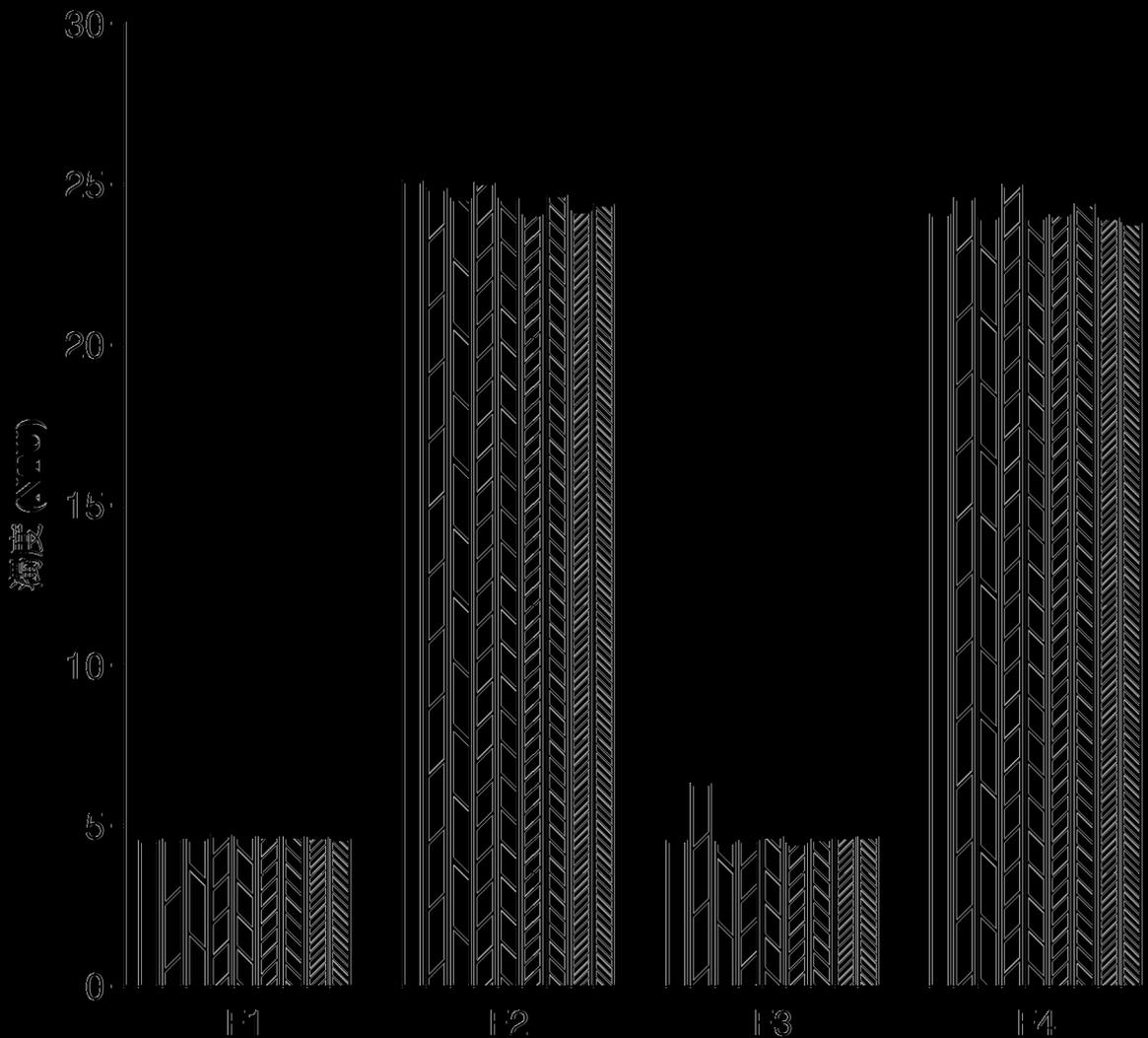
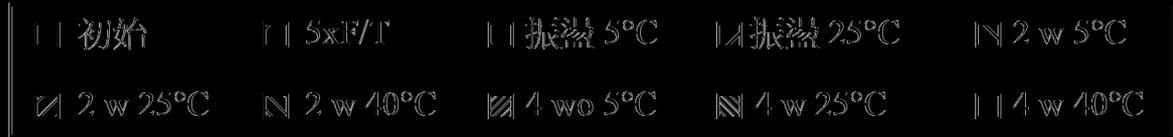
圖 28 幾何平均血清曲妥珠單抗濃度時間概況，
有 667 U/mL、1,000 U/mL 或 2,000 U/mL rHuPH20



GM 幾何平均。
豎直槓(顯示時)表示幾何平均之 2.5 或 97.5 百分位數信賴區間。

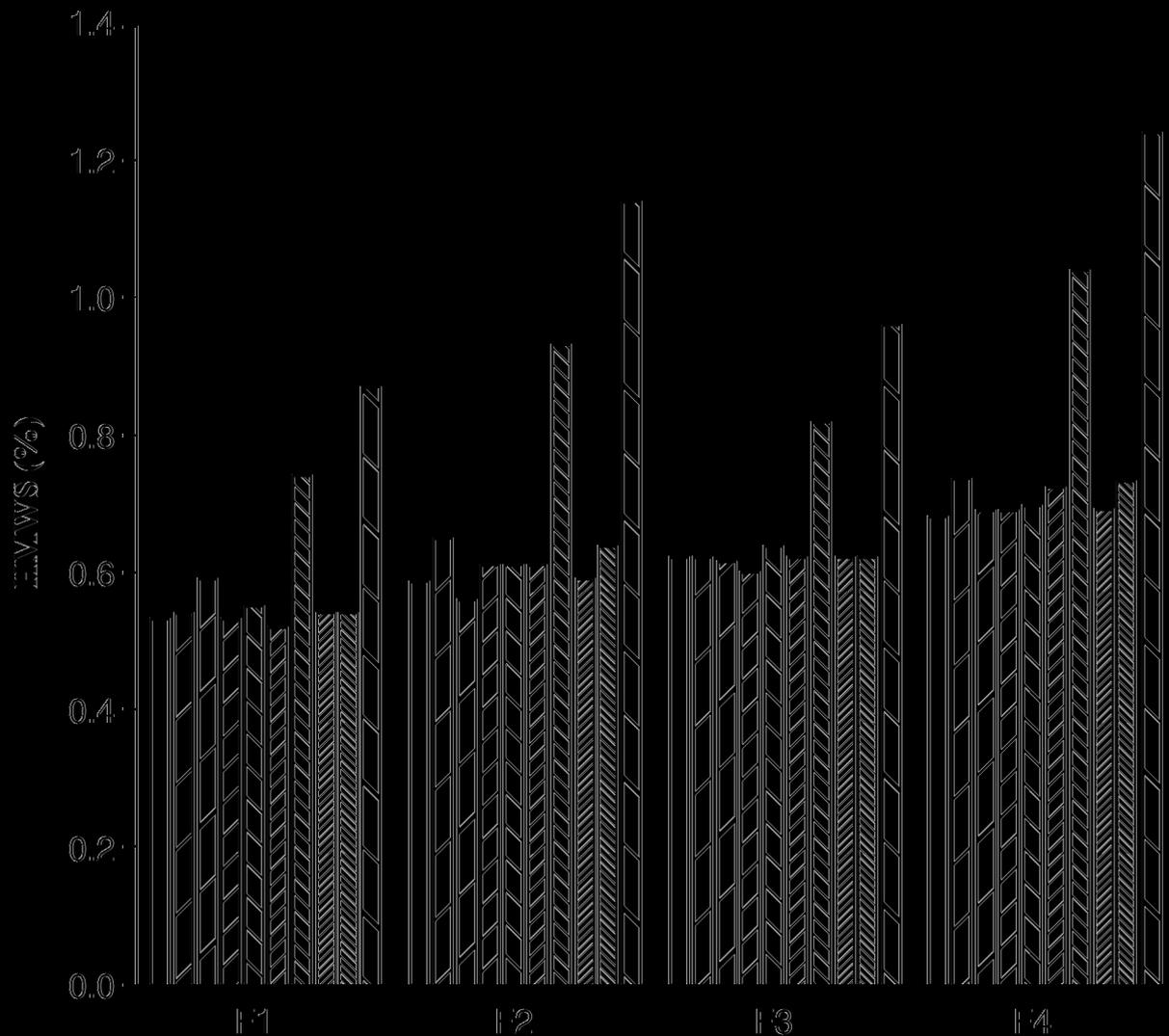
(圖 28)

濕度



(圖30)

SPECIFIC IIMWS



(圖31)

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種合適於皮下使用之穩定液體共同調配物(co-formulation)，其為即用型(ready-to-use)固定劑量組合，其包含600 mg以60 mg/ml為濃度的培妥珠單抗(pertuzumab)、600 mg以60 mg/ml為濃度的曲妥珠單抗(trastuzumab)。

【請求項2】

一種合適於皮下使用之穩定液體共同調配物，其為即用型固定劑量組合，其包含1200 mg以80 mg/ml為濃度的培妥珠單抗、600 mg以40 mg/ml為濃度的曲妥珠單抗。

【請求項3】

如請求項1或2之共同調配物，其進一步包含玻尿酸酶。

【請求項4】

如請求項3之共同調配物，其中該玻尿酸酶包含重組人類玻尿酸酶。

【請求項5】

如請求項4之共同調配物，其中該重組人類玻尿酸酶包含重組人類玻尿酸酶PH20。

【請求項6】

如請求項3之共同調配物，其中該玻尿酸酶濃度為150 U/ml至16,000 U/ml。

【請求項7】

如請求項6之共同調配物，其中該玻尿酸酶濃度為600 U/ml至16,000 U/ml。

【請求項8】

如請求項7之共同調配物，其中該玻尿酸酶濃度為600 U/ml至2,000 U/ml。

【請求項9】

如請求項8之共同調配物，其中該玻尿酸酶濃度為1,000 U/mL。

【請求項10】

如請求項8之共同調配物，其中該玻尿酸酶濃度為2,000 U/mL。

【請求項11】

一種製品，其包含如請求項1或2之共同調配物。

【請求項12】

如請求項11之製品，其包含其中具有該共同調配物的小瓶，且進一步包含藥品說明書(package insert)，其具有向具有HER2陽性癌症之患者皮下投與該共同調配物的指導。

【請求項13】

如請求項12之製品，其中該HER2陽性癌症為早期乳癌(EBC)或轉移性乳癌(MBC)。

【請求項14】

如請求項12之製品，其包含10-mL或20-mL小瓶。

【請求項15】

如請求項1或2之共同調配物，其進一步包含選自由緩衝劑、穩定劑及界面活性劑之一種或多種賦形劑。

【請求項16】

如請求項15之共同調配物，其包含合適於將pH調整至約5.0至7.0、視情況地5.0至6.0、視情況地5.3至5.8及視情況地5.5至5.7的緩衝劑。

【請求項17】

如請求項15之共同調配物，其包含緩衝劑，該緩衝劑包含乙酸鹽、琥珀酸鹽、葡糖酸鹽、組胺酸、檸檬酸鹽或甘胺醯甘胺酸。

【請求項18】

如請求項17之共同調配物，其中該緩衝劑包含組胺酸緩衝劑。

【請求項19】

如請求項15之共同調配物，其包含穩定劑，該穩定劑包含單醣、二糖、三糖、多醣、糖醇、還原糖、非還原糖、甲硫胺酸、葡萄糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、果糖、麥芽糖、葡聚糖、甘油、葡聚醣、赤藻糖醇、甘醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨醇、甘露醇、蜜二糖、松三糖、棉子糖、甘露三糖、水蘇糖、麥芽糖、乳果糖、麥芽酮糖、葡萄糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、異麥芽酮糖或其組合。

【請求項20】

如請求項15之共同調配物，其包含界面活性劑，該界面活性劑包含聚山梨醇酯、泊洛沙姆、十二烷基硫酸鈉、月桂基硫酸鈉、辛基糖苷鈉、月桂基-、肉豆蔻基-、亞油烯基-或硬脂醯基-磺基甜菜鹼、月桂基-、肉豆蔻基-、亞油烯基-或硬脂醯基-肌胺酸、亞油烯基-、肉豆蔻基-或鯨蠟基-甜菜鹼、月桂醯胺基丙基-、椰油醯胺基丙基-、亞油醯胺基丙基-、肉豆蔻醯胺基丙基-、棕櫚醯胺基丙基-或異硬脂醯胺基丙基-甜菜鹼、肉豆蔻醯胺基丙基-、棕櫚醯胺基丙基-或異硬脂醯胺基丙基-二甲胺、甲基椰油醯基牛磺酸鈉或甲基油醯基牛磺酸二鈉、聚乙二醇、聚丙二醇、或乙二醇及丙二醇之共聚物。

【請求項21】

如請求項20之共同調配物，其中該界面活性劑包含聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80。