202417039

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202417039 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：112122235 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 14 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61K47/12 (2006.01)*
A61K47/18 (2006.01) *A61P37/00 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/06/15 美國 63/352,475

(71)申請人：美商百歐維拉提夫美國公司 (美國) BIOVERATIV USA INC. (US)
美國

(72)發明人：帕特基 山基特 PATKE, SANKET (IN) ；尤基德米 安維 UKIDVE, ANVAY ASHISH (IN)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：34 共 197 頁

(54)名稱

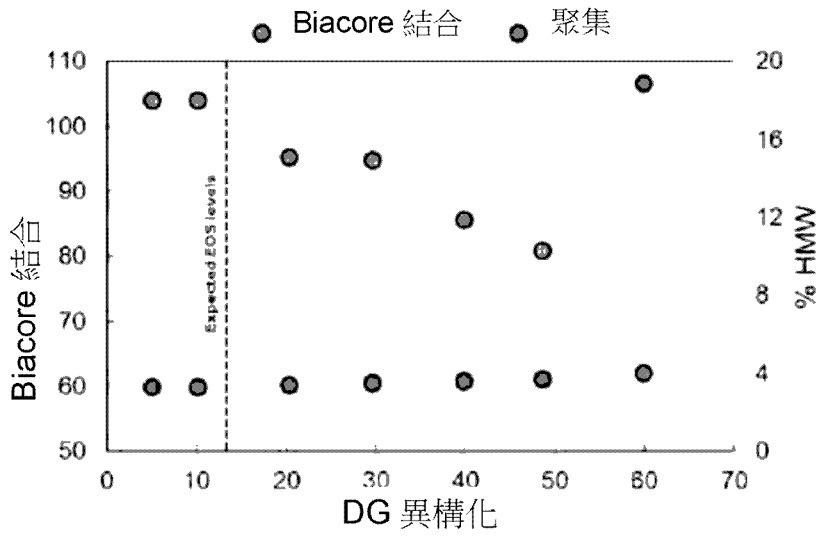
抗補體Ｃ１Ｓ抗體調配物

(57)摘要

文中係提供包括人源化抗體的組成物，而該人源化抗體係特異性結合能穩定長期儲存的補體組份 C1s(抗-C1s 抗體)。此等組成物，除了人源化抗之外，可含有精胺酸或其鹽。

Provided herein are compositions comprising a humanized antibody that specifically binds complement component C1s (anti-C1s antibody) that are capable of stable long-term storage. The compositions may contain, in addition to the humanized antibody, arginine or a salt thereof.

指定代表圖：



【圖 1】

202417059

【發明摘要】

【中文發明名稱】抗補體C1S抗體調配物

【英文發明名稱】ANTI-COMPLEMENT C1S ANTIBODY FORMULATION

【中文】

文中係提供包括人源化抗體的組成物，而該人源化抗體係特異性結合能穩定長期儲存的補體組份C1s(抗-C1s抗體)。此等組成物，除了人源化抗之外，可含有精胺酸或其鹽。

【英文】

Provided herein are compositions comprising a humanized antibody that specifically binds complement component C1s (anti-C1s antibody) that are capable of stable long-term storage. The compositions may contain, in addition to the humanized antibody, arginine or a salt thereof.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】抗補體C1S抗體調配物

【英文發明名稱】ANTI-COMPLEMENT C1S ANTIBODY FORMULATION

【技術領域】

相關申請案

【0001】本申請案係聲請2022年6月15日申請之美國臨時申請案序號63/352,475之35 U.S.C. § 119(e)下的利益，其全部內容係以引用的方式併入本文中。

【0002】文中係提供包括人源化抗體的組成物，而該人源化抗體係特異性結合能穩定長期儲存的補體組份C1s(抗-C1s抗體)。此等組成物，除了人源化抗之外，可含有精胺酸或其鹽。

【先前技術】

【0003】補體系統為一熟知的免疫反應之效應子機制，不僅提供對抗病原體和其他有害物質之保護，並且亦提供從損傷中復原。經典的補體路徑係由補體的第一組份，稱為C1複合物之活化所觸發，其中C1複合物係包括C1q、C1r和C1s蛋白。在C1與免疫複合物結合後，C1s組份，一種氟磷酸二異丙酯(DFP)敏感性絲胺酸蛋白酶，會裂解補體組份C4和C2用以啟動經典補體路徑的活化。經典補體路徑似乎在許多疾病和病症中扮演一角，且對於針對此路徑之抗體的穩定調配物有其需求。

【發明內容】

【0004】本揭示文係提供包括特異性結合補體 C1s 蛋白之人源化抗體(亦即人源化抗補體 C1s 抗體，文中亦稱為「人源化抗-C1s 抗體」、「人源化 C1s

抗體」或「主題抗體」)的組成物。本揭示文亦提供治療補體-媒介的疾病或病症之方法，包括投予本揭示文之組成物。

【0005】 發現主題抗體具有較高的自締合傾向，並且亦在位於輕鏈的第一互補決定區(CDR1)之輕鏈可變結構域序列編號 32 位置的天門冬胺酸殘基具有異構化的傾向(LC D32 異構化)。進行了一系列全面的研究用以了解調配物組成和製程條件對主題抗體之生物物理和化學穩定性的影響。文中所描述的研究驗證了精胺酸或其鹽的存在降低了 D32 異構化率。當使用本揭示文之組成物時，在冷藏、周圍環境和加速儲存條件下使用不同批件的主題抗體在樣本調配物中觀察到對異構化的阻抗性。本揭示文之組成物在長期儲存期間保持抗體穩定性並提供對抗物理化學應激的保護，同時亦抑制 LC D32 異構化、抗體聚集和去醯胺化。本揭示文之組成物進一步能將主題抗體調配成液體。

【0006】 在一方面，本揭示文係提供一種組成物，其係包括：(a)特異性結合補體組份 C1s 的人源化抗體，其中該抗體係包括一包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列的輕鏈(LC)互補決定區(CDR)1，包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列的 LC CDR2、包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列的 LC CDR3 以及包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列的重鏈(HC) CDR1，包含 SEQ ID NO：5 之胺基酸序列的 HC CDR2，和包含 SEQ ID NO：6 之胺基酸序列的 HC CDR3；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸或其鹽。

【0007】 在某些具體實例中，組成物係包括約 100 mM 至約 200 mM 或約 100 mM 至約 150 mM 的精胺酸或其鹽。在某些具體實例中，此精胺酸鹽為精胺酸鹽酸鹽、精胺酸檸檬酸鹽、精胺酸草酸鹽、精胺酸磷酸鹽、精胺酸琥珀酸鹽或精胺酸酒石酸鹽。在某些具體實例中，此精胺酸鹽為精胺酸鹽酸鹽。在某些具體實例中，此組成物係包括約 150 mM 精胺酸鹽酸鹽。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0008】 在某些具體實例中，此組成物係包括緩衝劑。在某些具體實例中，

此組成物係包括濃度約 1 mM 至約 50 mM，約 5 mM 至約 25 mM，或約 10 mM 至約 20 mM 的緩衝劑。在某些具體實例中，此緩衝劑為組胺酸、乙酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽或酒石酸鹽。在某些具體實例中，此緩衝劑為組胺酸。在某些具體實例中，此組成物係包括約 10 mM 組胺酸。

【0009】 在某些具體實例中，此組成物進一步係包括一穩定劑。在某些具體實例中，此組成物進一步係包括濃度約 1%至約 8%(w/v)或約 1%至約 5%(w/v)的穩定劑。在某些具體實例中，此穩定劑為蔗糖、山梨糖醇或海藻糖。在某些具體實例中，此穩定劑為蔗糖。在某些具體實例中，此組合物係包括約 3%(w/v)蔗糖。

【0010】 在某些具體實例中，此組成物進一步係包括一螯合劑。在某些具體實例中，此組成物係包括濃度約 1 μM 至約 50 μM，約 5 μM 至約 25 μM 或約 10 μM 至約 25 μM 的螯合劑。在某些具體實例中，此螯合劑為二伸乙基三胺五乙酸(DTPA)、乙二胺四乙酸(EDTA)。在某些具體實例中，此組成物係包括約 10 μM 二伸乙基三胺五乙酸鹽(DTPA)。在某些具體實例中，此螯合劑為甲硫胺酸。在某些具體實例中，此組成物係包括約 5 mM 至約 10 mM 甲硫胺酸。

【0011】 在某些具體實例中，此組成物進一步係包括一界面活性劑。在某些具體實例中，此組成物係包括濃度約 0.01%至約 0.1%(w/v)或約 0.03%至約 0.06%(w/v)的界面活性劑。在某些具體實例中，此界面活性劑為聚山梨醇酯 80 (polysorbate 80)(PS80)或泊洛沙姆 188 (poloxamer 188)(P188)。在某些具體實例中，此界面活性劑為 PS80，視需要其中該組成物係包括約 0.06% (w/v)聚山梨醇酯 80。

【0012】 在某些具體實例中，此組成物具有約 6 至約 7.5，約 6 至約 7，約 6.5 至約 7.5，或約 6.5 至約 7.1 的 pH。在某些具體實例中，此組成物具有約 6.8 的 pH。

【0013】 在某些具體實例中，此組成物係包括約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL，

或約 100 mg/mL 至約 200 mg/mL 的抗-C1s 抗體。在某些具體實例中，此組成物係包括約 150 mg/mL 的抗-C1s 抗體。

【0014】 在某些具體實例中，此組成物係包括：(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸 HCl；(c)約 1 mM 至約 50 mM 組胺酸；(d)約 1%至約 8%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM 二伸乙基三胺五乙酸鹽(DTPA)；(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)，且該組成物具有約 6 至約 7.5 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0015】 在某些具體實例中，此組成物係包括：(a)約 150 mg/mL 的抗體；(b)約 150 mM 精胺酸 HCl；(c)約 10 mM 組胺酸；(d)約 3% (w/v)蔗糖；(e)約 10 μM DTPA；(f)約 0.06%(w/v)PS80，且此組成物係具有約 6.5 至約 7.1，或約 6.8 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0016】 在某些具體實例中，此抗體係包括包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列的輕鏈可變區(VL)和包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列的重鏈可變區(VH)。在某些具體實例中，此抗體為 Fab 片段、F(ab')2 片段、scFv 或 Fv。在某些具體實例中，此抗體係包括同型 IgG4 的重鏈恆定區。在某些具體實例中，相對於 SEQ ID NO: 11 的 IgG4 恆定區序列，此 IgG4 恆定區係在胺基酸殘基 108、115、308 和 314 處分別包含脯胺酸、麩胺酸、白胺酸和絲胺酸取代。在某些具體實例中，此抗體係包括包含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的重鏈恆定區。在某些具體實例中，此抗體係包括包含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的輕鏈和包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列的重鏈。

【0017】 在某些具體實例中，相較於無精胺酸或其鹽之對應調配物中的抗體，該抗體在位於 CDR1 之輕鏈 D32 處具有較低的異構化率，視需要其中 D32 異構化係藉由總胜肽圖譜分析來測定。在某些具體實例中，相較於無精胺酸或其鹽之對應調配物中的抗體，此抗體(i)具有在 40°C 每週低至少約 2-3%、在 25°C 每月低至少約 1-3%或在 5°C 每月低至少約 0.4%-0.6%之異構化率；或(ii)在 25°C

儲存 12 週後，相較於無精胺酸或其鹽之對應調配物中的抗體，具有低約 10%之異構化率。

【0018】在某些具體實例中，此抗體具有在 5°C 儲存 12 週後，小於 7.5%之異構化率，在 25°C 儲存 12 週後，小於 20%之異構化率，或在 40°C 儲存 12 週後，小於 35%之異構化率。

【0019】在某些具體實例中，此組成物為液體、凍乾或重建的凍乾形式。在某些具體實例中，此組成物為液體形式。

【0020】在一方面，本揭示文係提供含有本揭示文之組成物的容器。在某些具體實例中，此容器為小瓶或注射器。在某些具體實例中，此容器為注射器。在某些具體實例中，此注射器為預充填注射器。

【0021】在一方面，本揭示文係提供一包括本揭示文之容器的套組或製品。

【0022】在一方面，本揭示文係提供適合非經腸投予人類之醫藥單位劑型，其係在容器中包括根據請求項 1-31 中任一項之組成物。

【0023】在一方面，本揭示文係提供一種包括投予人類本揭示文之組成物的方法。

【0024】在一方面，本揭示文係提供一種降低人類中補體組份裂解產物量的方法，該方法係包括投予該人類本揭示文之組成物。

【0025】在一方面，本揭示文係提供一種抑制人類中 C1s 媒介的補體組份裂解之方法，該方法係包括投予該人類本揭示文之組成物。

【0026】在某些具體實例中，該人類係具有冷凝集素病(CAD)、免疫性血小板減少性紫斑症(ITP)、慢性發炎性脫髓鞘性多發性神經病變(CIDP)或抗體媒介的排斥(AMR)。

【0027】在一方面，本揭示文係提供一種於有此需要的人類中治療補體媒介的疾病之方法，其係包括投予該人類本揭示文之組成物。在某些具體實例中，

此補體媒介的疾病為冷凝集素病(CAD)、免疫性血小板減少紫斑症(ITP)、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病變(CIDP)或抗體介導的排斥(AMR)。

【0028】 在某些具體實例中，此投予為靜脈內或皮下。

【0029】 在一方面，本揭示文係提供一種藥物遞送裝置，其包括一含有本揭示文之組成物的主容器，其中該藥物遞送裝置為具有手動針插入之套筒觸發的自動注射器。

【0030】 2013年10月25日申請之標題為抗補體C1s抗體及其用途之WO 2014/066744，2016年4月5日申請之標題為人源化抗C1s抗體及其使用方法之WO 2016/164358，以及2017年10月12日申請之標題為抗-C1s抗體及其使用方法之WO 2018/071676的各國際公開案號，係以全文引用的方式併入本文中。

【圖式簡單說明】

【0031】 **圖 1** 係顯示 Biacore 結合與 LC D32 異構化率或強制異構化研究。

【0032】 **圖 2A-2D** 係顯示 pH 和穩定劑對 LC D32 異構化的影響。**圖 2A** 係顯示在 5℃下 pH 和穩定劑的影響。**圖 2B** 係顯示在 25℃下 pH 和穩定劑的影響。圖 2C 係顯示在 40℃下 pH 值和穩定劑的影響。**圖 2D** 係彙整在不同溫度下 pH 值和穩定劑對異構化率的影響。

【0033】 **圖 3A-3E** 係顯示迴轉式震盪研究之分析。**圖 3A**：HMW 種類，**圖 3B**：濁度，**圖 3C-3E**：目視不可見顆粒(≤ 2μm，≤ 10μm，≤ 25μm 顆粒數/mL)。(h=小時；d=天)。

【0034】 **圖 4A-4E** 係顯示腕式震盪研究之分析。**圖 4A**：HMW 種類，**圖 4B**：濁度，**圖 4C-4E**：目視不可見顆粒(≤ 2μm，≤ 10μm，≤ 25μm 顆粒數/mL)。(h=小時)。

【0035】 **圖 5A-5D** 係顯示腕式震盪+矽氧摻入研究之分析。**圖 5A**：濁度，**圖 5B-5D**：目視不可見顆粒(≤ 2μm，≤ 10μm，≤ 25μm 顆粒數/mL)。(h=小時)。

【0036】 **圖 6A-6F** 係顯示 IV 袋稀釋研究之分析。**圖 6A**：HMW 種類，**圖 6B**：濁度，**圖 6C**：濃度，**圖 6D-6E**：目視不可見顆粒(≤2μm，≤10μm，≤25μm 顆粒數/mL)。(h=小時)。

【0037】 **圖 7A-7F** 係顯示光穩定性研究之分析。**圖 7A**：HMW 種類，**圖 7B**：濁度，**圖 7C**：PS80 濃度，**圖 7D-7E**：目視不可見顆粒(≤2μm，≤10μm，≤25μm 顆粒數/mL)。(h=小時；d=天)。

【0038】 **圖 8A-8E** 係顯示來自批件 1 螯合劑研究之分析。**圖 8A** 係顯示 10 μM EDTA 與 10 μM DTPA 的 PS80 濃度。**圖 8B** 係顯示 10/50 μM EDTA 相對於 10/50μM DTPA 的 PS80 剩餘%。**圖 8C**：酯譜圖，**圖 8D**：HMW 種類，**圖 8E**：Biacore 分析。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0039】 **圖 9** 係顯示在 40℃下儲存 3 個月之第 1 批調配物的視覺分析。

【0040】 **圖 10A-10E** 係顯示批件 2 螯合劑研究之分析。**圖 10A** 係顯示 10 μM EDTA 與 10 μM DTPA 的 PS80 濃度。**圖 10B** 係顯示 10/50 μM EDTA 相對於 10/50 μM DTPA 的 PS80 剩餘%。**圖 10C**：HMW 種類，**圖 10D**：LMW 種類，**圖 10E**：Biacore 分析。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0041】 **圖 11A-11E** 係顯示批件 3 螯合劑研究之分析。**圖 11A** 係顯示 10 μM EDTA 與 10 μM DTPA 的 PS80 濃度。**圖 11B** 係顯示 10/50 μM EDTA 相對於 10/50μM DTPA 的 PS80 剩餘%。**圖 11C**：HMW 種類，**圖 11D**：LMW 種類，**圖 11E**：Biacore 分析。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0042】 **圖 12A-12E** 係顯示批件 4 螯合劑研究之分析。**圖 12A** 係顯示 10 μM EDTA 與 10 μM DTPA 的 PS80 濃度。**圖 12B** 係顯示 10/50 μM EDTA 相對於 10/50μM DTPA 的 PS80%比較。**圖 12C**：HMW 種類，**圖 12D**：LMW 種類，**圖**

12E：Biacore 分析。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0043】 **圖 13A-13E** 係顯示第 1 批樣本之緩衝劑類型(H＝組胺酸緩衝劑；K＝磷酸鉀緩衝劑)和 pH(緩衝劑類型後標註的值)的預充填注射器(PFS)穩定性研究的分析。**圖 13A**：HMW 種類，**圖 13B**：濃度，**圖 13C**：pH，**圖 13D**：濁度，**圖 13E**：PS80 濃度。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0044】 **圖 14A-14C** 係顯示第 1 批樣本之緩衝劑類型(H＝組胺酸緩衝劑；K＝磷酸鉀緩衝劑)和 pH(緩衝劑類型後標註的值)的 PFS 穩定性研究的目視不可見顆粒分析。**圖 14A**：目視不可見顆粒≤2 μm 顆粒數/mL，**圖 14B**：目視不可見顆粒≤10 μm 顆粒數/mL，**圖 14C**：目視不可見顆粒≤25 μm 顆粒數/mL。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)(OMPI=OMPI PFS；BD=BD PFS)。

【0045】 **圖 15A-15E** 係顯示來自第 1 批樣本之緩衝劑類型(H＝組胺酸緩衝劑；K＝磷酸鉀緩衝劑)和 pH(緩衝劑類型後標註的值)的小瓶穩定性研究的分析。**圖 15A**：HMW 種類，**圖 15B**：濃度，**圖 15C**：pH，**圖 15D**：濁度，**圖 15E**：PS80 濃度。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0046】 **圖 16A-16C** 係顯示第 1 批樣本之緩衝劑類型(H＝組胺酸緩衝劑；K＝磷酸鉀緩衝劑)和 pH(緩衝劑類型後標註的值)的小瓶穩定性研究的目視不可見顆粒分析。**圖 16A**：目視不可見顆粒≤2 μm 顆粒數/mL，**圖 16B**：目視不可見顆粒≤10 μm 顆粒數/mL，**圖 16C**：目視不可見顆粒≤25 μm 顆粒數/mL。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0047】 **圖 17A-17G** 係顯示批件 1 樣本之冷凍儲存穩定性研究的分析。**圖 17A**：HMW 種類，**圖 17B**：濃度，**圖 17C**：pH，**圖 17D**：濁度，**圖 17E-17G**：

目視不可見顆粒(≤2μm，≤10μm，≤25μm 顆粒數/mL)。(M=月數)。

【0048】 **圖 18A-18E** 係顯示批件 1 樣本的胜肽圖譜和 Biacore 結合分析。**圖 18A**：LC D32 異構化，**圖 18B**：重鏈(HC)M251 氧化，**圖 18C**：HC PENNYK 去醯胺化，**圖 18D**：HC VSNK 去醯胺化，**圖 18E**：Biacore 分析。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0049】 **圖 19A-19G** 係顯示來自批件 2 樣本之 PFS 穩定性研究的分析。**圖 19A**：HMW 種類，**圖 19B**：LMW 種類，**圖 19C**：濃度，**圖 19D**：pH，**圖 19E**：濁度，**圖 19F**：PS80 濃度，**圖 19G**：帶電變體分析。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0050】 **圖 20A-20C** 係顯示批件 2 樣本之 PFS 穩定性研究的目視不可見顆粒分析。**圖 20A**：目視不可見顆粒≤2 μm 顆粒數/mL，**圖 20B**：目視不可見顆粒≤10 μm 顆粒數/mL，**圖 20C**：目視不可見顆粒≤25 μm 顆粒數/mL。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0051】 **圖 21A-21G** 係顯示來自批件 2 樣本之小瓶穩定性研究的分析。**圖 21A**：HMW 種類，**圖 21B**：LMW 種類，**圖 21C**：濃度，**圖 21D**：pH，**圖 21E**：濁度，**圖 21F**：PS80 濃度，**圖 21G**：帶電變體分析。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0052】 **圖 22A-22C** 係顯示批件 2 樣本之小瓶穩定性研究的目視不可見顆粒分析。**圖 22A**：目視不可見顆粒≤2 μm 顆粒數/mL，**圖 22B**：目視不可見顆粒≤10 μm 顆粒數/mL，**圖 22C**：目視不可見顆粒≤25 μm 顆粒數/mL。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0053】 **圖 23A-23F** 係顯示來自批件 2 樣本之冷凍儲存穩定性研究的分析。**圖 23A**：HMW 種類，**圖 23B**：LMW 種類，**圖 23C**：濃度，**圖 23D**：pH，**圖 23E**：濁度，**圖 23F**：目視不可見顆粒(≤2 μm，≤10 μm，≤25 μm 顆粒數/mL)。(M=月)。

【0054】 **圖 24A-24E** 係顯示批件 2 樣本的胜肽圖譜和 Biacore 結合分析。

圖 24A：LC D32 異構化，**圖 24B**：HC M251 氧化，**圖 24C**：HC PENNYK 去醯胺化，**圖 24D**：HC VSNK 去醯胺化，**圖 24E**：Biacore 分析。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0055】 **圖 25A-25G** 係顯示來自批件 3 樣本之 PFS 穩定性研究的分析。**圖 25A**：HMW 種類，**圖 25B**：LMW 種類，**圖 25C**：濃度，**圖 25D**：pH，**圖 25E**：濁度，**圖 25F**：PS80 濃度，**圖 25G**：目視不可見顆粒(≤2 μm，≤10 μm，≤25 μm 顆粒數/mL)。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0056】 **圖 26A-26G** 係顯示來自批件 3 樣本之小瓶穩定性研究的分析。**圖 26A**：HMW 種類，**圖 26B**：LMW 種類，**圖 26C**：濃度，**圖 26D**：pH，**圖 26E**：濁度，**圖 26F**：PS80 濃度，**圖 26G**：目視不可見顆粒(≤2 μm 顆粒數/mL，≤10 μm 顆粒數/mL，≤25 μm 顆粒數/mL)。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0057】 **圖 27A-27E** 係顯示批件 3 樣本的胜肽圖譜和 Biacore 結合分析。**圖 27A**：LC D32 異構化，**圖 27B**：HC M251 氧化，**圖 27C**：HC PENNYK 去醯胺化，**圖 27D**：HC VSNK 去醯胺化，**圖 27E**：Biacore 分析。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0058】 **圖 28A-28G** 係顯示來自批件 4 樣本之小瓶穩定性研究的分析。**圖 28A**：HMW 種類，**圖 28B**：LMW 種類，**圖 28C**：濃度，**圖 28D**：pH，**圖 28E**：濁度，**圖 28F**：PS80 濃度，**圖 28G**：目視不可見顆粒(≤2 μm 顆粒數/mL，≤10 μm 顆粒數/mL，≤25 μm 顆粒數/mL)。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「3M-25C」係表示在 25°C 下儲存 3 個月)。

【0059】 **圖 29A-29E** 係顯示批件 4 樣本的胜肽圖譜和 Biacore 結合分析。**圖 29A**：LC D32 異構化，**圖 29B**：HC M251 氧化，**圖 29C**：HC PENNYK 去醯胺化，**圖 29D**：HC VSNK 去醯胺化，**圖 29E**：Biacore 分析。(V=小瓶)。(W=週；

M=月；C=攝氏度；例如，「1M-5C」係表示在 5°C 下儲存 1 個月)。

【0060】 **圖 30A-30G** 係顯示來自批件 5 樣本之小瓶穩定性研究的分析。**圖 30A**：HMW 種類，**圖 30B**：LMW 種類，**圖 30C**：濃度，**圖 30D**：pH，**圖 30E**：濁度，**圖 30F**：PS80 濃度，**圖 30G**：目視不可見顆粒(≤2 μm 顆粒數/mL，≤10 μm 顆粒數/mL，≤25 μm 顆粒數/mL)。(W=週；M=月；C=攝氏度；例如，「1M-5C」係表示在 5°C 下儲存 1 個月)。

【0061】 **圖 31A-31E** 係顯示就小瓶中腕式震盪之樣本的分析。**圖 31A**：HMW 種類，**圖 31B**：LMW 種類，**圖 31C**：濁度，**圖 31D**：電荷變體分析(酸性%，單體%，鹼性%)，**圖 31E**：目視不可見顆粒(≤2μm，≤10μm，≤25μm 顆粒數/mL)。(h=小時)。

【0062】 **圖 32A-32E** 係顯示來自 PFS 中腕式震盪之樣本的分析。**圖 32A**：HMW 種類，**圖 32B**：LMW 種類，**圖 32C**：濁度，**圖 32D**：電荷變體分析(酸性%，單體%，鹼性%)，**圖 32E**：目視不可見顆粒(≤2μm，≤10μm，≤25μm 顆粒數/mL)。(h=小時)。

【0063】 **圖 33A-33F** 係顯示來自凍-融循環的樣本分析。**圖 33A**：HMW 種類，**圖 33B**：LMW 種類，**圖 33C**：濁度，**圖 33D**：濃度，**圖 33E**：pH，**圖 33F**：目視不可見顆粒(≤2μm，≤10μm，≤25μm 顆粒數/mL)。(FT=凍融循環)。

【0064】 **圖34A-34I**係顯示光穩定性的樣本分析。**圖34A**：HMW種類，**圖34B**：LMW種類，**圖34C**：濁度，**圖34D**：濃度，**圖34E**：pH，**圖34F**：PS 80濃度，圖**34G**：電荷變體分析，**圖34H**：總胜肽圖譜分析，**圖34I**：目視不可見顆粒(≤2μm，≤10μm，≤25μm顆粒數/mL)。(d=天數)。

【實施方式】

人源化抗-C1s抗體

【0065】 本揭示文之組成物係包括人源化抗-C1s抗體。本揭示文之人源化

抗-C1s抗體係結合及抑制經典路徑(CP)內的C1s之活化形式。補體系統為媒介體液免疫之先天免疫系統的組份。此抗體的機制為CP特有的，讓凝集素和替代路徑功能完整。

【0066】在某些具體實例中，本揭示文之人源化抗-C1s抗體，例如，係藉由抑制C1s的絲胺酸-蛋白酶結構域的酵素活性來抑制C1s媒介的補體組份C4之裂解。在某些具體實例中，本揭示文之人源化抗-C1s抗體係抑制C1s媒介的補體組份C2之裂解。在某些具體實例中，本揭示文之人源化抗C1s抗體係抑制C1s媒介的C4和C2之裂解。

【0067】在某些具體實例中，本揭示文之人源化抗-C1s抗體係結合一具有SEQ ID NO: 15中所示之胺基酸序列的補體C1s蛋白。下面所提供的胺基酸序列SEQ ID NO: 15係代表智人(*Homo sapiens*)補體C1s蛋白：
EPTMYGEILSPNYPQAYPSEVEKSWDIEVPEGYGIHLYFTHLDIELSENCAYDS
VQIISGDTEEGRLCGQRSSNNPHSPIVEEFQVPYNKLQVIFKSDFSNEERFTGF
AAYYVATDINECTDFVDVPCSHFCNNFIGGYFCSCPPEYFLHDDMKNCGVNC
SGDVFTALIGEIASPNYPKPYPENSRCEYQIRLEKGFQVVVTLRREDFDVEAA
DSAGNCLDSLVFVAGDRQFGPYCGHGFPGPLNIETKSNALDIIFQTDLTGQKK
GWKLRYHGDPMPCPKEDTPNSVWEPAKAKYVFRDVVQITCLDGFEVVEGR
VGATSFYSTCQSNGKWSNSKLKCQPVDCGIPESIENGKVEDPESTLFGSVIRY
TCEEPYYYMENGGGGEYHCAGNGSWVNEVLGPELPKCVPVCGVPREPFEEK
QRIIGGSDADIKNFPWQVFFDNPWAGGALINEYWVLTAAHVVEGNREPTMY
VGSTSVQTSRLAKSKMLTPEHVFIHPGWKLLEVPEGRTNFDNDIALVRLKDP
VKMGPTVSPICLPGTSSDYNLMDGDLGLISGWGRTEKRDRAVRLKAARLPV
APLRKCKEVKVEKPTADAEAYVFTPNMICAGGEKGMDSCKGDSGGAFAVQ
DPNDKTKFYAAGLVSWGPQCGTYGLYTRVKNYVDWIMKTMQENSTPRED
(SEQ ID NO:15)。

【0068】在某些具體實例中，本揭示文之人源化抗-C1s抗體係以不大於2.5 nM的解離常數(KD)結合人類補體C1s蛋白。在某些具體實例中，本揭示文之人

源化抗-C1s抗體係以不大於2 nM的KD結合人類補體C1s蛋白。在某些具體實例中，本揭示文之人源化抗-C1s抗體係以不大於1 nM的KD結合人類補體C1s蛋白。在某些具體實例中，本揭示文之人源化抗-C1s抗體係以不大於0.9 nM、不大於0.8 nM、不大於0.7 nM、不大於0.6 nM、不大於0.6 nM，不大於0.5 nM、不大於0.4 nM、不大於0.3 nM、不大於0.2 nM、或不大於0.1 nM的KD結合人補體C1s蛋白。在某些具體實例中，本揭示文之人源化抗-C1s抗體係以不大於0.3 nM的KD結合人補體C1s蛋白。在某些具體實例中，本揭示文之人源化抗-C1s抗體係以不大於0.2 nM的KD結合人補體C1s蛋白。在某些具體實例中，本揭示文之人源化抗-C1s抗體係以不大於0.1 nM的KD結合人補體C1s蛋白。測量抗體與人補體C1s蛋白結合的方法可由熟習本項技術者來決定。

【0069】 在某些具體實例中，本揭示文之人源化抗-C1s抗體係以不大於90 pM、不大於80 pM、不大於70 pM、不大於60 pM、不大於50 pM，不大於40 pM、不大於30 pM、不大於20 pM、不大於10 pM、不大於9 pM、不大於8 pM、不大於7 pM、不大於6 pM、不大於5 pM、不大於4 pM、不大於3 pM、不大於2 pM或不大於1 pM之KD結合人類補體C1s蛋白。

【0070】 在某些具體實例中，本揭示文之人源化抗-C1s抗體係以10^{-8}M或更低，5×10^{-9}M或更低，或10^{-9}M或更低的半最大抑制濃度(IC_{50})抑制經典補體路徑。

【0071】 「抗體」係涵蓋任何同型的抗體或免疫球蛋白，包括但不限於人源化抗體和嵌合抗體。抗體可為單鏈抗體(scAb)或單結構域抗體(dAb)(例如，單結構域重鏈抗體或單結構域輕鏈抗體；參見Holt *et al.* (2003) *Trends Biotechnol.* 21:484)。術語「抗體」亦涵蓋保留與抗原特異性結合之抗體的片段(抗體片段)。「抗體」進一步係包括單鏈可變片段(scFv)和雙抗體，其中單鏈可變片段為抗體重鏈(VH)和輕鏈(VL)可變區以短連接子胜肽相連接的融合蛋白，而雙抗體為非共價的scFv片段之二聚體，其係包括藉由小的胜肽連接子相連接的V_H和V_L(Zapata *et al., Protein Eng.* 8(10): 1057-1062 (1995))。術語「抗體」亦涵蓋包括

抗體的抗原結合部分和非抗體蛋白之其他融合蛋白。

【0072】「抗體片段」係包括完整抗體的一部分，例如完整抗體的抗原結合區或可變區。抗體片段的實例包括抗原結合片段(Fab)、Fab'、$F(ab')_2$、可變結構域Fv片段(Fv)、Fd片段和嵌合抗原受體的抗原結合片段。

【0073】抗體的木瓜蛋白酶消化產生二個相同的抗原結合片段，稱為「Fab」片段，各自具有單一抗原結合位點，以及殘餘的「Fc」片段，一種反映容易結晶化之能力的名稱。胃蛋白酶處理產生了具有二個抗原結合位點且仍然能夠交叉連接抗原之$F(ab')_2$片段。

【0074】「Fv」為含有完整抗原-辨識和抗源-結合位的最小抗體片段。此區域係包括由一個重鏈可變結構域和一個輕鏈可變結構域緊密、非共價連結之二聚體。在此種構型中，各可變結構域的3個CDR相互作用以定義在VH-VL二聚體表面上的抗原結合位。共同地，6個CDR賦予此抗體抗原結合特異性。然而，即使是一單一可變結構域(或僅包含對抗原特異的3個CDR之Fv的一半)亦具有辨識和結合抗原的能力，儘管親和力低於整個結合位。

【0075】「Fab」片段係含有輕鏈的恆定結構域和重鏈的第一恆定結構域(CH1)。Fab片段與Fab'片段的不同處為在重鏈CH1結構域的羧基末端添加了一些殘基，包括至少1個來自抗體絞鏈區的半胱胺酸。Fab'-SH為文中Fab'的名稱，其中恆定結構域的半胱胺酸殘基係帶有一游離硫醇基團。$F(ab')_2$抗體片段最初係以成對的Fab'片段產生，在彼等之間具有絞鏈半胱胺酸。抗體片段的其他化學偶合亦為已知的。

【0076】「scFv」抗體片段係包括抗體的V_H和V_L，其中這些區域係以單一多肽鏈存在。在某些具體實例中，Fv多肽進一步係包括一介於V_H和V_L區之間的多肽連接子，其使得scFv能形成抗原結合所欲的結構。就scFv之綜述，請參見Pluckthun *in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,* vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)。

【0077】「雙抗體(Diabody)」係指具有二個抗原結合位的小抗體片段，該片段係包括一V_H與相同多肽鏈中的V_L相連接(V_H-V_L)。藉由使用太短而不允許在相同鏈上的二個結構域間配對的連接子，迫使這些結構域與另一條鏈的互補結構域配對並創造出二個抗原結合位。雙抗體更全面描述於，例如Hollinger *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)中。

【0078】抗體可為單價的或二價的。抗體可為一「Y形」分子之Ig單體，其係由4條多肽鏈組成：二條重鏈和二條輕鏈藉由雙硫鍵相連接。

【0079】抗體可經可偵測地標定，例如以放射性同位素、產生可偵測產物的酵素及/或螢光蛋白。抗體可進一步與其他基團接合，例如特異性結合對的成員，例如生物素-抗生物素蛋白特異性結合對的生物素成員。抗體亦可與固體支撐物結合，其包括但不限於聚苯乙烯板及/或微珠。

【0080】「分離的」抗體為已從其天然環境的組份中鑑別和分離及/或回收的抗體(亦即，非天然生成的)。其天然環境的污染成份為干擾抗體之使用(例如診斷或治療用途)的物質，並且可包括酵素、荷爾蒙和其他蛋白或非蛋白溶質。在某些具體實例中，抗體係經純化(1)至如藉由Lowry方法所測，以抗體的重量計大於90%、大於95%、大於98%或大於99%，例如，(2)藉由使用旋轉杯定序儀足以獲得至少15個N-端殘基或內部胺基酸序列之程度，或(3)在還原或非還原條件下使用考馬斯藍或銀染色藉由十二烷基硫酸鈉-聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)之均質性。分離的抗體係涵蓋重組細胞內的原位抗體，因為至少一種抗體之天然環境的組份將不存在。在某些具體實例中，分離的抗體係藉由至少一個純化步驟所製備。

【0081】「單株抗體」為藉由一組相同的細胞所產生之抗體，其全部係藉由重複的細胞複製從單一細胞所產生的。亦即，細胞選植株僅產生單一抗體種類。雖然可使用融合瘤製造技術來製造單株抗體，但亦可使用熟習本項技術者已知的其他製造方法(例如，衍生自抗體噬菌體展示文庫的抗體)。

【0082】「互補決定區(CDR)」為在重鏈和輕鏈多肽之可變區內發現的非連續抗原結合位點。Lefranc *et al.* (2003) *Developmental and Comparative Immunology* 27:55; Kabat *et al.*, J. Biol. Chem. 252:6609-6616 (1977); Kabat *et al.*, U. S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of proteins of immunological interest" (1991); by Chothia *et al.*, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987); and MacCallum *et al.*, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996)已描述了CDR，其中定義係包括當相互比較時胺基酸殘基的重疊或子集。然而，應用任何Kabat、Lefranc、Chothia或MacCallum定義(亦稱為編號系統)來指稱抗體或嫁接抗體或其變體的CDR希望係落在如文中所定義和使用之術語的範圍內。

【0083】術語「LC CDR1」、「LC CDR2」和「LC CDR3」分別係指輕鏈可變區中的第一、第二和第三CDR。如文中所用，術語「HC CDR1」、「HC CDR2」和「HC CDR3」分別係指重鏈可變區中的第一、第二和第三CDR。如文中所用，術語「CDR1」、「CDR2」和「CDR3」分別係指任一鏈可變區的第一、第二和第三CDR。

【0084】當用於指稱一抗體可變區時，「框架」係包括抗體可變區內CDR區外部的所有胺基酸殘基。可變區框架一般為不連續的胺基酸序列，其僅包括該等CDR外部的胺基酸。「框架區」係包括由CDR所分隔的框架之各結構域。

【0085】「人源化抗體」為包括不同來源之抗體部分的抗體，其中至少一部分係包括人類來源的胺基酸序列。例如，人源化抗體可包括衍生自具有必要特異性之非人類來源的抗體(例如小鼠)和來自人類來源的抗體序列(例如，嵌合免疫球蛋白)的部分，藉由習用技術(例如，合成的免疫球蛋白)化學上連接一起，或使用基因工程技術製備為連續多肽(例如，可表現編碼嵌合抗體之蛋白部分的DNA，用以產生連續的多肽鏈)。人源化抗體的另外實例為含有至少一條鏈的抗體，該鏈係包括衍生自非人類來源抗體的CDR和衍生自人類來源之輕鏈及/或重鏈的框架區(例如，有或無框架改變之CDR-嫁接的抗體)。術語人源化免疫球蛋

白亦涵蓋嵌合或CDR-嫁接的單鏈抗體。參見，例如，Cabilly等人，美國專利第4,816,567號；Cabilly等人，歐洲專利第0,125,023 B1號；Boss等人，美國專利第4,816,397號；Boss等人，歐洲專利第0,120,694 B1號；Neuberger, M. S.等人，WO 86/01533；Neuberger, M. S.等人，歐洲專利第0,194,276 B1號；Winter，美國專利編號5,225,539；Winter，歐洲專利第0,239,400 B1號；Padlan, E. A.等人，歐洲專利申請案號0,519,596 A1。有關單鏈抗體，亦參見Ladner等人，美國專利第4,946,778號；Huston，美國專利第5,476,786號；和Bird, R. E.等人，Science，242：423-426(1988))。

【0086】在某些具體實例中，使用合成及/或重組核酸來製備人源化抗體，用以製備編碼所欲人源化鏈的基因(例如，cDNA)。例如，可使用PCR致突變法構建編碼人源化可變區的核酸(例如，DNA)序列用以改變編碼人類或人源化鏈的DNA序列，例如來自先前人源化可變區的DNA模板(參見，例如Kamman, M., *et al.*, Nucl. Acids Res., 17: 5404 (1989))；Sato, K., *et al.*, Cancer Research, 53: 851-856 (1993)；Daugherty, B. L. *et al.*, Nucleic Acids Res., 19(9): 2471-2476 (1991)；及Lewis, A. P. and J. S. Crowe, Gene, 101: 297-302 (1991))。使用這些或其他適合的方法，亦可容易地製造變體。例如，可將選殖的可變區致突變，並可以選擇編碼具有所欲特異性之變體的序列(例如，從噬菌體庫；參見，例如，Krebber等人，美國專利第5,514,548號；Hoogenboom等人，WO 93/06213，1993年4月1日公開)。

【0087】在某些具體實例中，文中所述的人源化抗-C1s抗體為全長的IgG、Ig 單體、Fab 片段、F(ab')2 片段、Fd 片段、scFv、scAb 或 Fv。在某些具體實例中，文中所述的人源化抗-C1s 抗體為全長的 IgG。在某些具體實例中，文中所述的任何人源化抗-C1s 抗體之重鏈係包括重鏈恆定區(CH)或其部分(例如，CH1、CH2、CH3 或其組合)。重鏈恆定區可為任何適合來源的重鏈恆定區，例如人類、小鼠、大鼠或兔。在某些具體實例中，重鏈恆定區係來自人類 IgG(γ 重鏈)，例如 IgGl、IgG2 或 IgG4。

【0088】在某些具體實例中，可將突變導入文中所述的任一人源化抗-C1s抗體的重鏈恆定區中。在某些具體實例中，係將一、二或更多個突變(例如，胺基酸取代)導入重鏈恆定區(例如，CH2 結構域(人類 IgGl 的殘基 231-340)及/或CH3 結構域(人類 IgGl 的殘基 341-447)中及/或絞鏈區，根據 Kabat 編號系統編號(例如，Kabat 中的 EU 索引))用以增加或減少抗體對效應細胞表面上的 Fc 受體(例如，活化的 Fc 受體)之親和力。抗體 Fc 區中降低或增加抗體對 Fc 受體之親和力的突變以及將此等突變導入 Fc 受體或其片段的技術已為熟習本項技術者所知。可進行抗體之 Fc 受體中的突變用以改變抗體對 Fc 受體之親和力的實例係描述於例如 Smith P 等人，(2012) *PNAS* 109：6181-6186，美國專利第 6,737,056 號和國際公開案號 WO 02/060919；WO 98/23289；和 WO 97/34631，其係以引用的方式併入本文中。

【0089】在某些具體實例中，係將一、二或更多個突變(例如，胺基酸取代)導入重鏈恆定區(CH1 結構域)的絞鏈區，使得絞鏈區中半胱胺酸殘基的數量改變(例如，增加或減少)，如，例如，美國專利第 5,677,425 號中所述。可改變 CHl 結構域之絞鏈區中的半胱胺酸殘基數目以例如促進輕鏈和重鏈的組裝，或改變(例如，增加或減少)抗體的穩定性或促進連接子接合。

【0090】在某些具體實例中，係將一、二或更多個胺基酸突變(亦即，取代、插入或刪除)導入 IgG 恆定結構域或其 FcRn 結合片段中用以改變(例如，減少或增加)抗體在活體內的半衰期。在某些具體實例中，係將一或多項突變導入 Fc 或絞鏈-Fc 結構域片段中。參見，例如國際公開案號 WO 02/060919；WO 98/23289；和 WO 97/34631；以及美國專利第 5,869,046 號；第 6,121,022 號；第 6,277,375 號；和第 6,165,745 號，為改變(例如，減少或增加)活體內抗體之半衰期的突變實例。

【0091】在某些具體實例中，文中所述的恆定區抗體為 IgGl 恆定區並包括，根據 Kabat 中的 EU 索引編號，位置 252 的甲硫胺酸(M)經酪胺酸(Y)取代，位置

254 的絲胺酸(S)經蘇胺酸(T)取代，以及位置 256 的蘇胺酸(T)經麩胺酸(E)取代。參見美國專利第 7,658,921 號，其係以引用的方式併入本文中。相較於相同抗體的野生型版本，此種類型的突變體 IgG(稱為「YTE 突變體」)已顯示半衰期增加四倍(參見 Dall'Acqua W F *et al.*, (2006) J Biol Chem 281: 23514-24)。在某些具體實例中，抗體係包括一包含 1、2、3 或更多個在位置 251-257、285-290、308-314、385-389 和 428-436 之胺基酸殘基之胺基酸取代的 IgG 恆定結構域(根據 Kabat 中的 EU 索引編號)。可導入重鏈恆定區可能增加抗體半衰期的額外突變已為本項技術所知，例如，如 Zalevsky *et al.*, Nat Biotechnol. 2010 Feb; 28(2): 157–159 中所描述的 M428L/N434S (EU 編號；M459L/N466S Kabat 編號)突變。

【0092】 在某些具體實例中，係將一、二或更多個胺基酸取代導入 IgG 恆定結構域 Fc 區用以改變抗體的效應子功能。親和力改變的效應子配體可為，例如 Fc 受體或補體的 C1 組份。此方法係更詳盡描述於美國專利第 5,624,821 號和第 5,648,260 號中。在某些具體實例中，恆定區結構域的刪除或失活(經由點突變或其他方式)可以降低循環抗體的 Fc 受體結合，從而增加腫瘤定位。就刪除或失活恆定結構域並從而增加腫瘤定位的突變描述請參見，例如，美國專利第 5,585,097 號和第 8,591,886 號。在某些具體實例中，可將至少一胺基酸取代導入文中所述抗體的 Fc 區中用以移除 Fc 區上的可能糖基化位點，其可降低 Fc 受體結合(參見，例如 Shields R L *et al.*, (2001) J Biol Chem 276: 6591-604)。

【0093】 在某些具體實例中，至少一個恆定區中的胺基酸可經不同的胺基酸殘基取代，使得抗體改變了 C1q 結合及/或降低或消除補體依賴性細胞毒性(CDC)。此方法係進一步詳述於美國專利第 6,194,551 號中(Idusogie 等人)。在某些具體實例中，在文中所述抗體之 CH2 結構域的 N 端區域中至少一個胺基酸殘基係經改變，從而改變抗體固定補體之能力。此方法係進一步描述於國際公開案號 WO 94/29351 中。在某些具體實例中，文中所述抗體之 Fc 區係經修飾用以增加抗體媒介抗體依賴的細胞毒性(ADCC)之能力及/或增加抗體對 Fcγ 受體的親

和力。此方法係進一步描述於國際公開案號 WO 00/42072 中。

【0094】在某些具體實例中，為了避免因 Fab 臂交換(其已知會發生於天然 IgG4 mAb)所導致之潛在併發症，文中所提供的抗體可包括一穩定的「Adair」突變(Angal S., *et al.*, "A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human (IgG4) antibody," Mol Immunol 30, 105-108; 1993)，其中絲胺酸 228(EU 編號；Kabat 編號為殘基 241)係轉變為脯胺酸，產生類-IgG1 絞鏈序列。在某些具體實例中，為了降低殘留的抗體依賴細胞毒性，係將一 L235E(EU 編號，相當於 Kabat 編號中的 L248E)突變導入此重鏈恆定區，例如，如 Benhnia *et al.*, J. Virology, Dec. 2009, p. 12355–12367 中所述。

【0095】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 KASQSVDYDGDSYMN(SEQ ID NO：1)之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1(LC CDR1)。在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 DASNLES(SEQ ID NO:2)之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 2(LC CDR2)。在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 QQSNEDPWT(SEQ ID NO:3)之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 3(LC CDR3)。在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的 LC CDR1，一包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的 LC CDR2，以及一包含 SEQ ID NO：3 之胺基酸序列的 LC CDR3。

【0096】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 DDYIH(SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1(HC CDR1)。在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 RIDPADGHTKYAPKFQV (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列的重鏈互補決定區 2(HC CDR2)。在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 YGYGREVFDY(SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列的重鏈互補決定區 3(HC CDR3)。在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HC CDR1，一包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HC CDR2，以及一包含 SEQ ID NO：6 之胺基酸序列的 HC CDR3。

【0097】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的 LC CDR1，一包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的 LC CDR2，以及一包含 SEQ ID NO：3 之胺基酸序列的 LC CDR3，一包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HC CDR1，一包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HC CDR2，以及一包含 SEQ ID NO：6 之胺基酸序列的 HC CDR3。

【0098】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKILIY DASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAIYYCQQSNEDPWTFGGGTK VEIK (SEQ ID NO: 7)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 SEQ ID NO: 7 胺基酸序列之 VL 的 LC CDR1、LC CDR2 和 LC CDR3。

【0099】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQAPGQGLEWIGRI DPADGHTKYAPKFQVKVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARYGYGR EVFDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 8)之胺基酸序列的重鏈可變區(VH)。在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 SEQ ID NO: 8 胺基酸序列之 VH 的 HC CDR1、HC CDR2 和 HC CDR3。

【0100】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列的 VL 和一包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列的 VH。

【0101】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 SEQ ID NO: 7 胺基酸序列之 VL 的 LC CDR1、LC CDR2 和 LC CDR3，以及包含 SEQ ID NO: 8 胺基酸序列之 VH 的 HC CDR1、HC CDR2 和 HC CDR3。

【0102】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKILIY DASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAIYYCQQSNEDPWTFGGGTK

VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 9)之胺基酸序列的輕鏈(LC)。

【0103】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQAPGQGLEWIGRI DPADGHTKYAPKFQVKVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARYGYGR EVFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 10)之胺基酸序列的重鏈(HC)。

【0104】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列的 LC 以及一包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列的 HC。

【0105】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含相對於 SEQ ID NO: 1 的 LC CDR1 胺基酸序列，含有不超過 3 個胺基酸變異(例如，不超過 3、2 或 1 個胺基酸變異)之胺基酸序列的 LC CDR1。在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含相對於 SEQ ID NO: 2 的 LC CDR2 胺基酸序列，含有不超過 3 個胺基酸變異(例如，不超過 3、2 或 1 個胺基酸變異)之胺基酸序列的 LC CDR2。在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含相對於 SEQ ID NO: 3 的 LC CDR3 胺基酸序列，含有不超過 3 個胺基酸變異(例如，不超過 3、2 或 1 個胺基酸變異)之胺基酸序列的 LC CDR3。

【0106】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含相對於 SEQ

ID NO: 4 的 HC CDR1 胺基酸序列，含有不超過 3 個胺基酸變異(例如，不超過 3、2 或 1 個胺基酸變異)之胺基酸序列的 HC CDR1。在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含相對於 SEQ ID NO: 5 的 HC CDR2 胺基酸序列，含有不超過 3 個胺基酸變異(例如，不超過 3、2 或 1 個胺基酸變異)之胺基酸序列的 HC CDR2。在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含相對於 SEQ ID NO: 6 的 HC CDR3 胺基酸序列，含有不超過 3 個胺基酸變異(例如，不超過 3、2 或 1 個胺基酸變異)之胺基酸序列的 HC CDR3。

【0107】 在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含相對於 SEQ ID NO: 7 的 VL 胺基酸序列，含有不超過 20 個胺基酸變異(例如，不超過 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 個胺基酸變異)之胺基酸序列的 VL。

【0108】 在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一包含相對於 SEQ ID NO: 8 的 VH 胺基酸序列，含有不超過 20 個胺基酸變異(例如，不超過 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 個胺基酸變異)之胺基酸序列的 VH。

【0109】 在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一 VL，該 VL 係包括一包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的 LC CDR1，一包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的 LC CDR2，以及一包含 SEQ ID NO：3 之胺基酸序列的 LC CDR3，並包括相對於 SEQ ID NO: 7 之 VL 序列，含有不超過 20 個胺基酸變異(例如，不超過 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 個胺基酸變異)的框架區。

【0110】 在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一 VH，該 VH 係包括一包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HC CDR1，一包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HC CDR2，以及一包含 SEQ ID NO：6 之胺基酸序列的 HC CDR3，並包括相對於 SEQ ID NO: 8 之 VH 序列，含有不超過 20 個胺基酸變異(例如，

不超過 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 個胺基酸變異)的框架區。

【0111】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括(a)一 VL，該 VL 係包括一包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的 LC CDR1，一包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的 LC CDR2，以及一包含 SEQ ID NO：3 之胺基酸序列的 LC CDR3，並包括相對於 SEQ ID NO: 7 之 VL 序列，含有不超過 20 個胺基酸變異(例如，不超過 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 個胺基酸變異)的框架區，以及(b)一 VH，該 VH 係包括一包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HC CDR1，一包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HC CDR2，以及一包含 SEQ ID NO：6 之胺基酸序列的 HC CDR3，並包括相對於 SEQ ID NO: 8 之 VH 序列，含有不超過 20 個胺基酸變異(例如，不超過 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 個胺基酸變異)的框架區。

【0112】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一 VL，該 VL 係包括一與 SEQ ID NO: 7 之 VL 胺基酸序列具有至少 80%(例如，80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%)相同性的胺基酸序列。

【0113】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一 VL，該 VL 係包括一與 SEQ ID NO: 8 之 VH 胺基酸序列具有至少 80%(例如，80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%)相同性的胺基酸序列。

【0114】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一 VL，該 VL 係包括一包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的 LC CDR1，一包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的 LC CDR2，一包含 SEQ ID NO：3 之胺基酸序列的 LC CDR3，並包括與 SEQ ID NO: 7 之 VL 序列的框架區具有至少 80%(例如，80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%)相同性的框架區。

【0115】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括一 VH，該 VH 係

包括一包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HC CDR1，一包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HC CDR2，一包含 SEQ ID NO：6 之胺基酸序列的 HC CDR3，並包括與 SEQ ID NO: 8 之 VH 序列的框架區具有至少 80%(例如，80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%)相同性的框架區。

【0116】在某些具體實例中，人源化抗-C1s 抗體係包括(a)一 VL，該 VL 係包括一包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的 LC CDR1，一包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的 LC CDR2，一包含 SEQ ID NO：3 之胺基酸序列的 LC CDR3，並包括與 SEQ ID NO: 7 之 VL 序列的框架區具有至少 80%(例如，80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%)相同性的框架區，以及(b)一 VH，該 VH 係包括一包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HC CDR1，一包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HC CDR2，一包含 SEQ ID NO：6 之胺基酸序列的 HC CDR3，並包括與 SEQ ID NO: 8 之 VH 序列的框架區具有至少 80%(例如，80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%)相同性的框架區。

【0117】在某些具體實例中，文中所述之任一人源化抗-C1s 抗體中的重鏈恆定區為一 IgG4 恆定區或其變體。IgG4 恆定區及變體之實例係提供於**表 1** 中。

表 1.重鏈恆定區之實例

重鏈恆定區	**胺基酸序列**
IgG4 恆定區 WT	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 11)

重鏈 恆定區	胺基酸序列
IgG4 恆定區變體 1	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 12)
IgG4 恆定區變體 2	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 13)

【0118】在某些具體實例中，文中所述之任何人源化抗-C1s 抗體的輕鏈進一步可包括一輕鏈恆定區(C_L)。在某些具體實例中，此 C_L 為 κ 輕鏈。在其他實例中，此 C_L 為 λ 輕鏈。在某些具體實例中，此 CL 為 κ 輕鏈，其序列係提供如下：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 14)。

【0119】其他抗體重鏈和輕鏈恆定區已為本項技術所熟知，例如該等 IMGT 數據庫(imgt.org)或 vbase2.org/vbstat.php 中提供的，該二者係以引用的方

式併入本文中。

組成物

【0120】 本揭示文係提供包括人源化抗-C1s 抗體之組成物，包括醫藥組成物或調配物。本揭示文之人源化抗-C1s抗體可藉由與適當的醫藥上可接受載劑、醫藥上可接受稀釋劑或其他醫藥上可接受賦形劑組合，調配成醫藥組成物。

【0121】 本揭示文之組成物中的示例抗體濃度範圍可從約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL，約 75mg/mL 至約 225mg/mL，約 100 mg/mL 至約 200 mg/mL，約 100 mg/mL 至約 150 mg/mL，約 150 mg/mL 至約 200 mg/mL，約 125mg/mL 至約 175mg/mL，或約 140 mg/mL 至約 160 mg/mL。在某些具體實例中，本揭示文之組成物中的抗體濃度為約 50 mg/mL，約 75mg/mL，約 100 mg/mL，約 125mg/mL，約 130 mg/mL，約 140 mg/mL， 約 150 mg/mL，約 160 mg/mL，約 170 mg/mL，約 175mg/mL，約 200 mg/mL 或約 250 mg/mL。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 150 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體。

【0122】 在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括精胺酸或其鹽。精胺酸可用作為穩定劑。如文中所述，精胺酸的存在降低了主題抗體之輕鏈可變結構域序列中位置編號 32 之天門冬胺酸殘基的異構化率(D32 異構化率)。組成物中精胺酸或其鹽的示例濃度範圍可從約 50 mM 至約 200 mM，約 75mM 至約 175mM，約 100 mM 至約 150 mM，約 125mM 至約 175mM，或約 125mM 至約 150 mM。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 50 mM，約 55mM，約 60 mM，約 65mM，約 70 mM，約 75mM，約 80 mM，約 85mM，約 90 mM，約 95mM， 約 100 mM，約 105 mM，約 110 mM，約 115 mM，約 120 mM，約 125 mM，約 130 mM，約 135 mM，約 140 mM，約 145 mM，約 150 mM，約 155 mM，約 160 mM，約 165mM，約 170 mM，約 175mM，約 180 mM，約 185mM，約 190 mM 或約 200 mM 精胺酸或其鹽。精胺酸的示例鹽類包括精胺酸檸檬酸鹽，

精胺酸鹽酸鹽，精胺酸草酸鹽，精胺酸磷酸鹽，精胺酸琥珀酸鹽或精胺酸酒石酸鹽。亦可使用其他的精胺酸鹽類。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括精胺酸鹽酸鹽。在某些具體實例中，揭示文之組成物係包括約 50 mM 至約 200 mM，約 75 mM 至約 175 mM，約 100 mM 至約 150 mM，約 125 mM 至約 175 mM，或約 125 mM 至約 150 mM 精胺酸鹽酸鹽。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 50 mM，約 55mM，約 60 mM，約 65 mM，約 70 mM，約 75 mM，約 80 mM，約 85 mM，約 90 mM，約 95 mM， 約 100 mM，約 105 mM，約 110 mM，約 115 mM，約 120 mM，約 125 mM，約 130 mM，約 135 mM，約 140 mM，約 145 mM，約 150 mM，約 155 mM，約 160 mM，約 165mM，約 170 mM，約 175mM，約 180 mM，約 185mM，約 190 mM 或約 200 mM 精胺酸鹽酸鹽。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 150 mM 精胺酸鹽酸鹽。在某些具體實例中，精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0123】 在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括一緩衝劑。組成物中緩衝劑的示例濃度範圍可從約 1mM 至約 50 mM，約 10 mM 至約 40 mM，約 10 mM 至約 30 mM，約 10 mM 至約 25mM，約 10 mM 至約 25 mM，約 5mM 至約 25 mM，約 5 mM 至約 20 mM，或約 5 mM 至約 10 mM。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 1 mM，約 2 mM，約 3 mM，約 4 mM，約 5 mM，約 6mM，約 7 mM，約 8 mM，約 9 mM，約 10 mM， 約 11 mM，約 12 mM，約 13 mM，約 14 mM，約 15 mM，約 16 mM，約 17 mM，約 18 mM，約 19 mM 或約 20 mM 的緩衝劑。示例的緩衝劑包括乙酸鹽、檸檬酸鹽、組胺酸、草酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽和酒石酸鹽。亦可使用其他的緩衝劑。在某些具體實例中，此緩衝劑為組胺酸。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 1 mM 至約 50 mM，約 10 mM 至約 40 mM，約 10 mM 至約 30 mM，約 10 mM 至約 25 mM，約 10 mM 至約 25 mM，約 5 mM 至約 25 mM，約 5 mM 至約 20 mM，或約 5 mM 至約 10 mM 組胺酸。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 1 mM，

約 2 mM，約 3 mM，約 4 mM，約 5 mM，約 6 mM，約 7 mM，約 8 mM，約 9 mM，約 10 mM，約 11 mM，約 12 mM，約 13 mM，約 14 mM，約 15 mM，約 16 mM，約 17 mM，約 18 mM，約 19 mM 或約 20 mM 組胺酸。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 10 mM 組胺酸。組胺酸緩衝液可包括組胺酸和組胺酸鹽。組胺酸的濃度係指組胺酸和存在的任何視需要之組胺酸鹽的濃度。個別組份對濃度的貢獻係依目標 pH 而定。在某些具體實例中，組胺酸緩衝液係包括組胺酸和組胺酸鹽酸鹽。在某些具體實例中，組胺酸的濃度係指組胺酸和組胺酸鹽酸鹽的濃度。

【0124】在某些具體實例中，本揭示文之組成物除了精胺酸之外係包括一穩定劑。組合物中示例的穩定劑之濃度範圍可從約 1%至約 8%(w/v)，約 1%至約 5%(w/v)，約 1%至約 3%(w/v)，或約 3%至約 5%(w/v)。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 1% (w/v)，約 2%(w/v)，約 3%(w/v)，約 4%(w/v)，約 5%(w/v) w/v)，約 6%(w/v)，約 7%(w/v)或約 8%(w/v)的穩定劑。在某些具體實例中，此穩定劑為糖、糖醇或胺基糖。示例的糖、糖醇和胺基糖係包括果糖、半乳糖、葡萄糖、乳糖、麥芽糖、甘露糖、棉子糖、山梨糖醇、山梨糖、蔗糖、半乳糖胺、葡糖胺、N-甲基葡糖胺和神經胺酸。亦可使用其他的穩定劑。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括蔗糖、海藻糖或山梨糖醇。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括蔗糖。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 1%至約 8%(w/v)，約 1%至約 5%(w/v)，約 1%至約 3%(w/v)，或 約 3%至約 5%(w/v)的蔗糖。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 1% (w/v)，約 2%(w/v)，約 3%(w/v)，約 4%(w/v)，約 5%(w/v) w/v)，約 6%(w/v)，約 7%(w/v)或約 8%(w/v)的蔗糖。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 3%(w/v)蔗糖。蔗糖亦可用作為冷凍保護劑。在某些具體實例中，組成物可包括選自乙二醇、二甲基亞碸(DMSO)、甘油、海藻糖和丙二醇的不同冷凍保護劑。亦可使用其他的冷凍保護劑。在某些具體實例中，組成物中冷凍保護劑的濃度

範圍可從約 1%至約 10%(w/v)，約 1%至約 5%(w/v)，約 1%至約 3%(w/v)，或約 3%至約 5%(w/v)。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 1%(w/v)，約 2%(w/v)，約 3%(w/v)，約 4%(w/v)，約 5%(w/v)約 6%(w/v)，約 7%(w/v)，約 8%(w/v)，約 9%(w/v)或約 10%(w/v)的冷凍保護劑。

【0125】 在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括一螯合劑。組成物中螯合劑的示例濃度範圍可從約 1 μM 至約 50 μM，約 5 μM 至約 40 μM，約 5 μM 至約 30 μM，約 5 μM 至約 25 μM，約 5 μM 至約 20 μM，約 5 μM 至約 15 μM，約 10 μM 至約 20 μM，約 10 μM 至約 25 μM，或約 10 μM 至約 30 μM。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括濃度約 1 μM，約 2 μM，約 3 μM，約 4 μM，約 5 μM，約 6 μM，約 7 μM，約 8 μM，約 9 μM，約 10 μM，約 11 μM，約 12 μM，約 13 μM，約 14 μM，約 15 μM，約 16 μM，約 17 μM，約 18 μM，約 19 μM 或約 20 μM 的螯合劑。示例的螯合劑包括乙二胺四乙酸(EDTA)、二伸乙基三胺五乙酸(DTPA)、二羥乙基甘胺酸，檸檬酸，酒石酸和甲硫胺酸。亦可使用其他的螯合劑。在某些具體實例中，此螯合劑為甲硫胺酸。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 5 mM 至約 10 mM，約 5 mM 至約 7.5 mM，約 7.5 mM 至約 10 mM，約 6 mM 至約 8 mM，或約 8 mM 至約 10 mM 甲硫胺酸。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 5 mM，約 5.5 mM，約 6 mM，約 6.5 mM，約 7 mM，約 7.5 mM，約 8 mM，約 8.5 mM，約 9 mM，約 9.5 mM，或約 10 mM 甲硫胺酸。熟習技術者應了解，螯合劑的濃度可依照所使用的螯合劑加以變化。在某些具體實例中，此螯合劑為 DTPA。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 1 μM 至約 50 μM，約 5 μM 至約 40 μM，約 5 μM 至約 30 μM，約 5 μM 至約 25 μM，約 5 μM 至約 20 μM， 約 5 μM 至約 15 μM，約 10 μM 至約 20 μM，約 10 μM 至約 25 μM，或約 10 μM 至 30 μM DTPA。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 1 μM，約 2 μM，約 3 μM，約 4 μM，約 5 μM，約 6 μM，約 7 μM，約 8 μM，約 9 μM，約 10 μM， 約 11 μM，約 12 μM，約 13 μM，約

14 μM，約 15 μM，約 16 μM，約 17 μM，約 18 μM，約 19 μM 或約 20 μM DTPA。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 10 μM DTPA。

【0126】 在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括一界面活性劑。組成物中界面活性劑的示例濃度範圍可從約 0.01%至約 0.1%(w/v)，約 0.03%至約 0.6%(w/v)，約 0.03%至約 0.08%(w/v)， 約 0.03%至約 0.1%(w/v)，約 0.05%至約 0.1%(w/v)，或約 0.06%至約 0.1%(w/v)。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括濃度為約 0.01% (w/v)，約 0.02% (w/v)，約 0.03% (w/v)，約 0.04% (w/v)，約 0.05%(w/v)，約 0.06%(w/v)，約 0.07%(w/v)，約 0.08%(w/v)，約 0.09%(w/v) 或約 0.1 %(w/v)的界面活性劑。示例的界面活性劑包括聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯 20(PS20)、聚山梨醇酯 40(PS40)、聚山梨醇酯 60(PS60)和聚山梨醇酯 80(PS80))、二羧酸、草酸、琥珀酸、延胡索酸、鄰苯二甲酸、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、泊洛沙姆(poloxamer)(例如 P188)和聚乙二醇。亦可使用其他的界面活性劑。在某些具體實例中，此界面活性劑為 P188。在某些具體實例中，此界面活性劑為 PS80。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 0.01%至約 0.1%(w/v)，約 0.03%至約 0.6%(w/v)，約 0.03%至約 0.08%(w/v)，約 0.03%至約 0.1%(w/v)，約 0.05%至約 0.1%(w/v)，約 0.06%至約 0.1%(w/v)PS80。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 0.01%(w/v)，約 0.02%(w/v)，約 0.03%(w/v)，約 0.04%(w/v)，約 0.05%(w/v)約 0.06%(w/v)，約 0.07%(w/v)，約 0.08%(w/v)，約 0.09%(w/v)或約 0.1%(w/v)PS80。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係包括約 0.06%(w/v)PS80。

【0127】 本揭示文之組成物可具有從約 6 至約 7.5，約 6 至約 7，約 6.5 至約 7.5，或約 6.5 至約 7.1 的 pH。本揭示文之組成物係具有約 6.0，約 6.1，約 6.2，約 6.3，約 6.4，約 6.5，約 6.6，約 6.7，約 6.8，約 6.9，約 7.0，約 7.1，約 7.2，約 7.3，約 7.4 或約 7.5 的 pH。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係具有約 6.5-7.1 的 pH。在某些具體實例中，本揭示文之係具有約 6.8 的 pH。文中所述的

研究證明了調節包含精胺酸之組成物中的pH係有利於降低主題抗體的D32異構化。組成物的 pH 可藉由熟習本項技術者已知的任何方法來測量。一用於測量 pH 的方法係使用帶有微電極的 pH 計。可使用本項技術中已知的任何分法來調整組成物的 pH(例如，藉由添加或調節酸、鹼或緩衝劑酸的濃度)。

【0128】 在某些具體實例中，本揭示文係提供包括一人源化抗-C1s 抗體、精胺酸或其鹽，以及一或多種之緩衝劑、穩定劑或冷凍保護劑、螯合劑和表面活性劑的組成物。

【0129】 在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 20 0mM 精胺酸 HCl；(c)約 1 mM 至約 50 mM 組胺酸；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0130】 在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 20 0mM 精胺酸檸檬酸鹽；(c)約 1 mM 至約 50 mM 組胺酸；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。

【0131】 在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸草酸鹽；(c)約 1 mM 至約 50 mM 組胺酸;(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖;(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。

【0132】 在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸磷酸鹽；(c)

約 1 mM 至約 50 mM 組胺酸；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。

【0133】 在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸琥珀酸鹽；(c)約 1 mM 至約 50 mM 組胺酸；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。

【0134】 在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸酒石酸鹽；(c)約 1 mM 至約 50 mM 組胺酸；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。

【0135】 在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸鹽酸鹽；(c)約 1 mM 至約 50 mM 乙酸鹽；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0136】 在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸鹽酸鹽；(c)約 1 mM 至約 50 mM 檸檬酸鹽；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0137】在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸鹽酸鹽；(c)約 1 mM 至約 50 mM 草酸鹽；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0138】在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸鹽酸鹽；(c)約 1 mM 至約 50 mM 磷酸鹽；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0139】在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸鹽酸鹽；(c)約 1 mM 至約 50 mM 琥珀酸鹽；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0140】在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸鹽酸鹽；(c)約 1 mM 至約 50 mM 酒石酸鹽；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0141】在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約

250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸鹽酸鹽；(c)約 1 mM 至約 50 mM 組胺酸；(d)約 1%至約 10%(w/v)山梨糖醇；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0142】在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸鹽酸鹽；(c)約 1 mM 至約 50 mM 組胺酸；(d)約 1%至約 10%(w/v)海藻糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0143】在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸鹽酸鹽；(c)約 1 mM 至約 50 mM 組胺酸；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM EDTA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0144】在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸鹽酸鹽；(c)約 1 mM 至約 50 mM 組胺酸；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 5 mM 至約 10 mM 甲硫胺酸；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0145】在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸鹽酸鹽；(c)

約 1 mM 至約 50 mM 組胺酸；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)泊洛沙姆(P188)之組成物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0146】 在某些具體實例中，本揭示文係提供一包括(a)約 150 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 150 mM 精胺酸鹽酸鹽；(c)約 10 mM 組胺酸；(d)約 3%蔗糖；(e)約 10 μM DTPA；及(f)約 0.06%聚山梨醇酯 80(PS80)之組成物，且其中此組成物係具有約 6.5 至約 7.1，或約 6.8 的 pH。在某些具體實例中，組成物係包括(a)約 150 mg/mL 的抗體；(b)約 150 mM 精胺酸 HCl；(c)約 20 mM 檸檬酸鹽；(f)約 0.02%(w/v)PS80，且其中此組成物係具有約 6.5 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0147】 本揭示文之組成物可包含其他賦形劑，包括但不限於注射用水、稀釋劑、增溶劑、舒緩劑、另外的緩衝劑、無機或有機鹽類、抗氧化劑或諸如此類。在某些具體實例中，本揭示文之組成物除了該等上述之賦形劑之外，不包其他的賦形劑。其他醫藥上可接受的載劑或賦形劑，例如該等 Remington's Pharmaceutical Sciences 第 16 版，Osol，A. Ed. (1980)中描述的，可包括在調配物中，限制條件為其不會對所欲的調配物特性有不利影響。在某些具體實例中，可加入防腐劑。在某些具體實例中，組成物實質上無防腐劑。冷凍保護劑或凍乾保護劑可包括在凍乾調配物中。

【0148】 本揭示文之組成物可為液體形式、凍乾形式，其中凍乾製備物係在投予前以無菌溶液重建，或從凍乾形式重建的液體形式。用於重建凍乾組成物之標準製程序為加回一定體積的純水(典型地等於凍乾期間移除的體積)；然而，包含抗菌劑之溶液可用於製造供非經腸給藥的醫藥組成物；亦參見 Chen (1992) Drug Dev Ind Pharm 18, 1311-54。在某些具體實例中，本揭示文之組成物為液體形式。液體調配物為現成可供注射用，或可在注射前經稀釋。

【0149】在某些具體實例中，本揭示文係提供包括一人源化抗-C1s 抗體、精胺酸或其鹽，以及一或多種的緩衝劑、穩定劑或冷凍保護劑、螯合劑和界面活性劑之穩定的液體抗體調配物。

【0150】在某些具體實例中，本揭示文係提供包括(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸 HCl；(c)約 1 mM 至約 50 mM 組胺酸；(d)約 1%至約 10%(w/v)蔗糖；(e)約 1 μM 至約 50 μM DTPA；及(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)之穩定的液體抗體調配物，且其中此組成物係具有約 6 至約 7 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0151】在某些具體實例中，本揭示文係提供包括(a)約 150 mg/mL 的人源化抗-C1s 抗體；(b)約 150 mM 精胺酸 HCl；(c)約 10 mM 組胺酸；(d)約 3%蔗糖；(e)約 10 μM DTPA；及(f)約 0.06%聚山梨醇酯 80(PS80)之穩定的液體抗體調配物，且其中此組成物係具有約 6.5 至約 7.1，或約 6.8 的 pH。在某些具體實例中，此精胺酸鹽酸鹽為 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0152】所計議的組成物在 5℃ 可穩定至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 個月或更久。在某些具體實例中，組成物在 5℃ 下可穩定至少約 12、18、24 或 30 個月或更久。在某些具體實例中，其在 5℃ 下可穩定至少約 6 個月或更久。在某些具體實例中，其在 5℃ 下可穩定至少約 9 個月。在某些具體實例中，其在 5℃ 下可穩定至少約 1 年或更久，或超過約 2 年。

【0153】本揭示文之組成物展現高水度的穩定性。術語「穩定的」如文中所用有關組成物，係指組成物內的抗體在儲存一段定義量的時間後保留可接受程度的結構及/或功能及/或生物活性。組成物可為穩定的，即使其中包含在其內的抗體在儲存一段定義量的時間後並未維持 100%之其結構及/或功能及/或生物活性。在特定的環境下，在儲存一段定義量之時間後，維持約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之抗體結構及/或功能及/

或生物活性可視為「穩定的」。

【0154】在某些具體實例中，穩定性係藉由在一給定溫度下儲存一定義時間量後測定調配物中剩餘的天然抗體之百分比來測量。天然抗體的百分比可藉由，例如粒徑排阻層析(例如粒徑排阻高效液相層析[SE-HPLC])或本項技術中已知的任何其他方法來測定，用以表徵單體%、高分子量種類%和低分子量種類%。在在某些具體實例中，係藉由測定熱穩定性(例如，藉由進行差示掃描量熱法(DSC))來測量穩定性。在某些具體實例中，係藉由測定機械穩定性(例如，藉由進行控制攪拌)來測量穩定性。在某些具體實例中，係藉由測定溶液濁度(例如，藉由測量 340 nm 至 360 nm 的光學密度(OD))來測量穩定性。在某些具體實例中，係藉由測量目視不可見顆粒(例如，藉由使用液體顆粒計數器之光遮蔽或藉由微流造影(MFI))來測定穩定性。在某些具體實例中，係使用胰蛋白酶胜肽圖譜藉由測量化學降解例如異構化、氧化和去醯胺化來測定穩定性。在某些具體實例中，係藉由使用微-比濁法測量溶液乳光(opalescence)來測定穩定性。

【0155】在某些具體實例中，可藉由測量 PS80 濃度間接評估穩定性。在某些具體實例中，PS80 濃度係藉由帶有荷電氣霧偵測器之高效液相層析(HPLC-CAD)來測量。

【0156】亦可藉由測量抗體與其靶標的生物活性及/或結合親和力來評估穩定性。例如，若在例如 5°C、25°C、45°C 等等儲存一定義的時間量(例如，1 至 12 個月)後，組成物中所含的人源化抗-C1s 抗體與人類 C1s 結合的親和力為儲存前抗體之結合親和力的至少 50%、60%、70%、80%、90%、95%或更高，則本發明調配物可視為穩定的。

【0157】本揭示文之組成物抑制抗體異構化。在某些具體實例中，此異構化為天門冬胺酸異構化至異天門冬胺酸。在某些具體實例中，異構化係在位於抗體 CDR1 中輕鏈的 D32。只要不損害抗體的功能，一特定量的異構化為可接受的。因此，組成物可具有可接受量的異構化，即使其中所含的抗體在儲存一

段定義時間量後未維持100%之其結構及/或功能及/或生物活性。在特定環境下，在儲存一段定義時間量後，維持約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之抗體結構及/或功能及/或生物活性，可視為可接受的異構化量。異構化可藉由本項技術中已知的任何適合方法來測定。在某些具體實例中，係藉由進行總胜肽圖譜分析來測定異構化。在某些具體實例中，係藉由在一給定溫度下儲存一段定義時間量後，測定調配物中異構化的百分比來測量異構化。在某些具體實例中，在 5°C 儲存 12 週後，抗體具有小於約 10%，小於約 9%，小於約 8%或小於約 7.5%的異構化率。在某些具體實例中，在 25°C 儲存 12 週後，抗體具有小於約 25%，小於約 24%，小於約 23%，小於約 21%或小於約 20%的異構化率。在某些具體實例中，在 40°C 儲存 12 週後，抗體具有小於約 40%，小於約 39%，小於約 38%，小於約 37%，小於約 36%，或小於約 35%的異構化率。

【0158】 在某些具體實例中，相較於無精胺酸或其鹽的對應調配物中的抗體，此抗體具有較低的異構化率(例如，在輕鏈 CDR1 中的 D32)。在某些具體實例中，此抗體在 40°C 下具有每週至少約 2%或至少約 3%的異構化率。在某些具體實例中，相較於無精胺酸或其鹽的對應調配物中的抗體，此抗體具有在 25°C 每月低至少約 1-3%，或在 5°C 每月低至少約 0.4%、0.5%或 0.6%的異構化率。在某些具體實例中，在 25°C 儲存 12 週後，相較於無精胺酸或其鹽之對應調配物中的抗體，此抗體具有低約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或 10%的異構化率。

給藥路徑

【0159】 本揭示文之抗體可使用適合遞送習知藥物之任何可用的習知方法和路徑，包括全身或局部路徑，投予一對象。一般而言，本揭示文所考量的投予路徑係包括，但不一定侷限於腸內、非經腸或吸入路徑。

【0160】吸入投予以外的非經腸給藥路徑包括，但不一定侷限於局部、經皮、皮下、肌肉內、眼眶內、囊內、脊椎內、胸骨內、鞘內和靜脈內路徑，亦即經由消化道以外的任何給藥路徑。可進行非經腸給藥用以實現主題抗體的全身或局部遞送。當希望全身遞送時，給藥典型地係涉及醫藥製備物的侵入性或全身性吸收的局部或黏膜給藥。

【0161】給藥路徑可組合，若需要，或依照所欲的效用調整。組成物可以單劑量或多劑量給藥。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係以靜脈內給藥。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係以皮下給藥。

劑量和劑型

【0162】適合的劑量可由主治醫師或其他合格的醫務人員以各種臨床因素為基準來決定。正如醫學技術中所熟知的，用於任一病患之劑量係依許多因素而定，包括病患的體型、體表面積、年齡、投予的特定化合物、病患的性別、給藥時間和路徑、一般健康狀況以及同時投予的其他藥物。

【0163】熟習本項技術者應容易理解，劑量和投予時程可根據特異性抗體、症候的嚴重性和該對象對副作用的敏感性而變化。就一給定化合物之較佳劑量和給藥時程可由熟習本項技術者藉由各種方法來決定。

【0164】本揭示文亦提供包括一治療上有效量之本揭示文組成物的醫藥單位劑型，供經由將該劑型投予一對象來治療該對象中的一或多種補體媒介之疾病。在某些具體實例中，該對象為人類。術語「醫藥單位劑型」係指適合作為待治療對象之單位劑量的物理離散單位，各單位係含有經計算產生所欲治療/預防效用之預定量的活性化合物。

【0165】單位劑型可為包括調配物的容器。適合的容器包括，但不限於密封的安瓿、小瓶(例如，玻璃小瓶)、瓶子、注射器和試管。容器可由各種材料形成，例如玻璃或塑膠，並可具有無菌進入端口(例如，容器可為具有可被皮下注

射針刺穿之塞子的小瓶)。在某些具體實例中，此容器為小瓶。在某些具體實例中，此容器為預充填注射器。一般而言，容器應維持調配物的無菌性和穩定性。

【0166】在某些具體實例中，此組成物係包裝在由第 I 型玻璃製成的小瓶(10R)中，並以塞子(塗覆 flurotec 的氯化丁基橡膠)封閉，以帶有凸緣(鋁)之翻蓋密封。小瓶，在某些具體實例中，係填入 8 mL 的組成物。

【0167】在某些具體實例中，此組成物係包裝在由玻璃製成的預充填注射器(OMPI)中並以橡膠塞(Novapure)封閉。預充填注射器，在某些具體實例中，係填入 2 mL 的組成物。

【0168】示例性藥物遞送裝置可涉及如 ISO 11608-1:2014(E)之 5.2 章節的表 1 中所描述的以針為基礎的注射系統。如 ISO 11608-1:2014(E)中所述，以針為基礎的注射系統可大致分為多劑量容器系統和單劑量(部分或全空)容器系統。容器可為可更換容器或集成的不可更換容器。

【0169】如進一步描述於 ISO 11608-1:2014(E)中的，多劑量容器系統可涉及具有可更換容器之以針為基礎的注射裝置。在此一系統中，各容器係容納多個劑量，其大小可為固定或可變的(由使用者預先設定)。另外的多劑量容器系統可涉及具有集成不可更換容器之以針為基礎的注射裝置。在此一系統中，各容器係容納多個劑量，其大小可為固定或可變的(由使用者預先設定)。

【0170】如進一步描述於 ISO 11608-1:2014(E)中的，單劑量容器系統可涉及帶有可更換容器之以針為基礎的注射裝置。在此一系統的一實例中，各容器係容納一單劑量，由此排出整個可遞送體積(完全排空)。在另一實例中，各容器係容納一單劑量，由此排出一部分的可遞送體積(部分排空)。又如 SO 11608-1:2014(E)中所述的，單劑量容器系統可涉及帶有集成不可更換容器之以針為基礎的注射裝置。在此一系統的一實例中，各容器係容納一單劑量，由此排出整個可遞送體積(完全排空)。在另一實例中，各容器係容納一單劑量，由此排出一部分的可遞送體積被(部分排空)。

【0171】一具有手動針插入之示例套筒觸發自動注射器係描述於國際公開案 WO2015/004052 中。示例可聽劑量結束回饋機制係描述於國際公開案 WO2016/193346 和 WO2016/193348 中。使用自動注射器後之示例針安全機制係描述於國際公開案 WO2016/193352 中。用於注射器自動注射器之示例針護套移除機制係描述於國際公開案 WO2016/193353 中。用於支撐注射器的軸向位置的示例支撐機制係描述於國際公開案 WO2016/193355 中。

套組和製品

【0172】本揭示文係提供包括本揭示文之組成物的套組或製品。套組或製品係包括一包含本揭示文之組成物的容器。套組或製品可進一步包括一或多個包含醫藥學上可接受賦形劑的容器，並包括從商業和使用者立場所欲的其他材料，包括過濾器、針和注射器。與套組相結合的可為通常包含在治療、預防或診斷產品之商業包裝中的說明書，其係含有關於，例如適應症、用途、劑量、製造、施予、禁忌症及/或關於使用此等治療、預防或診斷產品之警語。此套組亦可結合一可為包含訊息之任何種類數據載體(例如，傳單、貼紙、晶片、印刷品或條碼)的標籤。在特定的具體實例中，如上所列之說明書可包含在標籤中或標籤上。此套組可進一步包括用於投予調配物的裝置，且特別是含有組成物的裝置，亦即，預充填裝置，例如，但不限於預充填注射器或預充填自動注射器。此套組亦可包括一包含組成物的容器，亦即預充填容器，例如預充填小瓶、藥筒、藥包或安瓶。

補體-媒介的疾病

【0173】本本揭示文之組成物可用於治療補體-媒介的疾病。因此，在一方面，本揭示文係提供治療補體-媒介的疾病之方法。該方法一般係涉及將一有效量之本揭示文組成物投予有此需要的對象。在某些情況下，投予本揭示文之組成物係調節個體的細胞、組織、體液或器官中補體 C1 之活性，並治療補體-媒

介的疾病或病症。本揭示文係提供抑制個體中補體組份 C4 之活化的方法，該方法係包括將一有效量之本揭示文組成物投予該對象。本揭示文係提供於一對象中抑制補體 C1s 活性的方法，該方法係包括將一有效量之本揭示文組成物投予該對象。本揭示文係提供於一對象中(例如，個體的體液、組織或器官中)降低補體組份裂解產物量之方法，該方法係包括將一有效量之本揭示文組成物投予該對象。

【0174】在某些情況下，本揭示文組成物的「有效量」為當以一或多個劑量投予有此需要的對象時，降低該對象中(例如，個體的體液、組織或器官中)補體組份裂解產物之量的量。在某些情況下，本揭示文組成物的「有效量」為當以一或多個劑量投予有此需要的對象時，相較於未以該組成物治療，例如在以該組成物治療之前的體液、組織或器官中補體組份裂解產物之量，係降低該對象中(例如，個體的體液、組織或器官中)補體組份裂解產物(補體組份裂解產物)之量至少 10%，至少 20%，至少 30%，至少 40%，至少 50%、至少 60%，至少 65%，至少 70%，至少 75%，至少 80%，至少 85%，至少 90%，至少 95%或 100%的量。在某些具體實例中，此補體組份裂解產物為 C4 裂解產物(例如，C4b)。在某些具體實例中，此補體組份裂解產物為 C2 裂解產物(例如，C2a)。在某些具體實例中，此補體組份裂解產物為 C3 裂解產物。

【0175】在某些情況下，本揭示文組成物的「有效量」為當以一或多個劑量投予有此需要的對象時，降低該對象中(例如，個體的體液、組織或器官中)經典補體路徑之活性。在某些情況下，本揭示文組成物的「有效量」為當以一或多個劑量投予有此需要的對象時，相較未以無該組成物治療，例如在以該組成物治療之前的體液、組織或器官中經典補體路徑活性，在投予人源化抗-C1s 抗體的約 48 小時內，約 24 小時內，約 24 小時內，12 小時內，約 8 小時內或約 4 小時內，降低該對象中(例如，個體的體液、組織或器官中)經典補體路徑之活性至少 10%，至少 20%，至少 30%，至少 40%，至少 50%，至少 60%，至少 65%，

至少 70%，至少 75%，至少 80%，至少 85%，至少 90%，至少 95%或 100%的量。經典補體路徑的活性程度可使用任何各種方法來測定。作為一非限制實例，經典補體路徑的活性可活體外測定，例如藉由測定由該個體所取得的血液、血清或血漿樣本中經典補體路徑之活性程度。例如，血液、血清或血漿樣本中的經典補體路徑可於活體外活化，並可測定由此活化所產生的補體組份裂解產物(例如 C5b-9)之量。

【0176】 在某些情況下，本揭示文組成物的「有效量」為當以一或多個劑量投予有此需要的對象時，相較於未以該組成物治療，例如在以該組成物治療之前的體液、組織或器官中經典補體路徑活性之程度，係維持該對象中(例如，個體的體液、組織或器官中)經典補體路徑活性之程度降低至少 10%，至少 20%，至少 30%，至少 40%，至少 50%，至少 60%，至少 65%，至少 70%，至少 75%，至少 80%，至少 85%，至少 90%，至少 95%或 100%的量，其中該降低係維持一段約 4 小時至約 30 天(例如，4 小時至 8 小時，8 小時至 24 小時，2 天至 4 天、4 天至 7 天，7 天至 14 天，14 天至 21 天，或 21 天至 30 天)的時間。

【0177】 在某些情況下，本揭示文組成物的「有效量」為當以一或多個劑量投予有此需要的對象時，相較於未以該組成物治療，例如在以組合物治療之前，在體液、組織或器官中的補體組份裂解產物之量，係維持該對象中(例如，個體的體液、組織或器官中)補體組份裂解產物之量降低至少 10%，至少 20%，至少 30%，至少 40%，至少 50%，至少 60%，至少 65%，至少 70%，至少 75%，至少 80%，至少 85%，至少 90%，至少 95%或 100%的量，其中該降低係維持一段約 4 小時至約 30 天(例如，4 小時至 8 小時，8 小時至 24 小時，2 天至 4 天、4 天至 7 天，7 天至 14 天，14 天至 21 天，或 21 天至 30 天)的時間。

【0178】 在某些情況下，本揭示文組成物的「有效量」為當以一或多個劑量投予有此需要的對象時，相較於未以該組成物治療，例如在以組合物治療之前，在該對象，或體液、組織或器官中所產生的 C4b2a 之量，係降低該對象中(例

如，個體的體液、組織或器官中)C4b2a 之產生至少 10%，至少 20%，至少 30%，至少 40%，至少 50%，至少 60%，至少 65%，至少 70%，至少 75%，至少 80%，至少 85%，至少 90%，至少 95%或 100%的量。

【0179】 本揭示文係提供調節補體活化的方法。在某些具體實例中，該方法抑制補體活化，例如以降低 C4b2a 產生。在某些具體實例中，本揭示文於患有補體媒介之疾病的個體中係提供調節補體活化之方法，該方法係將一本揭示文之組成物投予該個體。在某些具體實例中，此一方法係抑制補體活化。

【0180】 在某些具體實例中，補體媒介的疾病之特徵在於細胞、組織或體液中存有升高(高於正常)量的 C1s 或升高程度的補體 C1s 活性。例如，在某些具體實例中，補體媒介的疾病之特徵在於腦組織及/或腦脊髓液中存有升高量的 C1s 及/或升高程度的 C1s 活性。細胞、組織或體液中「高於正常」量的 C1s 係指細胞、組織或體液中 C1s 的量高於正常、對照量，例如高於相同年齡群族之個人或群體的正常、對照量。細胞、組織或體液中「高於正常」程度的 C1s 活性係指細胞、組織或體液中 C1s 所實現的蛋白水解裂解高於正常、對照程度，例如高於相同年齡群族之個人或群體的正常、對照程度。在某些具體實例中，患有補體媒介疾病的個體係展現此一疾病之一或多項的另外症候。應理解，術語「疾病」係涵蓋「病症」。此二個術語可互換使用。在某些具體實例中，補體媒介的疾病為經典的補體媒介疾病。

【0181】 在某些具體實例中，補體媒介的疾病之特徵在於細胞、組織或體液中存有低於正常量的 C1s 或較低程度的補體 C1s 活性。例如，在某些具體實例中，補體媒介的疾病之特徵在於腦組織及/或腦脊髓液中存有較低量的 C1s 及/或較低程度的 C1s 活性。細胞、組織或體液中「低於正常」量的 C1s 係指細胞、組織或體液中 C1s 的量低於正常、對照量，例如低於相同年齡群族之個人或群體的正常、對照量。細胞、組織或體液中「低於正常」程度的 C1s 活性係指細胞、組織或體液中 C1s 所實現的蛋白水解裂解低於正常、對照程度，例如低於

相同年齡群族之個人或群體的正常、對照程度。在某些具體實例中，患有補體媒介疾病的個體係展現此一疾病之一或多項的另外症候。

【0182】 補體媒介的疾病為其中補體 C1s 的量或活性使得在個體中引起疾病之疾病。在某些具體實例中，補體媒介的疾病係由下列組成之群中選出：同種異體免疫疾病、自體免疫疾病、癌症、血液疾病、感染性疾病、發炎性疾病、缺血-再灌注損傷、神經退化性疾病、神經退化性病症、眼部疾病、腎疾病、移植排斥、血管疾病和血管炎疾病。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為自體免疫性疾病。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為同種異體免疫疾病。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為癌症。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為感染性疾病。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為發炎性疾病。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為血液疾病。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為缺血再灌注損傷。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為眼部疾病。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為腎疾病。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為移植排斥。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為抗體媒介的移植排斥。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為血管疾病。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為血管炎病症。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為神經退化性疾病。

【0183】 補體媒介的疾病或病症之實例包括，但不限於年齡有關的黃斑病變、阿茲海默症、肌萎縮側索硬化症、過敏反應、抗體媒介的排斥(AMR)、嗜銀性顆粒性失智症、關節炎(例如，類風濕性關節炎)、氣喘、動脈粥樣硬化、非典型溶血性尿毒症候群、自體免疫性疾病(包括，例如自體免疫性溶血性貧血(AIHA)；溫性 AIHA；混合性 AIHA 等)、巴拉奎-賽門氏症候群(Barraquer-Simons syndrome)、白塞氏病(Behçet's disease)、英國型類澱粉血管病變、大皰性類天皰瘡、柏格氏病(Buerger’s disease)、C1q 腎病變、癌症、災難性抗磷脂症候群、腦類澱粉血管病、慢性發炎症性脫髓鞘多發性神經病變(CIDP)、冷凝集素病(CAD)、

皮質基底核退化症、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、克隆氏症(Crohn's disease)、冷凝球蛋白血性血管炎、拳擊手失智症、路易氏體失智症(DLB)、瀰漫性神經原纖維纏結伴鈣化、盤狀紅斑狼瘡、唐氏症、伊凡斯症候群(Evan's syndrome)、局部部份腎絲球硬化症、形式思維障礙、額顳葉失智症(FTD)、與17號染色體有關之額顳葉失智症伴隨帕金森病、額顳葉退化、吉斯曼-史特斯勤-先克症候群(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz disease)、溶血性尿毒症候群、遺傳性血管性水腫、低磷酸酯酶症、特發性肺炎症候群、免疫複合疾病、包涵體肌炎、感染性疾病(例如，細菌引起的疾病(例如，腦膜炎雙球菌(Neisseria meningitidis)或鏈球菌(Streptococcus))、病毒(例如，人類免疫缺陷病毒(HIV))或其他感染原)、發炎症性疾病、缺血/再灌注損傷、輕度認知障礙、免疫性血小板減少性紫癜(ITP)、鉬輔因子缺乏症(MoCD)A型，膜增生性腎絲球腎炎(MPGN)I，膜增生性腎絲球腎炎(MPGN)II(緻密沉積病)，膜性腎炎，多梗死性失智症，狼瘡(例如，全身性紅斑性狼瘡(SLE))，腎絲球腎炎、川崎氏病，多灶性運動神經病變、多發性硬化症、多系統萎縮、重症肌無力、心肌梗塞、僵直性肌營養不良、視神經脊髓炎、C型尼曼-匹克症(Niemann-Pick disease)、伴隨神經原纖維纏結之非關島運動神經元病、帕金森氏症、帕金森氏症伴隨失智、陣發性睡眠性血紅蛋白尿症、尋常型天皰瘡、皮克病(Pick's disease)、腦炎後帕金森病、多發性肌炎、朊蛋白腦類澱粉血管病、進行性皮質下神經膠質增生、進行性核上性麻痺、乾癬、敗血症、志賀毒素大腸桿菌(STEC)-HuS、脊髓性肌萎縮症、中風、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結失智症、移植排斥、血管炎(例如，ANCA相關性血管炎)、韋格納肉芽腫病、鐮狀細胞病、冷凝球蛋白血症、混合性冷凝球蛋白血症、原發性混合性冷凝球蛋白血症、第II型混合性冷凝球蛋白血症、第III型混合性冷凝球蛋白血症、腎炎、藥物引發的血小板減少症、狼瘡性腎炎、獲得性大皰性表皮鬆解症、遲發性溶血性輸血反應、低補體血症性蕁

麻疹性血管炎症候群、偽晶症水疱性角膜病變和血小板輸注無效症。

【0184】在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為 CAD。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為 ITP。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為 CIDP。在某些具體實例中，此補體媒介的疾病為 AMR。

【0185】在某些具體實例中，本揭示文之組成物係於一對象中預防或延遲至少一項補體媒介疾病之症狀的發作。在某些具體實例中，本揭示文之組成物係於一對象中減輕或消除至少一項補體媒介疾病之症候。症候的實例包括，但不限於與自體免疫性疾病、癌症、血液疾病、感染性病、發炎性疾病、缺血-再灌注損傷、神經退化性疾病、神經退化性病症、腎疾病、移植排斥、眼部疾病、血管疾病或血管炎病症有關之症候。此症候可為神經症候，例如認知功能受損、記憶障礙、運動功能喪失等。此症候亦可為個體之細胞、組織或體液中 C1s 蛋白的活性。此症候亦可為個體之細胞、組織或體液中補體活化的程度。

【0186】「治療」係指至少改善一與折磨宿主的病理症狀相關之症候，其中改善係廣義上用來指至少一參數量值的降低，例如，與所治療之病理症狀有關的症候，例如補體媒介的疾病。因此，治療亦包括其中完全抑制病理症狀或至少與其相關的症候，例如，防止發生或停止，例如終止，使得宿主不再患有病理症狀，或至少不再患有表徵病理症狀之症候。

【0187】各種宿主(其中術語「宿主」與術語「對象」、「個體」和「病患」在文中可互換使用)根據本主題方法為可治療的。一般而言，此等宿主為「哺乳動物」，其中這些術語係廣泛用來描述哺乳動物綱內的生物體，包括食肉動物目(例如，貓)、食草動物目(例如，牛、馬和羊)、雜食動物(例如狗、山羊和豬)、嚙齒動物(例如小鼠、天竺鼠和大鼠)和靈長類(例如人類、黑猩猩和猴子)。在某些具體實例中，此宿主為具有補體系統的個體，例如哺乳動物、魚或無脊椎動物。在某些具體實例中，此宿主為含有補體系統的哺乳動物、魚類或無脊椎動物陪伴動物、農用動物、勞作動物、動物園動物或實驗動物。在某些具體實例

中，此宿主為人類。

實例

實例 1.調配物開發研究之設計

【0188】 SAR445088 為在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中產生的人源化免疫球蛋白 G(IgG)亞類 4(IgG4)，單株抗體(mAb)，其係結合及抑制經典路徑(CP)內 C1 的活化形式。SAR445088 的機制對 CP 具特異性，使凝集素和替代路徑功能完整。SAR445088 的 LC CDR1、LC CDR2、LC CDR3、HC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、VH、VL 以及重鏈和輕鏈序列係描述於本申請書的他處如 SEQ ID NO:1-10。此等序列亦描述於美國專利第 9,512,233 號、美國專利第 10,729,767 號和美國專利申請公開案第 US 2020/0048332 號中，其各自係以全文引用的方式併入本文中。

【0189】 早期開發研究已顯示此抗體具有較高的自結合傾向(在 10 mM 組胺酸，pH 6.0 中 kD-22.7 mL/g，在 10 mM 組胺酸，pH 6.0 + 150 mM NaCl 中 kD -12.4 mL/g)且在輕鏈 CDR1 中的天門冬胺酸處具有異構化傾向(LC D32 異構化)。進行調配物開發研究用以評估與最適化以組胺酸為基礎的液體藥物產品(DP)相關的可行性和責任。進行了一套綜合研究用以了解調配物組成和處理條件對 SAR445088 生物物理和化學穩定性的影響。就最適化液體 SAR445088 DP 之開發，對緩衝劑種類和 pH 值、聚山梨醇酯 80 濃度和金屬螯合劑的影響進行了嚴格評估。具體評估及其目的係如下：

管理 D32 異構化

【0190】 確定防止 D32 異構化之不合格邊際及評估 pH 和穩定劑對 D32 異構化的影響。

聚山梨醇酯 80 篩選

【0191】 評估在攪動引起的應激和暴露於光照時，穩定 SAR445088 液體調

配物所需的聚山梨醇酯 80(PS80)之最適濃度。此外，在以 0.9%生理鹽水稀釋 50 倍至 3 mg/mL 後，藉由檢測各種 PS80 濃度減輕 SAR445088 樣本中濁度增加及/或目視不可見顆粒形成的能力，確定液體 DP 中的最適 PS80 濃度。

金屬摻入和螯合劑比較研究

【0192】檢驗在製造過程中可能浸入原料藥(DS)中之過渡金屬對 SAR445088 和 PS80 的化學和物理穩定性影響。亦在一組最壞情況的穩定性實驗中，評估螯合劑 EDTA 和 DTPA 保護蛋白免於降解之能力。

pH/緩衝劑篩選及 DP 穩定性

【0193】評估緩衝劑特性和 pH 對 SAR445088 液體調配物在冷藏儲存、常溫儲存和加速儲存條件下之物理和化學穩定性的效應。本研究選擇了組胺酸和磷酸鹽緩衝系統。檢測所提出之目標調配物基質在冷凍和液體儲存期間穩定高濃度 DP 溶液之能力。亦評估了添加 3%蔗糖對 DP 穩定性之效應。

DP 牢靠性研究

【0194】確保所提出的目標調配物之最終組成係夠牢靠足以承受攪拌引起的應激、凍-融和光暴露，而在儲存或製造期間不會喪失調配物穩定性。

實例 2.材料和方法

材料

【0195】*原料藥(Drug substance)*。製備>150 mg/mL 濃度之 SAR445088 調配的原料藥(FDS)。就調配物開發期間進行的特定研究，係使用特定批件的 FDS。將 FDS 調配至目標蛋白和賦形劑濃度後，然後在無菌充填之前，於層流下將調配物進行 0.22 μm 過濾，製備液體藥物產品(DP)。

【0196】*賦形劑*。調配物開發研究中所使用的所有賦形劑均為 ACS、美國藥典(USP)和歐洲藥典(Eur. Ph.)等級原料。研究中所使用的賦形劑包括 L-組胺酸、L-組胺酸單鹽酸鹽、L-精胺酸單鹽酸鹽、蔗糖、PS80、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉 7 水合物、EDTA 和 DTPA。除了 DTPA 係購自 Sigma Aldrich 公司外，所有的賦形劑係購自 J.T. Baker 公司。

分析方法

【0197】*pH.* 使用梅特勒-托利多(Mettler- Toledo)pH 探針和測量計來測量緩衝液和調配的抗體溶液之 pH 值。當重複測量之間的差異在 0.1 pH 單位以內時，結果係視為相當的。

【0198】*用於蛋白濃度的 Lunatic*。藉由在 Big Lunatic 光譜儀(Unchained Labs)上的微流體晶片上測量 280 nm 處的 UV 吸收度來測定總蛋白濃度。於 2 至 5 μL 體積的樣本上以雙重複進行測量(ε 1%：14.6(g/100 mL)-1cm-1)。

【0199】*用於濁度和光學密度之 UV 盤式判讀儀*。在 SpectraMax i3 微量盤式判讀儀(Molecular Devices)上測量 340 nm 至 360 nm 的光學密度(OD)來量化樣本濁度。就各樣本，係將 200 μL 載入 UV-Vis 透明 96 孔盤(Corning)上。OD 經測定為 340 nm、345 nm、350 nm、355 nm 和 360 nm 之吸收值的平均。

【0200】*用於高分子量(HMW)種類之粒徑排阻 HPLC*。藉由粒徑排阻層析(SEC)進行聚集分析。將樣本於配置有 TSK-GEL G3000SWXL(Tosoh Bioscience，日本東京)分析管柱和相配的保護柱之 1260 系列 HPLC(Agilent, Santa Clara, CA)上解析，以 20 mM 磷酸鈉、300 mM 氯化鈉，pH 6.5 ± 0.1，0.5 mL/min 流速解析 30 分鐘。各樣本進行二次注射。藉由 280 nm 的 UV 吸收度進行偵測，並將層析圖波峰積分用以測定各溶析種類的相對百分比。

【0201】*用於 HMW 和低分子量(LMW)種類的粒徑排阻超高壓液相層析(UPLC)*。藉由粒徑排阻層析(SEC)進行聚集分析。將樣本於配置有 Acquity

BEH200 UPLC(WatersCorporation, Milford, MA)分析管柱的 Waters UPLC(Waters Corporation, Milford, MA)上，以 50 mM 磷酸鈉、300 mM 氯化鈉，pH7.0，0.3mL/分鐘之流速，解析 20 分鐘。各樣本進行三次注射。藉由 280 nm 之 UV 吸收度進行偵檢，並將層析波峰積分用以測定各溶析種類的相對百分比。

【0202】*目視不可見顆粒*。亦藉由光遮蔽於高精密度液體顆粒計數器(HIAC) 9703+型(Beckman Coulter)上來測量目視不可見顆粒。使用以 0.22 μm 過濾和脫氣的 MilliQ 水來沖洗計數器，直至 10 μm 的顆粒計數≤ 1 個顆粒/mL。測量 2 μm、10 μm 和 25 μm 標準品用以確保准確的顆粒計數，然後徹底清洗計數器，移除背景信號。使用 1 mL 方案，使用四次個別注射 0.2 mL 體積的樣本來分析樣本。忽略第一個樣本測量結果，並將後續的三個樣本平均。

【0203】*用於電荷變體的cIEF*。使用 Maurice 儀器(Protein Simple)以 280 nm 之 UV 吸收度，藉由毛細管等電聚焦(cIEF)測量蛋白電荷異質性。首先將樣本(1 mL)和標準溶液以調配緩衝液稀釋至 15 mg/mL，然後以水稀釋至 5 mg/mL。在分析前使用機載混合(Onboard mixing)將樣本與 MasterMix 混合。樣本的等電聚焦係由在 1500 V 下 3 分鐘之預聚焦期，接著 3000 V 下超過 11 分鐘的聚焦期所組成。當樣本之間的差異等於或小於 10%時，結果係視為相當的。

【0204】*藉由荷電氣霧偵測(CAD)之 PS80 測定*。PS80 為一非離子界面活性劑，主要係由藉由酯與脂肪酸相連接之親水山梨糖醇酐聚氧乙烯基團所組成。PS80 與其他樣本組份，例如蛋白和調配物組成份的分離係藉由混合模式 HPLC 使用 Oasis MAX 管柱(2.1 × 20 mm，30 μM 粒徑，部件#186002052)(Waters)和荷電氣霧偵檢來完成(CAD)(Agilent Technologies, CA)。管柱樹脂含有支持帶正電的四級胺之疏水性聚合物骨架。因此，此管柱係提供逆相和離子交換功能之組合。其可保留疏水性化合物，例如 PS80，並對蛋白/賦形劑上的正電荷產生靜電排斥。使用 2%甲酸水溶液(A)和 2%甲酸異丙醇溶液(B)之移動相梯度溶析樣本。各樣本係經注射並在 2.5 至 8 分鐘的偵測窗口內通過管柱歷時 8 分鐘 CAD。

【0205】 *藉由LC-MS定量轉譯後修飾(PTM)。*將蛋白樣本稀釋至1 mg/mL，然後在 STAR 液體處理系統 (Hamilton)上使用全自動方法，以胰蛋白酶和 Lys-C 的混合物進行還原、烷基化和消化。於 Q Exactive HF LC-MS 系統上進行胜肽圖譜分析。使用 BioPharma Finder 4.1 處理所獲得的 LC-MS 和 LC-MS/MS 數據，用於修飾之鑑定和相對定量。

【0206】 *效力。*將 C1s 直接固定在 Biacore SPR 傳感器晶片的表面。使用調配抗體的原始樣本，無緩衝液交換，產生抗體之 C1s 結合的校準曲線。所有樣本係在以電泳緩衝液稀釋 1000 倍後檢測。所有樣本係藉由三種不同的稀釋方案(100X10、50X20 和 25X40)以三重複檢測。對照樣本為稀釋至 1 μg/mL 的原始樣本。每 6 個樣本進行一次對照樣本。

實例 3.管理 D32 異構化

【0207】 SAR445088 之輕鏈(LC)CDR1 區中的 D32 異構化經鑑定為直接影響 SAR445088 分子之 Biacore 結合的主要化學降解機制。如**圖 1** 所示，Biacore 結合係受到 CDR1 中 D32 異構化的負面影響。Biacore 結合力大幅下降，異構化率超過 40%。根據基準測試，D32 異構化之預期的保存期限終了(EOS)程度估計約為 10-15%。

【0208】 接下來，進行系統研究用以評價 pH 和穩定劑例如鹽酸精胺酸的存在對 SAR445088 異構化率的影響。如**圖 2A-2D** 所示，在所有測試溫度下，D32 異構化率隨著 pH 從 6.2 增加至 6.8 而下降。再者，相較於無精胺酸鹽酸鹽的對應物，添加精胺酸鹽酸鹽作為穩定劑進一步幫助異構化率下降。如預期的，凍乾調配物在所有試驗溫度下顯現出可忽略不計的異構化。基於這些結果，較高的 pH(pH 6.8)和納入鹽酸精胺酸似乎有利於進一步的抗體調配物開發。具有高 pH 的液體調配物可允許以去醯胺化為基準的降解，且較佳的 SAR445088 調配物具有最適化的 pH 和穩定劑濃度用以最小化異構化和去醯胺化。

實例 4.PS80 論證研究

【0209】 SAR445088 調配物中 PS80 的最適量係藉由觀察含有 0-0.1% PS80 之試驗調配物(150 mg/mL SAR445088，150 mM 精胺酸 HCl，3%蔗糖，10 μM EDTA，10 mM 組胺酸，pH 7.0)對表 2 中所述之各種應激的阻抗性來測定。此研究的目的係使用下述研究條件來確定用於降低製造、運輸和搬運期間剪切效應之 PS80 的適合量。

表 2.PS80 論證之研究條件

研究	方法
迴轉式震盪	將樣本置於迴轉式震盪器上以 300 rpm 的速度震盪 1h、6h 和 3 天。
腕式震盪	將樣本置於腕式震盪器上震盪 1h、3h 和 6h。
腕式震盪+矽氧摻入	將摻入矽油的樣本置於腕式震盪器上震盪 1h、3h 和 6h。
IV 袋稀釋	將以 0.9%食鹽水稀釋 50-倍至 3 mg/mL 抗體的樣本在環境溫度和環境光照下留置於 IV 袋中歷時 24 小時。
光穩定性	將樣本於室溫和環境光照下留置於架上歷時 6h 和 3 天。

迴轉式震盪研究

【0210】 如**圖 3** 所示，PS80 的存在不影響迴轉式振盪後蛋白 HMW 種類的形成(**圖 3A**)。無 PS80 的樣本在迴轉式振盪後隨著時間顯示出光學密度/濁度增加。然而，含有少至 0.01% PS80 的樣本則顯現較佳的穩定性(**圖 3B**)。最後，無 PS80 的樣本在迴轉式振盪後隨著時間顯示出 2 μm、10 μm 和 25 μm 目視不可見顆粒增加。然而，含有>0.01% PS80 的樣本顯示極少至無之目視不可見顆粒形成增加(**圖 3C-E**)。因此，>0.01% PS80 的濃度可控制來自振盪之 SAR445088 降解。

腕式震盪

【0211】 如**圖 4** 所示，無 PS80 樣本在震盪後顯現出蛋白形成聚集物(HMW 種類)的最高傾向。具有>0.03%PS80 的樣本對 HMW 種類形成顯現良好的阻抗性(**圖 4A**)。無 PS80 的樣本早在腕式震盪後 1 小時即顯示濁度增加。0.01% PS80 足以防止濁度增加(**圖 4B**)。無 PS80 的樣本早在震盪後 1 小時即顯示最高數目的 2 μm、10 μm 和 25 μm 目視不可見顆粒。之後，出現不可溶白色沉澱，且並未進一步評估無 PS80 樣本之目視不可見顆粒。具有>0.03% PS80 的樣本顯現對目視不可見顆粒形成的阻抗性(**圖 4C-E**)。

腕式震盪+矽氧摻入

【0212】 如**圖 5** 所示，無 PS80 的樣本早在手腕式震盪後 1 小時即顯現濁度增加。0.01% PS80 足以防止濁度增加。在無 PS80 的樣本中形成不溶性白色沉澱，且在 T0 之後並未評估這些樣本的顆粒(**圖 5A**)。由於矽油的存在，帶有>0.01% PS80 的樣本具有較高數量的 2 μm 目視不可見顆粒。帶有>0.03% PS80 的樣本在有機矽的存在下於腕式震盪後對 10 μm 和 25 μm 顆粒的形成顯現阻抗性(圖 **5B-D**)。未進行 SEC 分析，係防止層析管柱受到矽油損壞。

IV 袋稀釋研究

【0213】 如**圖 6** 所示，在稀釋並置於 IV 袋中後，PS80 顯示對樣本中蛋白聚集物形成並無影響(**圖 6A**)。所有的 PS80 濃度在 24 小時期間在試驗 IV 袋中對濁度影響極小(**圖 6B**)。所有 IV 袋具有 3 mg/mL 之目標蛋白濃度(**圖 6C**)。含有 <0.01% PS80 的樣本在 24 小時期間內在 IV 袋顯示 2 μm 和 10 μm 目視不可見顆粒增加。含有>0.03% PS80 的樣本則顯示對目視不可見顆粒形成之阻抗性(**圖 6D-F**)。

短期光穩定性研究

【0214】 如**圖 7** 所示，PS80 並不會影響蛋白在暴露於環境光照後形成 HMW 種類的能力，且所有受試量的 PS80 對 HMW 種類形成具有類似的效應(**圖 7A**)。當暴露於環境光照 3 天後，所有樣本的濁度明顯增加(**圖 7B**)。在任何受試條件下整個研究過程中均未觀察到 PS80 降解(**圖 7C**)。含有<0.01% PS80 的樣本顯示 2 μm、10 μm 和 25 μm 顆粒隨時間增加。具有>0.01% PS80 的樣本則顯現對顆粒形成之阻抗性(**圖 7D-F**)。

總結

【0215】 考量調配物在其生命週期期間預計會遇到的以及在本研究進行之應激試驗中所反映的所有機械、物理和化學應激，似乎需要至少 0.03% PS80 用以提供對抗應激-引發的 HMW 種類和目視不可見顆粒形成之最低可接受的保護。然而，0.06% PS80(600 ppm)為抗體調配物提供了對抗所有試驗應激之更充分保護。

實例 5.螯合劑論證研究

【0216】 測定用於 SAR445088 調配物之適當螯合劑的特性和濃度，用以防止 PS80 氧化。如**表 3** 中所述，將含有 150 mg/mL SAR445088、150 mM 精胺酸 HCl、3%蔗糖、0.06% PS80、10 mM 組胺酸(pH7.0)的不同 FDS 批件摻入螯合劑(EDTA 或 DTPA)和金屬離子(鐵(Fe)、銅(Cu)和鎢(W))，並進行冷藏、環境溫度和加速(40°C)穩定性試驗。此二種螯合劑係以用於核准的生物產品為基準做選擇。金屬離子係以製造用水、可能的不銹鋼容器或部件接觸中所發現的金屬以及用於玻璃預充填注射器之針形成的鎢為基準做選擇。

表 3.螯合劑和金屬離子摻入計畫

FDS 批件	**EDTA (μM)**	**DTPA (μM)**	**金屬離子**	**溫度(ºC)**
1	10,50	10,50	50 ppb Fe, Cu, W	25,40
2	10,50	10, 50	50 ppb Fe, Cu, W	25,40
3	10,25,50	10,25,50	-	5,25,40
4	10,25,50	10,25,50	-	5,25,40

批件 1 螯合劑研究

【0217】 如**圖 8** 所示，在所有含 10 μM EDTA(有/無金屬離子)的樣本中，於 40°C 早在 2 週內觀察到 PS80 降解，而使用 10 μM DTPA，即使在金屬離子存在下，於 40°C 至高達 3 個月，PS80 的降解為減輕的(**圖 8A**)。50 μM EDTA 或 50 μM DTPA 消除了 PS80 降解(**圖 8B**)。再者，酯圖譜分析顯示氧化作用為 PS80 降解的根本原因，且 10 μM DTPA 的存在防止 PS80 氧化(**圖 8C**)。形成 HMW 種類的傾向在 10 μM EDTA 為最大。HMW 種類形成，10 μM DTPA 低於 10 μM EDTA。50 μm EDTA 和 DTPA 防止 HMW 種類形成的程度比 10 μM EDTA 更大，但相較於 10 μM DTPA 差異不太明顯(**圖 8D**)。相較於任何其他受試組，10 μM EDTA 亦觀察到溶液變色(**圖 9**)。Biacore 分析顯示 EDTA 和 DTPA 對分子的效價無直接影響。在 40°C 觀察到效價隨時間些微下降(**圖 8E**)。螯合劑對分子經歷 LCD32 異構化、重鏈(HC)M251 氧化、HC PENNYK 去醯胺化或 HC VSNK 去醯胺化的傾向並無重大影響。

批件 2 螯合劑研究

【0218】 如**圖 10** 所示，在所有含 10 μM EDTA(有/無金屬離子)的樣本中，於 40°C 早在 2 週內觀察到 PS80 降解，而使用 10 μM DTPA，即使在金屬離子存在下，於 40°C 至高達 3 個月，PS80 的降解為減輕的(**圖 10A**)。50 μM EDTA 或 50 μM DTPA 消除了 PS80 降解(**圖 10B**)。HMW 種類形成在 10 μM EDTA 為最大。HMW 種類形成，10 μM DTPA 低於 10 μM EDTA。50 μm EDTA 和 DTPA 防止

HMW 種類形成的程度大於 10 μM EDTA，但 50 μm EDTA 防止 HMW 種類形成的程度與 10 μM DTPA 相類似(**圖 10C**)。並未觀察到 LMW 種類形成與螯合劑之關係的顯著趨勢(**圖 10D**)。相較於任何其他受試組，10 μM EDTA 亦觀察到溶液變色。Biacore 分析顯示 EDTA 和 DTPA 對分子的效價無直接影響，因為樣本在 25℃ 放置 6 個月後，無論有或無螯合劑存在，均未觀察到效價減損。在 40°C 觀察到效價隨時間些微下降(**圖 10E**)。螯合劑對分子經歷 LCD32 異構化、重鏈(HC)M251 氧化、HC PENNYK 去醯胺化或 HC VSNK 去醯胺化的傾向並無重大影響。

批件 3 螯合劑研究

【0219】 如**圖 11** 所示，相較於之前的批件，就所有樣本觀察到較少的 PS80 降解。在 25℃ 儲存 6 個月後，相較於 10 μM DTPA，就不含螯合劑或 10 μM EDTA 的調配物觀察到某些程度的 PS80 降解(**圖 11A-B**)。對於不含螯合劑或 10 μM EDTA 的調配物，HMW 種類的形成較多。10 μM DTPA 中的 HMW 種類形成明顯少於 10 μM EDTA(**圖 11C**)。並未觀察到 LMW 種類形成與螯合劑之關係的顯著趨勢。對於所有試驗組，觀察到 LMW 種類形成隨著儲存時間和溫度而整體增加(**圖 11D**)。在 5°C 或 25°C，任何樣本均未觀察到溶液變色，但在 40°C 則觀察到。Biacore 分析顯示，EDTA 和 DTPA 對分子的效價並無直接影響，其在 25°C 放置 3 個月後，在任一螯合劑中仍保留實質的效價。在 40°C 觀察到效價隨時間些微下降(**圖 11E**)。螯合劑對分子經歷 LCD32 異構化、重鏈(HC)M251 氧化、HC PENNYK 去醯胺化或 HC VSNK 去醯胺化的傾向並無重大影響。

批件 4 螯合劑研究

【0220】 如**圖 12** 所示，相較於之前的批件，就所有樣本觀察到較少的 PS80 降解。所有濃度的 EDTA 和 DTPA 似乎以相似的程度減輕 PS80 降解(**圖 12A-B**)。

對於保存在 5°C 和 25°C 之含有 EDTA 和 DTPA 的調配物，觀察到類似的 HMW 種類形成樣貌。相較於不含螯合劑或 EDTA 的調配物，含有 DTPA 的調配物在 40°C 顯示較少的 HMW 物質形成(**圖 12C**)。相較於不含螯合劑或 EDTA 的調配物，含有 DTPA 的調配物顯示較低的 LMW 種類形成。對於所有的受試組，觀察到 LMW 種類形成隨著儲存時間和溫度而整體增加(**圖 12D**)。在 5°C 或 25°C，任何樣本均未觀察到溶液顏色變化。當於 DTPA 作為螯合劑之存在下，40°C 的溶液變色不明顯。Biacore 分析顯示，EDTA 和 DTPA 對分子的效價並無直接影響，其在 25°C 放置 1 個月後，仍保留實質的效價。在 40°C 觀察到效價隨時間些微下降(**圖 12E**)。螯合劑對分子經歷 LCD32 異構化、重鏈(HC)M251 氧化、HC PENNYK 去醯胺化或 HC VSNK 去醯胺化的傾向並無重大影響。

總結

【0221】 以含有 DTPA 或 EDTA 的 SAR445088 調配物樣本之比較穩定性試驗為基準，確定 10 μM 濃度的 DTPA 為最適當減輕整個不同批件之 PS80 降解，防止 HMW 物質形成和溶液變色，並對分子保持效價的能力具有最小影響。

實例 6.pH 篩選/DP 穩定性研究

【0222】 藉由對不同批件的 SAR445088 進行冷藏、常溫、加速和冷凍儲存穩定性試驗來確定 SAR445088 調配物的最適緩衝系統和目標 pH。該試驗係使用不同的主容器(亦即**表 4** 中所述的小瓶和預充填注射器(PFS))來進行，用以平行試驗這些容器中 SAR445088 液體 DP 的穩定性。

表 4.pH 篩選/DP 穩定性研究計畫

FDS 批件	**篩選的緩衝劑**	**篩選的目標 pH**	**DP 呈現**	**溫度(°C)**	**時間點**
1	10 mM 組胺酸，10 mM 磷	6.7，6.8，7.0，7.2	小瓶 PFS-BD Neopak High, BD	-80，-30，5，25，40	2 週，1 個月，2 個月，3 個

	酸鹽		Neopak Low, OMPI		月，4.5 個月，6 個月，12 個月
2	10 mM 組胺酸	6.4，6.8，7.1	小瓶，PFS-OMPI	-80，-30，5，25，40	2 週，1 個月，2 個月，3 個月，6 個月，12 個月
3	10 mM 組胺酸	6.4，6.8，7.1	小瓶，PFS-OMPI	5，25，40	2 週，1 個月，2 個月，3 個月，6 個月
4	10 mM 組胺酸	6.4，6.8，7.1	小瓶	5，25，40	2 週，1 個月，2 個月，3 個月
5	10 mM 組胺酸	6.8	小瓶	5，25，40	2 週，1 個月

批件 1 調配物研究

PFS 穩定性研究

【0223】 如**圖 13** 所示，在 40°C 加速條件下，磷酸鉀緩衝液中的 SAR445088 比在組胺酸緩衝液中具有更高形成 HMW 種類的傾向。整體而言，在所有受試的 pH 和緩衝條件下，SAR445088 在環境(25°C)和冷藏儲存(5°C)期間維持實質的穩定性。在 BD neopak low、BD neopak high 和 OMPI 注射器中儲存之間，在 HMW 種類形成上並未觀察到顯著差異。相較於 pH 6.7 或 6.8 的組胺酸緩衝液，觀察到 pH 7.2 的組胺酸緩衝液在 T0 和後續時間點在 HMW 種類形成上些微減少(**圖 13A**)。在穩定性試驗期結束時，緩衝液、pH 或 PFS 對於抗體濃度(**圖 13B**)或所測量的 pH 並無明顯影響(**圖 13C**)。對於所有緩衝液和目標 pH 值，觀察到濁度隨著時間和溫度的變化而普遍增加。然而，在不同的 pH、緩衝液或受試的注射器類型之間並未觀察到濁度的顯著差異(**圖 13D**)。在 25°C 和 40°C 儲存條件下，所有的調配物隨著時間顯現某些程度的 PS80 降解。含有組胺酸的調配物在所有 pH 值皆顯示出比含有磷酸鉀的調配物具有更多的 PS80 降解(**圖 13E**)。

【0224】 如**圖 14** 所示，在所有受試的 pH 值和緩衝液中，在不同溫度儲存後，目視不可見顆粒形成並無顯著增加，但在 40°C 下 3 個月之 pH 7.0 (K7.0)的

磷酸鉀調配物除外。相較於其 BD 對應物，OMPIPFS 中 2 μm 顆粒形成較多(**圖 14A**)。大小≤10 μm 和≤25 μm 的目視不可見顆粒之形成大致上一致，其中有幾個歸因於分析變異性的異常值(**圖 14B-C**)。

小瓶穩定性研究

【0225】 如**圖 15** 所示，在 40°C 加速條件下，磷酸鉀緩衝液中的 SAR445088 比在組胺酸緩衝液中具有更高形成 HMW 種類的傾向。整體而言，在所有的 pH 和緩衝條件下，SAR445088 在環境(25°C)和冷藏儲存(5°C)後維持實質的穩定性。相較於 pH 6.7 或 6.8，觀察到 pH7.2 的緩衝液在 T0 和後續時間點在 HMW 種類形成上些微減少(**圖 15A**)。在試驗期結束時，緩衝液或 pH 對於抗體濃度(**圖 15B**)或所測量的 pH 並無明顯影響(**圖 15C**)。對於所有緩衝液和目標 pH 值，觀察到濁度隨著時間和溫度的變化而普遍增加。然而，含有磷酸鉀緩衝液之調配物比含有組胺酸的調配物，濁度明顯增加(**圖 15D**)。在 25°C 和 40°C 儲存條件下，所有的調配物隨著時間顯現某些程度的 PS80 降解。含有組胺酸的調配物在所有 pH 值皆顯示出比含有磷酸鉀的調配物具更多的 PS80 降解(**圖 15E**)。當相同的調配物放置在小瓶中時，PS80 的降解比在 PFS 中更大，可能是由於小瓶中頂部空間的增加。

【0226】 如**圖 16** 所示，在所有測試的 pH 值和緩衝液中，在不同溫度儲存後，目視不可見顆粒形成並無顯著增加。≤2 μm，≤10 μm 和≤25 μm 目視不可見顆粒之形成大致上一致，其中有幾個歸因於分析變異性的異常值(**圖 16A-C**)。

冷凍儲存穩定性研究

【0227】 如**圖 17** 所示，在-80℃和-30℃冷凍儲存後觀察到 HMW 種類形成些微減少(**圖 17A**)。冷凍儲存儲存期結束時對於所測量的抗體濃度(**圖 17B**)、pH(**圖 17C**)、濁度(**圖 17D**)和目視不可見顆粒(**圖 17E**)並無可觀察到的影響。

SAR445088 在冷凍儲存中可穩定高達 12 個月。

胜肽圖譜和 Biacore 結合分析

【0228】 如**圖 18** 所示，在所有受試緩衝液和 pH 值中觀察到熱點修飾量隨溫度和時間的變化而普遍增加。特言之，就 D32 異構化，在 40°C 儲存 3 個月後，在 pH 6.8 的組胺酸緩衝液調配物中觀察到每週約 6%的修飾量，而在 5°C 儲存 12 個月後觀察到約 3%的修飾量。在不同 pH 值和緩衝劑種類之間並未觀察到修飾量的顯著差異(**圖 18A-D**)。在 40°C(2M-40C)儲存 2 個月後，K7.0 緩衝液顯示 HC M251 氧化程度超出趨勢程度，可能是由於操作者錯誤所致。Biacore 分析指出，對於 pH 6.8 的組胺酸緩衝液中的樣本，SAR445088 在 25°C 儲存 6 個月和 5°C 儲存 12 個月後仍保持相對活性。就暴露於 40°C 歷時 3 個月的樣本，觀察到效價些微下降。

總結

【0229】 SAR445088 調配物在磷酸鉀緩衝液中比在組胺酸緩衝液中展現較高形成 HMW 種類的傾向。相較於組胺酸緩衝液，磷酸鉀緩衝液具有較低的 PS80 降解量。然而，因為就帶有 10 μM DTPA 觀察到在組胺酸的存在下 PS80 降解有效緩解，因此分子聚集的傾向為選擇組胺酸作為緩衝劑的主要驅動因素。在組胺酸緩衝液中，整個 6.7-7.2 的 pH 範圍，調配物的關鍵品質屬性(CQA)並無顯著差異。除了 OMPI PFS 中 2 μm 顆粒形成相對增加之外，當比較 BD Neopak Low、BD Neopak High 和 OMPI 注射器時，CQA 在其他方面並無顯著差異。OMPI 注射器亦具有高的≤10 μm 和≤25 μm 目視不可見顆粒計數，但顆粒計數低於 USP 規格限值(每個小容量容器<6000 個 10 μm 顆粒，及每個小容量容器<600 個 25 μm 顆粒)。

批件 2 調配物研究

PFS 穩定性研究

【0230】 如**圖 19** 所示，觀察到 HMW 種類的形成隨著時間及在 40°C 整體增加。在 5°C 或 25°C，pH 6.4-7.1 之間，就 HMW 種類形成量上並無發生顯著變化。相較於 pH 6.4 和 pH 6.8 調配物，就 pH 7.1 於 5℃和 25℃在 T0 及後續時間點，觀察到些微較低的 HMW 種類形成(**圖 19**A)。觀察到隨著時間及於 40°C 在 LMW 種類形成上為增加的。在 5℃和 25℃，並未觀察到 LMW 種類形成隨著調配物 pH 變化之趨勢(**圖 19B**)。在儲存期結束時未見到抗體濃度(**圖 19C**)和 pH(**圖 19D**)對調配物 pH 之效應。對於所有的受試調配物，觀察到濁度隨著時間和溫度普遍增加，但在不同 pH 之間並未觀察到顯著差異(**圖 19E**)。在所有儲存穩定性條件下，在任何試驗調配物中觀察到可忽略的 PS80 降解(**圖 19F**)。帶電變體分析指出，在 25°C 和 40°C 下，所有受試的調配物中酸性變體的出現整體增加，單體和鹼性變體則相應減少。由於波峰解析損失，帶電變體分析僅在 40°C 進行至高 1 個月的存儲。對於所有受試條件，在 5°C 帶電變體保持相對一致(**圖 19G**)。

【0231】 如**圖 20** 所示。在所有受試的調配物中，2 μm 目視不可見顆粒比較大的顆粒更豐富，可能是由於矽油的存在。然而，在不同溫度下儲存，目視不可見顆粒的發生並無明顯增加。大小≤2 μm、≤10 μm 和≤25 μm 的目視不可見顆粒外觀在調配物試驗樣本之間大致上一致，其中有幾個歸因於分析變異性的異常值(**圖 20A-C**)。

小瓶穩定性研究

【0232】 如**圖 21** 所示，觀察到 HMW 種類的形成隨著時間及在 40°C 整體增加。在 5°C 或 25°C，pH 6.4-7.1 之間，就 HMW 種類形成量上並無發生顯著變化。相較於 pH 6.4 和 pH 6.8 調配物，就 pH 7.1 於 5℃和 25℃在 T0 及後續時間點，觀察到些微較低的 HMW 種類形成(**圖 21**A)。隨著時間及於 40°C 觀察到 LMW 種類形成增加。在 5℃和 25℃，並未觀察到 LMW 種類形成隨著調配物 pH 變化

之趨勢(**圖 21B**)。在儲存期結束時未見到抗體濃度(**圖 19C**)和 pH(**圖 19D**)對調配物 pH 之效應。對於所有的受試調配物，觀察到濁度隨著時間和溫度普遍增加，但在不同 pH 之間並未觀察到顯著差異(**圖 21E**)。在所有儲存穩定性條件下，在任何試驗調配物中未觀察到主要的 PS80 降解(**圖 21F**)。cIEF 之帶電變體分析指出，在 25℃和 40℃，就所有受試的調配物，酸性變體的發生整體增加，及單體和鹼性變體相應減少。由於波峰解析損失，帶電變體分析僅在 40℃進行至高 1 個月的存儲。對於所有受試條件，在 5℃帶電變體保持相對一致(**圖 21G**)。

【0233】 如**圖 22** 所示，在任何受試的調配物中，在不同溫度下儲存時，目視不可見顆粒之形成並無明顯增加。大小≤2 μm、≤10 μm 和≤25 μm 的目視不可見顆粒外觀在調配物試驗樣本之間大致上一致，其中有幾個歸因於分析變異性的異常值(**圖 22A-C**)。

冷凍儲存穩定性研究

【0234】 如**圖 23** 所示，就整個不同的受試調配物在-80℃和-30℃冷凍儲存後 HMW 種類的形成並無重大變化(**圖 23A**)。在-80℃和-30℃冷凍儲存後，LMW 種類的形成隨著時間保持相似。在-30℃下儲存含有 pH 7.1(H7.1)組胺酸緩衝液的調配物樣本顯示偏離趨勢量之 LMW 種類形成。其係歸因於分析變異性(**圖 23B**)。在儲存期結束時冷凍儲存對於抗體濃度(**圖 23C**)、pH(**圖 23**D)、濁度(**圖 23E**)或目視不可見顆粒形成量(圖 23F)並無明顯影響。

胜肽圖譜和 Biacore 分析

【0235】 如**圖 24** 所示，在小瓶和 PFS 中，在所有受試的緩衝液和 pH 值中，觀察到熱點修飾量隨溫度和時間而普遍增加。特言之，就 D32 異構化，在 40℃下，在 pH 6.8(H6.8)的組胺酸緩衝液調配物中觀察到每週約 6%的修飾量。在不同 pH 值和緩衝劑種類之間並未觀察到修飾量的顯著差異(**圖 24A-D**)。Biacore 分

析指出，對於 pH 6.8 之組胺酸緩衝液中的樣本，SAR445088 在 25°C 和 5°C 儲存 6 個月後仍保持相對活性。就所有暴露於 40°C 歷時 3 個月的樣本，觀察到效價些微下降(**圖 24E**)。

總結

【0236】 具有 pH 介於 6.4 和 7.1 之間的 SAR45088 試驗調配物對於所有受試的 CQA 並未顯示顯著差異。置於 PFS 和小瓶中並進行冷凍穩定性處理之調配物樣本在研究過程中(12 個月)保持了實質的穩定性。

批件 3 調配物研究

PFS 穩定性研究

【0237】 如**圖 25** 所示，觀察到 HMW 種類的形成隨著時間及在 40°C 整體增加。在 5°C 或 25°C，pH 6.4-7.1 之間，就 HMW 種類形成量上並未觀察到顯著變化。相較於 H 6.4 和 H 6.8 調配物，就 H 7.1 於 5℃和 25℃在 T0 及後續時間點，觀察到些微較低的 HMW 種類形成(**圖 25**A)。在試驗 pH 值之間在 LMW 種類形成量上並未觀察到明顯差異(**圖 25B**)。調配物 pH 在儲存期結束時對於所測量的濃度(**圖 25C**)或 pH(**圖 25D**)並無可觀察到的影響。對於所有的試驗調配物，觀察到濁度隨著時間和溫度而普遍增加，但在不同 pH 之間並未觀察到顯著差異(**圖 25E**)。在所有儲存穩定性條件下，在任何試驗調配物中觀察到可忽略的 PS80 降解(**圖 25F**)。最後，所有的試驗調配物具有 2 μm 目視不可見顆粒的數量高於其他尺寸的顆粒。然而，在 5°C 和 25°C 儲存後，目視不可見顆粒量並無明顯增加。在 40°C 下，在所有調配物中觀察到目視不可見顆粒隨著時間增加(**圖 25G**)。在整個研究的 pH 值中，目視不可見顆粒趨勢並無重大差異。

小瓶穩定性研究

【0238】 如**圖 26** 所示，觀察到 HMW 種類的形成隨著時間及在 40°C 整體

增加。在 5℃或 25℃，pH 6.4-7.1 之間，就 HMW 種類形成量上並未觀察到顯著變化。相較於 H 6.4 和 H 6.8 調配物，就 H 7.1 於 5℃和 25℃在 T0 及後續時間點，觀察到些微較低的 HMW 種類形成(**圖 26**A)。在試驗 pH 值之間在 LMW 種類形成量上並未觀察到明顯差異(**圖 26B**)。調配物 pH 在儲存期結束時對於所測量的濃度(**圖 26C**)或 pH(**圖 26D**)並無可觀察到的影響。對於所有的試驗調配物，觀察到濁度隨著時間和溫度而普遍增加，但在不同 pH 之間並未觀察到顯著差異(**圖 26E**)。在所有儲存穩定性條件下，在任何試驗調配物中觀察到可忽略的 PS80 降解(**圖 26F**)。最後，在任何試驗調配物中於不同溫度儲存後，目視不可見顆粒形成量並無明顯增加。大小≤2 μm、≤10 μm 和≤25 μm 的目視不可見顆粒之形成量大致上一致，其中有幾個歸因於操作者錯誤的異常值(**圖 26G**)。

胜肽圖譜和 Biacore 分析

【0239】 如**圖 27** 所示，在所有受試的緩衝液和 pH 值中，觀察到熱點修飾量隨溫度和時間而普遍增加。特言之，就 D32 異構化，在 40℃下，在 pH 6.8(H6.8)的組胺酸緩衝液調配物中觀察到每週約 6%的修飾量。在不同 pH 值和緩衝劑種類之間並未觀察到修飾量的顯著差異(**圖 27A-D**)。Biacore 分析指出，對於 pH 6.8 之組胺酸緩衝液中的樣本，SAR445088 在 25℃和 5℃儲存 3 個月後仍保持相對活性。就所有暴露於 40℃歷時 3 個月的樣本，觀察到效價些微下降(**圖 27E**)。

總結

【0240】 具有 pH 介於 6.4 和 7.1 之間的 SAR45088 試驗調配物對於所有受試的 CQA 並未顯示顯著差異。置於 PFS 和小瓶的調配物樣本在研究過程中(6 個月)保持了實質的穩定性。

批件 4 調配物研究

小瓶穩定性研究

【0241】 如**圖 28** 所示，觀察到 HMW 種類的形成隨著時間及在 40℃整體增加，但相較於之前的批件，程度較低。在 5℃ 或 25℃，pH 6.4-7.1 之間，就 HMW 種類形成量上並未觀察到顯著變化。相較於 pH 6.4 和 pH 6.8 調配物，就 pH 7.1 於 5℃和 25℃在 T0 及後續時間點，觀察到些微較低的 HMW 種類形成(圖 **28A**)。在 5℃和 25℃試驗的 pH 之間在 LMW 種類形成量上並未觀察到明顯差異，儘管在 40℃觀察到隨著時間有些微增加(**圖 28B**)。調配物 pH 在儲存期結束時對於所測量的濃度(**圖 28C**)或 pH(**圖 28D**)並無可觀察到的影響。對於所有的試驗調配物，觀察到濁度隨著時間和溫度而普遍增加，但在不同 pH 之間並未觀察到顯著差異(**圖 28E**)。在所有儲存穩定性條件下，在任何試驗調配物中觀察到可忽略的 PS80 降解(**圖 28F**)。最後，在任何試驗調配物中於不同溫度儲存後，目視不可見顆粒形成量並無明顯增加。大小≤2 μm、≤10 μm 和≤25 μm 的目視不可見顆粒的形成量大致上一致，其中有幾個歸因於分析變異性的異常值(**圖 28G**)。

胜肽圖譜和 Biacore 分析

【0242】 如**圖 29** 所示，在所有受試的緩衝液和 pH 值中，觀察到熱點修飾量隨溫度和時間而普遍增加。特言之，就 D32 異構化，在 40℃下，在 pH 6.8(H6.8)的組胺酸緩衝液調配物中觀察到每週約 6%的修飾量。在不同 pH 值和緩衝劑種類之間並未觀察到修飾量的顯著差異(**圖 29A-D**)。Biacore 分析指出，對於 pH 6.8 之組胺酸緩衝液中的樣本，SAR445088 在儲存 1 個月後仍保持相對活性(**圖 29E**)。

總結

【0243】 具有 pH 介於 6.4 和 7.1 之間的 SAR45088 試驗調配物在研究期間(3 個月)對於所有受試的 CQA 並未顯示顯著差異。

批件 5 調配物研究

【0244】 如**圖 30** 所示，觀察到 HMW 種類的形成隨著時間及在 40°C 略有增加，但相較於之前的批件，程度較低(**圖 30A**)。在 40°C 觀察到 LMW 種類形成隨著時間些微增加(**圖 30B**)。調配物 pH 在儲存期結束時對於所測量的濃度(**圖 30C**)或 pH(**圖 30D**)並無可觀察到的影響。對於所有的試驗調配物，觀察到濁度隨著時間和溫度而普遍增加(**圖 30E**)。在任何儲存穩定性條件下，觀察到可忽略的 PS80 降解(**圖 30F**)。最後，在不同溫度儲存後，目視不可見顆粒形成量並無明顯增加。大小≤2 μm、≤10 μm 和≤25 μm 的目視不可見顆粒的量大致上一致(**圖 30G**)。

實例 7.牢靠性(robustness)研究

【0245】 使用不同批件之 SAR445088 的 SAR445088 調配物進行如**表 5** 中所述的各種物理化學應激。

表 5.牢靠性研究之研究條件

研究	方法
腕式震盪(小瓶)	將小瓶中的樣本置於腕式震盪器上震盪 1h、3h 和 6h
腕式震盪(PFS)	將 PFS 中的樣本置於腕式震盪器上震盪 1h、3h 和 6h
凍-融循環	將樣本於-80ºC 和室溫之間進行至高 5 個凍-融循環
光穩定性	將樣本於室溫和環境光照下放置在架上歷時 1 天、3 天、7 天和 14 天。使用避光的樣本(覆蓋鋁箔)作為對照。

腕式震盪(小瓶)

【0246】 如**圖 31** 所示，不同批件的起始 HMW 種類數值不同，但小瓶中腕式震盪對 HMW 種類形成的量並無顯著影響(**圖 31A**)。腕式震盪對 LMW 種類形成(**圖 31B**)、濁度(**圖 31C**)或帶電變體形成(**圖 31D**)並無可觀察到的影響。目視不可見顆粒分析指出，雖然起始目視不可見顆粒在批件之間不相同，但在小瓶中腕式震盪後，≤2 μm、≤10 μm 和≤25 μm 目視不可見顆粒之形成並無增加趨勢(**圖 31E**)。

腕式震盪(PFS)

【0247】 如**圖 32** 所示，不同批件的起始 HMW 種類數值不同，但 PFS 中的腕式震盪對 HMW 種類形成並無顯著影響(**圖 32A**)。腕式震盪對 LMW 種類形成(**圖 32B**)、濁度(**圖 32C**)或帶電變體形成(**圖 32D**)並無可觀察到的影響。目視不可見顆粒分析指出，雖然起始目視不可見顆粒在批件之間有所不同且相較於小瓶更多，但是在 PFS 中手腕式震盪後≤2 μm、≤10 μm 和≤25 μm 目視不可見顆粒的形成並無增加趨勢(**圖 32E**)。

凍-融循環

【0248】 如**圖 33** 所示，不同批件的起始 HMW 種類數值不同，但凍融對 HMW 種類形成並無顯著影響(**圖 33A**)。在儲存期結束時凍融對所測量之調配物的 LMW 種類形成(**圖 33B**)、濁度(**圖 33C**)、濃度(**圖 33D**)或 pH(**圖 33E**)並無可觀察到的影響。目視不可見顆粒分析指出，在重複凍融循環後，≤2 μm、≤10 μm 和≤25 μm 顆粒的形成有些微增加的趨勢，然而，各容器的顆粒計數仍然完全符合 USP 規格(每個小體積容器<6000 個 10 μm 顆粒和每個小體積容器<600 個 25 μm 顆粒)(**圖 33F**)。

光穩定性研究

【0249】 如**圖 34** 所示，相較於覆蓋在鋁箔中的對照樣本，在增加暴露於環境溫度和光照後觀察到 HMW 種類形成些微增加(**圖 34A**)。光暴露對於在儲存期結束時所測量之調配物的 LMW 種類形成(**圖 34B**)、濁度(**圖 34C**)、濃度(**圖 34D**)或 pH(**圖 34E**)並無可觀察到的影響。在任何樣本中均未觀察到 PS80 降解(**圖 34F**)。當暴露於環境光照至高達 14 天候，並未觀察到帶電變體形成的顯著變化(**圖 34G**)。總胜肽圖譜分析指出，D32 異構化、VSNK 去醯胺化和 PENNYK 去醯胺化整體增加，包括在覆蓋的對照樣本，其顯示這些修飾並非暴露於光照的直接結果。然而，相較於覆蓋的對照組，M251 氧化隨著光暴露的增加而增加。此項為預期的效應(**圖 34H**)。目視不可見顆粒形成之分析顯示，暴露於環境光照對於≤2 μm、≤10 μm 和≤25 μm 目視不可見顆粒之效應可忽略不計(**圖 34I**)。

總結

【0250】 SAR445088 調配物展現出對抗小瓶和 PFS 中腕式震盪、凍融循環和暴露於環境光照 14 天之物理化學應激的牢靠性。在整個不同批件和介於 6.4 至 7.1 之 pH 值間觀察到牢靠性。

實例 8.示例的液體調配物

【0251】 文中所述的調配物性研究係鑑定適當的 PS80 濃度，鑑定螯合劑的最適類型和濃度，確定了適當的緩衝劑和 pH 值，其提供了涵括最適 pH 範圍之 DP 穩定性並且促進對抗物理化學應激之 DP 牢靠性，並評估除了管控 D32 異構化之外，添加 3%蔗糖的效果。

【0252】 特言之，6.8 之較高 pH 和調配物中包含精胺酸鹽酸鹽降低了 SAR445088 之 LC CDR1 中的 D32 異構化率。當在冷藏、常溫和加速儲存條件下試驗不同的 SAR445088 批件時，此等最適化的調配物提供了對異構化之阻抗性。

【0253】藉由評估含有不同 PS80 濃度的調配物對機械應激、模擬臨床稀釋和短期光暴露的阻抗性來測定最佳 PS80 濃度。這些試驗鑑別出 600 ppm (0.06%)PS80 為保護 SAR445088 免於剪切力、IV 稀釋和光暴露影響之最佳界面活性劑濃度。

【0254】由於不同批件原料藥中的金屬離子含量之批件間變異性，且含 10 μM EDTA 的調配物無法減輕不同批次間的 PS80 降解，因此選擇 10 μM DTPA 的量作為用於減輕PS80降解風險之最適螯合劑。DTPA在防止PS80降解(氧化)、減少 HMW 種類形成和避免產物溶液變色上更有效，其係在具有 10 μM EDTA 之調配物中或當調配物中未使用螯合劑時觀察到(參見圖 8A、8B、8D、9、10A、10B 和 10C)。

【0255】在組胺酸和磷酸鹽緩衝液中 SAR445088 調配物的直接(Head-to-head)比較顯示，pH 6.8 的組胺酸緩衝液在加速穩定性試驗條件下具有降低聚集傾向的最佳能力。

【0256】穩定性研究指出，添加蔗糖對蛋白質穩定性不會有負面影響，並提供對抗在重複凍融循環期間可能發生之聚集的阻抗性。

【0257】比較不同的 PFS 並展現類似的產品特徵。在冷藏、常溫、加速和冷凍條件下，於介於6.4至7.1的pH值之間進行小瓶和PFS中的DP穩定性研究。在整個不同批件在此 pH 範圍內 PFS 顯示出可接受的產品特徵，亦即在各情況下對 HMW 種類傾向的整體控制、PS80 氧化的減輕以及分子特異性 D32 異構化的控制。

【0258】藉由文中所述的分析顯示對於穩定 150 mg/mL 液體 DP 以及 150 mg/mL 冷凍 FDS 而言最佳的示例 SAR445088 液體調配物為 10 mM 組胺酸、150 mM 精胺酸 HCl，3%(w /v)蔗糖、10 μM DTPA、0.06%(w/v)PS80，pH 6.8 ± 0.3。

實例 9.藥物產品之組份

【0259】 SAR445088 DP 可由 SAR445088、L-組胺酸、L-組胺酸鹽酸鹽單水合物、L-精胺酸鹽酸鹽、蔗糖、DTPA 和聚山梨醇酯 80 所組成。已知這些賦形劑在非經腸投予後具有良好的耐受性並且為水溶性的。示例的 DP 組成份和容器封蓋詳情係彙整於下**表 6** 中。

表 6.示例的 SAR445088 DP 之組成份

項目	**含量/小瓶**	**詳情**	**含量/PFS**	**詳情**
SAR445088	1200 mg	-	300 mg	-
L-組胺酸	11.52 mg	-	2.88 mg	-
L-組胺酸鹽酸鹽單水合物	1.2 mg		0.30 mg	
L-精胺酸鹽酸鹽	252.8 mg		63.2 mg	
蔗糖	240 mg	-	60 mg	-
DTPA	0.00003 mg		0.000008 mg	
聚山梨醇酯 80	4.8 mg	-	1.2 mg	-
容器	玻璃小坪	10R Schott 玻璃 I 型，topline 品質	玻璃注射器	2.25 mL OMPI 注射器
封蓋	帶有鋁蓋的彈性塞	West 20 mm 塗覆 flurotec 的氯丁基帶有可翻蓋的凸緣鋁蓋	彈性塞	1-3 mL 注射器 Novapure 橡膠塞

【0260】 文中所揭示的所有參考文獻、專利和專利申請案係以引用的方式併入其各自引用之相關主題，其在某些情況下可涵蓋文件的全文。

【0261】 除非明確地指出為相反，否則如在說明書和專利請求範圍中所用的不定冠詞「一個」應理解係指「至少一個」。

【0262】 亦應理解，除非明確指出為相反的，否則在文中所請求之包括一個以上的步驟或動作的任何方法中，該方法的步驟或動作的順序不一定侷限於

其中描述該方法之步驟或動作的順序。

【0263】在申請專利範圍以及上述說明書中，所有過渡性詞語例如「包含」、「包括」、「攜帶」、「具有」、「含有」、「涉及」、「持有」、「組成」及諸如此類等應理解為開放式的，亦即係指包括，但不限於。僅過渡性詞語「由...組成」和「基本上由...組成」應分別是封閉式或半封閉式過渡性詞語，如《美國專利局專利審查程序手冊》第 2111.03 章節中所述。

【0264】數值之前的術語「大約」和「實質上」係指所列舉之數值的±10%。

【0265】在提供數值範圍的情況下，文中係確切地考量和描述介於和包括在該範圍的上端和下端之間的各個值。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  dtdVersion="V1_3" fileName="112195-SeqListing.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-12-
11">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112122235</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-06-14</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>B1553.70017TW00</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/352,475</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-06-15</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商百歐維拉提夫美國公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Bioverativ USA Inc.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">抗補體C1S抗體調配物</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>15</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q2">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KASQSVDYDGDSYMN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q3">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DASNLES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q5">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q6">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQSNEDPWT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q7">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DDYIH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q9">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIDPADGHTKYAPKFQV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q11">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q12">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YGYGREVFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q13">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q14">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKILIYDASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAIYYCQQSNEDPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="8">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q15">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q16">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQAPGQGLEWIGRIDPADGHTKYAP
KFQVKVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARYGYGREVFDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q17">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q18">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKILIYDASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAIYYCQQSNEDPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="10">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q19">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q20">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQAPGQGLEWIGRIDPADGHTKYAP
KFQVKVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARYGYGREVFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG
PPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequen
ce>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="11">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q21">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="12">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q23">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q24">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="13">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q25">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q26">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q27">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q28">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="15">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>673</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..673</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q29">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EPTMYGEILSPNYPQAYPSEVEKSWDIEVPEGYGIHLYFTHLDIELSENCAYDSVQIISGDT
EEGRLCGQRSSNNPHSPIVEEFQVPYNKLQVIFKSDFSNEERFTGFAAYYVATDINECTDFVDVPCSHFCNNFIGGYFCS
CPPEYFLHDDMKNCGVNCSGDVFTALIGEIASPNYPKPYPENSRCEYQIRLEKGFQVVVTLRREDFDVEAADSAGNCLDS
LVFVAGDRQFGPYCGHGFPGPLNIETKSNALDIIFQTDLTGQKKGWKLRYHGDPMPCPKEDTPNSVWEPAKAKYVFRDVV
QITCLDGFEVVEGRVGATSFYSTCQSNGKWSNSKLKCQPVDCGIPESIENGKVEDPESTLFGSVIRYTCEEPYYYMENGG
```

GGEYHCAGNGSWVNEVLGPELPKCVPVCGVPREPFEEKQRIIGGSDADIKNFPWQVFFDNPWAGGALINEYWVLTAAHVV
EGNREPTMYVGSTSVQTSRLAKSKMLTPEHVFIHPGWKLLEVPEGRTNFDNDIALVRLKDPVKMGPTVSPICLPGTSSDY
NLMDGDLGLISGWGRTEKRDRAVRLKAARLPVAPLRKCKEVKVEKPTADAEAYVFTPNMICAGGEKGMDSCKGDSGGAFA
VQDPNDKTKFYAAGLVSWGPQCGTYGLYTRVKNYVDWIMKTMQENSTPRED</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種組成物，其係包括：

(a)一特異性結合補體組份 C1s 之人源化抗體，其中該抗體係包括包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列的輕鏈(LC)互補決定區(CDR)1，包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列的 LC CDR2，包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列的 LC CDR3，以及包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列的重鏈(HC) CDR1，包含 SEQ ID NO：5 之胺基酸序列的 HC CDR2，和包含 SEQ ID NO：6 之胺基酸序列的 HC CDR3；及

(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸或其鹽。

【請求項2】　如請求項 1 之組成物，其中該組成物係包括約 100 mM 至約 200 mM 或約 100 mM 至約 150 mM 的精胺酸或其鹽。

【請求項3】　如請求項 2 或請求項 3 之組成物，其中該精胺酸鹽為精胺酸鹽酸鹽、精胺酸檸檬酸鹽、精胺酸草酸鹽、精胺酸磷酸鹽、精胺酸琥珀酸鹽或精胺酸酒石酸鹽。

【請求項4】　如請求項 1-3 中任一項之組成物，其中該精胺酸鹽為精胺酸鹽酸鹽，視需要其中該組合物係包括約 150 mM 精胺酸鹽酸鹽。

【請求項5】　如請求項 1-4 中任一項之組成物，其中該組成物係包括濃度約 1 mM 至約 50 mM，約 5 mM 至約 25 mM，或約 10 mM 至約 20 mM 的緩衝劑。

【請求項6】　如請求項 5 之組成物，其中該緩衝劑為組胺酸、乙酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽或酒石酸鹽。

【請求項7】　如請求項 1-6 中任一項之組成物，其中該組成物係包括約 10 mM 組胺酸。

【請求項8】　如請求項 1-7 中任一項之組成物，其中該組成物進一步係包括濃度約 1%至約 8%(w/v)或約 1%至約 5%(w/v)的穩定劑。

【請求項9】　如請求項 8 之組成物，其中該穩定劑為蔗糖、山梨糖醇或海藻糖。

【請求項10】　如請求項 1-9 中任一項之組成物，其中該穩定劑為蔗糖，視需要該組合物係包括約 3%(w/v)蔗糖。

【請求項11】　如請求項 1-10 中任一項之組成物，其中該組成物進一步係包括螯合劑，其中該螯合劑濃度為約 1 μM 至約 50 μM 或約 5 μM 至約 25 μM 或約 10 μM 至約 25 μM。

【請求項12】　如請求項 11 之組成物，其中該螯合劑為二伸乙基三胺五乙酸(DTPA)、乙二胺四乙酸(EDTA)或甲硫胺酸。

【請求項13】　如請求項 1-12 中任一項之組成物，其中該組成物係包括約 10 μM 二伸乙基三胺五乙酸鹽(DTPA)。

【請求項14】　如請求項 1-13 中任一項之組成物，其中該組成物進一步係包括濃度約 0.01%至約 0.1%(w/v)或約 0.03%至約 0.06%(w/v)的界面活性劑。

【請求項15】　如請求項 14 之組成物，其中該界面活性劑為聚山梨醇酯 80(polysorbate 80)(PS80)或泊洛沙姆 188(poloxamer 188)(P188)。

【請求項16】 如請求項 1-15 中任一項之組成物，其中該界面活性劑為 PS80，視需要其中該組成物係包括約 0.06% (w/v)聚山梨醇酯 80。

【請求項17】　如請求項 1-16 中任一項之組成物，其中該組成物係具有約 6 至約 7.5，約 6 至約 7，約 6.5 至約 7.5，或約 6.5 至約 7.1 的 pH。

【請求項18】　如請求項 1-17 中任一項之組成物，其中該組成物係具有約 6.8 的 pH。

【請求項19】　如請求項 1-18 中任一項之組成物，其中該組成物係包括約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL，或約 100 mg/mL 至約 200 mg/mL 的抗-C1s 抗體。

【請求項20】　如請求項 1-19 中任一項之組成物，其中此組成物係包括約 150 mg/mL 的抗-C1s 抗體。

【請求項21】　如請求項 1-20 中任一項之組成物，其中該組成係包括：

(a)約 50 mg/mL 至約 250 mg/mL 的抗體；

(b)約 50 mM 至約 200 mM 精胺酸 HCl；

(c)約 1 mM 至約 50 mM 組胺酸；

(d)約 1%至約 8%(w/v)蔗糖；

(e)約 1 μM 至約 50 μM 二伸乙基三胺五乙酸鹽(DTPA)；及

(f)約 0.01%至約 0.1%(w/v)聚山梨醇酯 80(PS80)，且

其中該組成物係具有約 6 至約 7.5 的 pH。

【請求項22】　如請求項 21 之組成物，其中該組成係包括：

(a)約 150 mg/mL 的抗體；

(b)約 150 mM L-精胺酸 HCl；

(c)約 10 mM 組胺酸；

(d)約 3% (w/v)蔗糖；

(e)約 10 μM DTPA；及

(f)約 0.06%(w/v)PS80，且

其中該組成物係具有約 6.5 至約 7.1，或約 6.8 的 pH。

【請求項23】　如請求項 1-22 中任一項之組成物，其中該抗體係包括包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列的輕鏈可變區(VL)和包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列的重鏈可變區(VH)。

【請求項24】　如請求項 1-23 中任一項之組成物，其中該抗體為 Fab 片段、F(ab')2 片段、scFv 或 Fv。

【請求項25】　如請求項 1-23 中任一項之組成物，其中該抗體係包括同型 IgG4 的重鏈恆定區。

【請求項26】　如請求項 25 之組成物，其中相對於 SEQ ID NO: 11 的 IgG4 恆定區序列，該 IgG4 恆定區係在胺基酸殘基 108、115、308 和 314 處分別包括脯胺酸、麩胺酸、白胺酸和絲胺酸取代。

【請求項27】　如請求項 1-23 和 25-26 中任一項之組成物，其中該抗體係包括包含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的輕鏈和包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列的重鏈。

【請求項28】　如請求項 1-27 中任一項之組成物，其中相較於無精胺酸或其鹽之對應調配物中的抗體，該抗體在位於輕鏈 CDR1 之 D32 處具有較低的異構化率，視需要其中該 D32 異構化係藉由總胜肽圖譜分析來測定。

【請求項29】　如請求項 1-28 中任一項之組成物，其中該抗體

(i)具有在 40°C 每週低至少約 2-3%，在 25°C 每月低至少約 1-3%或在 5°C 每月低至少約 0.4%-0.6%之異構化率；或

(ii)在 25°C 儲存 12 週後，相較於無精胺酸或其鹽之對應調配物中的抗體，具有低約 10%之異構化率。

【請求項30】　如請求項 1-28 中任一項之組成物，其中該抗體係具有在 5°C 儲存 12 週後，小於 7.5%之異構化率，在 25°C 儲存 12 週後，小於 20%之異構化率，或在 40°C 儲存 12 週後，小於 35%之異構化率。

【請求項31】　如請求項 1-30 中任一項之組成物，其中該組成物為液體、凍乾或重建的凍乾形式。

【請求項32】　如請求項 31 之組成物，其中該組成物為液體形式。

【請求項33】　一種含有如請求項 1-32 中任一項之組成物的容器。

【請求項34】　如請求項 33 之容器，其中該容器為小瓶或注射器。

【請求項35】　如請求項 34 之容器，其中該注射器為預充填注射器。

【請求項36】　一種包括如請求項 33-35 中任一項之容器的套組或製品。

【請求項37】　一種適合非經腸投予人類之醫藥單位劑型，其係在容器中包括如請求項 1-31 中任一項之組成物。

【請求項38】　一種包括投予人類根據請求項 1-31 中任一項之組成物的方法。

【請求項39】　一種降低人類中補體組份裂解產物量之方法，該方法係包括投予該人類根據請求項 1-31 中任一項之組成物。

【請求項40】　一種抑制人類中 C1s 媒介的補體組份裂解之方法，該方法係包括投予該人類如請求項 1-31 中任一項之組成物。

【請求項41】　如請求項 38-40 中任一項之方法，其中該人類係具有冷凝集素病(CAD)、免疫性血小板減少性紫斑症(ITP)、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病變(CIDP)或抗體媒介的排斥(AMR)。

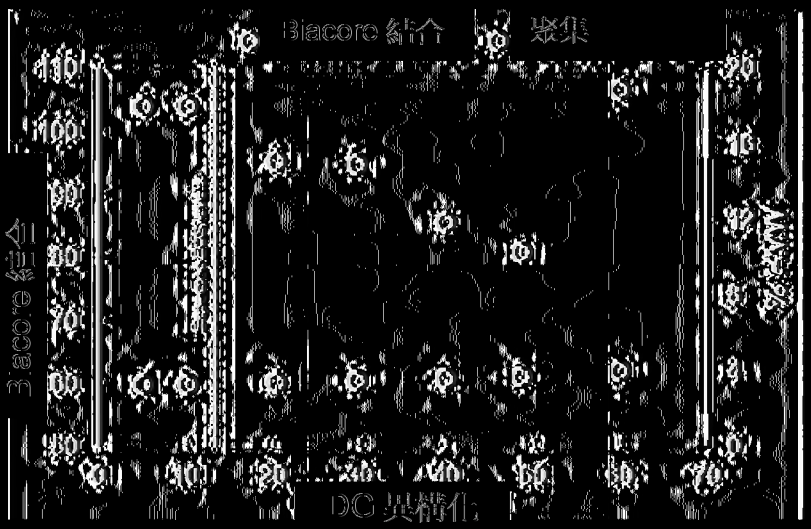
【請求項42】　一種於有此需要的人類中治療補體媒介的疾病之方法，其係包括投予該人類如請求項 1-31 中任一項之組成物。

【請求項43】　如請求項 42 之方法，其中該補體媒介的疾病為冷凝集素病(CAD)、免疫性血小板減少紫斑症(ITP)、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病變(CIDP)或抗體介導的排斥(AMR)。

【請求項44】　如請求項 38-43 中任一項之方法，其中該投予為靜脈內或皮下。

【請求項45】　一種藥物遞送裝置，其係包括含有如請求項 1-32 中任一項之組成物的主容器，其中該藥物遞送裝置為具有手動針插入之套筒觸發自動注射器。

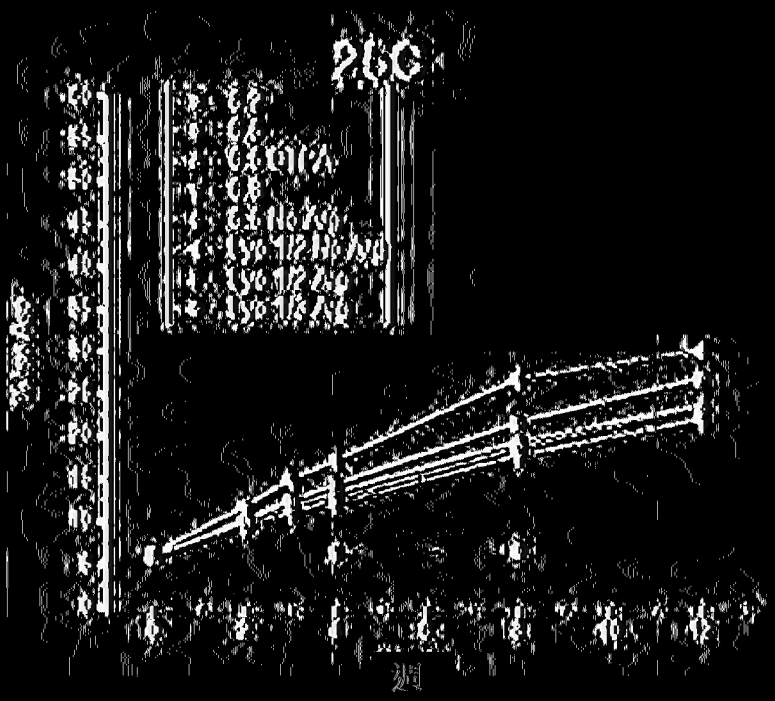
[(發明)圖式]



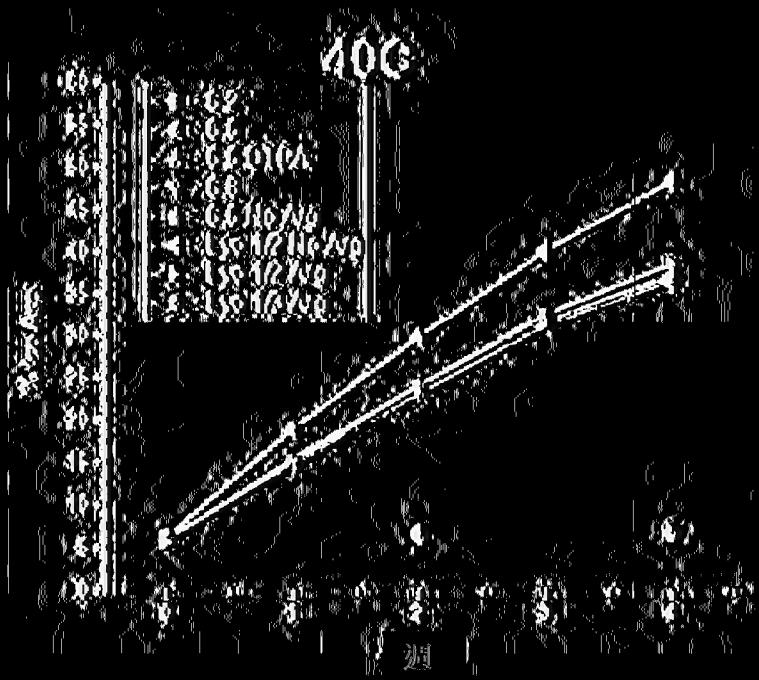
[(圖 1)]



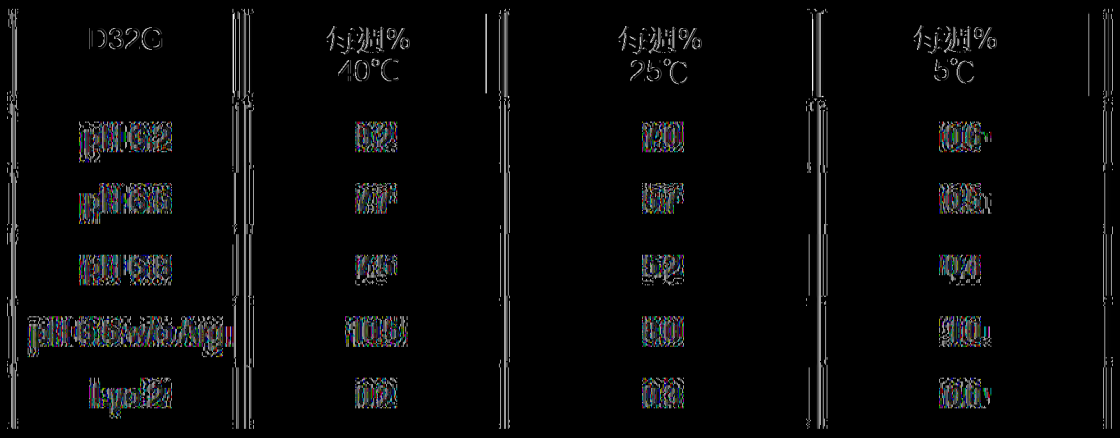
[(圖 2A)]



[圖 2B]



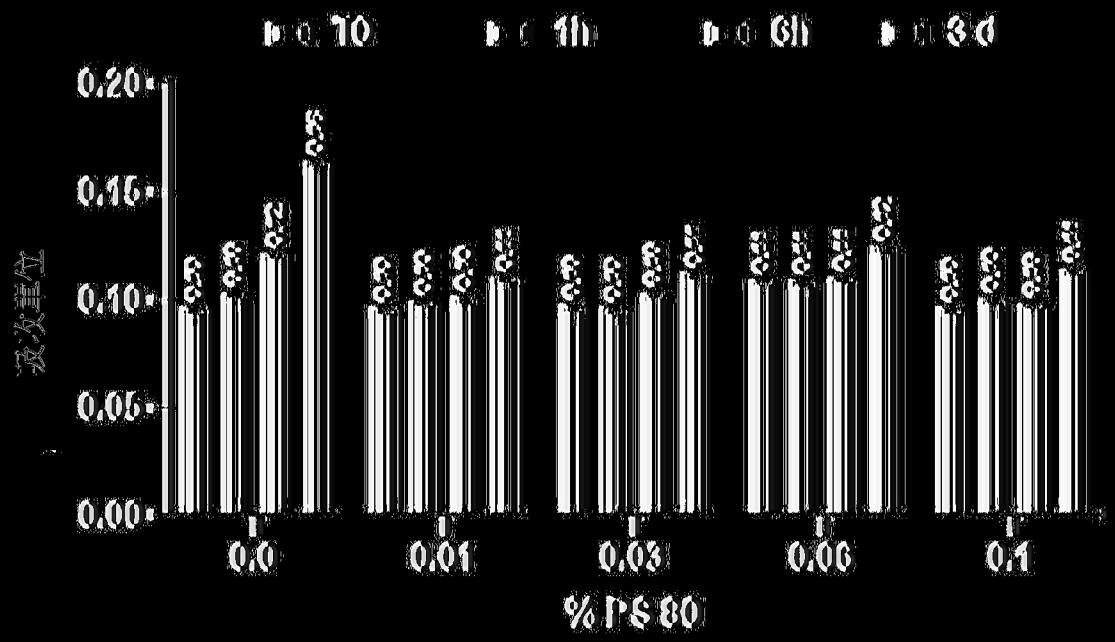
[圖 2C]



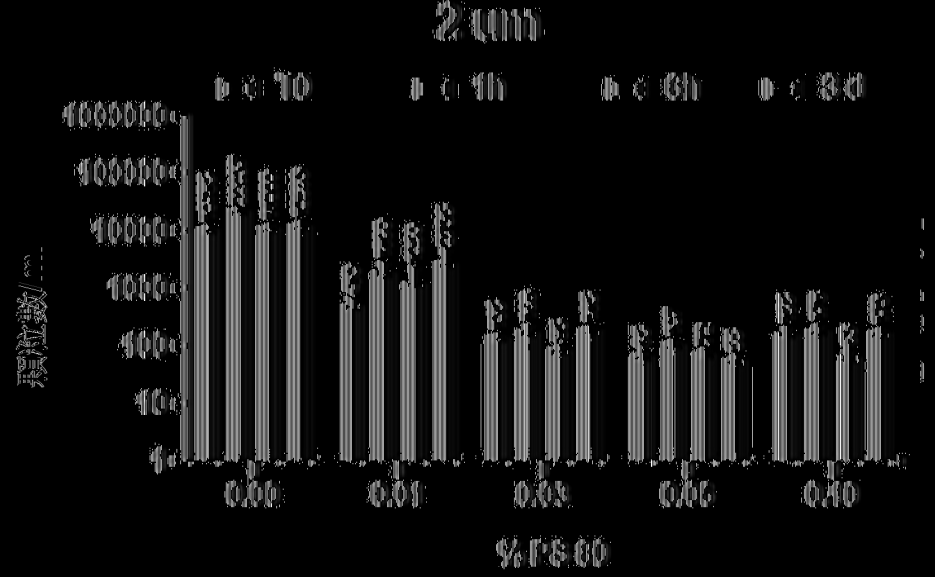
[圖 2D]



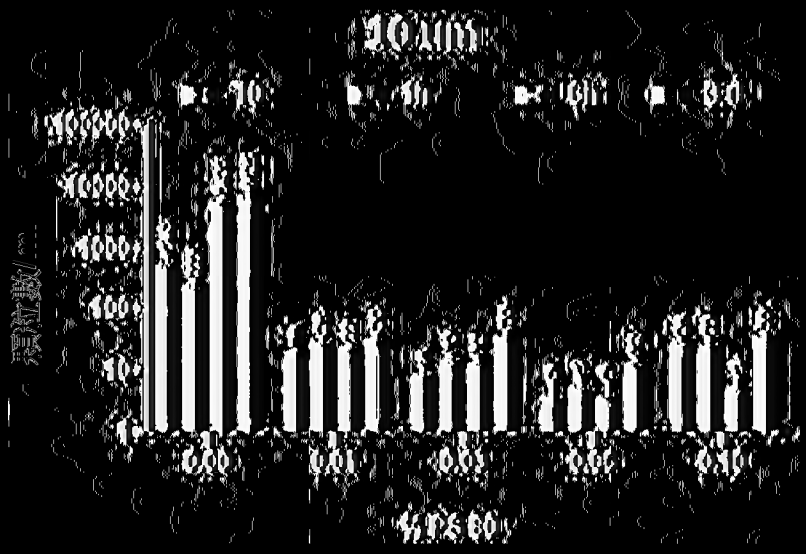
[圖 3A]


0 h
1 h
6 h
3 d
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0.0
0.01
0.03
0.06
0.1
% PS 80

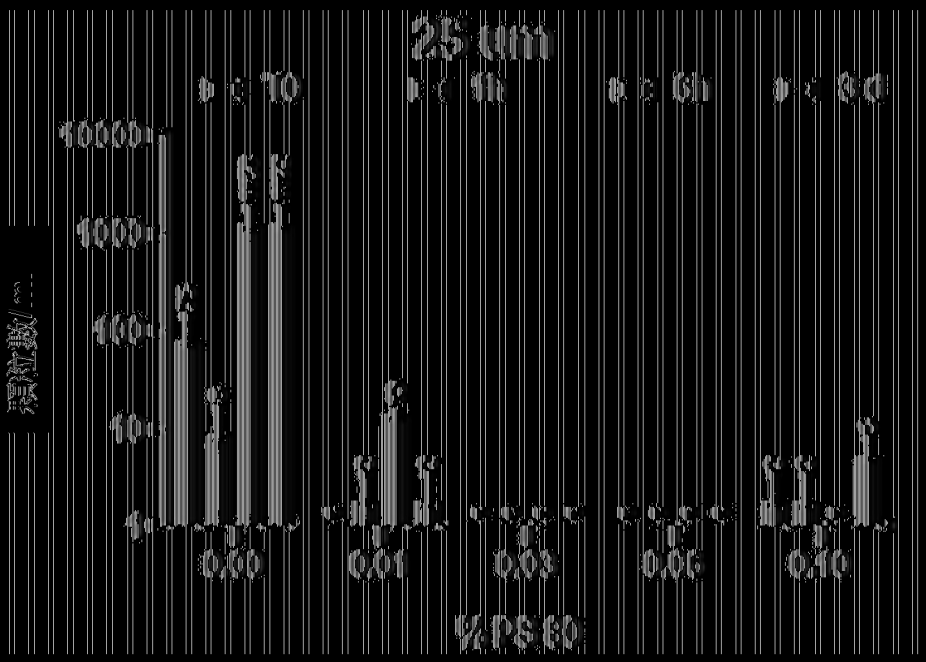
[圖 3B]


2 cm
0 h
1 h
6 h
3 d
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
% PS 80

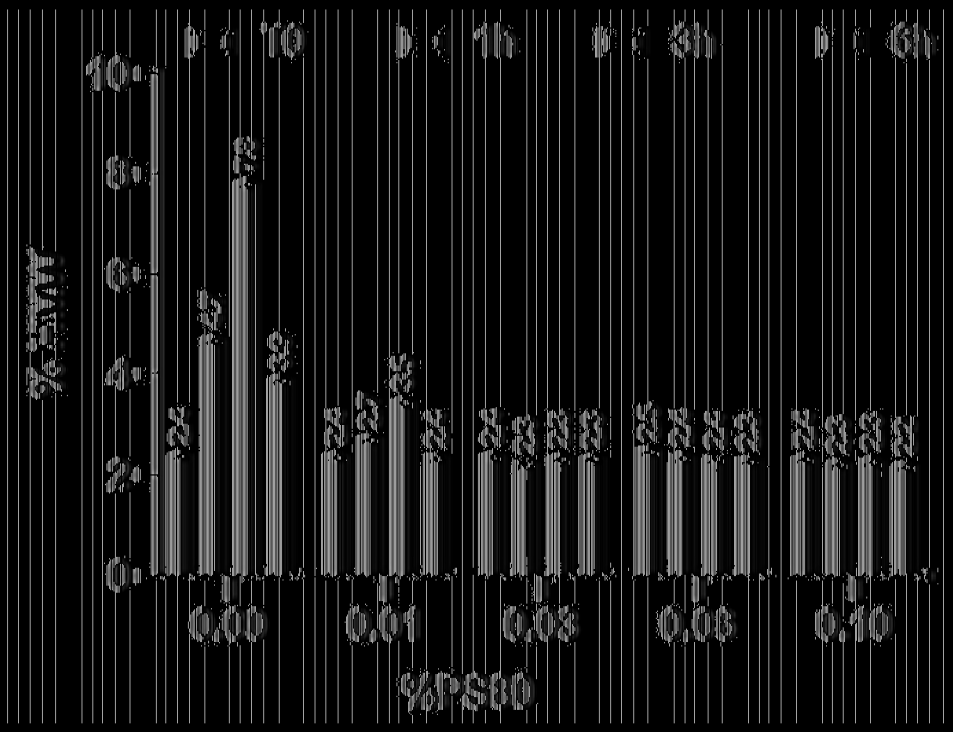
[圖 3C]


10 um
10
6h
0d
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
%PS 80

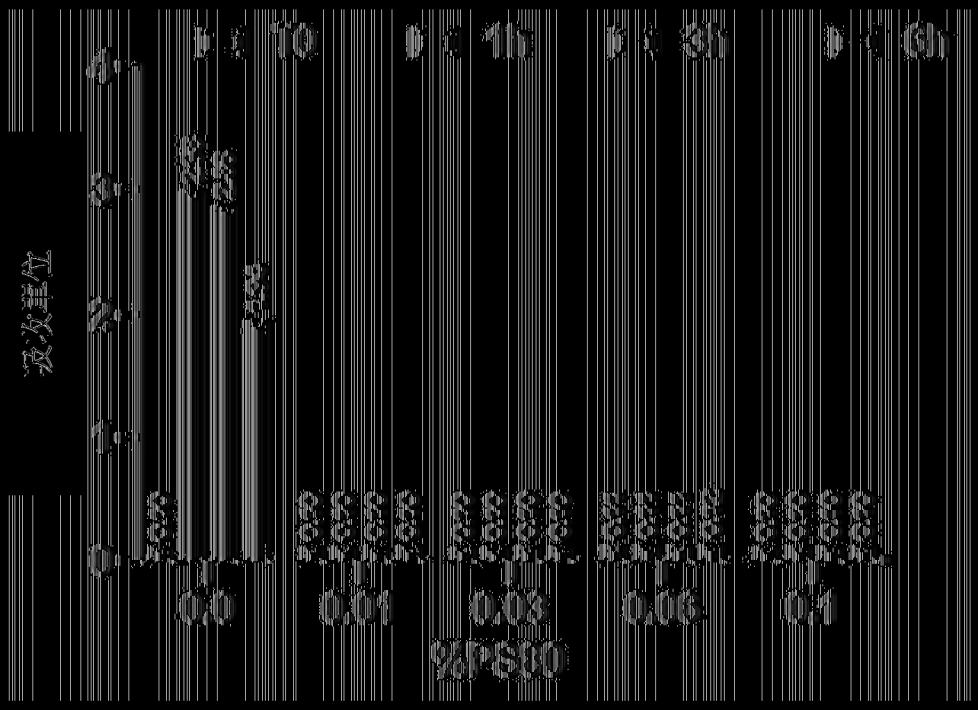
[圖 3D]


25 um
10
6h
0d
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
%PS 80

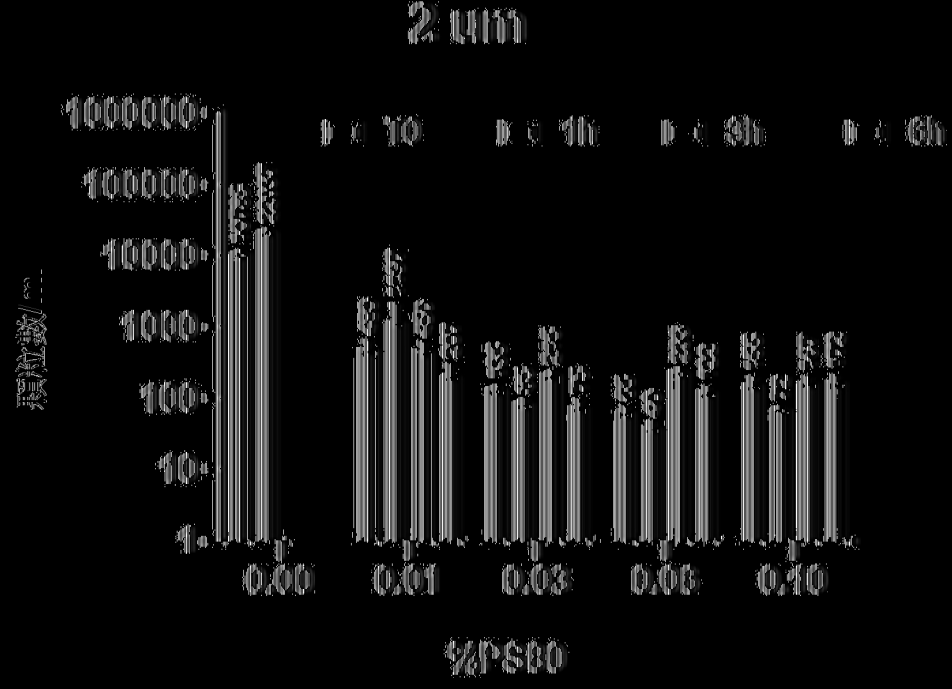
[圖 3E]


0 h
1 h
3 h
6 h
10
8
6
4
2
0
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
%PS80

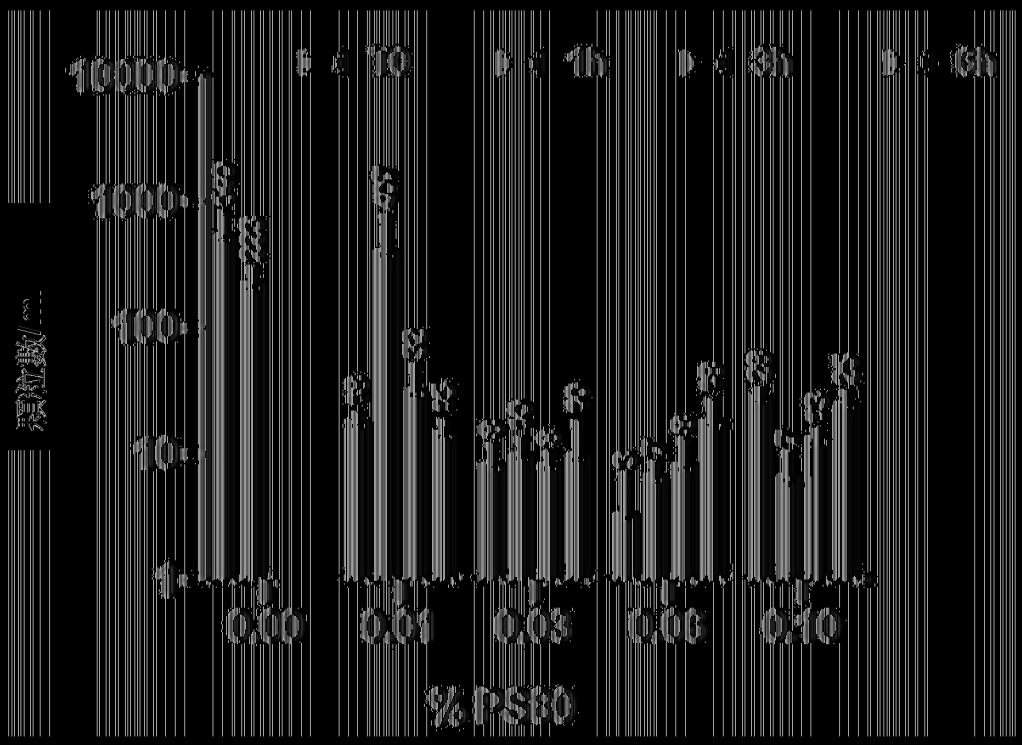
[圖 4A]


0 h
1 h
3 h
6 h
4
3
2
1
0
0.0
0.01
0.03
0.06
0.1
%PS80

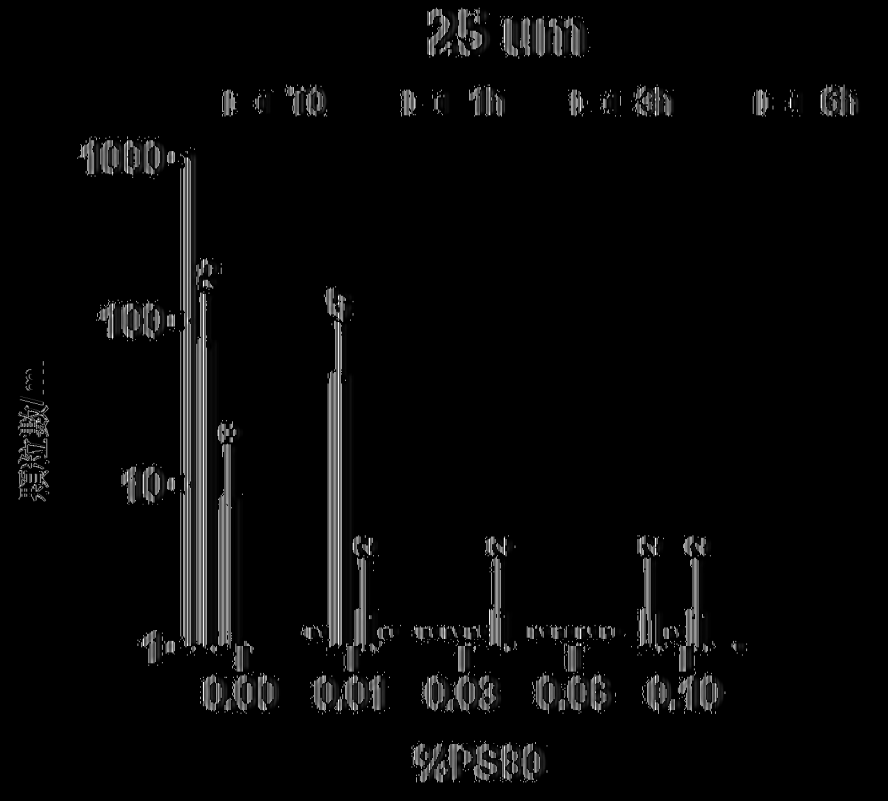
[圖 4B]


2 um
10
1h
3h
6h
100000
10000
1000
100
10
1
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
%PSBO

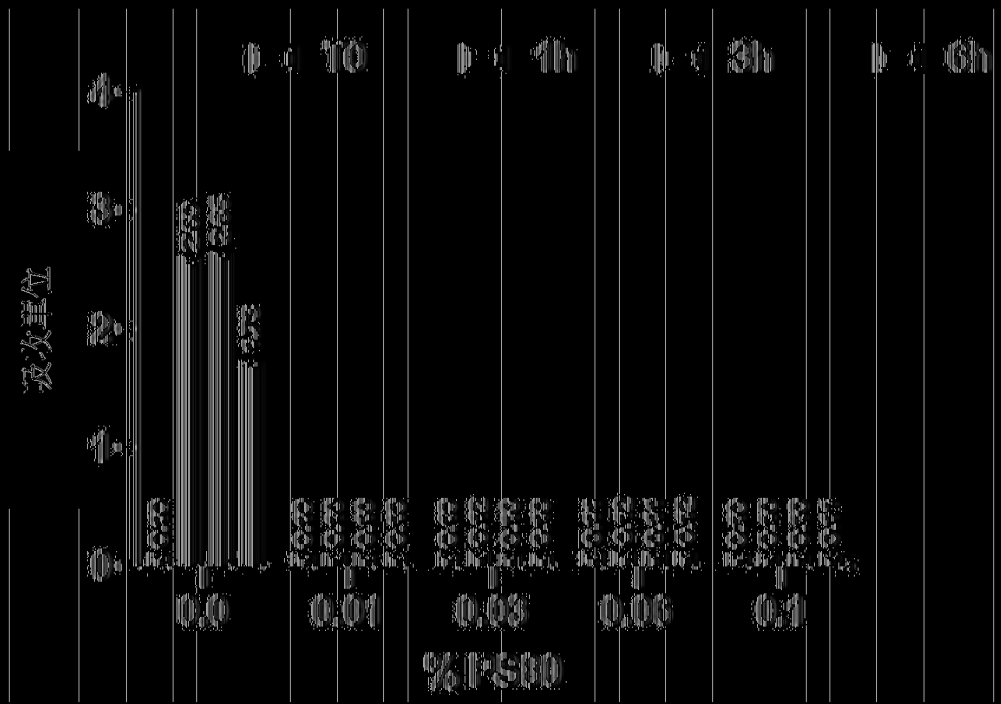
[圖 4C]


10
1h
3h
6h
10000
1000
100
10
1
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
%PSBO

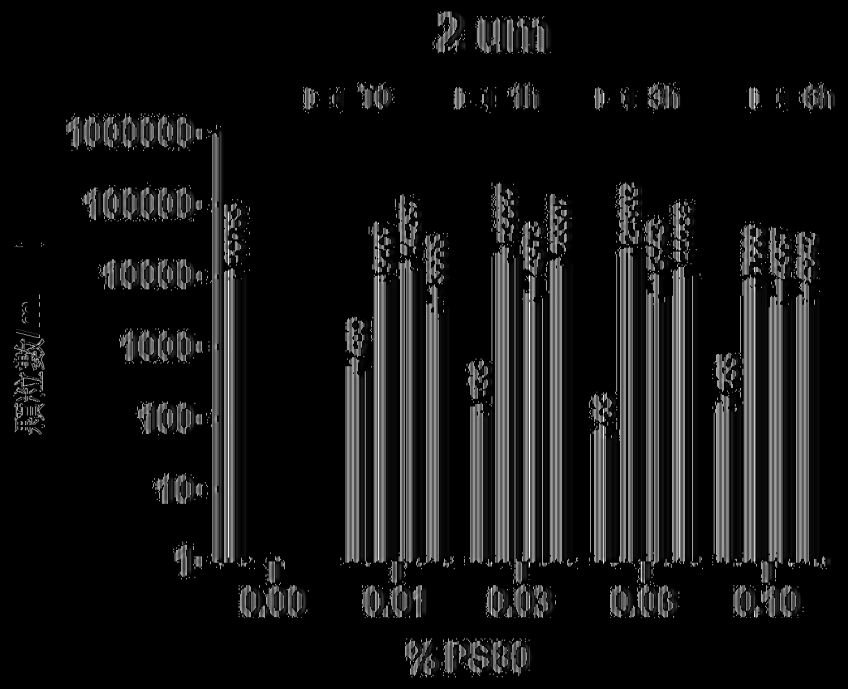
[圖 4D]


25 um
0 < T0
0 < 1h
0 < 3h
0 < 6h
1000
100
10
1
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
%PSBO

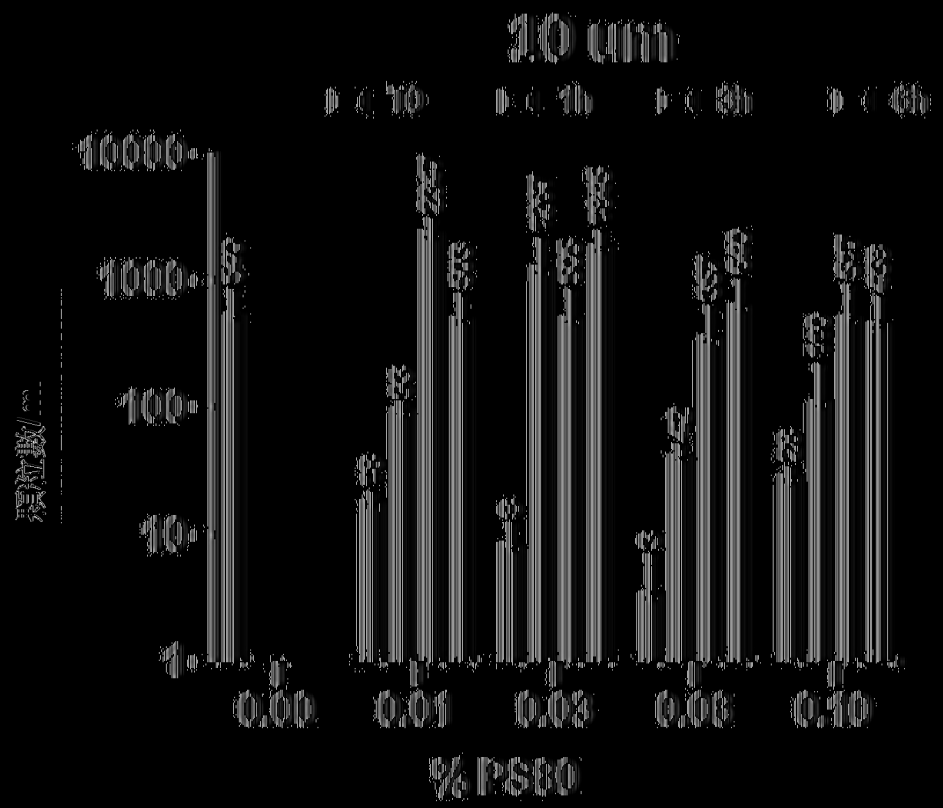
[圖 4E]


0 < T0
0 < 1h
0 < 3h
0 < 6h
4
3
2
1
0
0.0
0.01
0.03
0.06
0.1
%PSBO

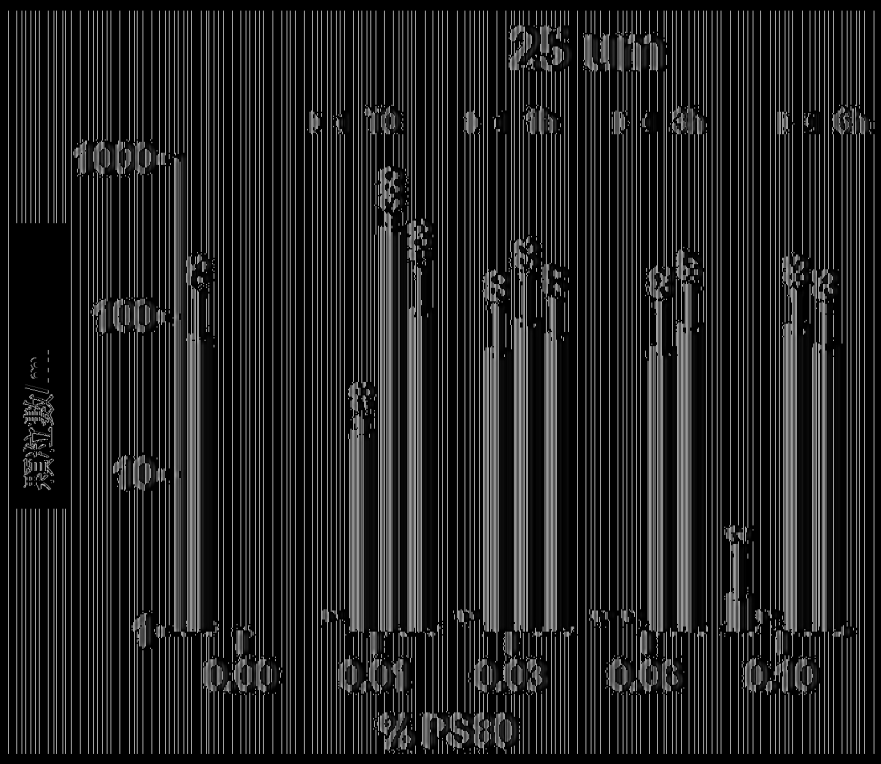
[圖 5A]


2 um
0 h
1 h
3 h
6 h
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
%PSD

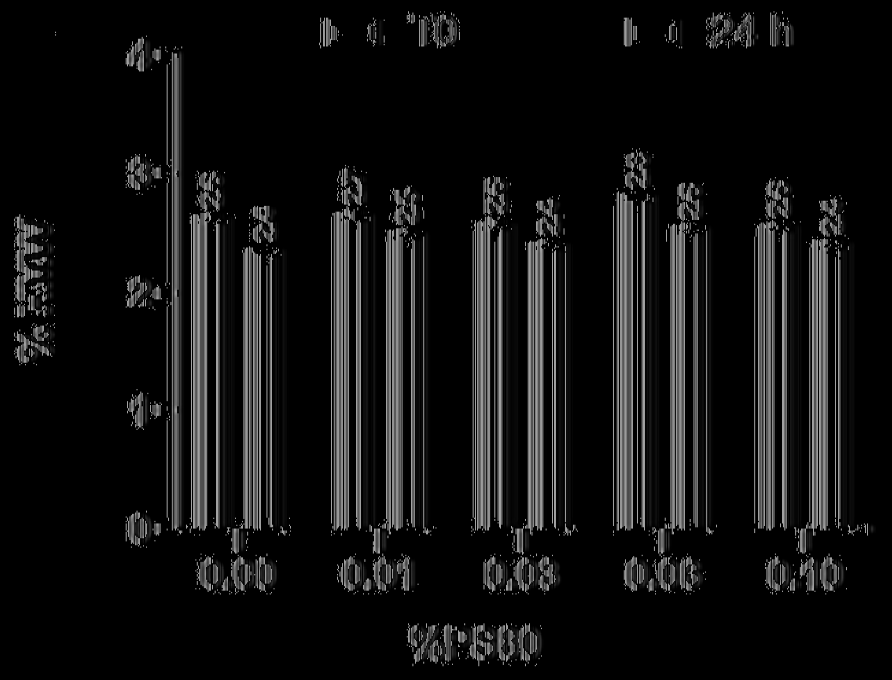
[圖 5B]


10 um
0 h
1 h
3 h
6 h
10000
1000
100
10
1
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
% PS80

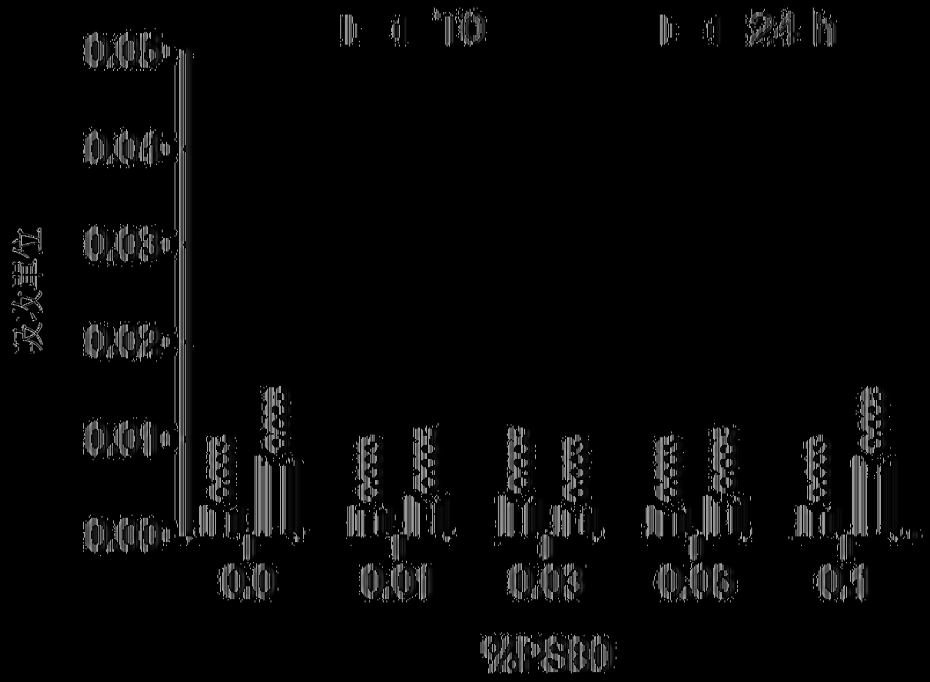
[圖 5C]


25 um
0 h
1 h
3 h
6 h
1000
100
10
1
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
% PS80

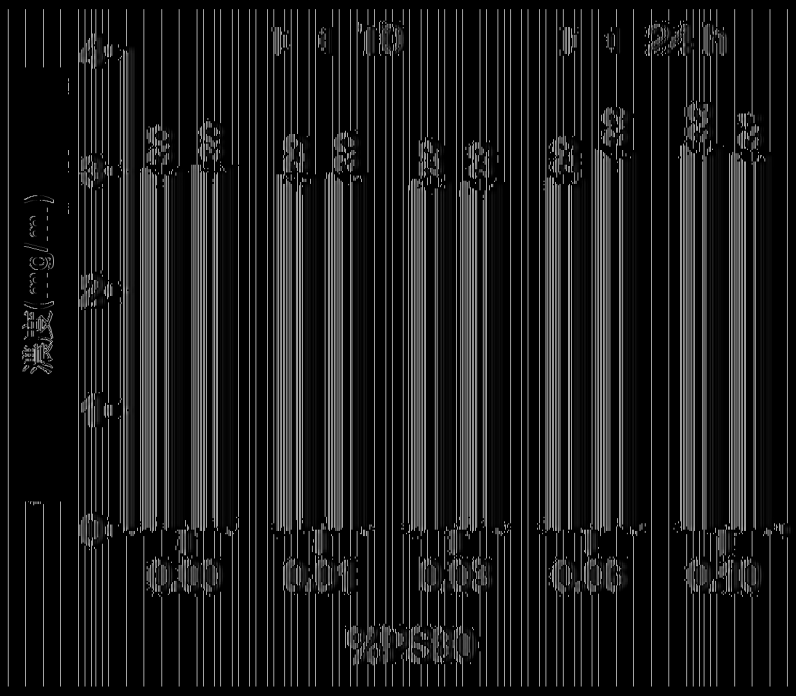
[圖 5D]



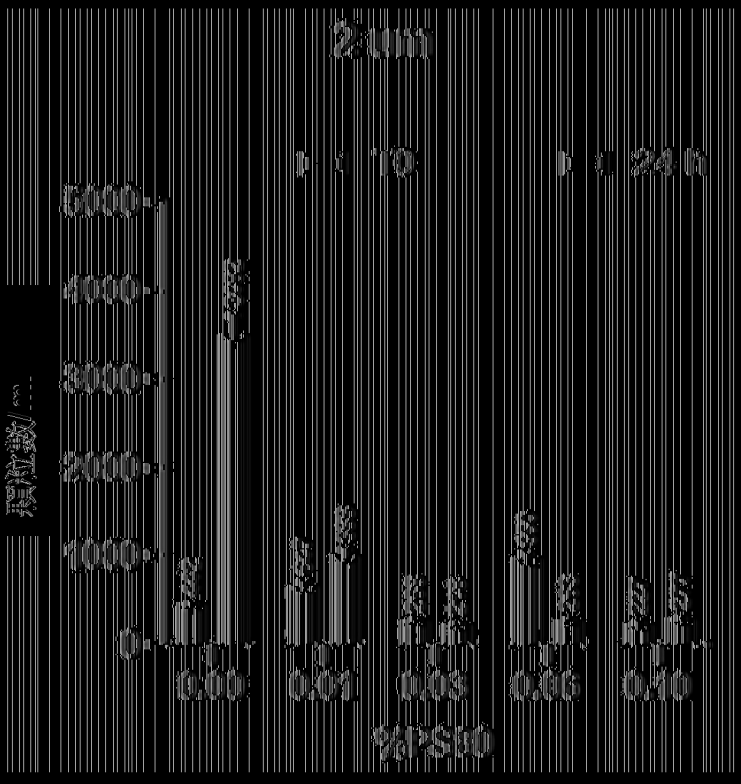
[圖 6A]



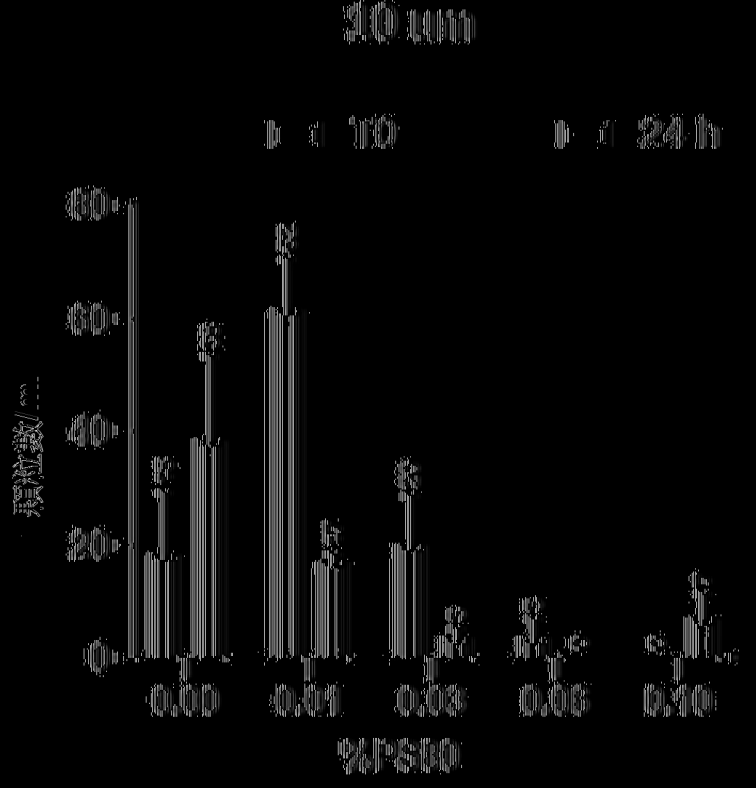
[圖 6B]


0 h
24 h
細胞數量 (×10⁴ cells/孔)
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
%PSiO

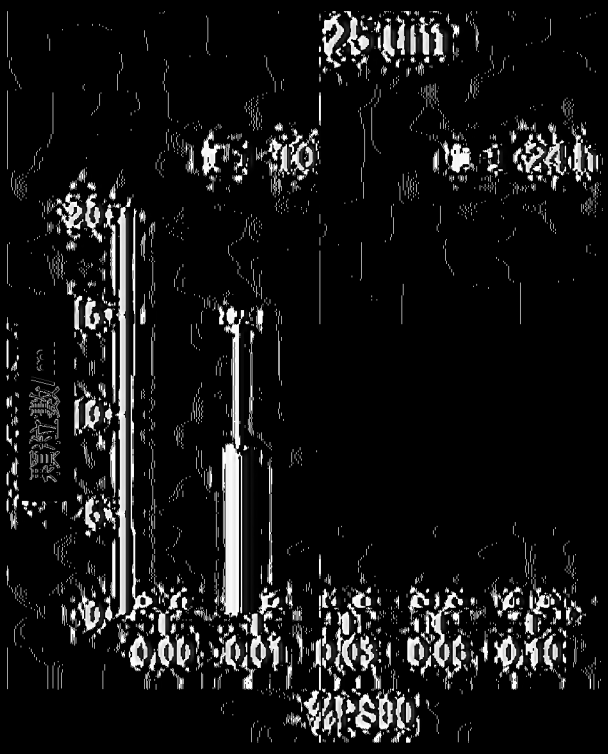
[圖 6C]


2 um
0 h
24 h
細胞數量 (×10⁴ cells/孔)
6000
4000
3000
2000
1000
0
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
%PSiO

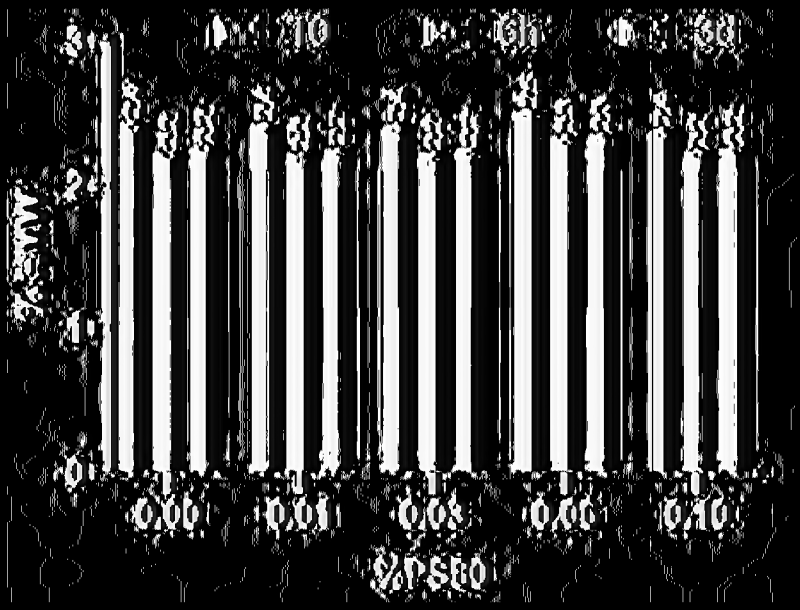
[圖 6D]



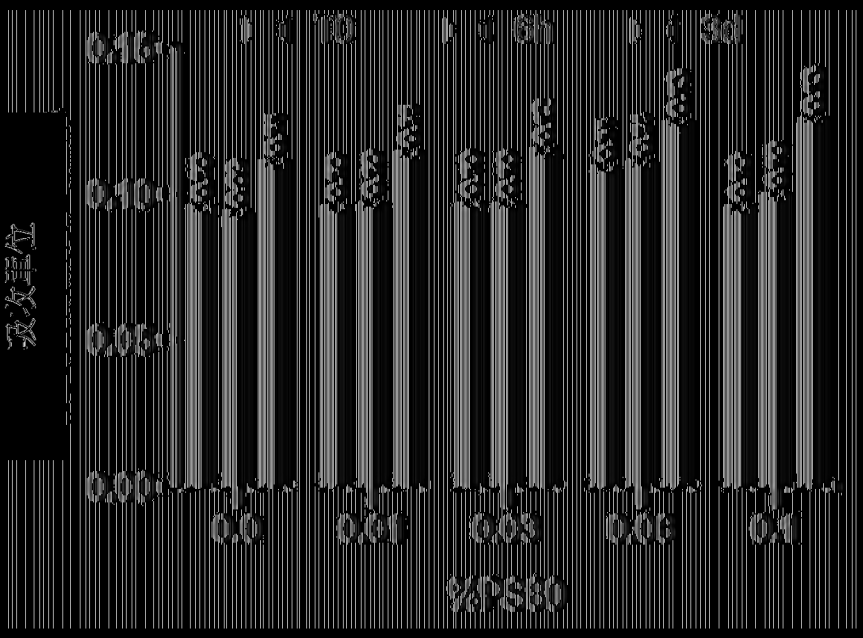
|(圖 6E)|


24 hpi
16 hpi
20
16
12
8
4
0
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10

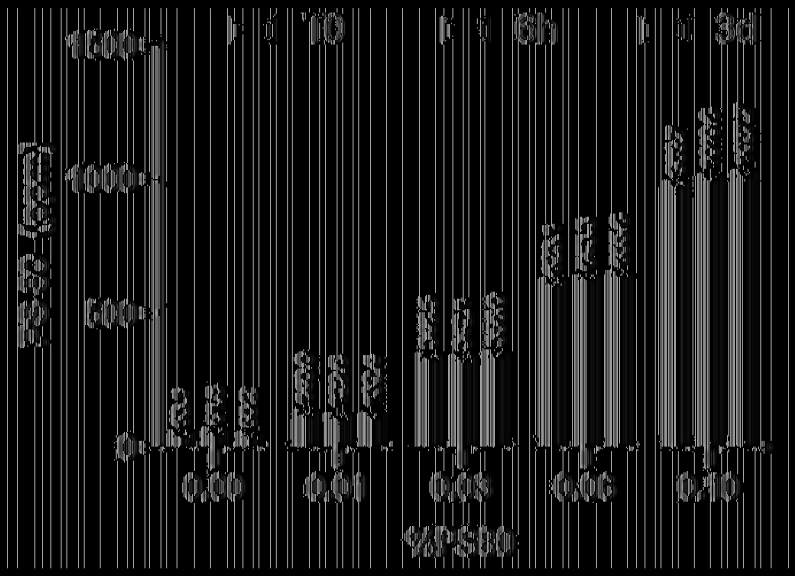
[圖 6F]


7 hpi
6h
3d
3
2
1
0
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10

[圖 7A]

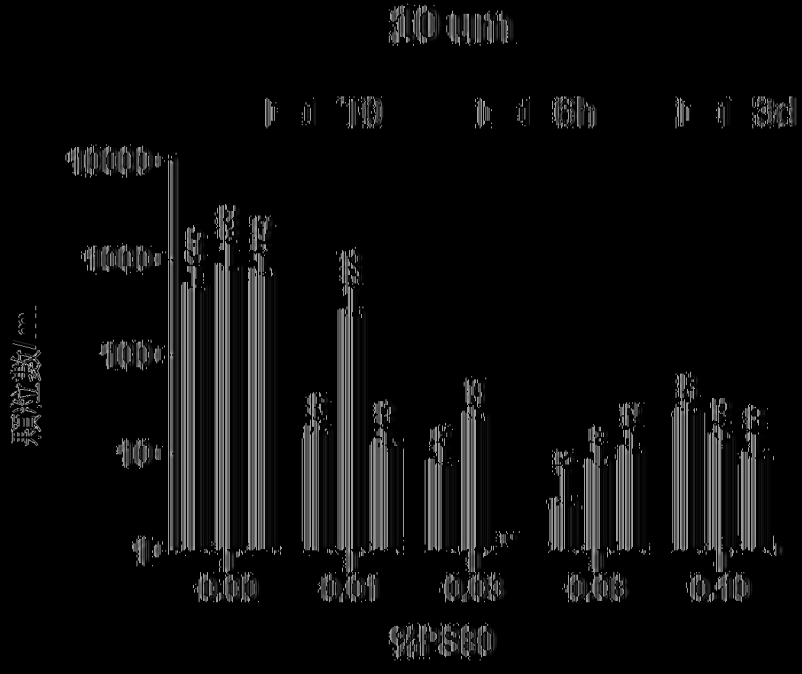

0.16
0.10
0.05
0.00
吸光單位
0.0
0.01
0.03
0.06
0.1
%PS60

[圖 7B]

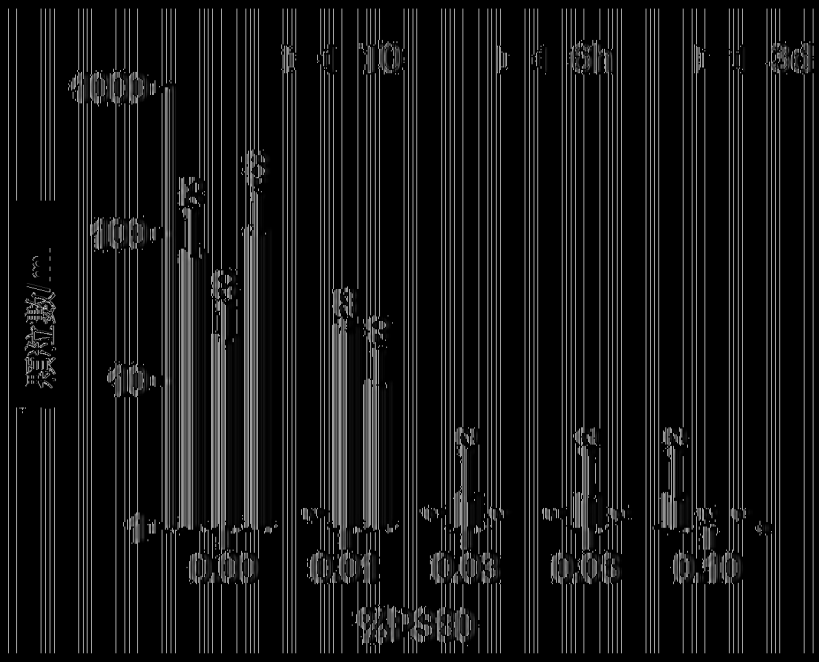

600
400
200
0
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
%PS60

[圖 7C]

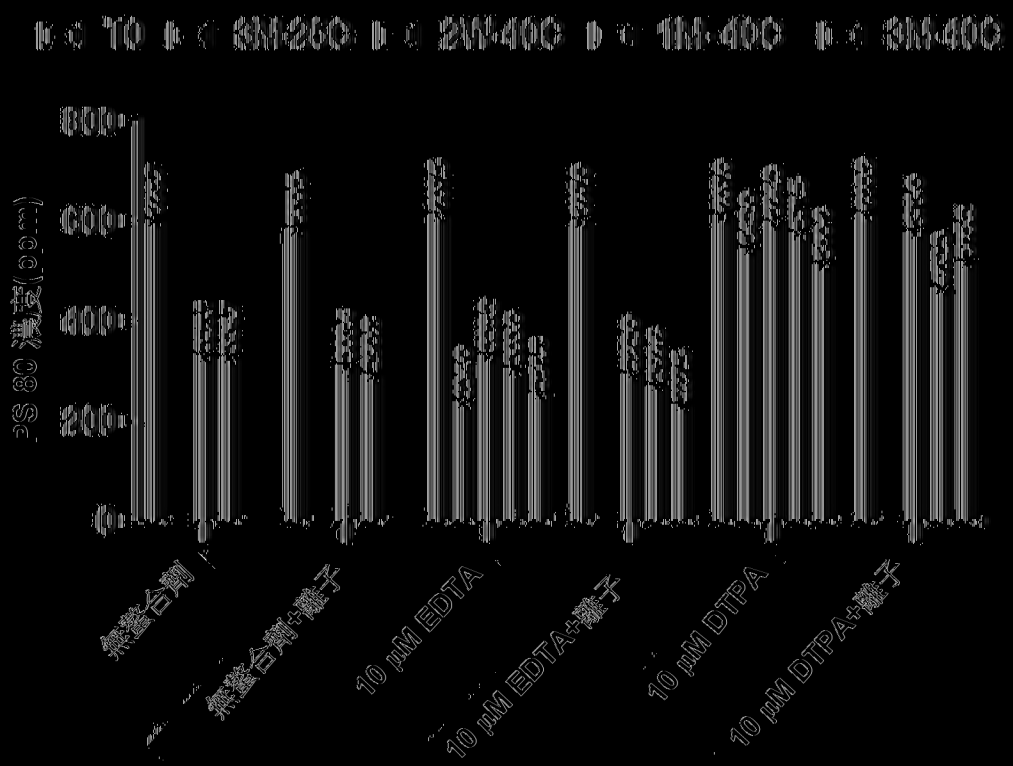
[(圖 7D)]


10 um
10
6h
3d
1000
100
10
1
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
%PS80

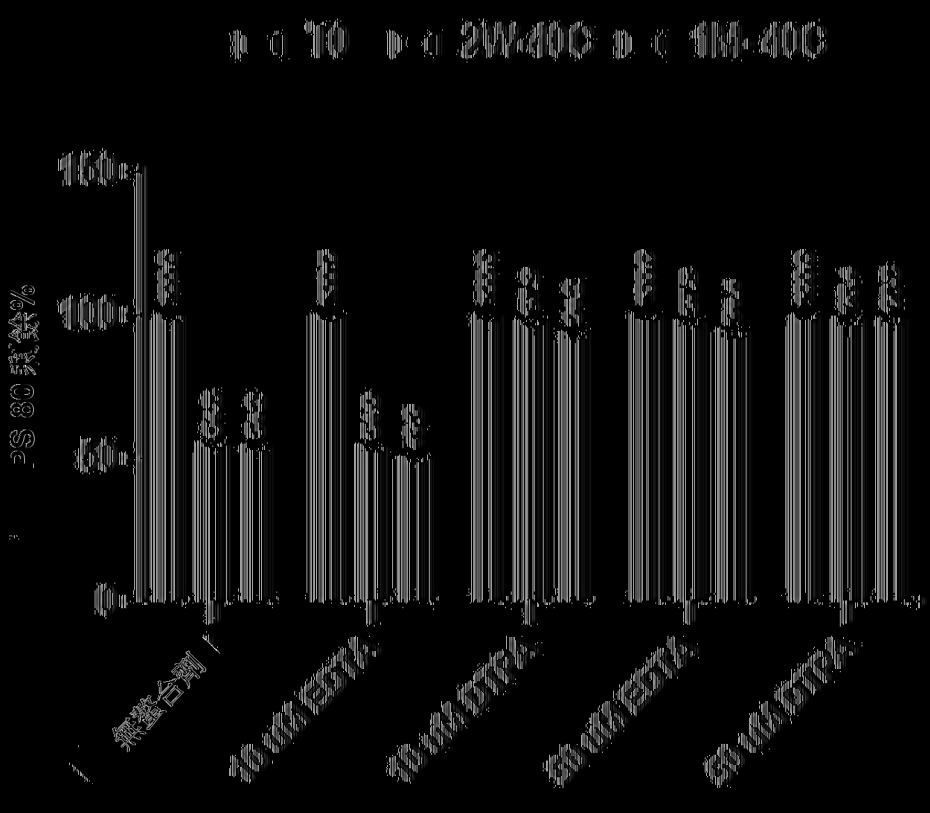
[圖 7E]


10
6h
3d
1000
100
10
1
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
%PS80

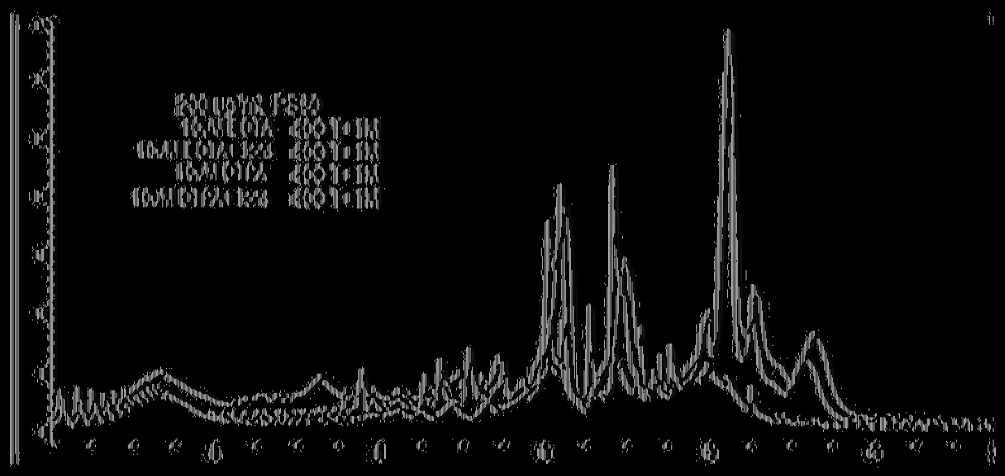
[圖 7F]


TO
6M-260
2M-400
1M-400
3M-400
800
600
400
200
0
無螯合劑
無螯合劑+離子
10 μM EDTA
10 μM EDTA+離子
10 μM DTPA
10 μM DTPA+離子

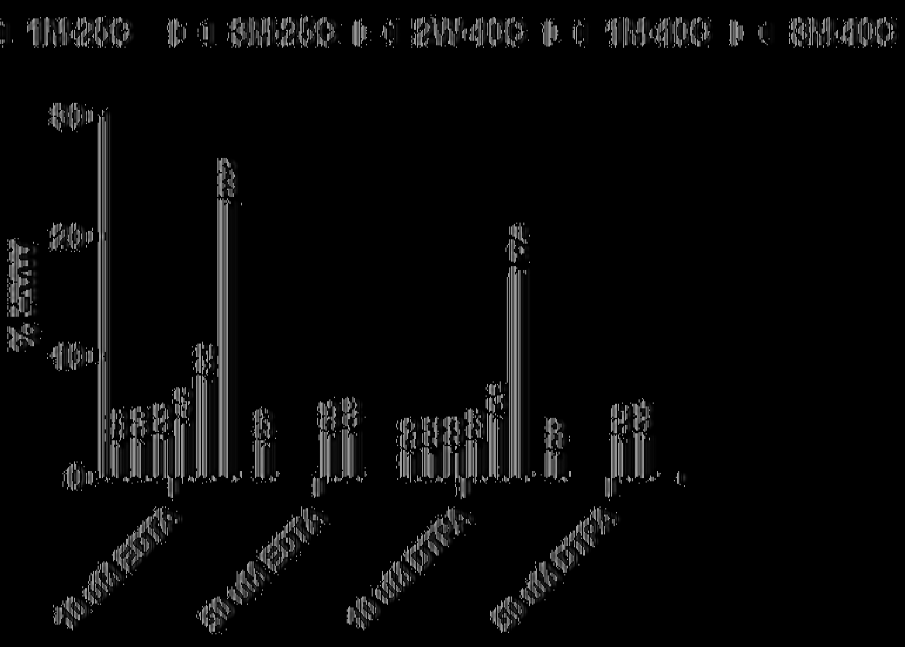
[圖 8A]



|(圖 8B)|



|(圖 8C)|


10
1M-250
3M-250
2W-400
1M-400
3M-400
60
40
20
0
10 MM EDTA
30 MM EDTA
40 MM EDTA
50 MM EDTA

[圖 8D)]


160
100
60
0
10 MM EDTA
10 MM EDTA
10
1M-400
2M-400

[圖 8D)]



[圖 9]

%沉澱 08 Sd
無EDTA
10 μM EDTA
10 μM EDTA+鎂子
10 μM DTPA
10 μM DTPA+鎂子
(μgdd)濃度 08 Sd

【圖3.3】

【圖3.4】

【圖2】

【圖 (C)】

【圖3】
冥府審判
ARCANA
「……」
「……」
「……」

圖 3C

第3話

【圖 2A】

【圖 23】
%初庫 08 Sd

【圖 2C】

【圖 2】

【圖 23】

【圖 3A】

濃度(mg/m³)
時間【min】

圖 3C

(圖 3E)

（77，A）

【圖 43】

圖 47

（圖 5A）

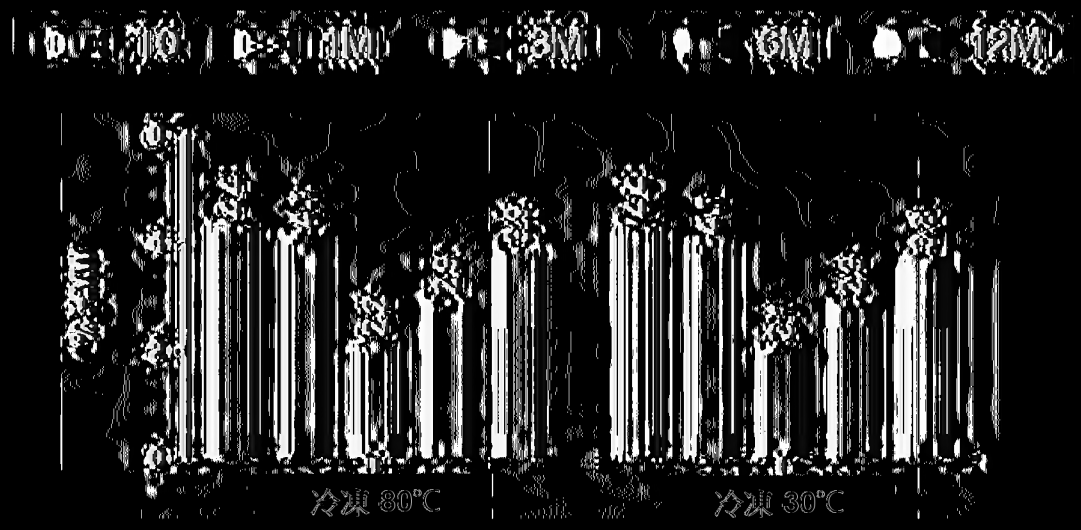
濃度(mg/ml)
圖 1-31

圖1A

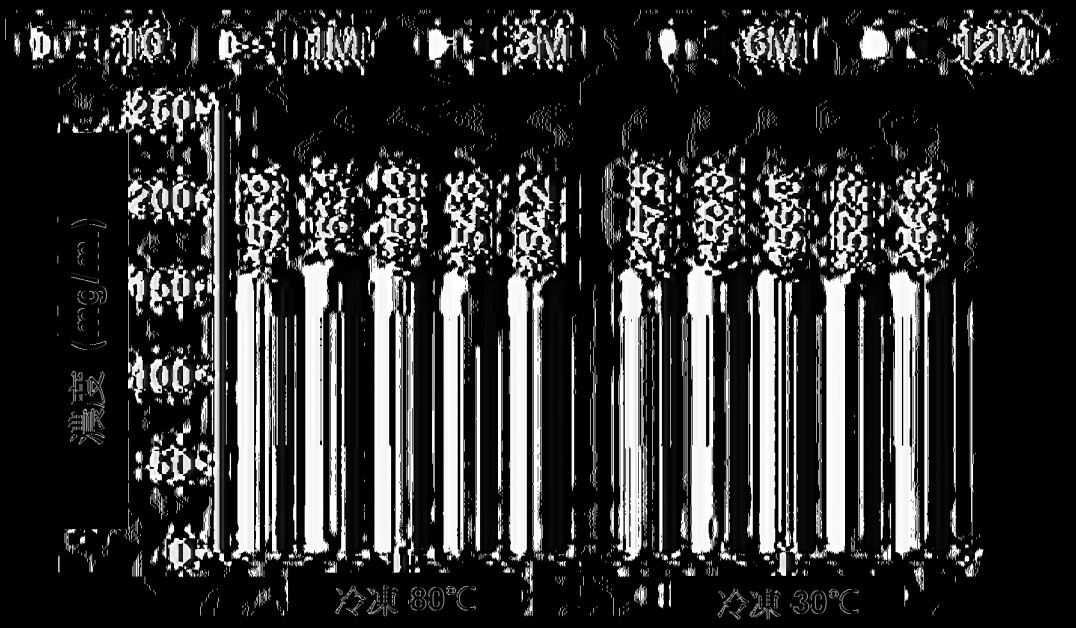
開始
輸入 n
i = 1
i ≤ n
輸入 a[i]
i = i + 1
i = 1
i ≤ n
輸入 b[i]
i = i + 1
i = 1
i ≤ n
c[i] = a[i] + b[i]
i = i + 1
i = 1
i ≤ n
輸出 c[i]
i = i + 1
結束

【圖 1】

圖 3C



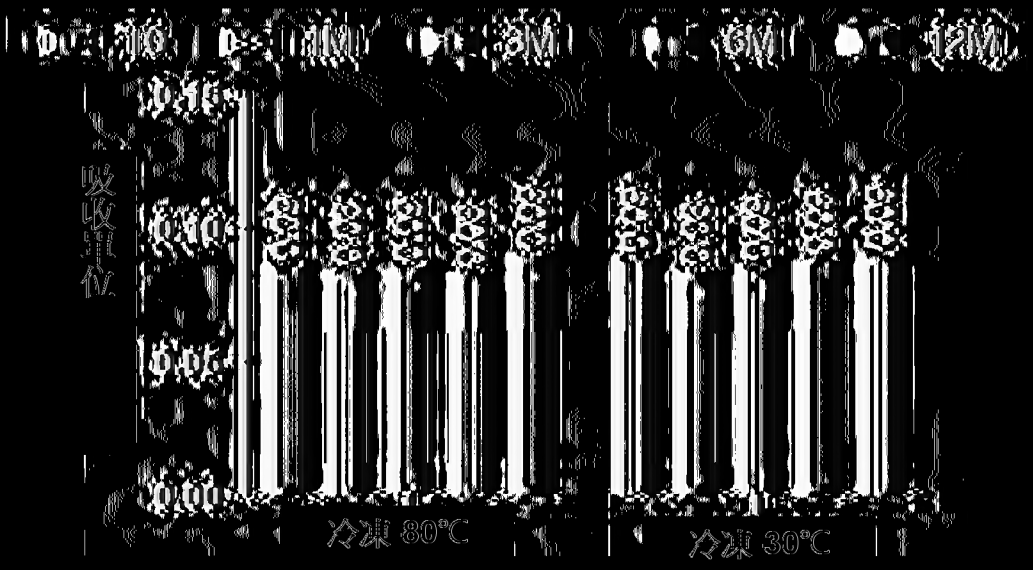
[圖 17A]



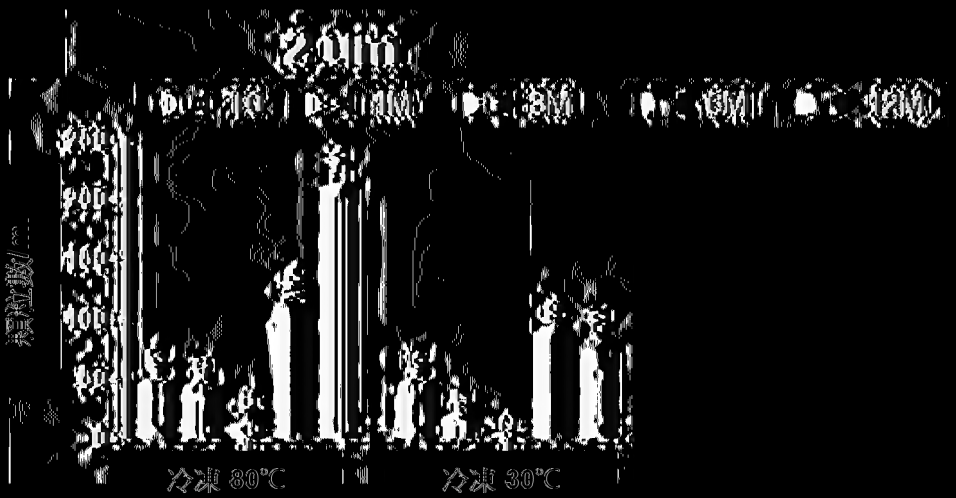
[圖 17B]



[圖 17C]



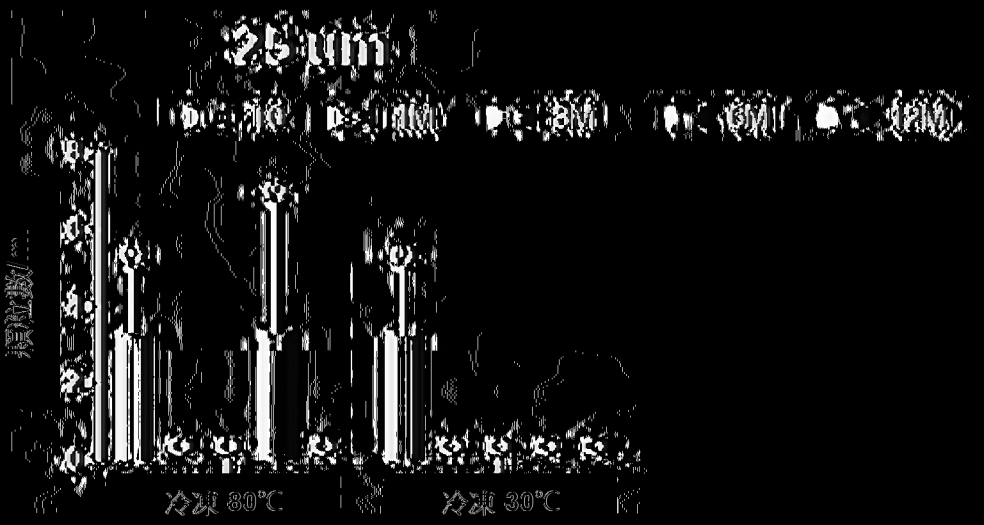
[圖 17D]



|(圖 17E)|



|(圖 17F)|

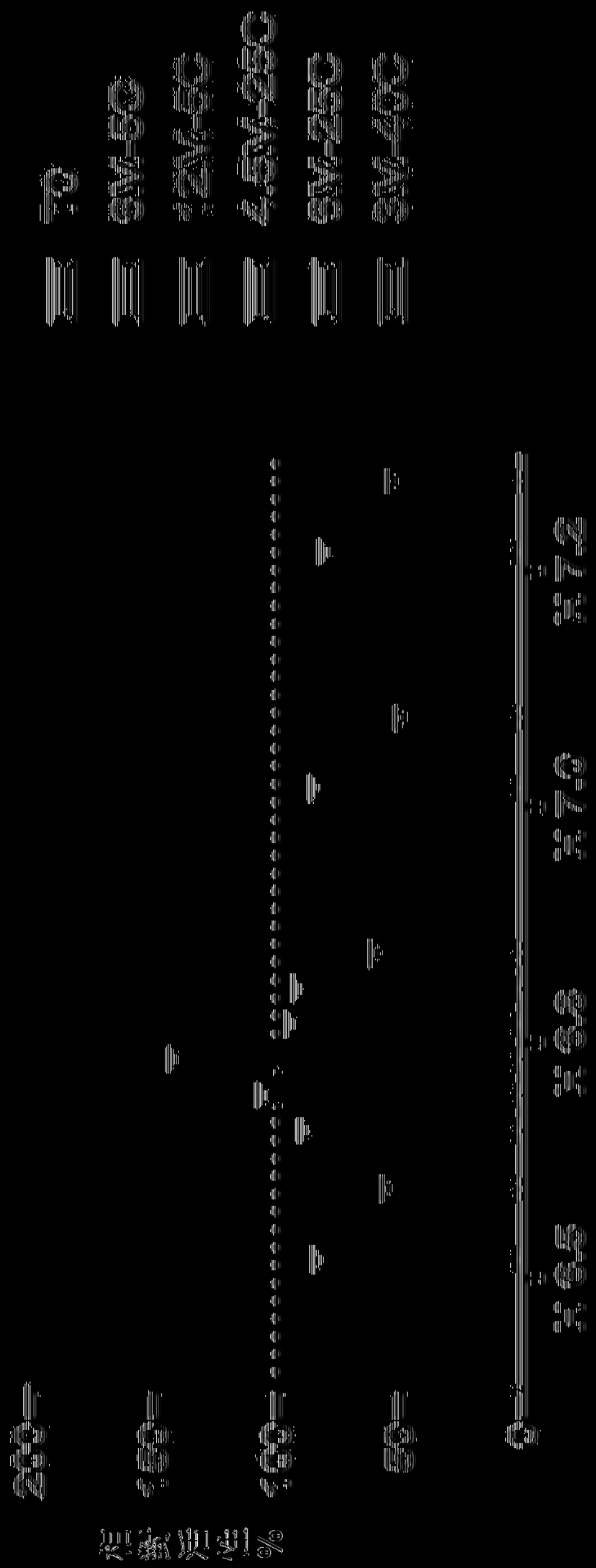


[圖 17G]

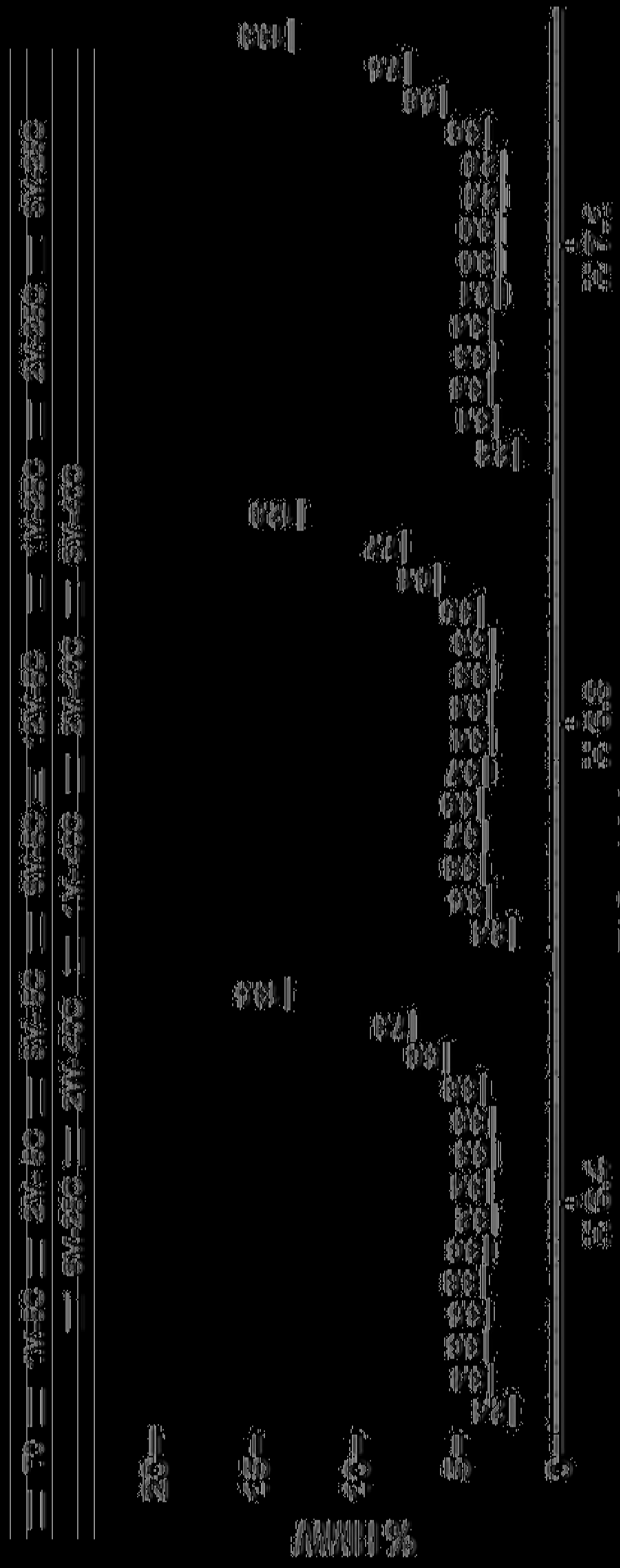
圖 7A

圖式

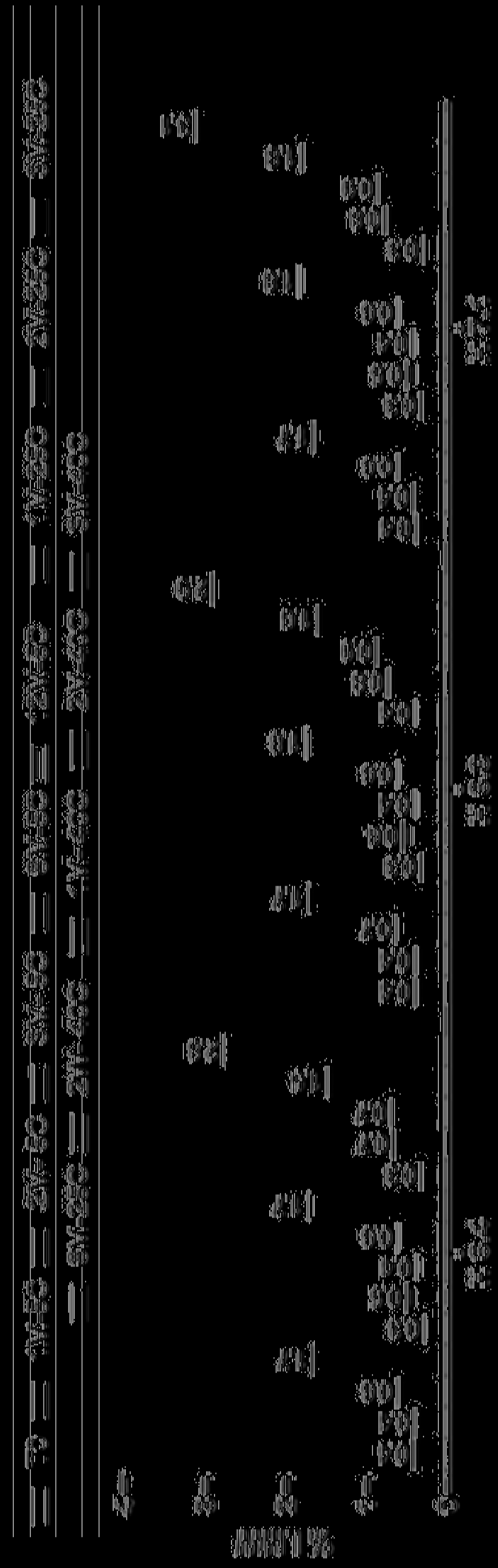
圖 3.4



【圖18E】



【圖19A】



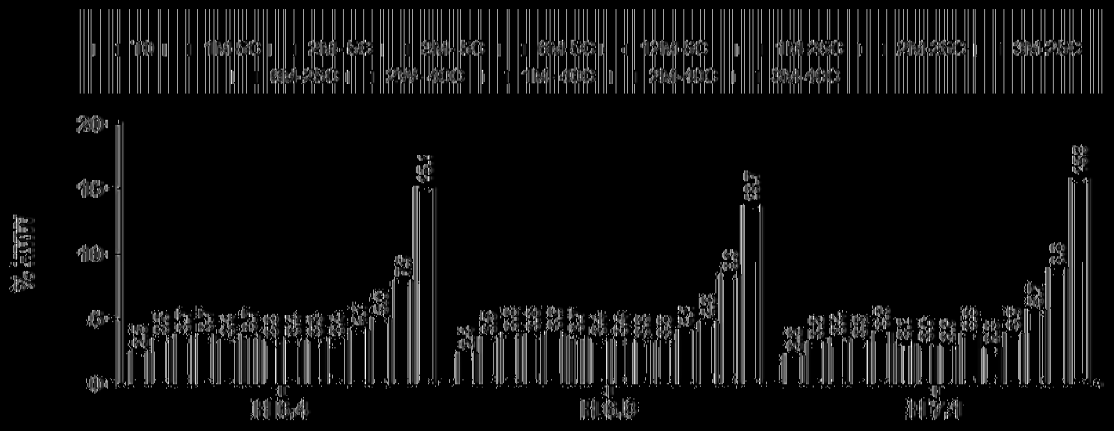
【圖19B】

濃度（mg/ml）
時間（秒）
濃度（mg/ml）
時間（秒）

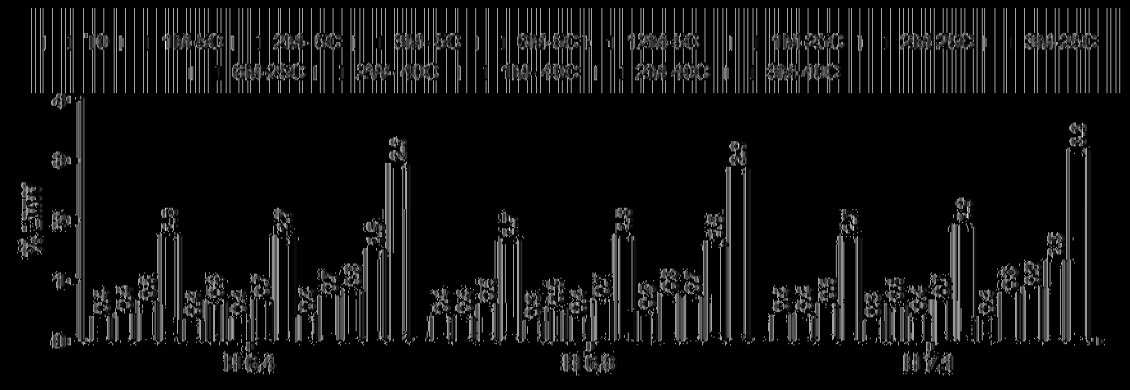
圖 17

【圖 20A】
【圖 20B】

圖 2C1
相對強度/cps
2θ/deg
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200
210
220
230
240
250
260
270
280
290
300
310
320
330
340
350
360
370
380
390
400
410
420
430
440
450
460
470
480
490
500
510
520
530
540
550
560
570
580
590
600
610
620
630
640
650
660
670
680
690
700
710
720
730
740
750
760
770
780
790
800
810
820
830
840
850
860
870
880
890
900
910
920
930
940
950
960
970
980
990
1000
1010
1020
1030
1040
1050
1060
1070
1080
1090
1100
1110
1120
1130
1140
1150
1160
1170
1180
1190
1200
1210
1220
1230
1240
1250
1260
1270
1280
1290
1300
1310
1320
1330
1340
1350
1360
1370
1380
1390
1400
1410
1420
1430
1440
1450
1460
1470
1480
1490
1500
1510
1520
1530
1540
1550
1560
1570
1580
1590
1600
1610
1620
1630
1640
1650
1660
1670
1680
1690
1700
1710
1720
1730
1740
1750
1760
1770
1780
1790
1800
1810
1820
1830
1840
1850
1860
1870
1880
1890
1900
1910
1920
1930
1940
1950
1960
1970
1980
1990
2000
2010
2020
2030
2040
2050
2060
2070
2080
2090
2100
2110
2120
2130
2140
2150
2160
2170
2180
2190
2200
2210
2220
2230
2240
2250
2260
2270
2280
2290
2300
2310
2320
2330
2340
2350
2360
2370
2380
2390
2400
2410
2420
2430
2440
2450
2460
2470
2480
2490
2500
2510
2520
2530
2540
2550
2560
2570
2580
2590
2600
2610
2620
2630
2640
2650
2660
2670
2680
2690
2700
2710
2720
2730
2740
2750
2760
2770
2780
2790
2800
2810
2820
2830
2840
2850
2860
2870
2880
2890
2900
2910
2920
2930
2940
2950
2960
2970
2980
2990
3000
3010
3020
3030
3040
3050
3060
3070
3080
3090
3100
3110
3120
3130
3140
3150
3160
3170
3180
3190
3200
3210
3220
3230
3240
3250
3260
3270
3280
3290
3300
3310
3320
3330
3340
3350
3360
3370
3380
3390
3400
3410
3420
3430
3440
3450
3460
3470
3480
3490
3500
3510
3520
3530
3540
3550
3560
3570
3580
3590
3600
3610
3620
3630
3640
3650
3660
3670
3680
3690
3700
3710
3720
3730
3740
3750
3760
3770
3780
3790
3800
3810
3820
3830
3840
3850
3860
3870
3880
3890
3900
3910
3920
3930
3940
3950
3960
3970
3980
3990
4000
4010
4020
4030
4040
4050
4060
4070
4080
4090
4100
4110
4120
4130
4140
4150
4160
4170
4180
4190
4200
4210
4220
4230
4240
4250
4260
4270
4280
4290
4300
4310
4320
4330
4340
4350
4360
4370
4380
4390
4400
4410
4420
4430
4440
4450
4460
4470
4480
4490
4500
4510
4520
4530
4540
4550
4560
4570
4580
4590
4600
4610
4620
4630
4640
4650
4660
4670
4680
4690
4700
4710
4720
4730
4740
4750
4760
4770
4780
4790
4800
4810
4820
4830
4840
4850
4860
4870
4880
4890
4900
4910
4920
4930
4940
4950
4960
4970
4980
4990
5000
5010
5020
5030
5040
5050
5060
5070
5080
5090
5100
5110
5120
5130
5140
5150
5160
5170
5180
5190
5200
5210
5220
5230
5240
5250
5260
5270
5280
5290
5300
5310
5320
5330
5340
5350
5360
5370
5380
5390
5400
5410
5420
5430
5440
5450
5460
5470
5480
5490
5500
5510
5520
5530
5540
5550
5560
5570
5580
5590
5600
5610
5620
5630
5640
5650
5660
5670
5680
5690
5700
5710
5720
5730
5740
5750
5760
5770
5780
5790
5800
5810
5820
5830
5840
5850
5860
5870
5880
5890
5900
5910
5920
5930
5940
5950
5960
5970
5980
5990
6000
6010
6020
6030
6040
6050
6060
6070
6080
6090
6100
6110
6120
6130
6140
6150
6160
6170
6180
6190
6200
6210
6220
6230
6240
6250
6260
6270
6280
6290
6300
6310
6320
6330
6340
6350
6360
6370
6380
6390
6400
6410
6420
6430
6440
6450
6460
6470
6480
6490
6500
6510
6520
6530
6540
6550
6560
6570
6580
6590
6600
6610
6620
6630
6640
6650
6660
6670
6680
6690
6700
6710
6720
6730
6740
6750
6760
6770
6780
6790
6800
6810
6820
6830
6840
6850
6860
6870
6880
6890
6900
6910
6920
6930
6940
6950
6960
6970
6980
6990
7000
7010
7020
7030
7040
7050
7060
7070
7080
7090
7100
7110
7120
7130
7140
7150
7160
7170
7180
7190
7200
7210
7220
7230
7240
7250
7260
7270
7280
7290
7300
7310
7320
7330
7340
7350
7360
7370
7380
7390
7400
7410
7420
7430
7440
7450
7460
7470
7480
7490
7500
7510
7520
7530
7540
7550
7560
7570
7580
7590
7600
7610
7620
7630
7640
7650
7660
7670
7680
7690
7700
7710
7720
7730
7740
7750
7760
7770
7780
7790
7800
7810
7820
7830
7840
7850
7860
7870
7880
7890
7900
7910
7920
7930
7940
7950
7960
7970
7980
7990
8000
8010
8020
8030
8040
8050
8060
8070
8080
8090
8100
8110
8120
8130
8140
8150
8160
8170
8180
8190
8200
8210
8220
8230
8240
8250
8260
8270
8280
8290
8300
8310
8320
8330
8340
8350
8360
8370
8380
8390
8400
8410
8420
8430
8440
8450
8460
8470
8480
8490
8500
8510
8520
8530
8540
8550
8560
8570
8580
8590
8600
8610
8620
8630
8640
8650
8660
8670
8680
8690
8700
8710
8720
8730
8740
8750
8760
8770
8780
8790
8800
8810
8820
8830
8840
8850
8860
8870
8880
8890
8900
8910
8920
8930
8940
8950
8960
8970
8980
8990
9000
9010
9020
9030
9040
9050
9060
9070
9080
9090
9100
9110
9120
9130
9140
9150
9160
9170
9180
9190
9200
9210
9220
9230
9240
9250
9260
9270
9280
9290
9300
9310
9320
9330
9340
9350
9360
9370
9380
9390
9400
9410
9420
9430
9440
9450
9460
9470
9480
9490
9500
9510
9520
9530
9540
9550
9560
9570
9580
9590
9600
9610
9620
9630
9640
9650
9660
9670
9680
9690
9700
9710
9720
9730
9740
9750
9760
9770
9780
9790
9800
9810
9820
9830
9840
9850
9860
9870
9880
9890
9900
9910
9920
9930
9940
9950
9960
9970
9980
9990
10000



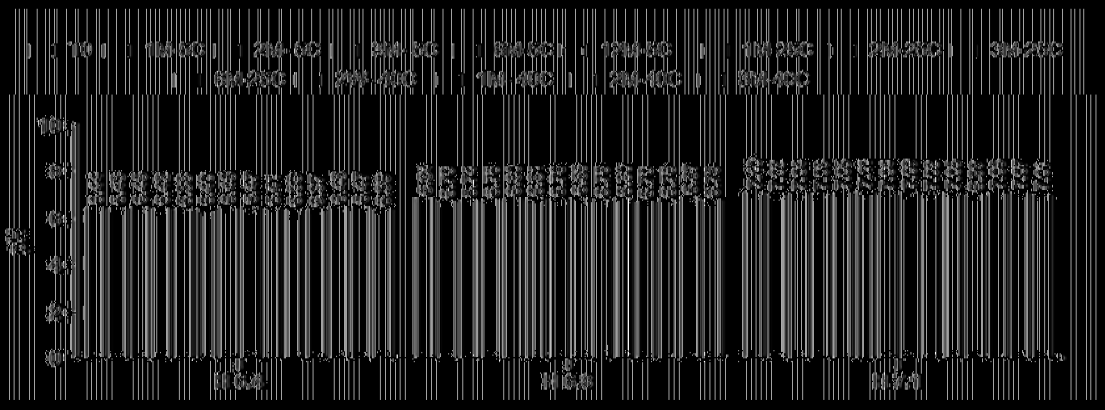
[圖 21A]



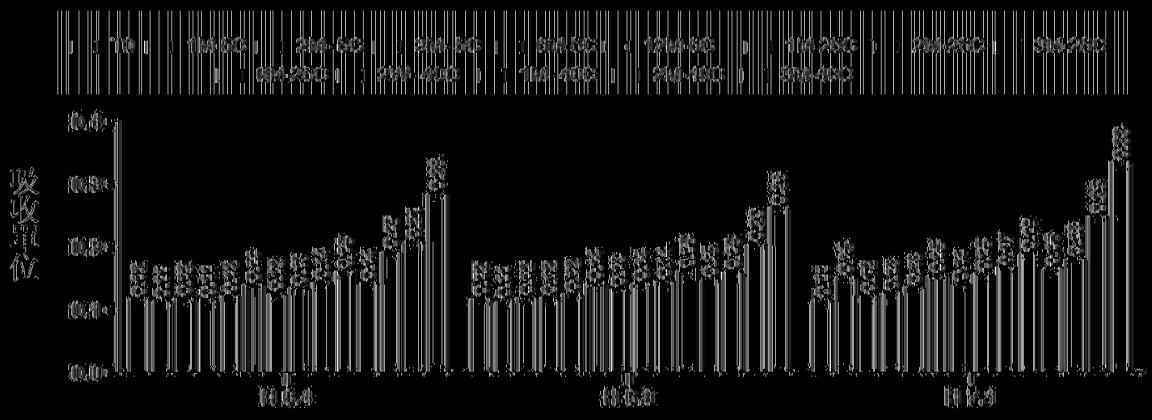
[圖 21B]



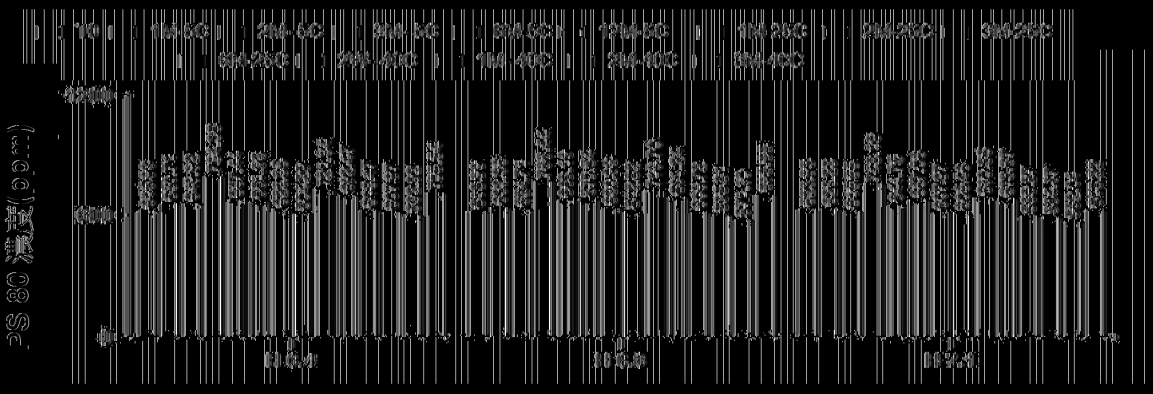
[圖 21C]



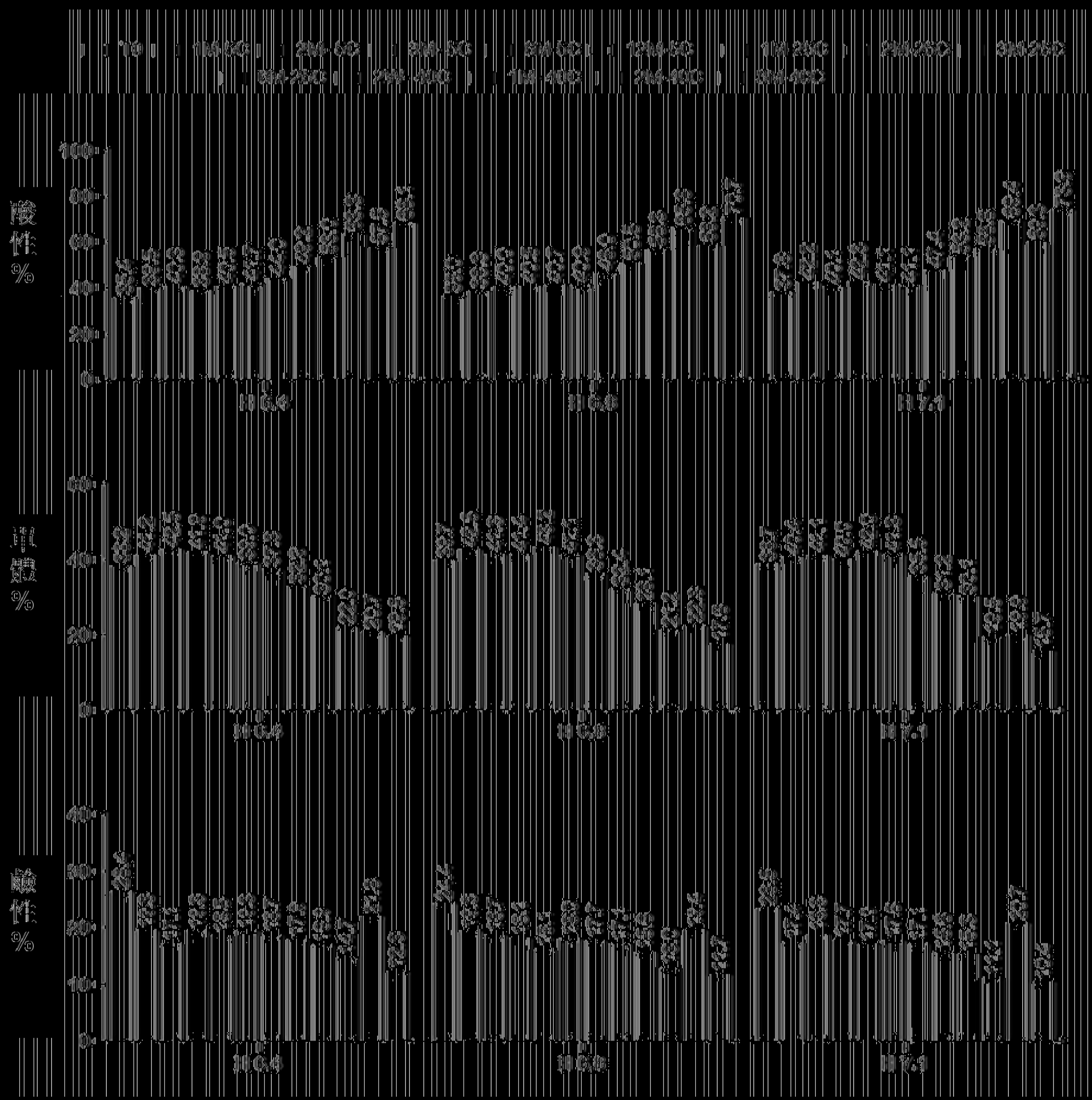
[圖 21D]



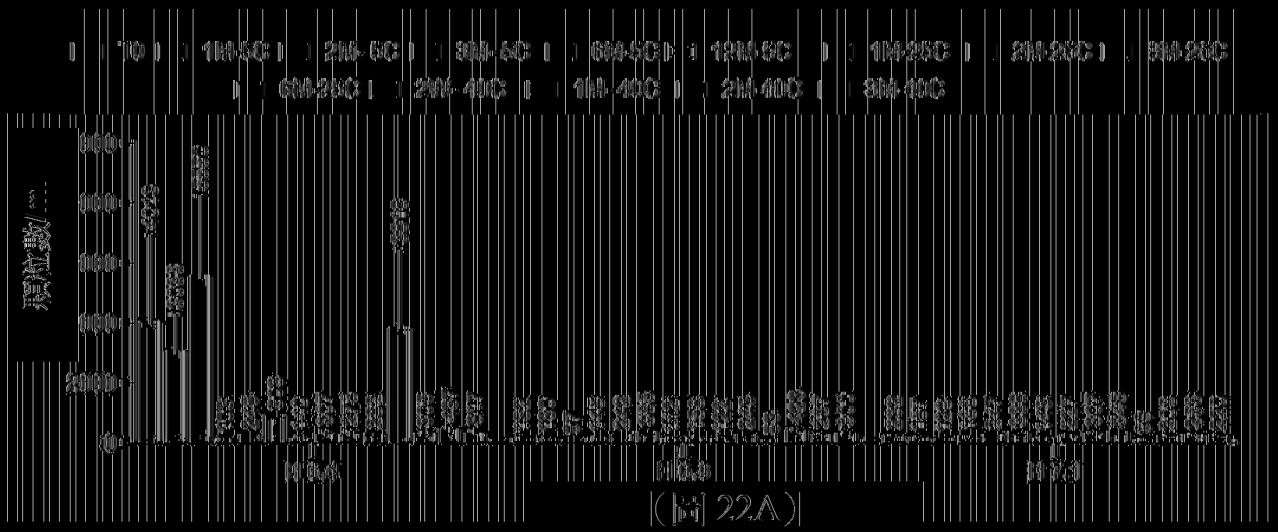
[圖 21E]



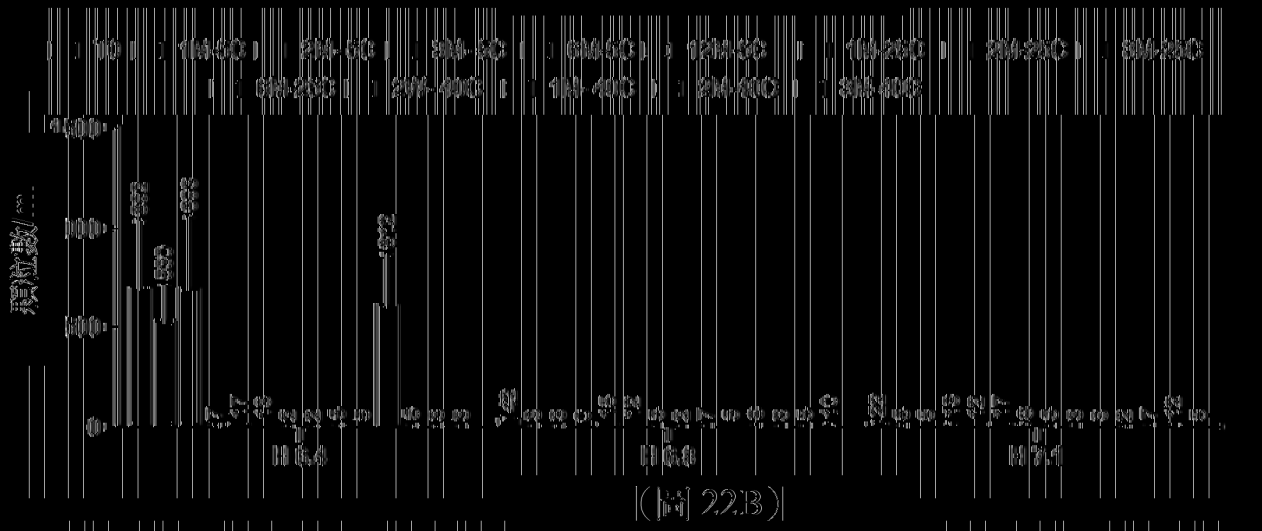
[圖 21F]



【圖 21G】



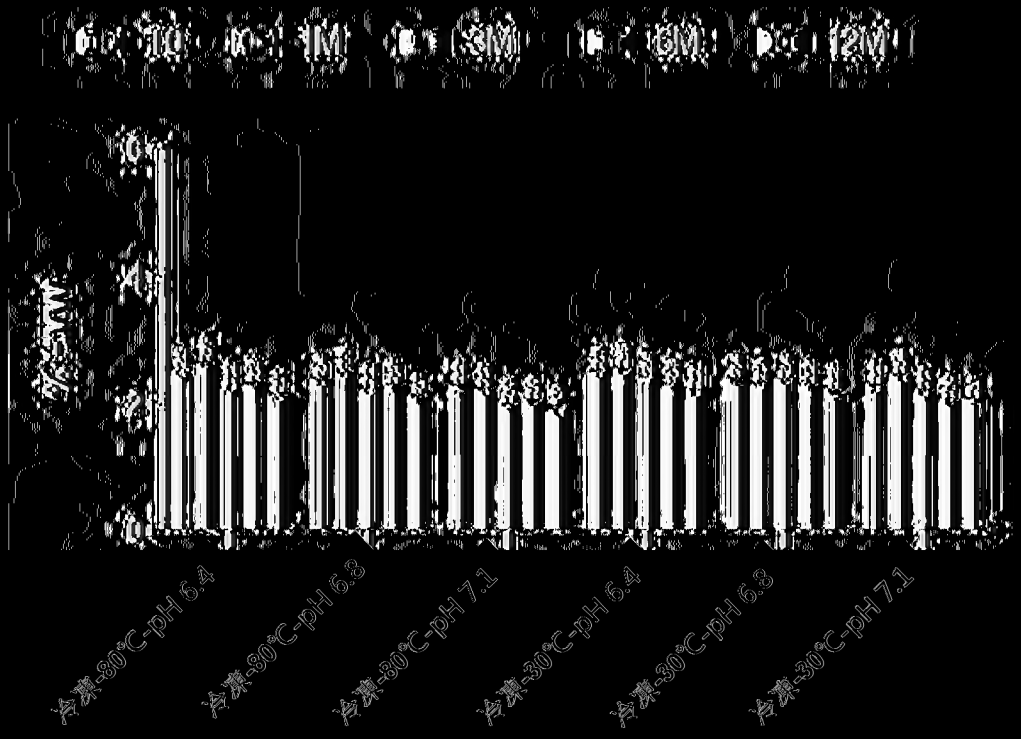
[(圖 22A)]



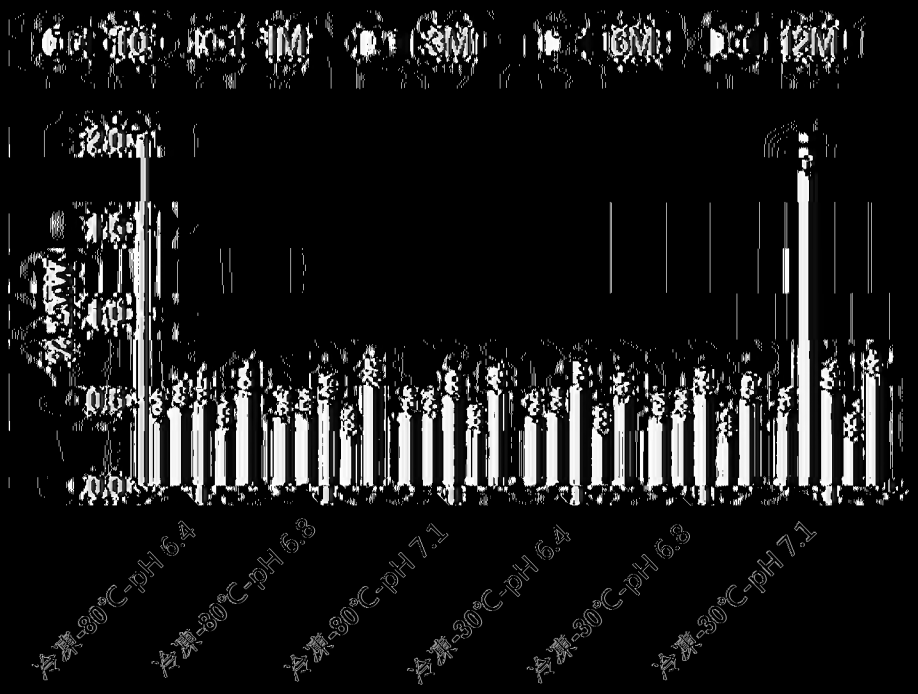
[(圖 22B)]



[(圖 22C)]


0
1M
3M
6M
12M
冷藏-80°C-pH 6.4
冷藏-80°C-pH 6.8
冷藏-80°C-pH 7.1
冷藏-30°C-pH 6.4
冷藏-30°C-pH 6.8
冷藏-30°C-pH 7.1

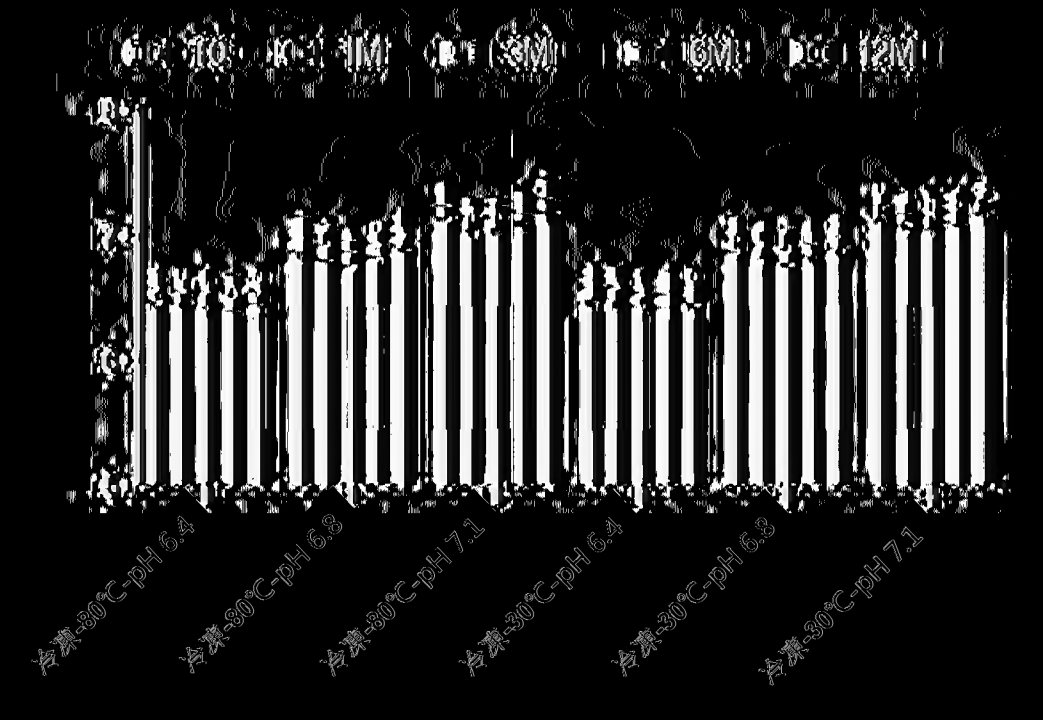
[(圖 23A)]


0
1M
3M
6M
12M
冷藏-80°C-pH 6.4
冷藏-80°C-pH 6.8
冷藏-80°C-pH 7.1
冷藏-30°C-pH 6.4
冷藏-30°C-pH 6.8
冷藏-30°C-pH 7.1

[(圖 23B)]


6M
12M
冷凍-80℃-pH 6.4
冷凍-80℃-pH 6.8
冷凍-80℃-pH 7.1
冷凍-30℃-pH 6.4
冷凍-30℃-pH 6.8
冷凍-30℃-pH 7.1

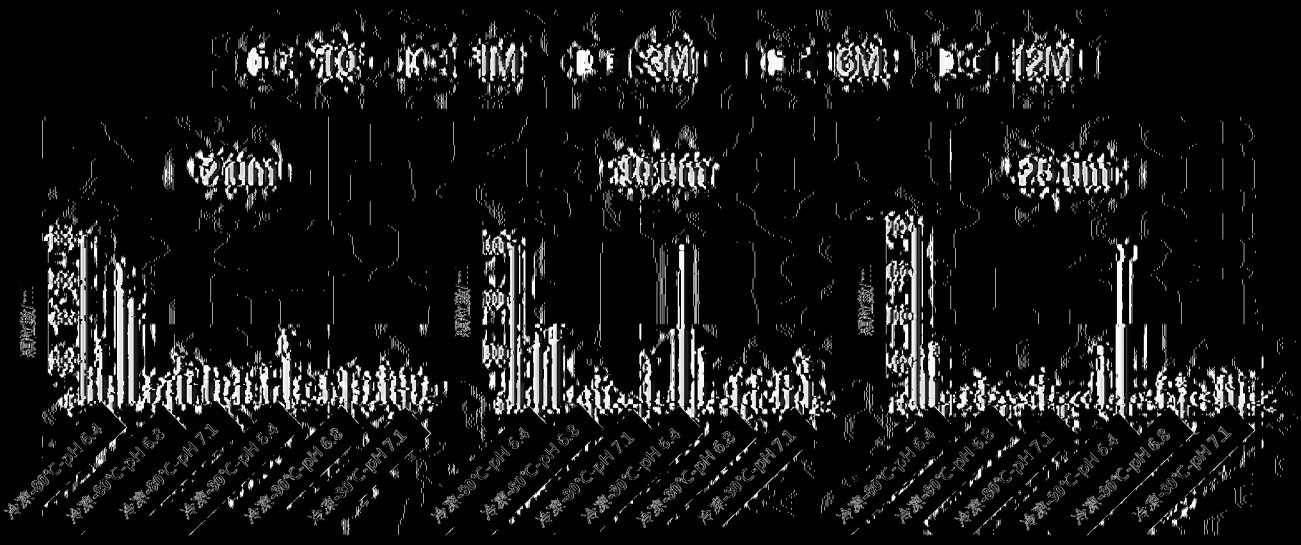
[(圖 23C)]


6M
12M
冷凍-80℃-pH 6.4
冷凍-80℃-pH 6.8
冷凍-80℃-pH 7.1
冷凍-30℃-pH 6.4
冷凍-30℃-pH 6.8
冷凍-30℃-pH 7.1

[(圖 23D)]


0 天
1M
3M
6M
12M
吸收單位
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
冷藏-30°C-pH 6.4
冷藏-30°C-pH 6.8
冷藏-30°C-pH 7.1
冷藏-30°C-pH 6.4
冷藏-30°C-pH 6.8
冷藏-30°C-pH 7.1

[(圖 23E)]


0 天
1M
3M
6M
12M
冷藏-30°C-pH 6.4
冷藏-30°C-pH 6.8
冷藏-30°C-pH 7.1

[(圖 23F)]

(實施例24C)
(實施例24D)

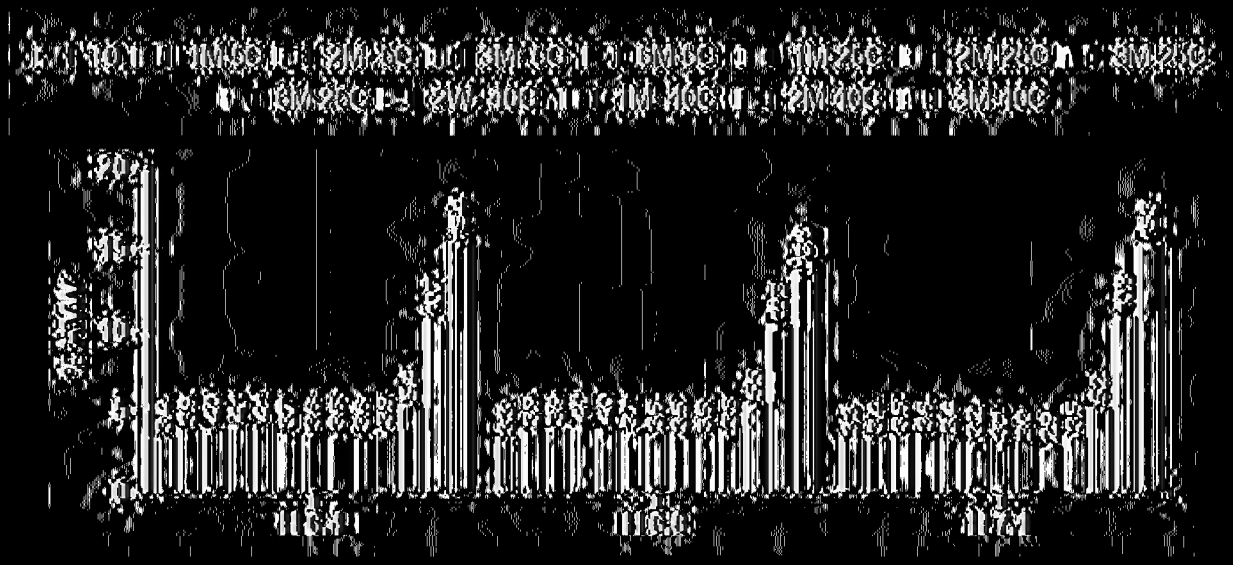


圖 25A

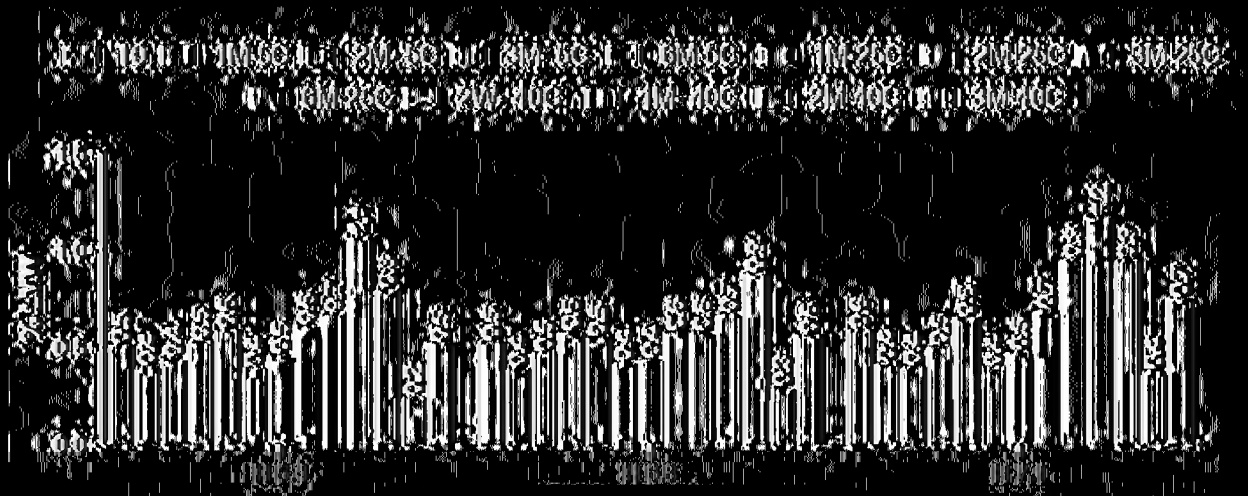


圖 25B

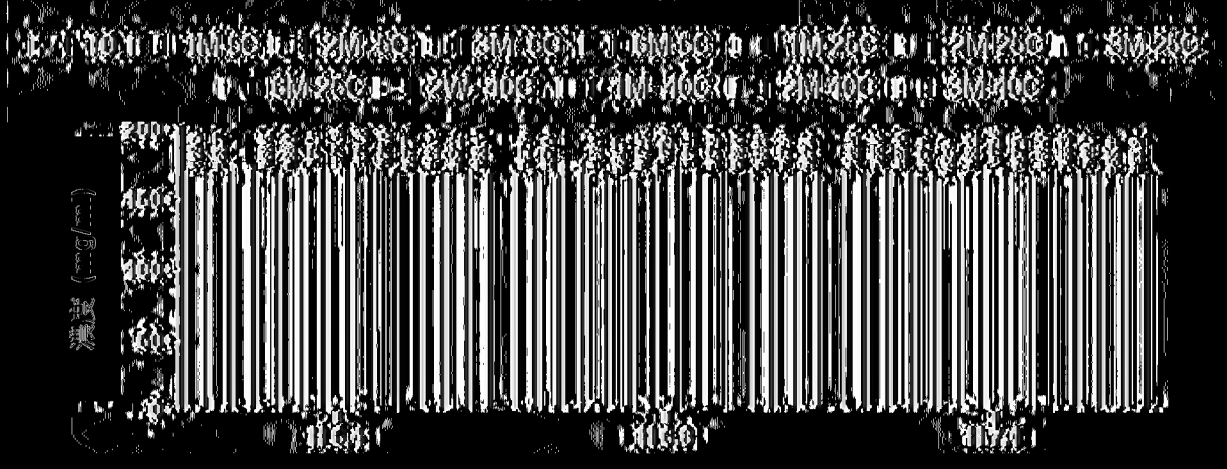
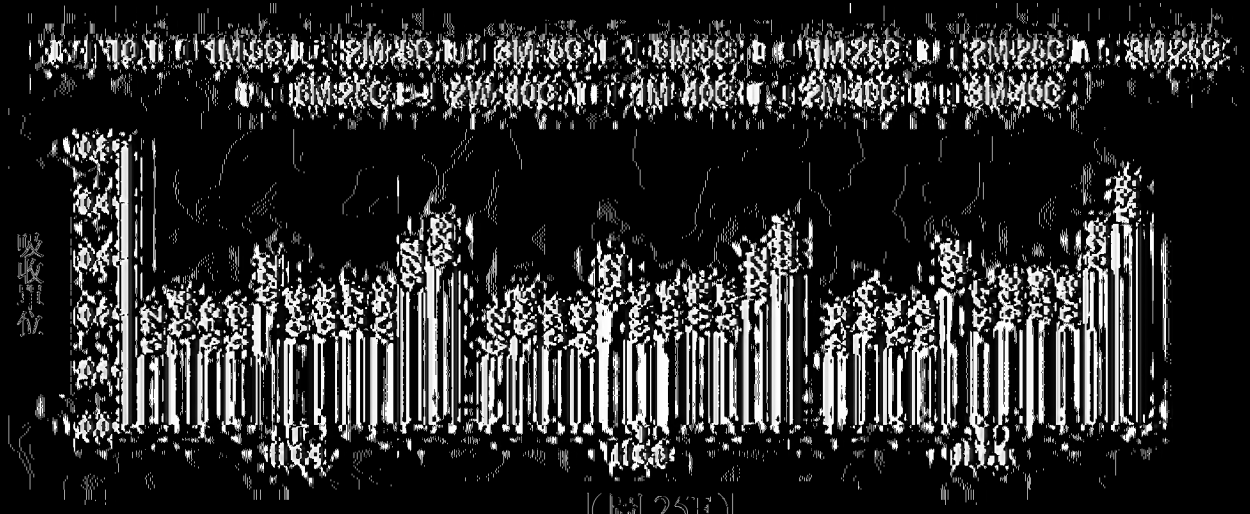


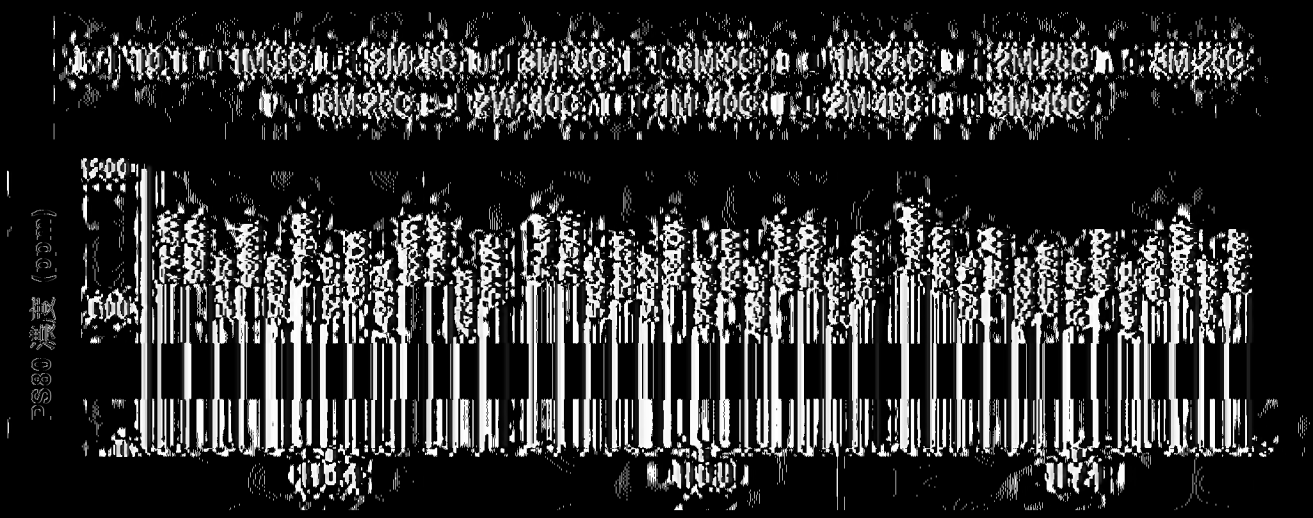
圖 25C



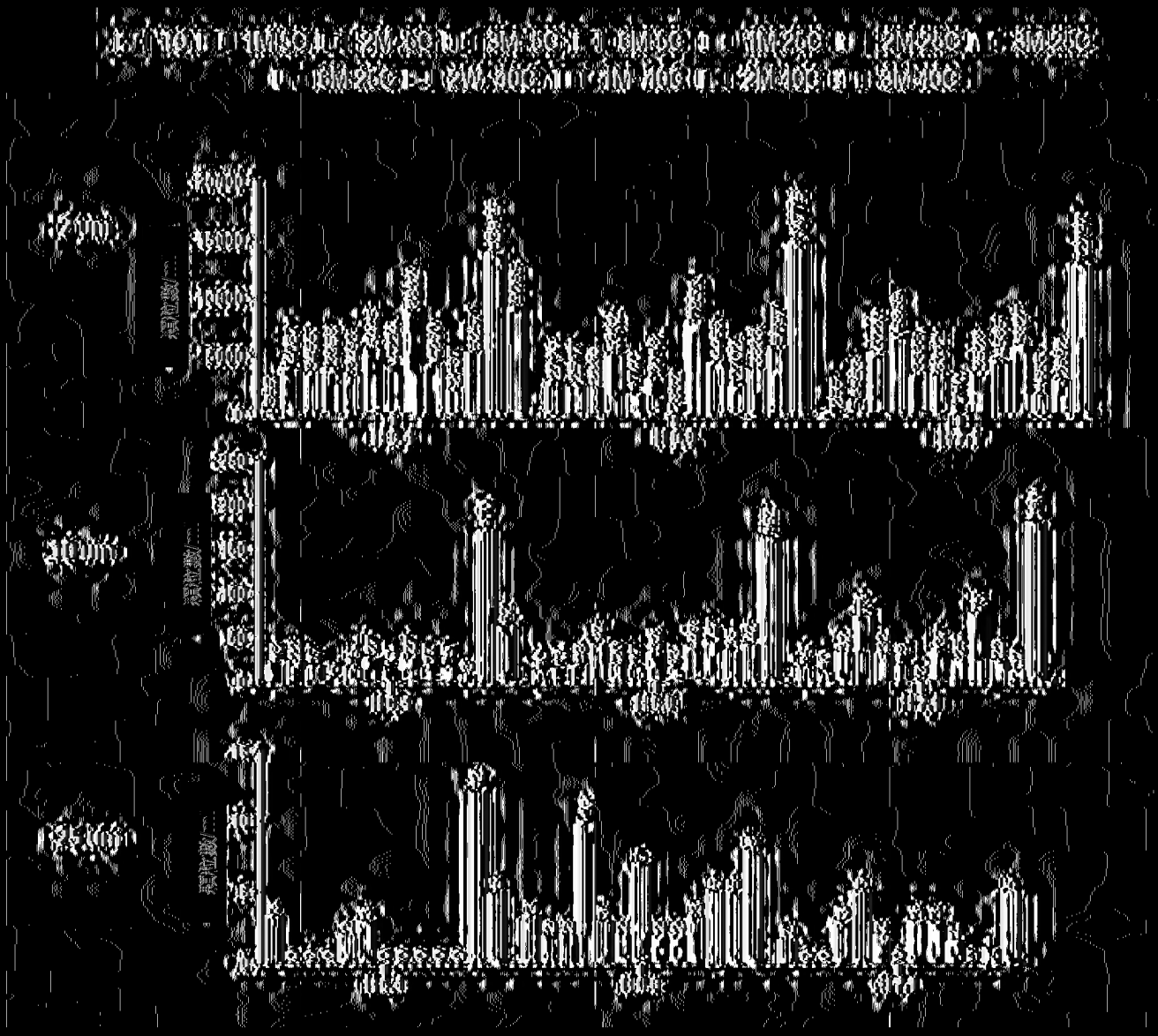
[圖 25D]



[圖 25E]



[圖 25F]



[(同 25G)]

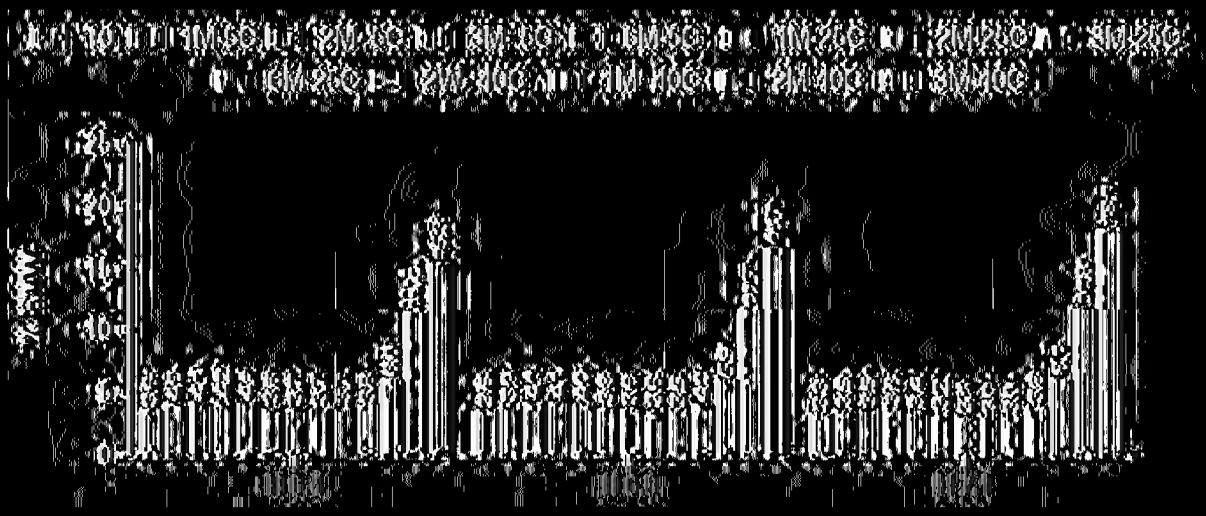


圖 26A

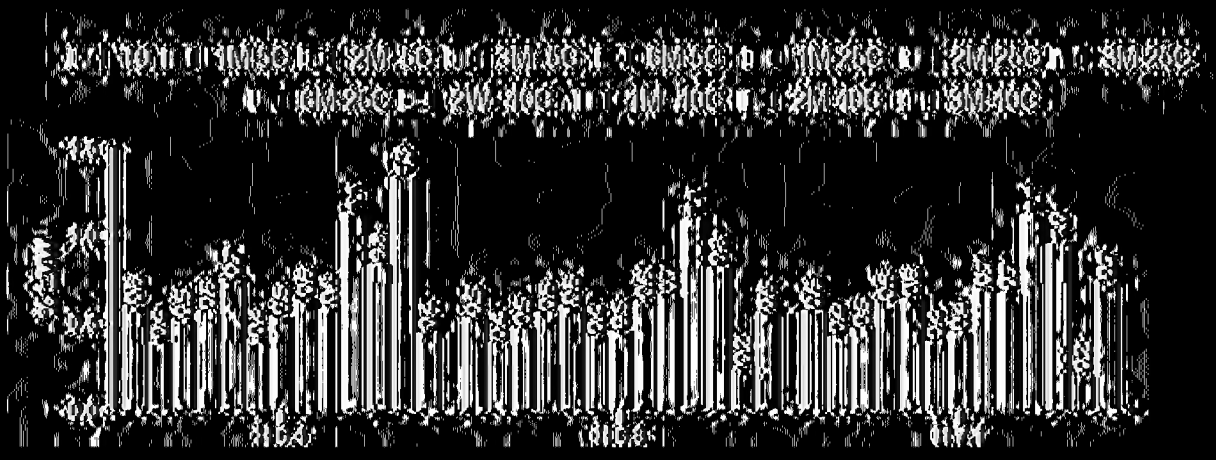


圖 26B

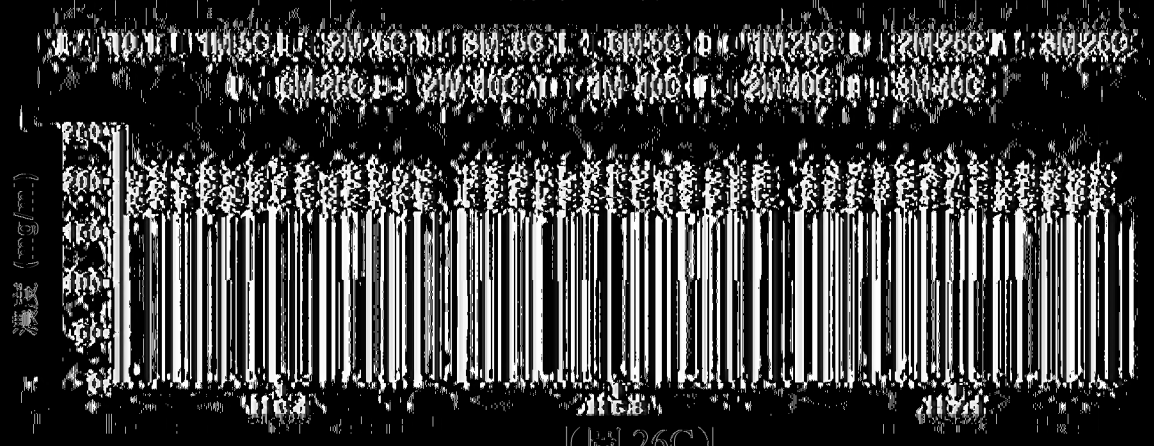


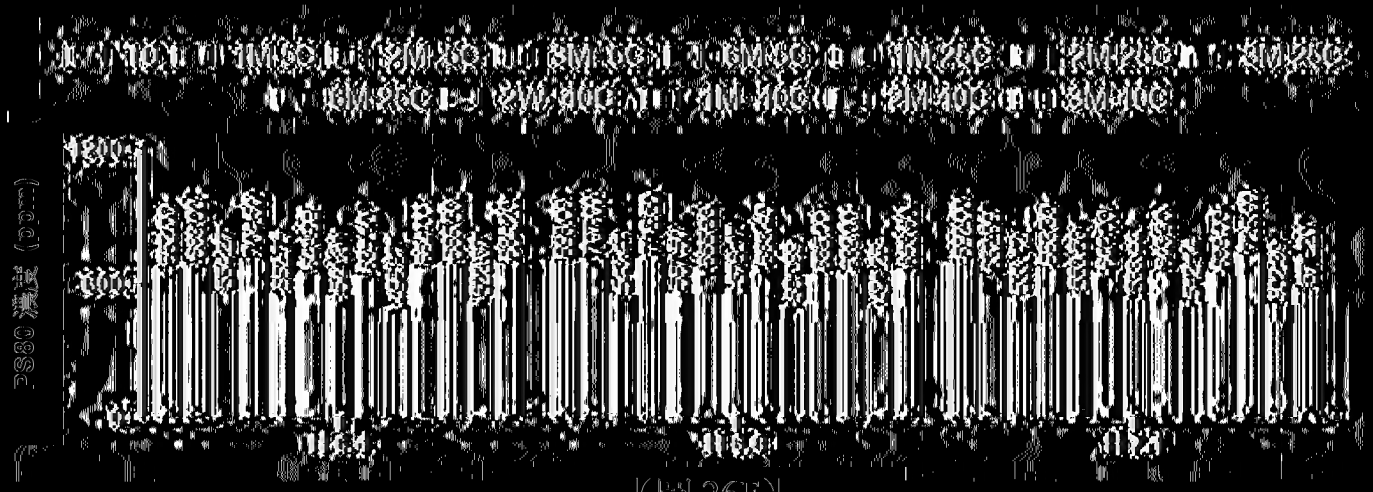
圖 26C



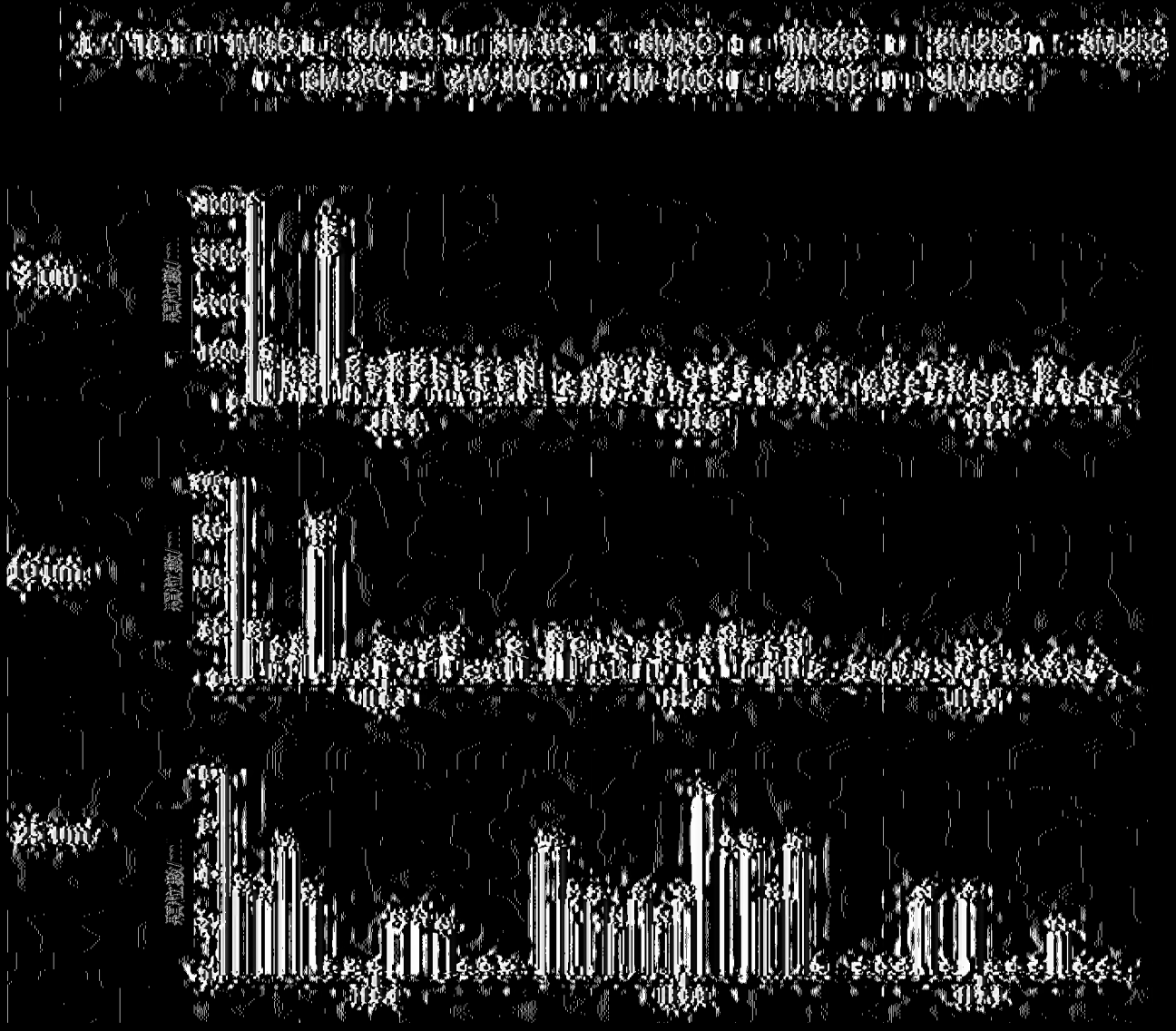
[圖 26D]



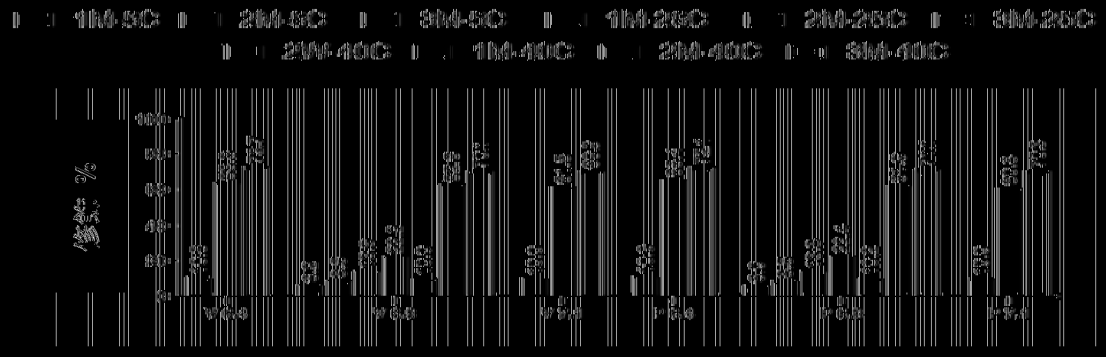
[圖 26E]



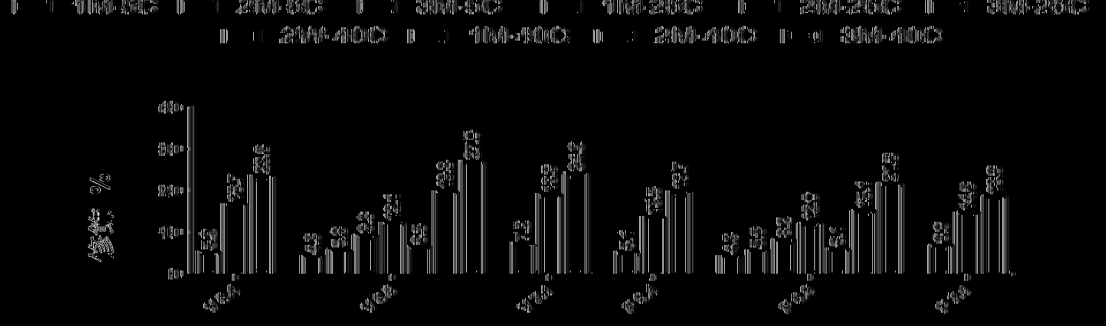
[圖 26F]



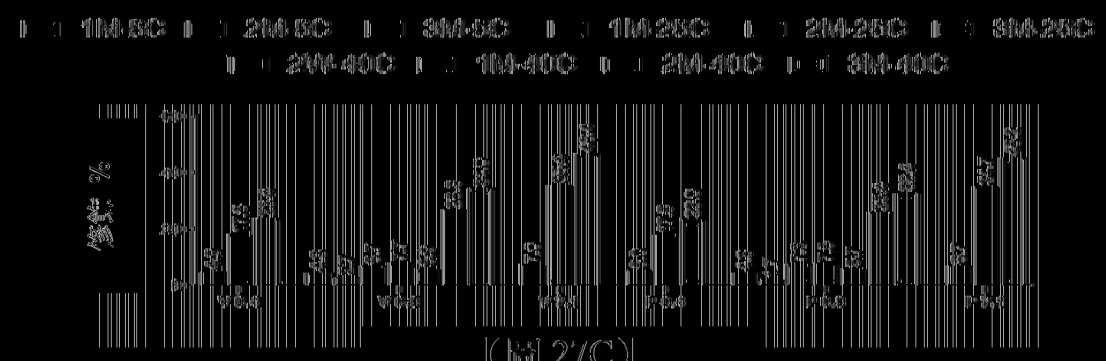
[(同 26G)]



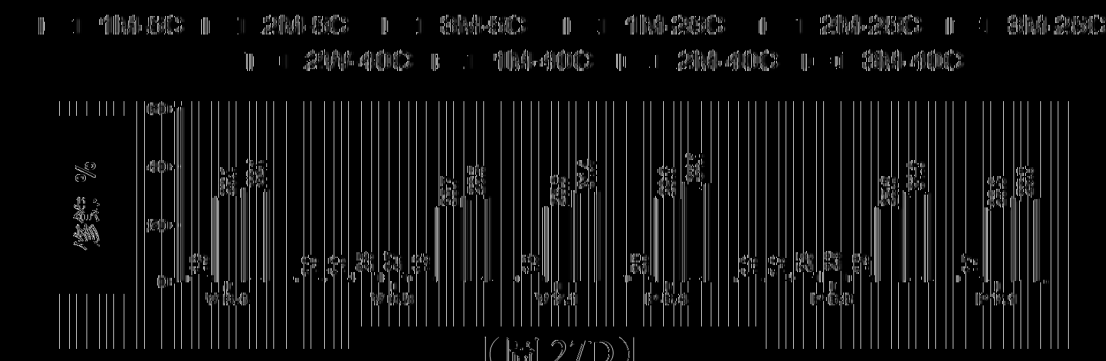
[圖 2/A]



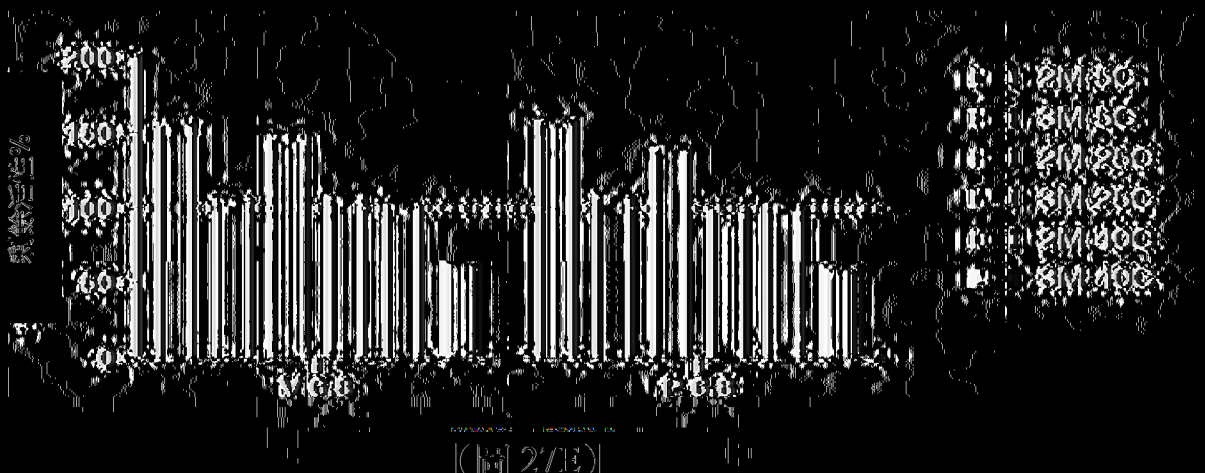
[圖 2/B]



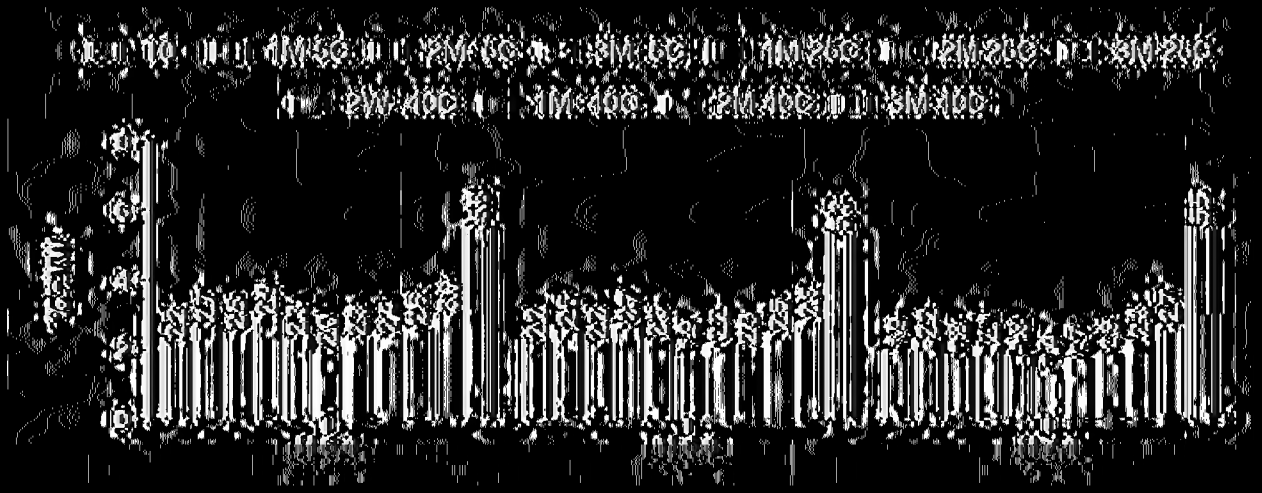
[圖 2/C]



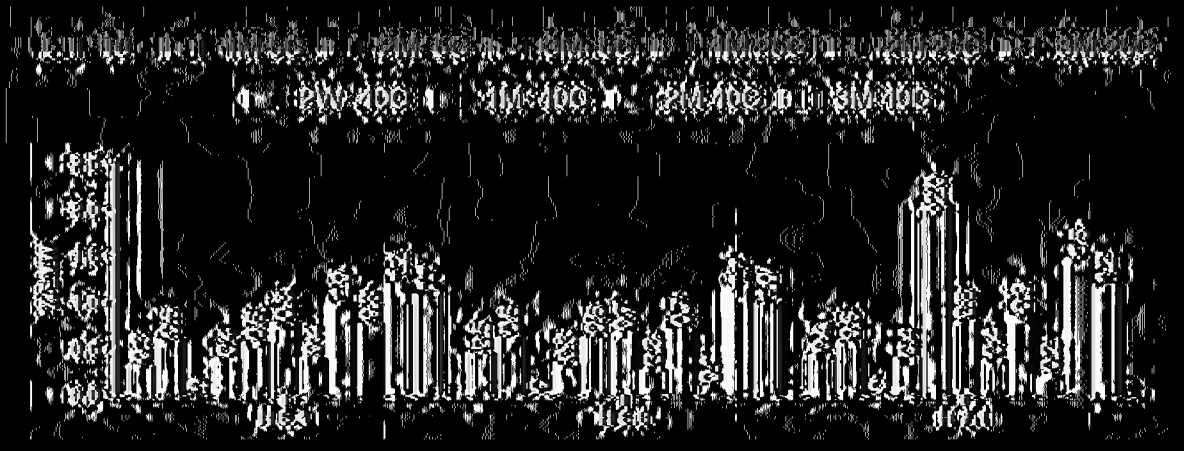
[圖 2/D]



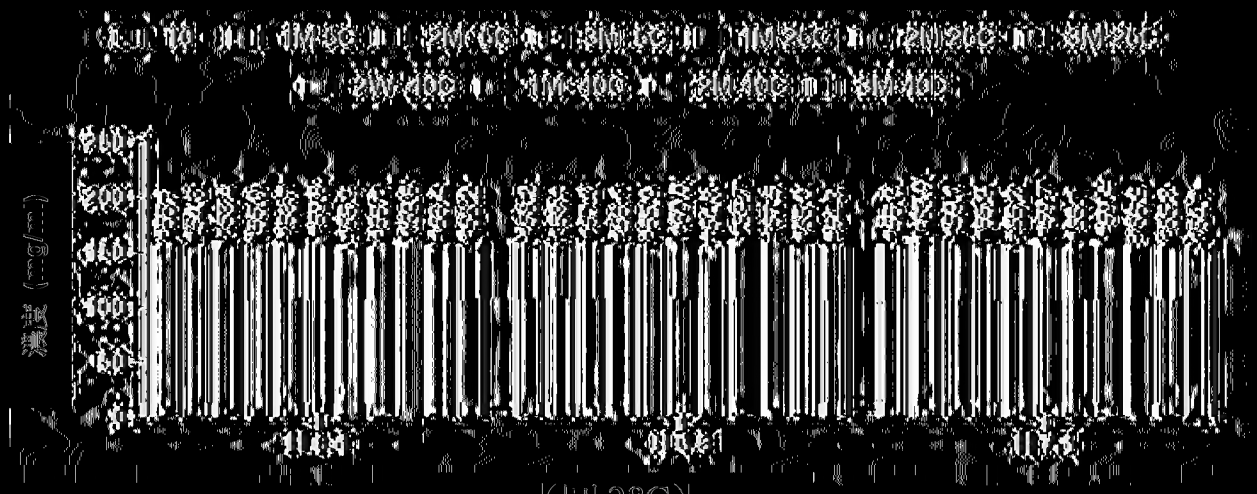
[圖 27E]



[圖 28A]



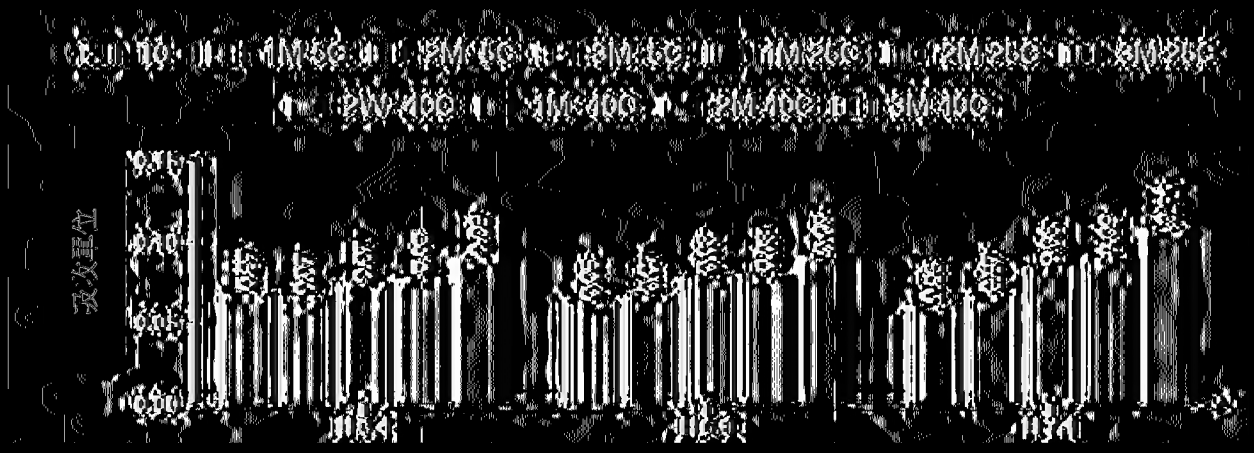
[圖 28B]



[(圖 28C)]



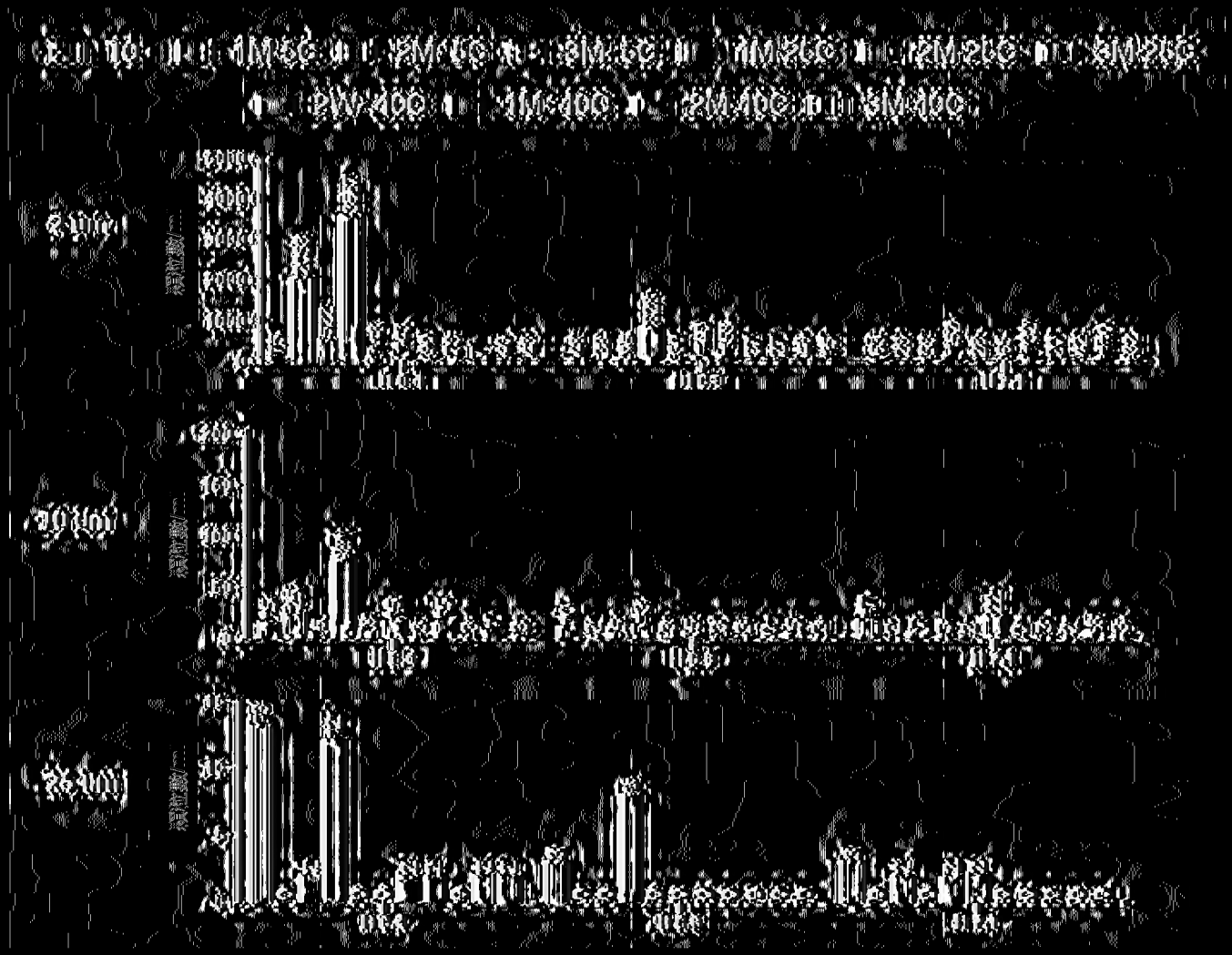
[(圖 28D)]



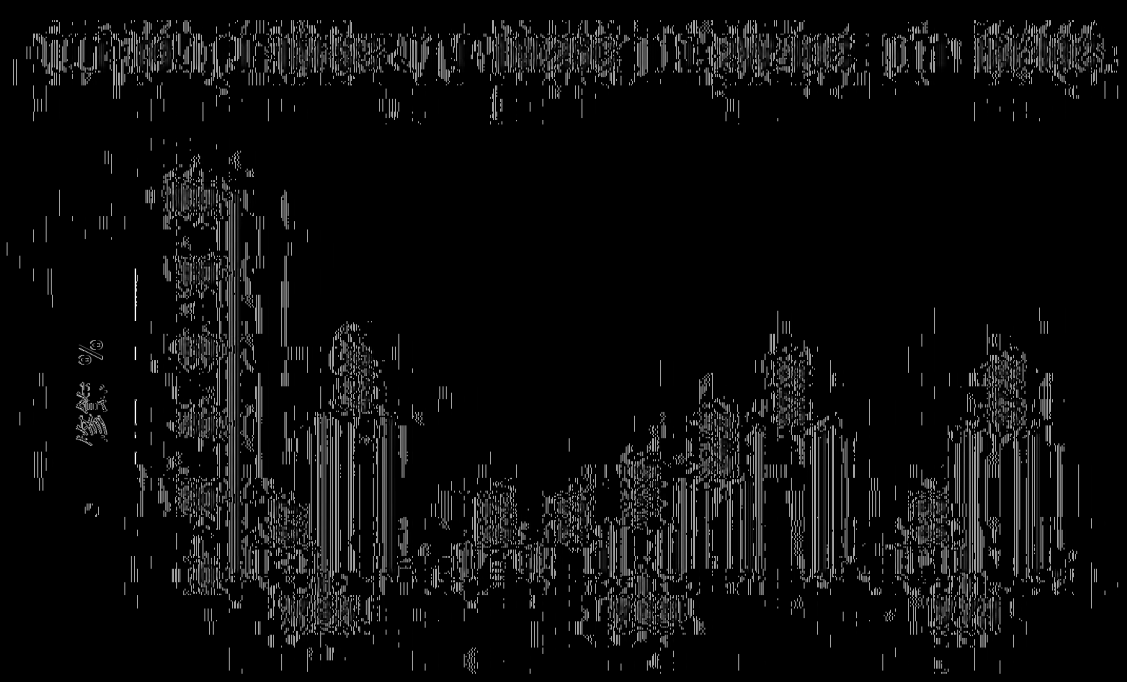
[(圖 28E)]



[(同 28F)]



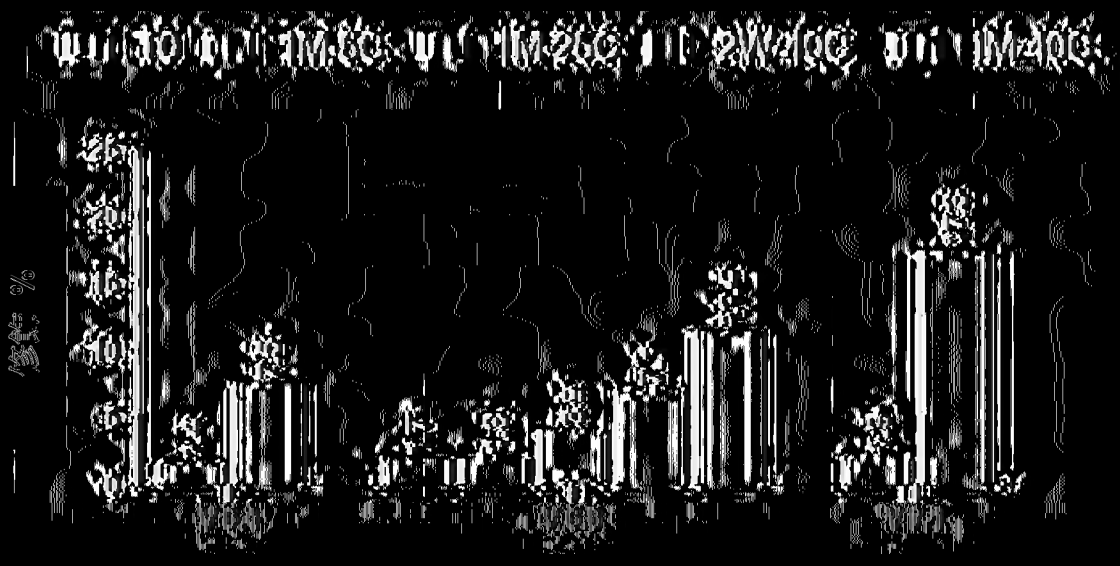
[(同 28G)]



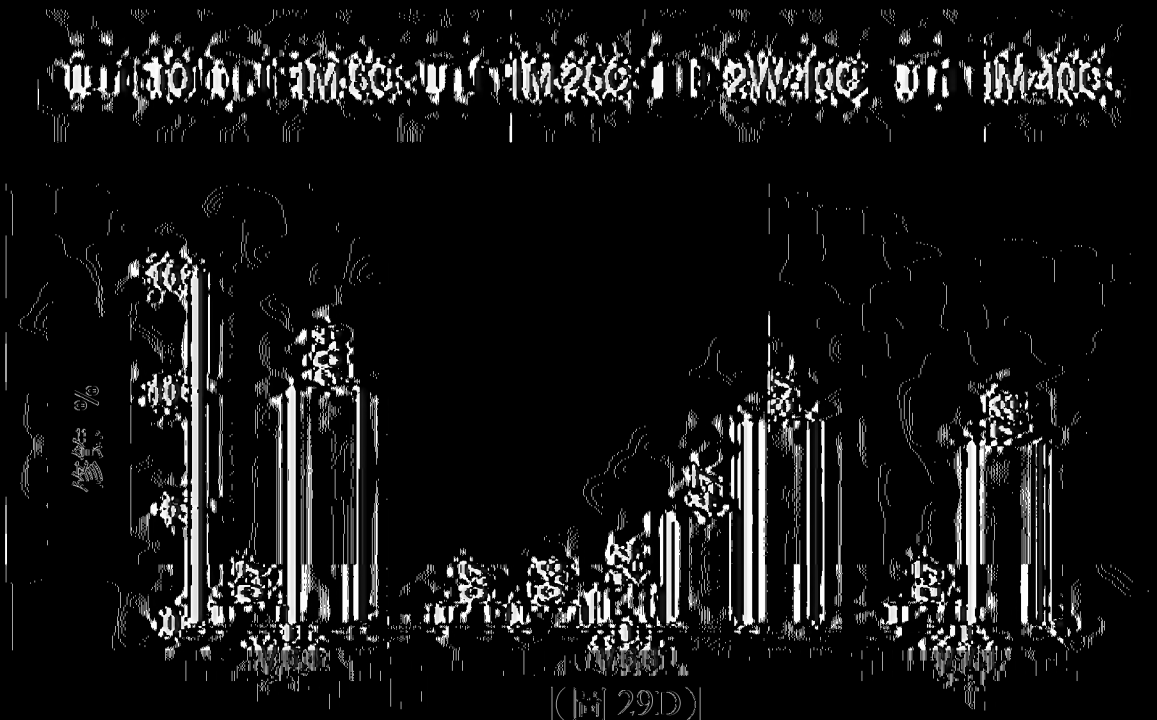
[圖 29A]



[圖 29B]



[圖 29C]



[圖 29D]

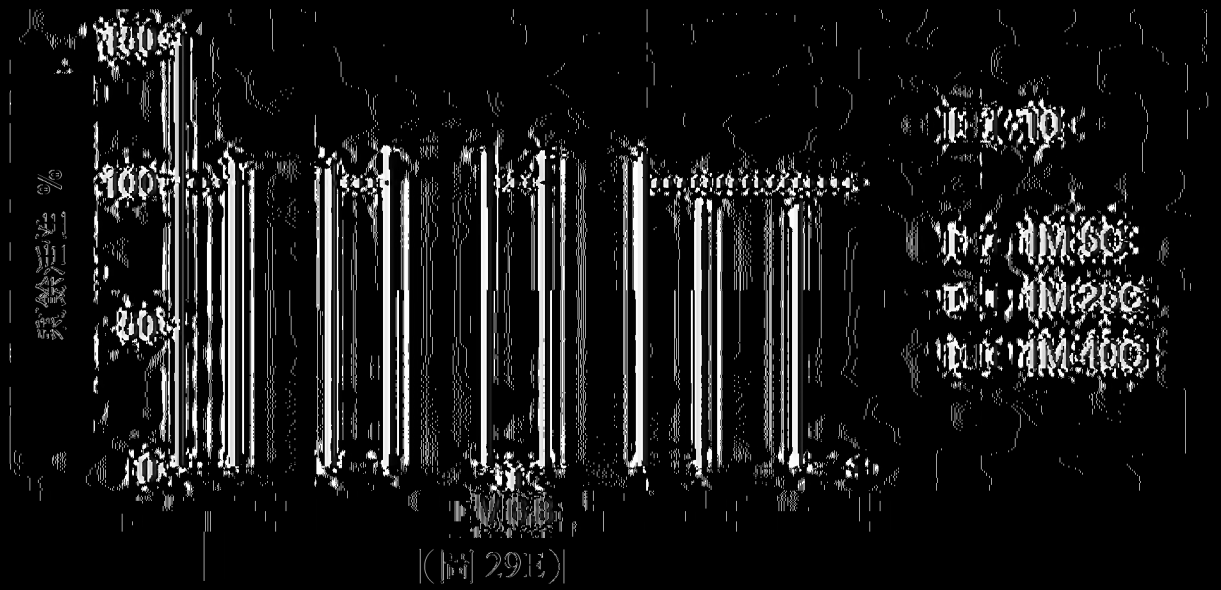


圖 29E

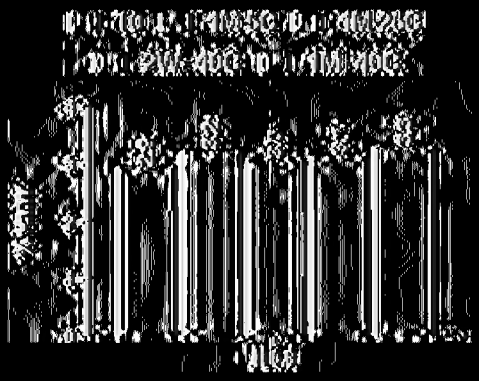


圖 30A

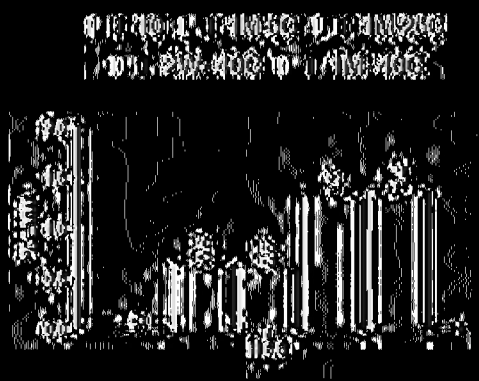


圖 30B

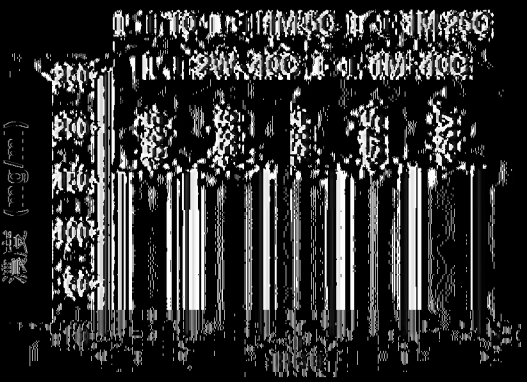


圖 30C



圖 30D

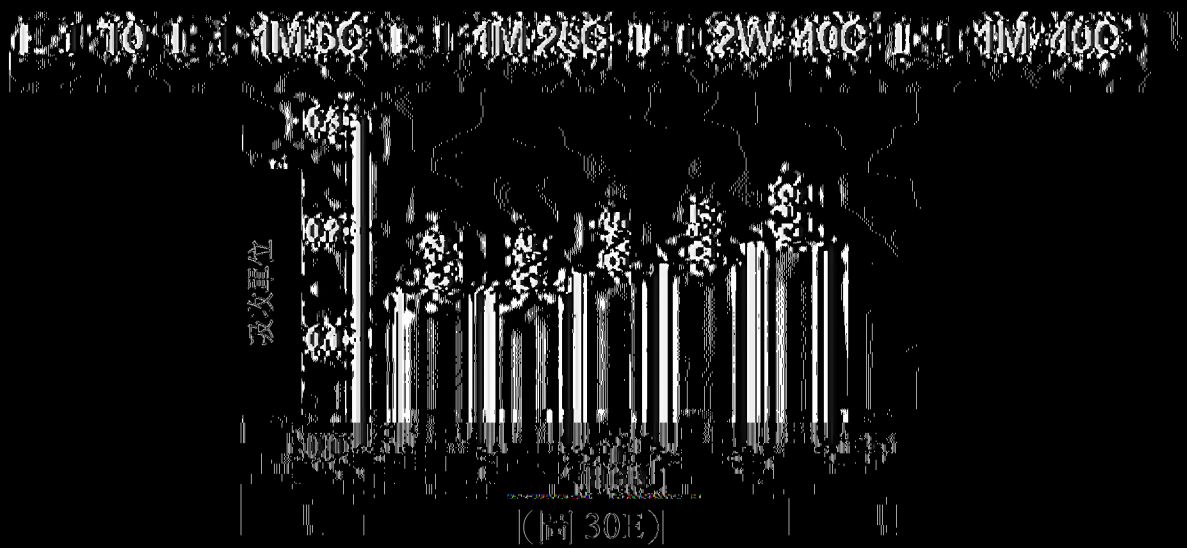


圖 30E



圖 30F

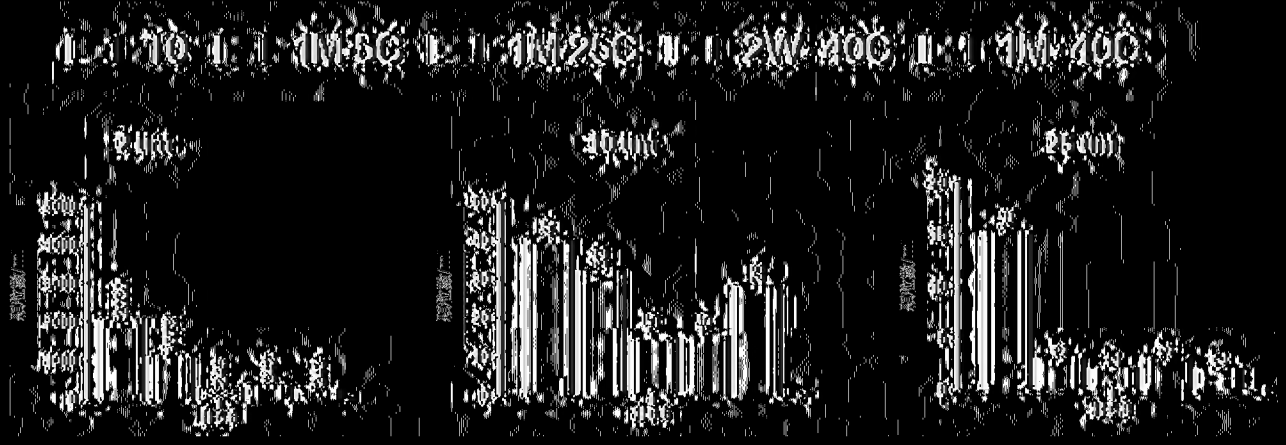


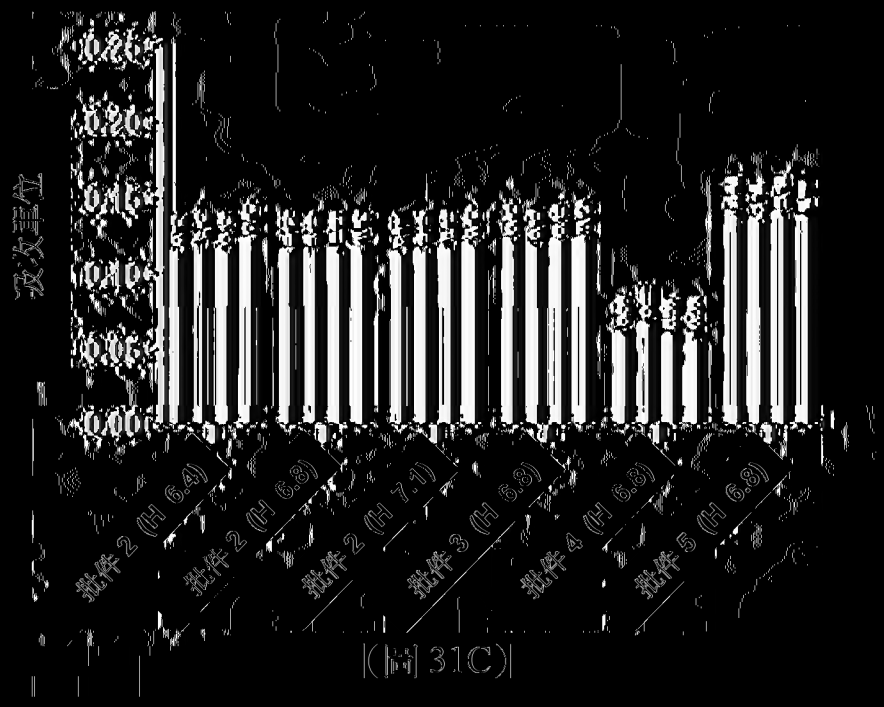
圖 30G


批件 2 (H 6.4)
批件 2 (H 6.8)
批件 2 (H 7.1)
批件 3 (H 6.8)
批件 4 (H 6.8)
批件 5 (H 6.8)

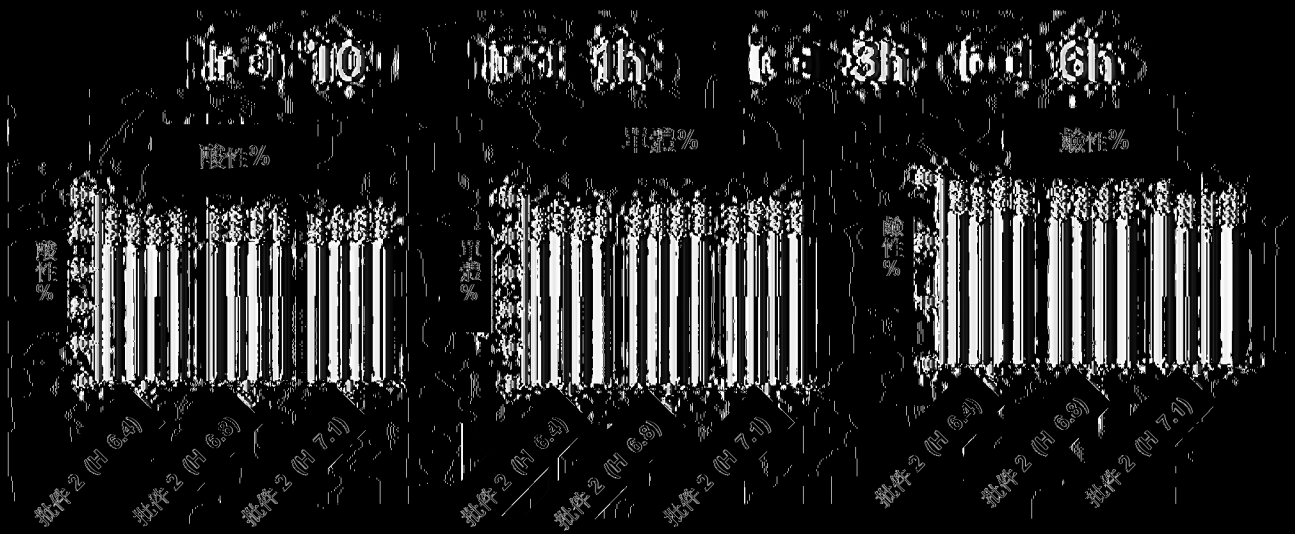
圖 31A


批件 2 (H 6.4)
批件 2 (H 6.8)
批件 2 (H 7.1)
批件 3 (H 6.8)
批件 4 (H 6.8)
批件 5 (H 6.8)

圖 31B


成次百分
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
批件 2 (H 6.4)
批件 2 (H 6.8)
批件 2 (H 7.1)
批件 3 (H 6.8)
批件 4 (H 6.8)
批件 5 (H 6.8)

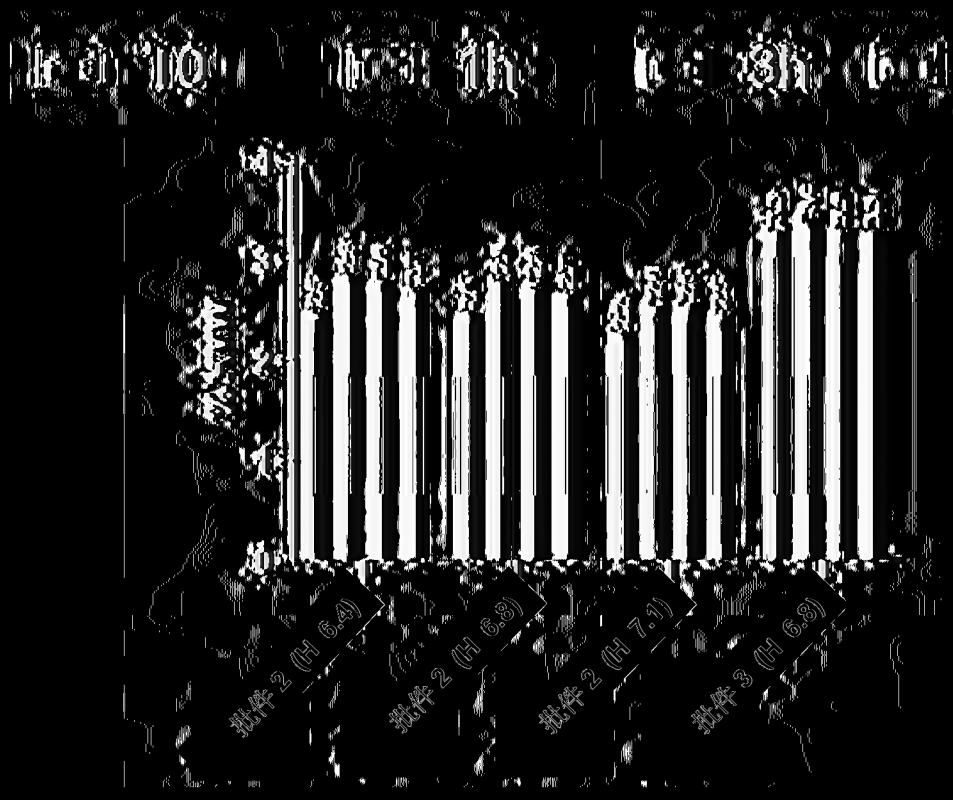
[(圖 31C)]


0 h
3 h
6 h
酸性%
鹼性%
批件 2 (H 6.4)
批件 2 (H 6.8)
批件 2 (H 7.1)

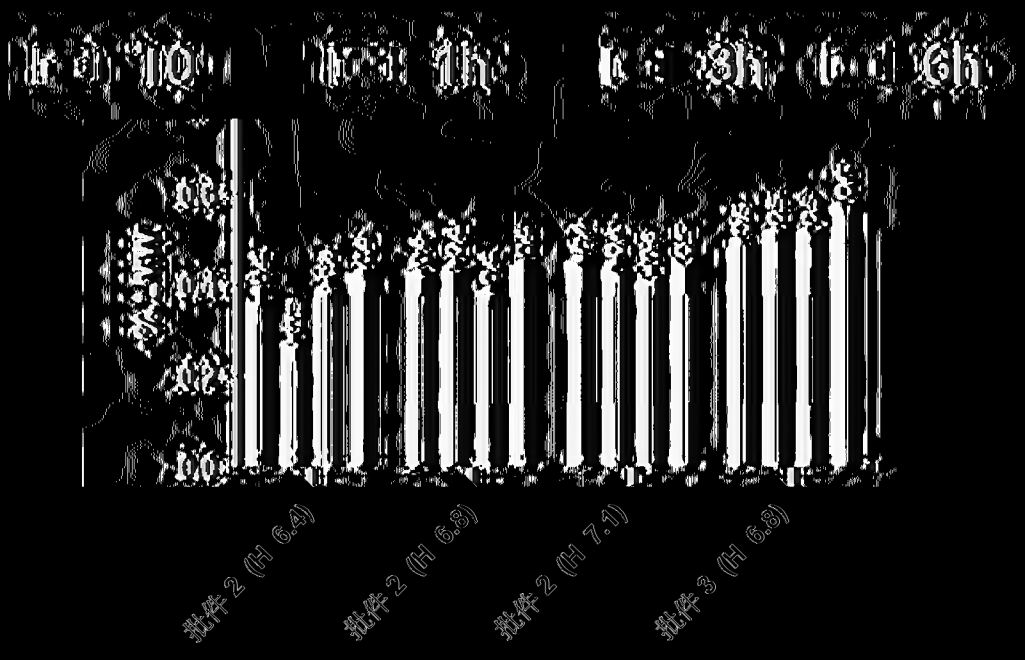
[(圖 31D)]


批序 2 (H 6.4)
批序 2 (H 6.8)
批序 2 (H 7.1)
批序 3 (H 6.8)
批序 4 (H 6.8)
批序 5 (H 6.8)

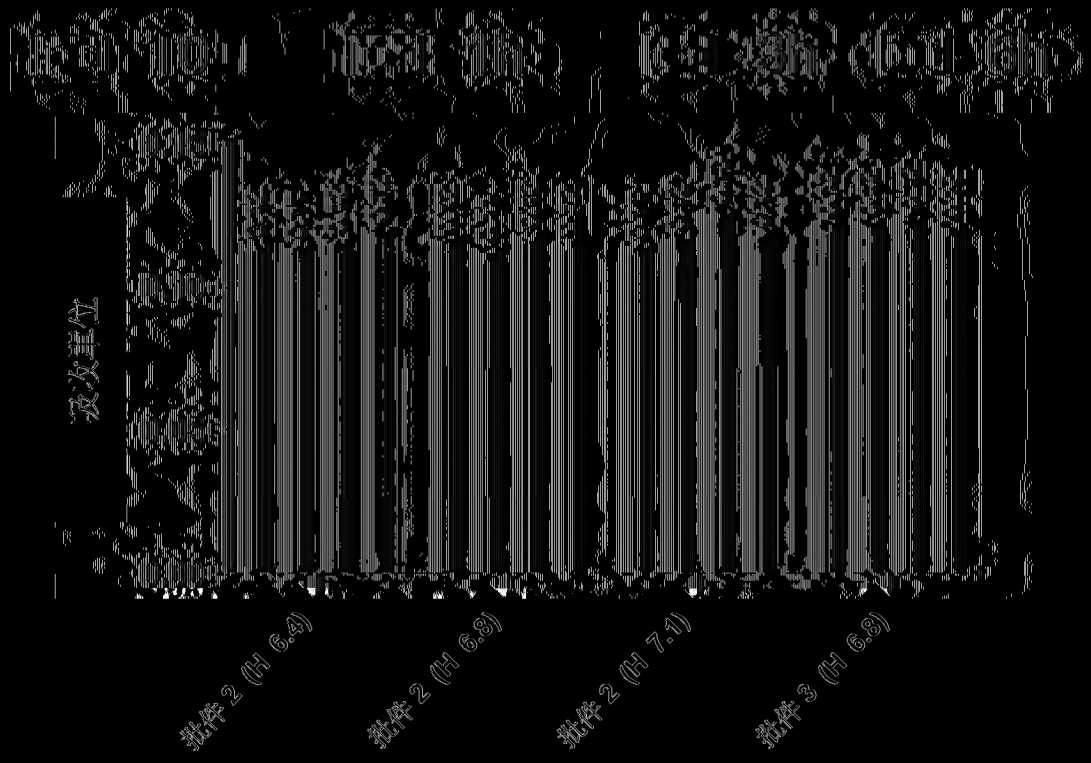
[圖 31E]


批序 2 (H 6.4)
批序 2 (H 6.8)
批序 2 (H 7.1)
批序 3 (H 6.8)

[圖 32A]



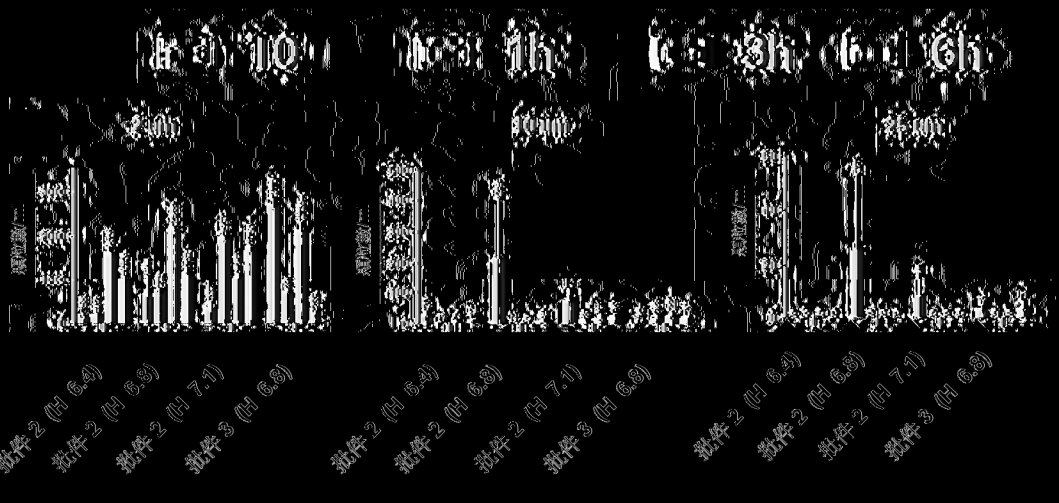
|(圖 32B)|



|(圖 32C)|


0 h
1 h
3 h
6 h
產率%
批次 2 (H 6.4)
批次 2 (H 6.8)
批次 2 (H 7.1)

[(圖 32D)]


0 h
1 h
3 h
6 h
批次 2 (H 6.4)
批次 2 (H 6.8)
批次 2 (H 7.1)
批次 3 (H 6.8)

[(圖 32E)]



圖 33A

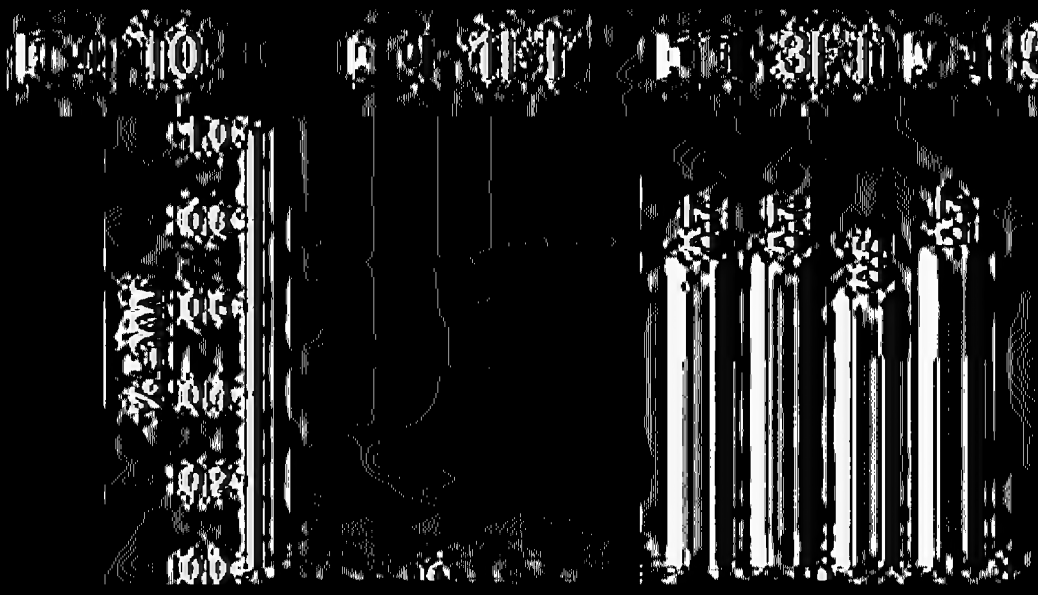
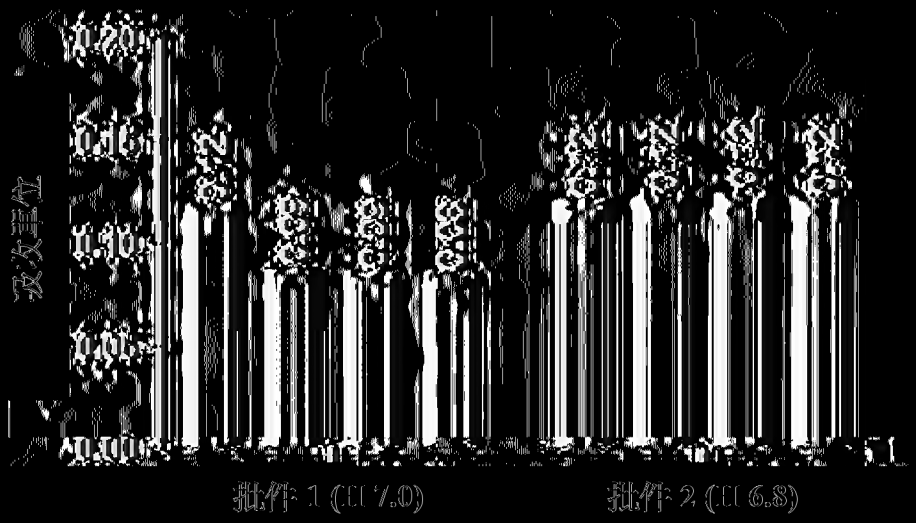
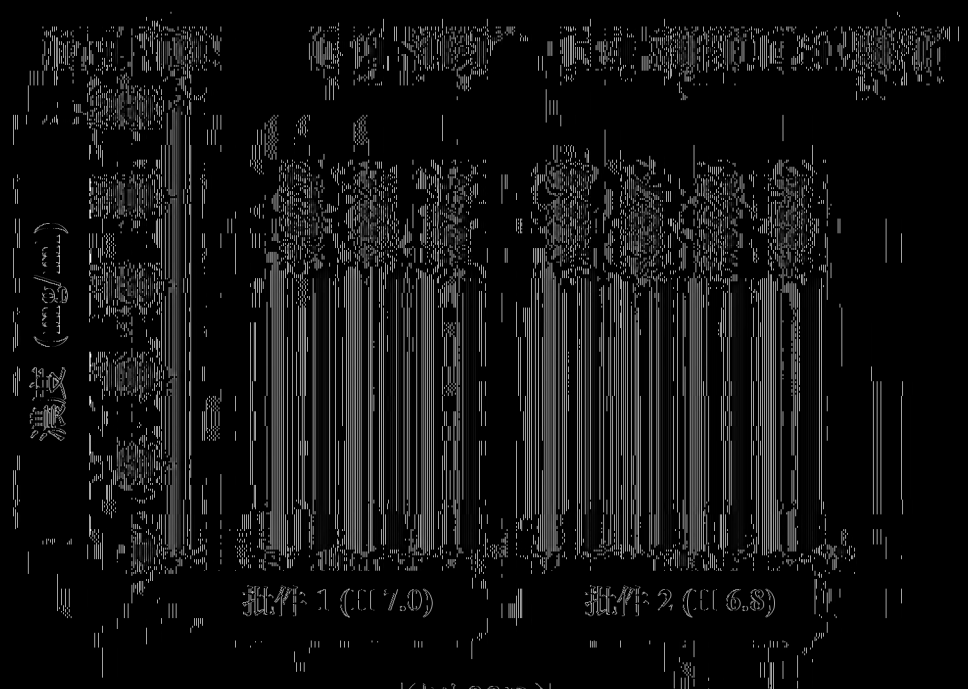


圖 33B



[(圖 33C)]



|(圖 33D)|



|(圖 33E)|

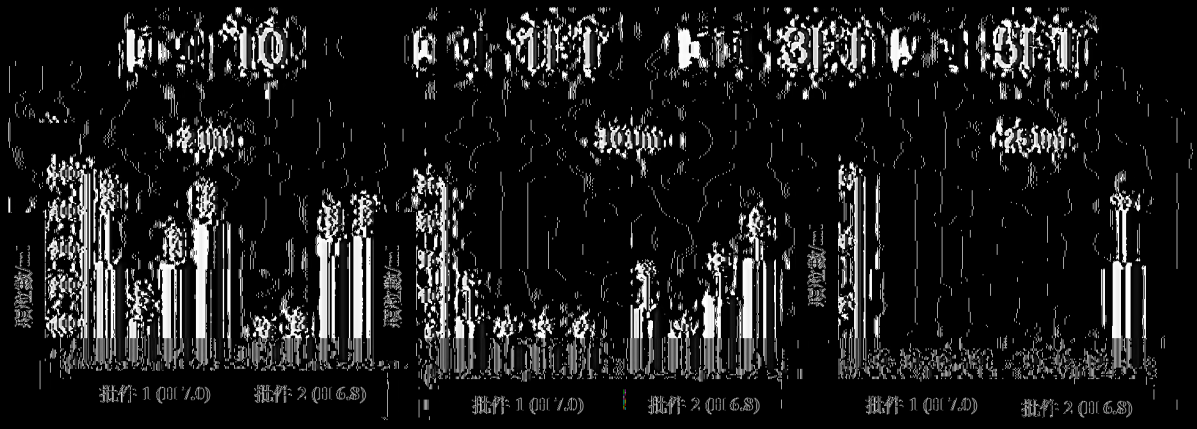

批件 1 (0107.0)
批件 2 (0106.8)
批件 1 (0107.0)
批件 2 (0106.8)
批件 1 (0107.0)
批件 2 (0106.8)

圖 33E

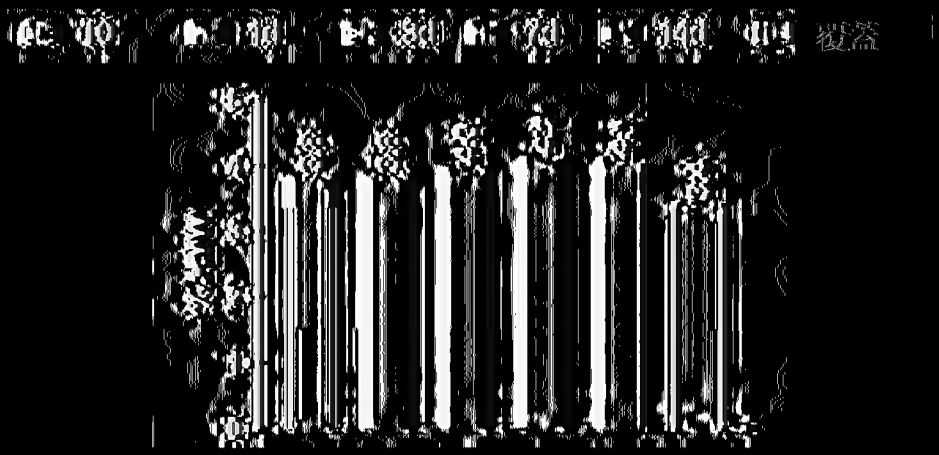
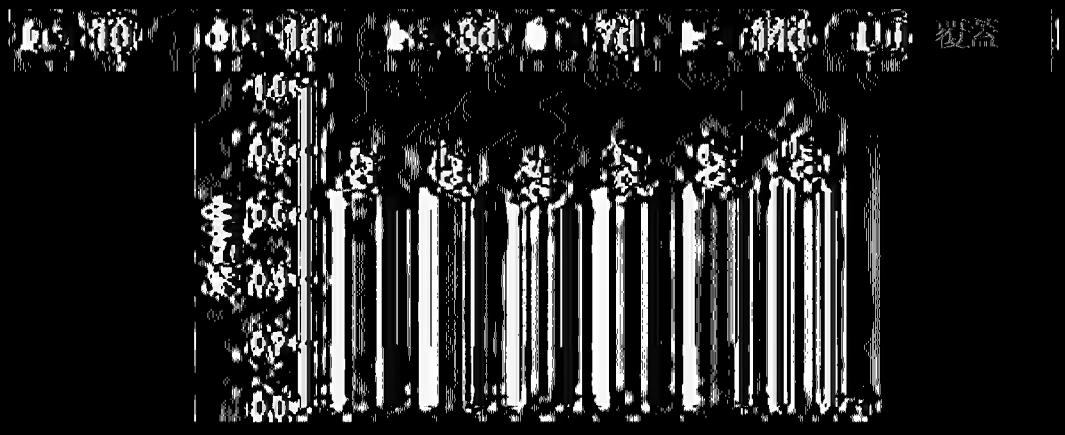
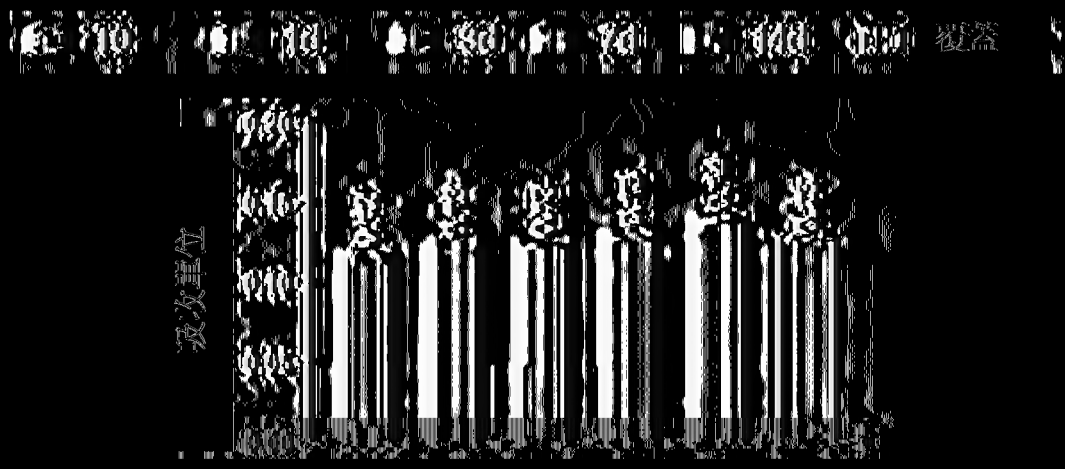

覆蓋

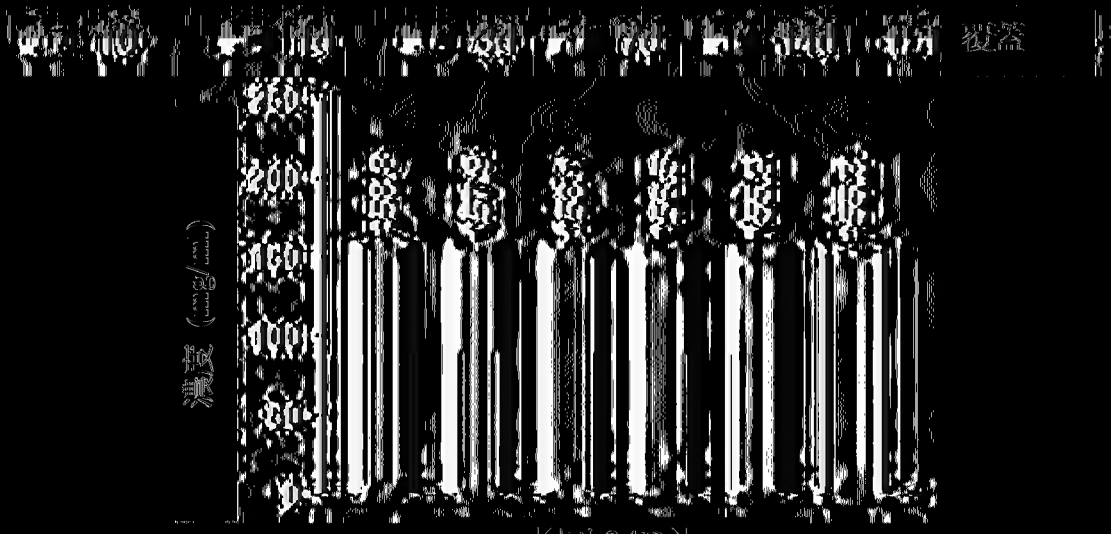
圖 34A



[圖 34B]



[圖 34C]



[圖 34D]



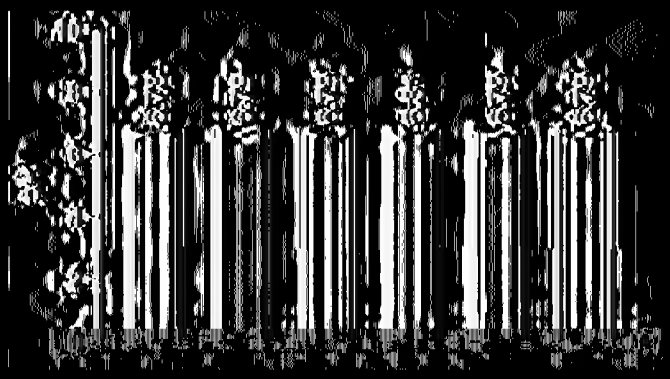


圖 34E



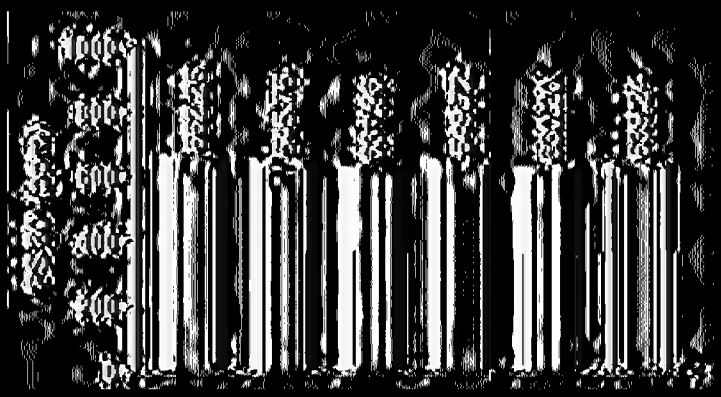


圖 34F

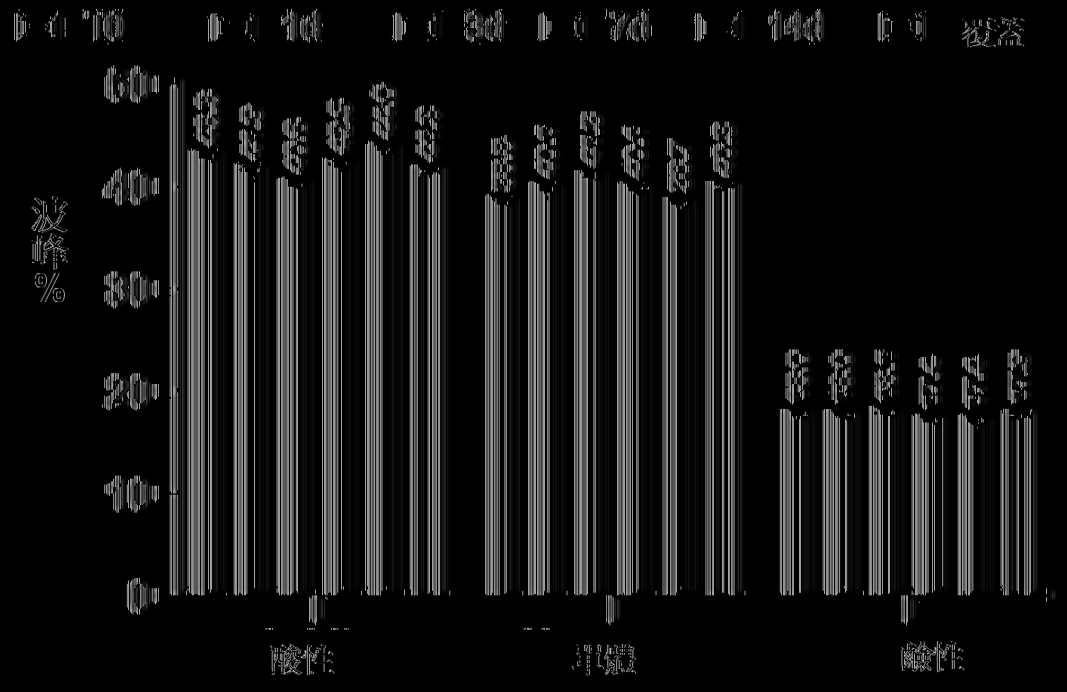

0d
7d
14d
覆蓋
波峰%
60
40
30
20
10
0
酸性
平緩
鹼性

圖 34G

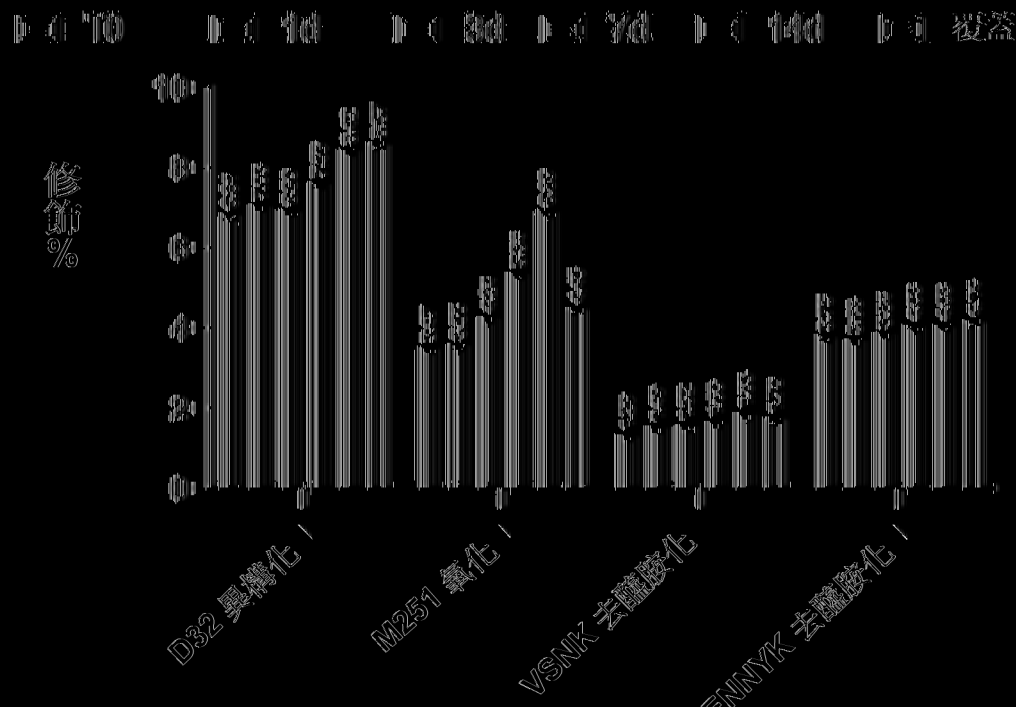

0d
7d
14d
覆蓋
修飾%
10
8
6
4
2
0
D32 羥化
M251 氧化
V5NK 去醯胺化
PENNYK 去醯胺化

圖 34H

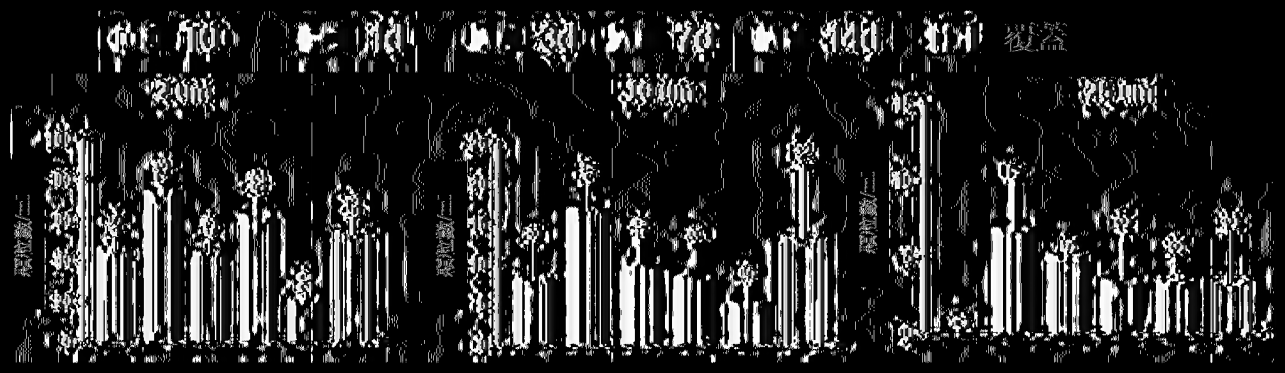


圖 34I