



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I886185 B

(45) 公告日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 11 日

(21) 申請案號：109143376

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 09 日

(51) Int. Cl. :

*A61K39/395 (2006.01)**A61K47/16 (2006.01)**A61K47/22 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K47/68 (2017.01)**A61P35/00 (2006.01)**C07K16/28 (2006.01)*

(30) 優先權：2019/12/09

美國

62/945,730

(71) 申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72) 發明人：惠 艾達 HUI, ADA (US) ; 朱 希莫尼 朱迪斯 ZHU-SHIMONI, JUDITH (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

TW 201542225A

審查人員：周浩宇

申請專利範圍項數：37 項 圖式數：11 共 97 頁

(54) 名稱

抗 PD-L1 抗體調配物

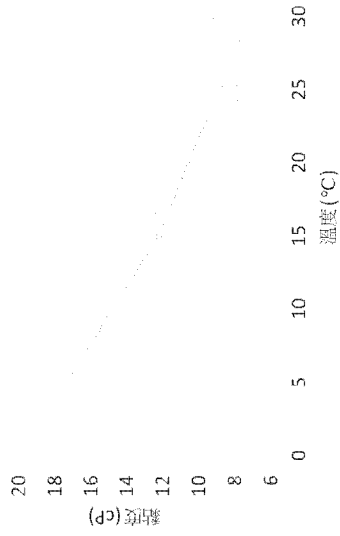
(57) 摘要

本發明提供包含抗 PD-L1 抗體之液體醫藥調配物，諸如用於皮下投與之液體醫藥調配物。本發明亦提供製備此等調配物之方法及使用此等調配物之方法。

The invention provides liquid pharmaceutical formulations comprising an anti-PD-L1 antibody, such as liquid pharmaceutical formulations for subcutaneous administration. The invention also provides methods for making such formulations and methods of using such formulations.

指定代表圖：

DP 形式	蛋白質 濃度 (mg/mL)	黏度 (cP)		
		5°C	15°C	25°C
20mM HA pH 5.5	約127-128	17.3	12.3	8.9
20mM HA pH 5.8	約127-128	18.1	12.9	9.4
20mM HCl pH 5.5	約127-128	19.3	13.6	9.8



【圖 11】



I886185

【發明摘要】

【中文發明名稱】抗 PD-L1 抗體調配物

【英文發明名稱】ANTI-PD-L1 ANTIBODY FORMULATIONS

【中文】

本發明提供包含抗 PD-L1 抗體之液體醫藥調配物，諸如用於皮下投與之液體醫藥調配物。本發明亦提供製備此等調配物之方法及使用此等調配物之方法。

【英文】

The invention provides liquid pharmaceutical formulations comprising an anti-PD-L1 antibody, such as liquid pharmaceutical formulations for subcutaneous administration. The invention also provides methods for making such formulations and methods of using such formulations.

【指定代表圖】圖 11

【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 PD-L1 抗體調配物

【英文發明名稱】 ANTI-PD-L1 ANTIBODY FORMULATIONS

【技術領域】

【0001】 本發明提供包含抗 PD-L1 抗體之液體醫藥調配物，諸如用於皮下投與之液體醫藥調配物。本發明亦提供製備此等調配物之方法及使用此等調配物之方法。

【先前技術】

【0002】 在過去的幾年中，抗體之醫藥使用有所增加。在許多情況下，經由靜脈內(IV)途徑注射或輸注此等抗體。不幸的是，可經由靜脈內途徑投與之抗體量受抗體之物理化學性質限制，尤其受其在適宜液體調配物中之溶解性及穩定性以及輸注流體之體積限制。替代投與路徑係皮下或肌內注射。該等注射路徑要求待注射之最終溶液中之蛋白質濃度高(Shire, S.J., Shahrokh, Z.等人，「Challenges in the development of high protein concentration formulations」, J. Pharm. Sci. 2004; 93(6): 1390-1402；Roskos, L.K., Davis C.G.等人，「The clinical pharmacology of therapeutic antibodies」, Drug Development Research 2004; 61(3): 108-120)。為提高體積且藉此提高治療劑量，已提出使用糖胺聚糖酶，以使可向其中注射抗體調配物之間隙空間增大(WO2006/091871)。

【0003】 期望提供用於皮下注射的治療活性抗體之高度濃縮之穩定醫藥調配物。皮下注射之優點在於，其容許開業醫師以相當短的介入對患者進行注射。此外，患者可經訓練以自行進行皮下注射。通常，經由皮下途徑之注射限於大約 2 ml。對於需要多個劑量之患者，可在體表之多個部位注射若干單位劑量調配物。目前在市場上尚無適於皮下投與之高度濃縮的穩定醫藥型抗 PD-L1 抗體調配物。因此，期望提供此等高度濃縮的用於皮下注射之治療活性抗體之穩定醫藥調

配物。由於皮下(SC)組織中對水分傳導之此黏彈性阻力及在注射時所產生之背壓 (Aukland K. 及 Reed R. , 「Interstitial-Lymphatic Mechanisms in the control of Extracellular Fluid Volume」, 「Physiology Reviews」, 1993; 73: 1-78)以及由於對疼痛之感知, 通常將非經腸藥物至下皮中之注射限於小於 2 ml 之體積。

【0004】 製備高濃度蛋白質調配物極具挑戰性, 且由於每一蛋白質具有不同的聚集行為, 故需要使每一調配物適應所用之特定蛋白質。在至少一些情形中, 聚集體疑似引起治療性蛋白質之免疫原性。針對蛋白質或抗體聚集體之免疫原性反應可導致抗體中和, 此可能使得治療性蛋白質或抗體無效。似乎蛋白質聚集體之免疫原性在結合皮下注射時最成問題, 因此重複投與增加免疫反應之風險。

【0005】 PD-L1 在許多癌症中過表現, 且常與不良預後相關(Okazaki T 等人, Intern. Immun. 2007 19(7):813) (Thompson RH 等人, Cancer Res 2006, 66(7):3381)。有趣的是, 與正常組織中之 T 淋巴球及外周血 T 淋巴球相反, 大多數腫瘤浸潤性 T 淋巴球顯著地表現 PD-1, 此指示腫瘤反應性 T 細胞上 PD-1 之上調可導致抗腫瘤免疫反應受損(Blood 2009 114(8): 1537)。此受損可能係由於利用由表現 PD-L1 之腫瘤細胞與表現 PD-1 之 T 細胞相互作用所介導之 PD-L1 信號傳導而導致 T 細胞活化減弱且逃避免疫監督(Sharpe 等人, Nat Rev 2002) (Keir ME 等人, 2008 Annu. Rev. Immunol. 26:677)。因此, 抑制 PD-L1/PD-1 相互作用可增強 CD8+ T 細胞介導之腫瘤殺死。

【0006】 靶向 PD-1 及其他經由與 PD-1 相互作用而傳遞信號之分子(諸如程式化死亡配位體 1 (PD-L1)及程式化死亡配位體 2 (PD-L2))之治療劑係備受關注之領域。已提出將抑制 PD-L1 信號傳導作為增強 T 細胞免疫性之手段以供治療癌症及感染, 包括急性及慢性(例如持續性)感染二者。已對可用於靜脈內輸注之抗 PD-L1 抗體調配物予以闡述(參見 US 2016/0319022)。然而, 由於適於皮下注射之抗 PD-L1 抗體之最佳調配物尚未開發出, 故仍存在顯著的未滿足之醫療需求。

【0007】 本文所引用之所有參考文獻(包括專利申請案、專利公開案及 UniProtKB/Swiss-Prot 登錄號)均係以全文引用的方式併入本文中，如同每一個別參考文獻均明確且個別地指示以引用方式併入一般。

【發明內容】

【0008】 在一態樣中，本文提供液體醫藥調配物，該調配物包含濃度為約 100 g/L 至約 150 g/L 之單株抗 PD-L1 抗體、濃度為約 15 mM 至約 25 mM 之組胺酸乙酸鹽、濃度為約 200 mM 至約 280 mM 之蔗糖、濃度為約 0.04% (w/v) 至約 0.08% (w/v) 之聚山梨醇酯、濃度為約 5 mM 至約 15 mM 之甲硫胺酸，且其 pH 為約 5.6 至約 6.0，其中該單株抗體包含

(a) 輕鏈可變區，其包含：

(1) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 1)；

(2) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SASFLYS (SEQ ID NO:2)；

(3) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QQYLYHPAT (SEQ ID NO:3)；及

(b) 重鏈可變區，其包含：

(1) HVR-H1，其包含胺基酸序列 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:4)；

(2) HVR-H2，其包含胺基酸序列 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:5)；

(3) HVR-H3，其包含胺基酸序列 WPGGFDY (SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，調配物中單株抗體之濃度為約 120 g/L 至約 130 g/L。在一些實施例中，調配物中單株抗體之濃度為約 125 g/L。在一些實施例中，組胺酸乙酸鹽之濃度為約 17 mM 至約 22 mM。在一些實施例中，組胺酸乙酸鹽之濃度為約 20 mM。在一些實施例中，蔗糖之濃度為約 220 mM 至約 260 mM。在一些實施例中，蔗糖之濃度為約 240 mM。在一些實施例中，pH 為約 5.8。在一些實施例中，調配物中之聚山梨醇酯係聚山梨醇酯 20。在一些實施例中，聚山梨醇酯之濃度為約 0.05% (w/v) 至約 0.07% (w/v)。在一些實施例中，聚山梨醇酯之濃度為約 0.06% (w/v)。

在一些實施例中，甲硫胺酸之濃度為約 10 mM。在一些實施例中，調配物進一步包含玻尿酸酶。在一些實施例中，玻尿酸酶係重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 1000 U/ml 至約 3000 U/ml。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 2000 U/ml。

【0009】 在一態樣中，本文提供液體醫藥調配物，該調配物包含濃度為約 100 g/L 至約 150 g/L 之單株抗 PD-L1 抗體、濃度為約 15 mM 至約 25 mM 之組胺酸乙酸鹽、濃度為約 200 mM 至約 280 mM 之蔗糖、濃度為約 0.01% (w/v) 至約 0.03% (w/v) 之聚山梨醇酯，且其 pH 為約 5.3 至約 5.7，其中該單株抗體包含

(a) 輕鏈可變區，其包含：

(1) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 1)；

(2) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SASFLYS (SEQ ID NO:2)；

(3) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QQYLYHPAT (SEQ ID NO:3)；及

(b) 重鏈可變區，其包含：

(1) HVR-H1，其包含胺基酸序列 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:4)；

(2) HVR-H2，其包含胺基酸序列 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:5)；

(3) HVR-H3，其包含胺基酸序列 WPGGFDY (SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，調配物中單株抗體之濃度為約 120 g/L 至約 130 g/L。在一些實施例中，調配物中單株抗體之濃度為約 125 g/L。在一些實施例中，組胺酸乙酸鹽之濃度為約 17 mM 至約 22 mM。在一些實施例中，組胺酸乙酸鹽之濃度為約 20 mM。在一些實施例中，蔗糖之濃度為約 220 mM 至約 260 mM。在一些實施例中，蔗糖之濃度為約 240 mM。在一些實施例中，pH 為約 5.5。在一些實施例中，調配物中之聚山梨醇酯係聚山梨醇酯 20。在一些實施例中，聚山梨醇酯之濃度為約 0.02% (w/v)。在一些實施例中，在投與給個體之前，將調配物與玻尿酸酶混合。在一些實施例中，玻尿酸酶係重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。在一些實施例中，混合物

中玻尿酸酶之濃度為約 1000 U/ml 至約 3000 U/ml。在一些實施例中，混合物中玻尿酸酶之濃度為約 2000 U/ml。

【0010】 在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，單株抗體未經受先前凍乾。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，單株抗體係人類化抗體。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，單株抗體包含有包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列之重鏈可變區。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，單株抗體係全長抗體。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，單株抗體係 IgG1 抗體。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，單株抗體包含有包含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列之輕鏈及包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之重鏈。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，單株抗體儲存於玻璃小瓶或金屬合金容器中。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，金屬合金係 316L 不銹鋼或哈氏合金(hastelloy)。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，調配物在 2-8°C 下穩定至少 6 個月。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，調配物在 2-8°C 下穩定至少 12 個月。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，調配物在 2-8°C 下穩定至少 24 個月。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，調配物中之抗體在儲存後保持至少約 80% 之其生物學活性。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，藉由抗體與 PD-L1 之結合量測生物學活性。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，調配物係無菌的。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，調配物適於投與給個體。在上文所述任一態樣或本文所述任一實施例之一些實施例中，調配物用於皮下投與。

【0011】 本文亦提供製品，其包含容納上文所述任一態樣或實施例之液體醫藥調配物之容器。在一些實施例中，該容器係玻璃小瓶或金屬合金容器。在一些實施例中，金屬合金係 316L 不銹鋼或哈氏合金。

【0012】 本文亦提供套組，其包含容納上文所述任一態樣或實施例之液體醫藥調配物之容器。

【0013】 本文亦提供治療個體之疾病或病症之方法，其包括向該個體投與有效量之上文所述任一態樣或實施例之液體醫藥調配物，其中該疾病或病症係選自由感染、癌症及發炎性疾病組成之群。在一些實施例中，疾病或病症係癌症。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、尿路上皮癌及乳癌。在一些實施例中，乳癌係三陰性乳癌。在一些實施例中，個體係人類。

【0014】 應理解，可將本文所述各個實施例之一種、一些或全部性質組合以形成本發明之其他實施例。本發明之該等及其他態樣將對熟習此項技術者變得顯而易見。藉由以下詳細說明進一步闡述本發明之該等及其他實施例。

【圖式簡單說明】

【0015】 本專利或申請案檔案含有至少一個彩圖。在要求並支付必要費用之後，專利事務局將提供本專利或專利申請公開案帶彩圖之複本。

【0016】

圖 1A 至圖 1C 顯示在多次冷凍/解凍循環後，各種原料藥(DS)調配物之高分子量物質(HMWS)(圖 1A)、離子交換層析(IEC)主峰百分比(圖 1B)及非還原性毛細管電泳-SDS (NR CE-SDS)前峰總和(圖 1C)之水準。

圖 2A 至圖 2C 顯示在 25°C 下長達 1 個月後，各種 DS 調配物之酸性物質(圖 2A)、鹼性物質(圖 2B)及 HMWS (圖 2C)之水準。

圖 3A 至圖 3B 顯示在 25°C 下長達 3 個月後，藥物產品(DP)調配物之 HMWS (圖

3A)及 SEC 主峰百分比(圖 3B)之水準。

圖 4A 至圖 4B 顯示在 25°C 下長達 3 個月後，DP 調配物中之酸性物質(圖 4A)及鹼性物質(圖 4B)之水準。

圖 5A 至圖 5B 顯示在 25°C 下長達 3 個月後，DP 調配物中之前峰(圖 5A)及 NR CE-SDS 主峰(圖 5B)之百分比。

圖 6A 至圖 6C 顯示在 40°C 下長達 1 個月後，DP 調配物中之 HMWS (圖 6A)、SEC 主峰百分比(圖 6B)及 NR CE-SDS 前峰總和(圖 6C)之水準。

圖 7A 至圖 7C 顯示在 40°C 下長達 1 個月後，DP 調配物中之酸性物質(圖 7A)、鹼性物質(圖 7B)及 IEC 主峰百分比(圖 7C)之水準。

圖 8A 至圖 8B 顯示各種 DP 調配物中之聚山梨醇酯 20 在 40°C (圖 8A)及 25°C (圖 8B)下長達 3 個月之穩定性。

圖 9A 至圖 9B 顯示各種 DP 調配物在 25°C 下長達 3 個月之 rHuPH20 活性分析。

圖 10A 至圖 10B 顯示包含不同濃度之聚山梨醇酯且同時攪動 24 小時之調配物中之 rHuPH20 活性。在室溫攪動下，較高濃度之聚山梨醇酯將 rHuPH20 活性維持在較高水準。

圖 11 顯示各種 DP 調配物在介於 5°C 與 25°C 之間的溫度下之黏度。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0017】 本申請案主張 2019 年 12 月 9 日提出申請之美國臨時申請案第 62/945,730 號之優先權益，其內容係以全文引用的方式併入本文中。

以 ASCII 文本檔案形式提交之序列表

【0018】 以下以 ASCII 文本檔案形式提交之內容係以全文引用的方式併入本文中：序列表之電腦可讀形式(CRF) (檔案名稱：146392049940SEQLIST.TXT，記錄日期：2020 年 11 月 22 日，大小：9 KB)。

I. 定義

【0019】 在詳細地闡述本發明之前，應理解，本發明不限於特定組合物或生物系統，其當然可變化。亦應理解，本文所用之術語僅係出於闡述特定實施例之目的，且不意欲具有限制性。除非內容另外明確地指示，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一(a、an)」及「該(the)」包括複數個指示物。因此，舉例而言，對「分子」之提及視情況包括兩種或更多種此等分子之組合及諸如此類。

【0020】 如本文所用之術語「約」係指熟習本技術領域者容易知曉的各別值之一般誤差範圍。在本文中對「約」一值或參數之提及包括(且描述)關於該值或參數本身之實施例。

【0021】 應理解，本文所述之本發明之態樣及實施例包括「包含態樣及實施例」、「由態樣及實施例組成」及「基本上由態樣及實施例組成」。

【0022】 術語「醫藥調配物」係指如下製劑：其所呈之形式允許活性成分之生物學活性有效，且不含對將投與該調配物之個體具有不可接受毒性之其他組分。此等調配物係無菌的。「醫藥學上可接受」之賦形劑(媒劑、添加劑)係可合理地投與給個體哺乳動物以提供所採用活性成分之有效劑量之彼等賦形劑。

【0023】 「無菌」調配物係無菌的，或不含或基本上不含所有活的微生物及其孢子。

【0024】 「冷凍」調配物係溫度低於 0°C 之調配物。通常，冷凍調配物不經冷凍乾燥，亦不經受先前或後續凍乾。在某些實施例中，冷凍調配物包含用於儲存之冷凍原料藥(在不銹鋼罐中)或冷凍藥物產品(呈最終小瓶構形)。

【0025】 「穩定」調配物係其中之蛋白質在儲存時基本上保持其物理穩定性及/或化學穩定性及/或生物學活性之調配物。在一些實施例中，調配物在儲存時基本上保持其物理及化學穩定性以及其生物學活性。通常基於調配物之預期儲

放壽命選擇儲存時期。用於量測蛋白質穩定性之各種分析技術在此項技術中可獲得且綜述於(例如) *Peptide and Protein Drug Delivery*, 247-301, Vincent Lee 編輯, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991)及 Jones, A. *Adv. Drug Deliver}*' *Rev.* 10: 29-90 (1993)中。穩定性可在選定之溫度下在選定之時間段內進行量測。穩定性可以多種不同方式定性及/或定量地評估, 包括評估聚集體形成(例如使用粒徑篩析層析、藉由量測濁度及/或藉由目視檢查); 藉由使用陽離子交換層析、影像毛細管等電聚焦(icIEF)或毛細管區帶電泳評價電荷不均一性; 胺基末端或羧基末端序列分析; 質譜分析; SDS-PAGE 分析以比較還原抗體及完整抗體; 肽圖譜(例如胰蛋白酶或 LYS-C)分析; 評估抗體之生物學活性或抗原結合功能等。不穩定性可涉及以下中之任一或多者: 聚集、去醯胺(例如 Asn 去醯胺)、氧化(例如 Met 氧化)、異構化(例如 Asp 異構化)、剪切/水解/片段化(例如鉸鏈區片段化)、琥珀醯亞胺形成、未配對半胱胺酸、N 末端延伸、C 末端處理、糖基化差異等。

【0026】 在目視檢查色彩及/或透明度時, 或如藉由 UV 光散射或藉由粒徑篩析層析所量測, 若蛋白質未顯示聚集、沈澱及/或變性之跡象或聚集、沈澱及/或變性極少, 則其在醫藥調配物中「保持其物理穩定性」。

【0027】 若蛋白質在給定時間之化學穩定性使得認為該蛋白質仍保持如下文所定義之其生物學活性, 則該蛋白質在醫藥調配物中「保持其化學穩定性」。可藉由偵測並量化蛋白質之化學改變形式來評價化學穩定性。化學改變可涉及大小修改(例如剪切), 其可使用例如粒徑篩析層析、SDS-PAGE 及/或基質輔助雷射脫附離子化/飛行時間質譜(MALDI TOF MS)來評估。其他類型之化學改變包括電荷改變(例如由於去醯胺而發生), 其可藉由例如離子交換層析或 icIEF 來評估。

【0028】 如在分析(例如抗原結合分析)中所測定, 若抗體在給定時間之生物學活性為在醫藥調配物製得時所展現之生物學活性之至少約 60% (在分析誤差內), 則該抗體在醫藥調配物中「保持其生物學活性」。下文詳述抗體之其他「生物學

活性」分析。

【0029】 如本文所用，單株抗體之「生物學活性」包括抗體結合至抗原並引起可在活體外或活體內量測之可量測生物學反應之能力。

【0030】 本文中之「去醯胺」之單株抗體係其一或多個天冬醯胺殘基已衍生化為例如天冬胺酸或異天冬胺酸之單株抗體。

【0031】 本文中之「經氧化」之單株抗體係其一或多個色胺酸殘基及/或一或多個甲硫胺酸已經氧化之單株抗體。

【0032】 本文中之「糖化」單株抗體係其一或多個離胺酸殘基已經糖化之單株抗體。

【0033】 「易於去醯胺」之抗體係包含一或多個已發現容易發生去醯胺之殘基之抗體。

【0034】 「易於氧化」之抗體係包含一或多個已發現容易發生氧化之殘基之抗體。

【0035】 「易於聚集」之抗體係已發現尤其在冷凍及/或攪動時與其他抗體分子聚集之抗體。

【0036】 「易於片段化」之抗體係已發現例如在其鉸鏈區裂解成兩個或更多個片段之抗體。

【0037】 「減少去醯胺、氧化、聚集或片段化」意欲相對於在不同調配物中調配之單株抗體，防止去醯胺、氧化、聚集或片段化或減少去醯胺、氧化、聚集或片段化之量。

【0038】 所調配之抗體可為基本上純的且期望地為基本上均質的(例如不含污染性蛋白質等)。「基本上純的」抗體意指基於組合物中蛋白質之總重量包含至少約 90 重量%、較佳至少約 95 重量%之抗體之組合物。「基本上均質的」抗體意指基於組合物中蛋白質之總重量包含至少約 99 重量%之抗體之組合物。

【0039】 「等滲」意指所關注之調配物與人類血液具有基本上相同之滲透壓。等滲調配物之滲透壓通常為約 250 mOsm 至 350 mOsm。可使用例如蒸氣壓或冰凍型滲透壓計來量測等滲性。

【0040】 如本文所用，「緩衝液」係指藉由其酸-鹼結合物組分之作用抵抗 pH 變化之緩衝溶液。在一些實施例中，本發明之緩衝液之 pH 係在約 4.5 至約 7.0、較佳約 5.6 至約 7.0 範圍內，例如 5.6 至 6.9、5.7 至 6.8、5.8 至 6.7、5.9 至 6.6、5.9 至 6.5、6.0、6.0 至 6.4 或 6.1 至 6.3。在一個實施例中，緩衝液之 pH 為 5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9 或 7.0。舉例而言，磷酸鈉係將 pH 控制在此範圍內之緩衝液之實例。

【0041】 如本文所用，「表面活性劑」係指表面活性物質，諸如非離子表面活性劑。本文中表面活性劑之實例包括聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯 20 及聚山梨醇酯 80)；泊洛沙姆(poloxamer) (例如泊洛沙姆 188)；Triton；十二烷基硫酸鈉(SDS)；月桂基硫酸鈉；辛基糖苷鈉；月桂基磺基甜菜鹼、肉豆蔻基磺基甜菜鹼、亞麻油基磺基甜菜鹼或硬脂醯基磺基甜菜鹼；月桂基肌胺酸、肉豆蔻基肌胺酸、亞麻油基肌胺酸或硬脂醯基肌胺酸；亞麻油基甜菜鹼、肉豆蔻基甜菜鹼或鯨蠟基甜菜鹼；月桂醯胺基丙基甜菜鹼、椰油醯胺基丙基甜菜鹼、亞麻油醯胺基丙基甜菜鹼、肉豆蔻醯胺基丙基甜菜鹼、棕櫚油醯胺基丙基甜菜鹼或異硬脂醯胺基丙基甜菜鹼(例如月桂醯胺基丙基甜菜鹼)；肉豆蔻醯胺基丙基二甲胺、棕櫚油醯胺基丙基二甲胺或異硬脂醯胺基丙基二甲胺；甲基椰油醯基牛磺酸鈉或甲基油醯基牛磺酸二鈉；及 MONAQUAT™系列(Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.)、聚乙二醇、聚丙二醇及乙二醇與丙二醇之共聚物(例如 Pluronic, PF68 等)等。在一個實施例中，本文中之表面活性劑係聚山梨醇酯 20。

【0042】 在藥理學意義上，在本發明之上下文中，抗體之「治療有效量」係指該抗體有效預防或治療其有效治療之病症之量。「病症」係將受益於抗體治療之

任何疾患。此包括慢性及急性病症或疾病，包括使哺乳動物易患所討論病症之彼等病理狀況。

【0043】 「防腐劑」係可視情況包括在調配物中以基本上降低其中之細菌作用，由此有助於產生(例如)多用途調配物之化合物。潛在防腐劑之實例包括十八烷基二甲基苄基氯化銨、氯化六甲雙銨、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)(烷基苄基二甲基氯化銨之混合物，其中烷基係長鏈化合物)及苄索氯銨(benzethonium chloride)。其他類型之防腐劑包括芳香族醇，諸如苯酚、丁醇及苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲基酯或對羥基苯甲酸丙基酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚。在一個實施例中，本文中之防腐劑係苄醇。

【0044】 如本文所用，術語「治療」係指經設計以改變所治療個體或細胞在臨床病理學進程期間之自然過程之臨床干預。期望之治療效應包括降低疾病進展速率、改善或減輕疾病狀態以及緩解或改良預後。舉例而言，若一或多種與癌症相關之症狀得以減輕或消除，包括(但不限於)降低癌細胞之增殖(或破壞癌細胞)、減少源自疾病之症狀、提高患有疾病者之生活品質、減少治療疾病所需的其他藥劑之劑量、延遲疾病進展及/或延長個體之存活，則個體成功地「治療」。

【0045】 如本文所用，「延遲疾病進展」意指推遲、阻礙、減緩、減慢、穩定及/或延緩疾病(諸如癌症)之發展。此延遲可具有不同時長，此取決於所治療疾病及/或個體之病史。如熟習此項技術者所顯而易見，在個體不發展成疾病之情形下，充分或顯著之延遲實際上可涵蓋預防。舉例而言，可延遲晚期癌症(諸如轉移之發展)。

【0046】 「有效量」至少係實現特定病症之可量測改良或預防所需之最小量。本文中之有效量可根據諸如以下等因素而變化：患者之疾病狀態、年齡、性別及體重以及抗體在個體內引發期望反應之能力。有效量亦為治療有益效應勝過治療之任何毒性或有害效應之量。對於預防性使用而言，有益或期望結果包括諸如

以下等結果：消除或降低疾病之風險、減輕其嚴重程度或延遲其發作，包括疾病之生物化學、組織學及/或行為症狀、其在疾病發展期間呈現之併發症及中間病理學表型。對於治療性使用而言，有益或期望結果包括諸如以下等臨床結果：減少一或多種源自疾病之症狀、提高患有疾病者之生活品質、減少治療疾病所需的其他藥劑之劑量、增強另一藥劑之效應(諸如經由靶向)、延遲疾病之進展及/或延長存活。在癌症或腫瘤之情形中，有效量之藥物可在以下方面具有效應：降低癌細胞數；降低腫瘤大小；抑制(亦即在一定程度上減緩或期望地終止)癌細胞浸潤至周圍器官中；抑制(亦即在一定程度上減緩且期望地終止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上減輕與病症相關之一或多種症狀。有效量可以一或多次投與來投與。出於本發明之目的，藥物、化合物或醫藥組合物之有效量係足以直接或間接地實現預防性或治療性治療之量。如在臨床背景下所理解，藥物、化合物或醫藥組合物之有效量可或可不聯合另一藥物、化合物或醫藥組合物來達成。因此，可認為「有效量」係在投與一或多種治療劑之背景下進行，且若聯合一或多種其他劑可達成或達成期望結果，則可認為單一劑係以有效量給予。

【0047】 如本文所用，「聯合」係指除一種治療方式以外亦投與另一種治療方式。因此，「聯合」係指在向個體投與一種治療方式之前、期間或之後投與另一種治療方式。

【0048】 「病症」係將受益於治療之任何疾患，包括(但不限於)慢性及急性病症或疾病，包括使哺乳動物易患所討論病症之彼等病理狀況。

【0049】 術語「細胞增殖性病症」及「增殖性病症」係指與一定程度之異常細胞增殖相關之病症。在一個實施例中，細胞增殖性病症係癌症。在一個實施例中，細胞增殖性病症係腫瘤。

【0050】 如本文所用，「腫瘤」係指所有贅瘤細胞生長及增殖(無論為惡性抑

或良性)以及所有癌前期及癌性細胞及組織。如本文所提及之術語「癌症」、「癌性」、「細胞增殖性病變」、「增殖性病變」及「腫瘤」並不相互排斥。

【0051】 術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物中通常特徵在於不受調控之細胞生長之生理狀況。癌症之實例包括(但不限於)癌、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴樣惡性病。此等癌症之更特定實例包括(但不限於)鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀癌)、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌(gastric cancer 或 stomach cancer)(包括胃腸癌及胃腸基質癌)、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、尿路癌、肝細胞瘤、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜或子宮癌、唾液腺癌、腎癌(kidney cancer 或 renal cancer)、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌、肛門癌、陰莖癌、黑色素瘤、表淺性擴散性黑色素瘤、惡性雀斑樣痣黑色素瘤、肢端著色斑性黑色素瘤、結節性黑色素瘤、多發性骨髓瘤及 B 細胞淋巴瘤(包括低級/濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL); 小淋巴球性(SL) NHL; 中級/濾泡性 NHL; 中級瀰漫性 NHL; 高級免疫母細胞性 NHL; 高級淋巴母細胞性 NHL; 高級小無核裂細胞 NHL; 巨塊型疾病 NHL; 外套細胞淋巴瘤; AIDS 相關性淋巴瘤; 及瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)); 慢性淋巴球性白血病(CLL); 急性淋巴母細胞性白血病(ALL); 毛細胞白血病; 慢性骨髓母細胞性白血病; 及移植後淋巴增殖性病變(PTLD), 以及與斑痣性錯構瘤病相關之異常血管增殖、水腫(諸如與腦瘤相關之水腫)、麥格氏症候群(Meigs' syndrome)、腦癌以及頭頸癌及相關轉移。在某些實施例中, 適於藉由本發明之抗體治療之癌症包括乳癌、結腸直腸癌、直腸癌、非小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、腎細胞癌、前列腺癌、肝癌、胰臟癌、軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、類癌、頭頸癌、卵巢癌、間皮瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中, 癌症係選自: 小細胞肺癌、

神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑色素瘤、乳癌、胃癌、結腸直腸癌(CRC)及肝細胞癌。在一些實施例中，癌症係選自：非小細胞肺癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤及乳癌，包括彼等癌症之轉移形式。

【0052】 「化學治療劑」係可用於治療癌症之化合物。化學治療劑之實例包括烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(cyclophosphamide)(CYTOXAN[®])；烷基磺酸鹽，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯并多巴、卡波醯(carboquone)、甲多巴(meturedopa)及尿多巴(uredopa)；伸乙亞胺(ethylenimine)及甲基蜜胺(methylamelamine)，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基蜜胺；多聚乙醯(acetogenin)(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))； δ -9-四氫大麻酚(屈大麻酚(dronabinol))，MARINOL[®])； β -拉帕醯(lapachone)；拉帕醇(lapachol)；秋水仙鹼；樺木酸；喜樹鹼(camptothecin) (包括合成類似物托泊替康(topotecan) (HYCAMTIN[®])、CPT-11(伊立替康(irinotecan)，CAMPTOSAR[®])、乙醯基喜樹鹼、莨菪素及 9-胺基喜樹鹼)；苔蘚蟲素(bryostatin)；卡利斯他汀(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；鬼臼毒素(podophyllotoxin)；鬼臼酸；替尼泊昔(teniposide)；念珠藻素(cryptophycin)(具體而言念珠藻素 1 及念珠藻素 8)；尾海兔素(dolastatin)；多卡米星(duocarmycin)(包括合成類似物 KW-2189 及 CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺、甲基二氯乙基胺(mechlorethamine)、甲基二氯乙基胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、膽甾醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫

司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 γ II 及卡奇黴素 ω II (例如，參見 Nicolaou 等人，*Angew. Chem Intl. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994))；CDP323，一種經口 α -4 整聯蛋白抑制劑；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素 A；埃斯波黴素(esperamicin)；以及新製癌菌素(neocarzinostatin)發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸、博來黴素(bleomycin)、放線菌素 C (cactinomycin)、卡拉比星(carabycin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素 D (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氨基-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星(doxorubicin) (包括 ADRIAMYCIN®、嗎啉基-多柔比星、氰基嗎啉基-多柔比星、2-吡咯啉并-多柔比星、多柔比星 HCl 脂質體注射劑(DOXIL®)、脂質體多柔比星 TLC D-99 (MYOCET®)、聚乙二醇化脂質體多柔比星(CAELYX®)及去氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(諸如絲裂黴素 C)、黴酚酸、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如胺甲喋呤、吉西他濱(gemcitabine) (GEMZAR®)、替加氟(tegafur) (UFTORAL®)、卡培他濱(capecitabine) (XELODA®)、埃博黴素(epothilone)及 5-氟尿嘧啶(5-FU)；考布他汀(combretastatin)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱

(fludarabine)、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-阿紮尿苷(azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡普甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺藥，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；醋葡醛內酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶(amsacrine)；倍曲布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfornithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；埃博黴素；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；香菇多糖；氯尼達明(lonidamine)；類美登素(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醯(mitoxantrone)；美得眠(mopidanmol)；硝胺丙吡啶；噴司他汀(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醯(losoxantrone)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多糖複合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)；雷佐生(razoxane)；利索新(rhizoxin)；西佐喃(sizofuran)；鍺螺胺(spirogermanium)；替奴佐酸(tenuazonic acid)；三亞胺醯(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecene)(尤其 T-2 毒素、疣孢菌素 A (verrucurin A)、桿孢菌素 A (roridin A) 及蛇形菌素(anguidine))；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine) (ELDISINE®、FILDESIN®)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加賽特辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside) (「Ara-C」)；噻替派(thiotepa)；類紫杉醇(taxoid)，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel) (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology,

Princeton, N.J.)、白蛋白工程改造之太平洋紫杉醇奈米粒子調配物 (ABRAXANE™) 及多西他賽 (docetaxel) (TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)；苯丁酸氮芥；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；胺甲喋呤；鉑劑，諸如順鉑 (cisplatin)、奧沙利鉑 (oxaliplatin) (例如 ELOXATIN®) 及卡鉑 (carboplatin)；長春花胺 (vincas)，其防止微管蛋白聚合形成微管，包括長春鹼 (vinblastine) (VELBAN®)、長春新鹼 (vincristine) (ONCOVIN®)、長春地辛 (vindesine) (ELDISINE®、FILDESIN®) 及長春瑞濱 (vinorelbine) (NAVELBINE®)；依託泊昔 (etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；甲醯四氫葉酸；能滅瘤 (novantrone)；依達曲沙；道諾黴素 (daunomycin)；胺喋呤 (aminopterin)；伊班膦酸鹽 (ibandronate)；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸 (DMFO)；類視色素，諸如視黃酸，包括貝沙羅汀 (bexarotene) (TARGRETIN®)；二膦酸鹽，諸如氯膦酸 (clodronate) (例如 BONEFOS® 或 OSTAC®)、依替膦酸鹽 (etidronate) (DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸 (zoledronic acid)/唑來膦酸鹽 (ZOMETA®)、阿倫膦酸鹽 (alendronate) (FOSAMAX®)、帕米膦酸鹽 (pamidronate) (AREDIA®)、替魯膦酸鹽 (tiludronate) (SKELID®) 或利塞膦酸鹽 (risedronate) (ACTONEL®)；曲沙他濱 (troxacitabine) (1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸，具體而言抑制信號傳導路徑中與異常細胞增殖有關的基因之表現之彼等反義寡核苷酸，諸如 PKC- α 、Raf、H-Ras 及表皮生長因子受體 (EGF-R) (例如厄洛替尼 (erlotinib) (Tarceva™))；及減少細胞增殖之 VEGF-A；疫苗，諸如 THERATOPE® 疫苗及基因療法疫苗，例如 ALLOVECTIN® 疫苗、LEUVECTIN® 疫苗及 VAXID® 疫苗；拓撲異構酶 1 抑制劑 (例如 LURTOTECAN®)；rmRH (例如 ABARELIX®)；BAY439006 (索拉非尼 (sorafenib)；Bayer)；SU-11248 (舒尼替尼 (sunitinib)，SUTENT®, Pfizer)；哌立福辛 (perifosine)、COX-2 抑制劑 (例如塞來昔布 (celecoxib) 或依託昔布 (etoricoxib))、蛋白酶體抑制劑 (例如 PS341)；硼替佐

米(bortezomib) (VELCADE®)；CCI-779；替吡法尼(tipifarnib) (R11577)；奧拉非尼(orafenib)、ABT510；Bcl-2 抑制劑，諸如奧利默森鈉(oblimersen sodium) (GENASENSE®)；匹杉瓊(pixantrone)；EGFR 抑制劑；酪胺酸激酶抑制劑；絲胺酸-蘇胺酸激酶抑制劑，諸如雷帕黴素(rapamycin) (西羅莫司(sirolimus)，RAPAMUNE®)；法尼基轉移酶抑制劑，諸如洛那法尼(lonafarnib) (SCH 6636, SARASAR™)；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述兩者或更多者之組合，諸如 CHOP，其係環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及普賴蘇濃(prednisolone)之組合療法之縮寫；及 FOLFOX，其係奧沙利鉑(ELOXATIN™)與 5-FU 及甲醯四氫葉酸及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物之組合治療方案之縮寫；以及上述兩者或更多者之組合。

【0053】 如本文所定義之化學治療劑包括用於調控、降低、阻斷或抑制可促進癌症生長之激素之效應的「抗激素劑」或「內分泌治療劑」。其自身可為激素，包括(但不限於)：抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括(例如)他莫昔芬(tamoxifen) (包括 NOLVADEX®他莫昔芬)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、可莫昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及 FARESTON.cndot.托瑞米芬(toremifene)；抑制芳香酶之芳香酶抑制劑，其調控腎上腺中之雌激素產生，諸如 4(5)-咪唑、胺魯米特、MEGASE®乙酸甲地孕酮、AROMASIN®依西美坦(exemestane)、福美坦(formestane)、法曲唑(fadrozole)、RIVISOR®伏氯唑(vorozole)、FEMARA®來曲唑(letrozole)及 ARIMIDEX®阿那曲唑(anastrozole)；及抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、柳培林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；以及曲沙他濱(1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸，具體而言抑制信號傳導路徑中與異常細胞增殖有關的基因之表現之彼等反義寡核苷酸，諸如 PKC- α 、Raf 及 H-Ras；核酶，諸如 VEGF 表現抑制劑

(例如 ANGIOZYME®核酶)及 HER2 表現抑制劑；疫苗，諸如基因療法疫苗，例如 ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗及 VAXID®疫苗；PROLEUKIN® rIL-2；LURTOTECAN®拓撲異構酶 1 抑制劑；ABARELIX® rmRH；長春瑞濱及埃斯培拉黴素(Esperamicin) (參見美國專利第 4,675,187 號)及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述兩者或更多者之組合。

【0054】 「生長抑制劑」在本文中使用时係指在活體外或活體內抑制細胞生長之化合物或組合物。在一個實施例中，生長抑制劑係生長抑制性抗體，其防止或減少表現抗體所結合抗原之細胞之增殖。在另一實施例中，生長抑制劑可為顯著降低 S 期細胞百分比之抑制劑。生長抑制劑之實例包括(在除 S 期以外之時期)阻斷細胞週期進展之劑，諸如誘導 G1 阻滯及 M 期阻滯之劑。經典 M 期阻斷劑包括長春花胺(長春新鹼及長春鹼)、紫杉烷及拓撲異構酶 II 抑制劑諸如多柔比星、表柔比星、道諾黴素、依託泊昔及博來黴素。彼等阻滯 G1 之劑亦進一步阻滯 S 期，例如 DNA 烷基化劑，諸如他莫昔芬、普賴松(prednisone)、達卡巴嗪、甲基二氯乙基胺、順鉑、胺甲喋呤、5-氟尿嘧啶及 ara-C。其他資訊可參見 Mendelsohn 及 Israel 編輯，The Molecular Basis of Cancer，第 1 章，標題為「Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs」，Murakami 等人(W.B. Saunders, Philadelphia, 1995)，例如第 13 頁。紫杉烷(太平洋紫杉醇及多西他賽)係均源自紫杉樹之抗癌藥物。源自歐洲紫杉之多西他賽(TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer)係太平洋紫杉醇(TAXOL®, Bristol-Myers Squibb)之半合成類似物。太平洋紫杉醇及多西他賽促進自微管蛋白二聚體組裝微管且藉由防止解聚而使微管穩定，此可抑制細胞有絲分裂。

【0055】 「放射療法」意指使用定向 γ 射線或 β 射線以誘導對細胞之足夠損害，從而限制該細胞正常發揮功能之能力或完全破壞細胞。應瞭解，此項技術中已知存在多種確定治療劑量及持續時間之方式。典型治療係以一次性投與來給

予且典型劑量範圍為每天 10 至 200 單位(戈雷(Gray))。

【0056】 用於治療目的之「個體(subject 或 individual)」係指分類為哺乳動物之任何動物，包括人類、家養及農場動物以及動物園、競技或寵物動物，諸如狗、馬、貓、牛等。在一些實施例中，哺乳動物係人類。

【0057】 本文中之術語「抗體」係以最廣泛意義使用且具體而言涵蓋單株抗體(包括全長單株抗體)、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現期望生物學活性即可。

【0058】 「經分離」抗體係已自其天然環境中之組分鑑別並分離及/或回收之抗體。其天然環境中之污染組分係將干擾該抗體之研究、診斷或治療用途之材料，且可包括酶、激素及其他蛋白質性或非蛋白質性溶質。在一些實施例中，將抗體純化至以下程度：(1)如藉由(例如)羅氏方法(Lowry method)所測定，大於 95 重量%之抗體，且在一些實施例中大於 99 重量%；(2)藉由使用(例如)旋杯式定序儀足以獲得至少 15 個 N 末端或內部胺基酸序列殘基之程度，或(3)藉由 SDS-PAGE 在還原或非還原條件下使用(例如)考馬斯藍(Coomassie blue)或銀染色之均質性。由於抗體天然環境中之至少一種組分將不會存在，故經分離抗體包括在重組細胞內之原位抗體。然而，通常將藉由至少一個純化步驟來製備經分離抗體。

【0059】 「天然抗體」通常為約 150,000 道耳頓(dalton)之異四聚體糖蛋白，其由兩條相同輕(L)鏈及兩條相同重(H)鏈構成。每一輕鏈係由一個共價二硫鍵連接至重鏈，而在不同免疫球蛋白同型之重鏈中二硫鍵聯之數目各不相同。每一重鏈及輕鏈亦具有規則地間隔開之鏈內二硫橋。每一重鏈在一端具有可變結構域(V_H)，之後為多個恆定結構域。每一輕鏈在一端具有可變結構域(V_L)且在其另一端具有恆定結構域；輕鏈之恆定結構域與重鏈之第一恆定結構域對齊，且輕鏈可變結構域與重鏈可變結構域對齊。據信，特定胺基酸殘基在輕鏈與重鏈可變結構域之間形成界面。

【0060】 術語「恆定結構域」係指相對於免疫球蛋白之另一部分(亦即可變結構域,其含有抗原結合位點)具有更加保守之胺基酸序列之免疫球蛋白分子部分。恆定結構域含有重鏈之 C_{H1}、C_{H2} 及 C_{H3} 結構域(統稱為 CH)及輕鏈之 CHL (或 CL)結構域。

【0061】 抗體之「可變區」或「可變結構域」係指該抗體之重鏈或輕鏈之胺基末端結構域。重鏈之可變結構域可稱為「V_H」。輕鏈之可變結構域可稱為「V_L」。該等結構域通常為抗體之最可變部分且含有抗原結合位點。

【0062】 術語「可變」係指如下事實：抗體之間可變結構域之某些部分在序列上存在廣泛差異且用於實現每一特定抗體對其特定抗原之結合及特異性。然而，可變性在整個抗體可變結構域中並非均勻分佈。其在輕鏈及重鏈可變結構域二者中均集中於三個稱為超變區(HVR)之區段中。可變結構域之更高度保守之部分稱為框架區(FR)。天然重鏈及輕鏈之可變結構域各自包含 4 個主要採用 β 摺疊構形之 FR 區，其由 3 個 HVR 連結，該等 HVR 形成連結 β 摺疊結構之環且在一些情形下形成 β 摺疊結構之一部分。每一鏈中之 HVR 藉由 FR 區保持緊密靠近在一起，且與來自另一鏈之 HVR 一起促進形成抗體之抗原結合位點(參見 Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第 5 版，National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991))。恆定結構域並不直接參與抗體與抗原之結合，但展現各種效應功能，諸如使抗體參與抗體依賴性細胞毒性。

【0063】 基於抗體恆定結構域之胺基酸序列，可將來自任何哺乳動物物種之抗體(免疫球蛋白)之「輕鏈」指派為兩種明顯不同類型(稱為卡帕(「κ」)及拉姆達(「λ」))中之一者。

【0064】 如本文所用之術語 IgG「同型」或「亞類」意指由免疫球蛋白恆定區之化學及抗原性特徵所定義之其亞類中之任一者。

【0065】 端視於抗體(免疫球蛋白)重鏈恆定結構域之胺基酸序列，可將其指派

為不同類別。存在五大類免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且該等種類中之若干種可進一步分成亞類(同型)，例如 IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁ 及 IgA₂。對應於不同免疫球蛋白類別之重鏈恆定結構域分別稱為 α 、 γ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不同免疫球蛋白類別之亞單元結構及三維構形已眾所周知，且通常闡述於(例如) Abbas 等人，*Cellular and Mol. Immunology*，第 4 版(W.B. Saunders, Co., 2000)中。抗體可為較大融合分子之一部分，其係藉由抗體與一或多種其他蛋白質或肽之共價或非共價締合來形成。

【0066】 術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用，其係指呈實質上完整形式之抗體，而非如下文所定義之抗體片段。該等術語特定而言係指重鏈含有 Fc 區之抗體。

【0067】 「裸抗體」出於本文目的係不與細胞毒性部分或放射性標記結合之抗體。

【0068】 「抗體片段」包含完整抗體之一部分，較佳包含其抗原結合區。在一些實施例中，本文所闡述之抗體片段係抗原結合片段。抗體片段之實例包括 Fab、Fab'、F(ab')₂ 及 Fv 片段；雙價抗體；線性抗體；單鏈抗體分子；及自抗體片段形成之多特異性抗體。

【0069】 抗體之木瓜酶消化產生兩個相同抗原結合片段，稱為「Fab」片段，其各自具有單一抗原結合位點；及殘餘「Fc」片段，其名稱反映其容易結晶之能力。胃蛋白酶處理產生 F(ab')₂ 片段，該片段具有兩個抗原組合位點且仍然能夠交聯抗原。

【0070】 「Fv」係含有完全抗原結合位點之最小抗體片段。在一個實施例中，雙鏈 Fv 物質係由緊密、非共價締合之一個重鏈可變結構域及一個輕鏈可變結構域之二聚體組成。在單鏈 Fv (scFv) 物質中，一個重鏈可變結構域及一個輕鏈可變結構域可藉由撓性肽連接體共價連接，使得該等輕鏈及重鏈可以與雙鏈 Fv 物

質中類似之「二聚體」結構來締合。每一可變結構域之三個 HVR 以此構形來相互作用以界定 VH-VL 二聚體表面上之抗原結合位點。該六個 HVR 共同賦予抗體抗原結合特異性。然而，即使單一可變結構域(或 Fv 之一半，其僅包含三個對抗原具有特異性之 HVR)具有識別並結合抗原之能力，但其親和力低於完整結合位點。

【0071】 Fab 片段含有重鏈可變結構域及輕鏈可變結構域，且亦含有輕鏈之恆定結構域及重鏈之第一恆定結構域(CH1)。Fab'片段與 Fab 片段之不同之處在於在重鏈 CH1 結構域之羧基末端添加幾個殘基，該等殘基包括一或多個來自抗體鉸鏈區之半胱胺酸。Fab'-SH 係本文針對 Fab'中恆定結構域之一或多個半胱胺酸殘基帶有游離硫醇基之命名。F(ab')₂ 抗體片段最初係作為在其間具有鉸鏈半胱胺酸之 Fab'片段對產生。亦已知抗體片段之其他化學偶合。

【0072】 「單鏈 Fv」或「scFv」抗體片段包含抗體之 VH 及 VL 結構域，其中該等結構域係以單一多肽鏈存在。通常，scFv 多肽在 VH 與 VL 結構域之間進一步包含多肽連接體，該連接體使得 scFv 能夠形成所期望之抗原結合結構。關於 scFv 之綜述，例如參見 Pluckthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第 113 卷，Rosenburg 及 Moore 編輯，(Springer-Verlag, New York, 1994)，第 269-315 頁。

【0073】 術語「雙價抗體」係指具有兩個抗原結合位點之抗體片段，該等片段包含在同一多肽鏈(VH-VL)中與輕鏈可變結構域(VL)連結之重鏈可變結構域(VH)。藉由使用過短而不容許在同一鏈上之兩個結構域之間配對之連接體，迫使該等結構域與另一鏈之互補結構域配對且產生兩個抗原結合位點。雙價抗體可為二價的或雙特異性的。雙價抗體更充分地闡述於(例如) EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)；及 Hollinger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)中。三價抗體及四價抗體亦闡述於

Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)中。

【0074】 如本文所用之術語「單株抗體」係指自實質上同源抗體之群體獲得的抗體，例如，除可少量存在之可能突變(例如天然突變)外，構成該群體之個別抗體均相同。因此，修飾詞「單株」指示抗體之特徵並非為分立抗體之混合物。在某些實施例中，此一單株抗體通常包括包含結合靶標之多肽序列之抗體，其中該結合靶標之多肽序列係藉由包括自複數個多肽序列選擇單一結合靶標之多肽序列之製程獲得。舉例而言，選擇製程可為自複數個純系(諸如一組雜交瘤純系、噬菌體純系或重組 DNA 純系)選擇獨特純系。應理解，可進一步改變所選靶標結合序列以(例如)改良對靶標之親和力、使靶標結合序列人類化、改良其在細胞培養物中之產生、降低其活體內免疫原性、產生多特異性抗體等，且包含所改變靶標結合序列之抗體亦係本發明之單株抗體。與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相比，單株抗體製劑之每一單株抗體針對抗原上之單一決定子。除特異性以外，單株抗體製劑之優勢在於其通常不受其他免疫球蛋白污染。

【0075】 修飾詞「單株」指示抗體之特徵為自實質上同源之抗體群體獲得，且不應解釋為需要藉由任何特定方法來產生該抗體。舉例而言，欲根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術製得，該等技術包括(例如)雜交瘤方法(例如 Kohler 及 Milstein，*Nature*, 256:495-97 (1975)；Hongo 等人，*Hybridoma*, 14 (3): 253-260 (1995)；Harlow 等人，*Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press，第 2 版，1988)；Hammerling 等人，*Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981))、重組 DNA 方法(例如，參見美國專利第 4,816,567 號)、噬菌體展示技術(例如，參見 Clackson 等人，*Nature*, 352: 624-628 (1991)；Marks 等人，*J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992)；Sidhu 等人，*J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee 等人，*J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；

Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34): 12467-12472 (2004)；及 Lee 等人，J. Immunol. *Methods* 284(1-2): 119-132 (2004))以及在具有部分或全部人類免疫球蛋白基因座或編碼人類免疫球蛋白序列之基因的動物中產生人類或人類樣抗體之技術(例如，參見 WO 1998/24893；WO 1996/34096；WO 1996/33735；WO 1991/10741；Jakobovits 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:2551 (1993)；Jakobovits 等人，Nature 362:255-258 (1993)；Bruggemann 等人，Year in Immunol. 7:33 (1993)；美國專利第 5,545,807 號；第 5,545,806 號；第 5,569,825 號；第 5,625,126 號；第 5,633,425 號；及第 5,661,016 號；Marks 等人，Bio/Technology 10: 779-783 (1992)；Lonberg 等人，Nature 368: 856-859 (1994)；Morrison, Nature 368: 812-813 (1994)；Fishwild 等人，Nature Biotechnol. 14: 845-851 (1996)；Neuberger, Nature Biotechnol. 14: 826 (1996)；以及 Lonberg 及 Huszar，Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93 (1995))。

【0076】 本文之單株抗體明確地包括「嵌合」抗體，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與源自特定物種或屬於定抗體類別或亞類之抗體中的相應序列一致或同源，而該(等)鏈之其餘部分與源自另一物種或屬於另一抗體類別或亞類之抗體中的相應序列一致或同源；以及此等抗體之片段，只要其展現期望生物學活性即可(例如，參見美國專利第 4,816,567 號；及 Morrison 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984))。嵌合抗體包括 PRIMATTZED[®]抗體，其中抗體之抗原結合區係源自例如藉由用所關注抗原對獼猴實施免疫所產生之抗體。

【0077】 非人類(例如鼠類)抗體之「人類化」形式係含有最少量的源自非人類免疫球蛋白之序列之嵌合抗體。在一個實施例中，人類化抗體係如下人類免疫球蛋白(接受者抗體)：其中來自接受者 HVR 之殘基經來自非人類物種(諸如小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物)HVR (供體抗體)之具有期望特異性、親和力及/或能力之殘基替代。在一些情況下，人類免疫球蛋白之 FR 殘基經相應非人類殘基替代。此外，人類化抗體可包含在接受者抗體或供體抗體中不存在之殘基。可進

行該等修飾以進一步改善抗體效能。一般而言，人類化抗體將包含實質上全部之至少一個、且通常兩個可變結構域，其中全部或實質上全部之超變環對應於非人類免疫球蛋白之彼等超變環，且全部或實質上全部之 FR 係人類免疫球蛋白序列之彼等 FR。人類化抗體視情況亦將包含免疫球蛋白恆定區(Fc) (通常為人類免疫球蛋白恆定區)之至少一部分。關於其他細節，例如參見 Jones 等人，*Nature* 321:522-525(1986)；Riechmann 等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；及 Presta，*Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)。亦例如參見 Vaswani 及 Hamilton，*Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998)；Harris，*Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995)；Hurle 及 Gross，*Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994)；及美國專利第 6,982,321 號及第 7,087,409 號。

【0078】 「人類抗體」係具有對應於由人類所產生抗體之胺基酸序列之胺基酸序列及/或使用用於製備如本文所揭示之人類抗體之任一技術所製得之抗體。此人類抗體之定義明確地排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。人類抗體可使用此項技術中已知之各種技術(包括噬菌體展示文庫)來產生。Hoogenboom 及 Winter，*J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991)；Marks 等人，*J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991)。闡述於以下文獻中之方法亦可用於製備人類單株抗體：Cole 等人，*Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss，第 77 頁(1985)；Boerner 等人，*J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)。亦參見 van Dijk 及 van de Winkel，*Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001)。可藉由向基因轉殖動物投與抗原來製備人類抗體，該等基因轉殖動物已經修飾以因應於抗原攻擊而產生此等抗體，但其內源性基因座已失能，例如經免疫之 xenomice (關於 XENOMOUSE™ 技術，例如參見美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號)。關於經由人類 B 細胞雜交瘤技術產生之人類抗體，亦例如參見 Li 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)。

【0079】 「物種依賴性抗體」係對來自第一哺乳動物物種之抗原的結合親和力強於其對來自第二哺乳動物物種之該抗原之同系物的結合親和力之抗體。通常，物種依賴性抗體「特異性結合」至人類抗原(例如，結合親和力(Kd)值不超過約 1×10^{-7} M、不超過約 1×10^{-8} M 或不超過約 1×10^{-9} M)，而對來自第二非人類哺乳動物物種之該抗原之同系物的結合親和力較其對該人類抗原之結合親和力弱至少約 50 倍、或至少約 500 倍、或至少約 1000 倍。物種依賴性抗體可為如上文所定義之各種抗體類型中之任一者，且可為人類化或人類抗體。

【0080】 術語「超變區」、「HVR」或「HV」在本文中使用时係指抗體可變結構域中在序列上超變及/或形成結構界定環之區。通常，抗體包含 6 個 HVR；3 個在 VH 中(H1、H2、H3)，且 3 個在 VL 中(L1、L2、L3)。在天然抗體中，H3 及 L3 展示 6 個 HVR 之大部分多樣性，且據信尤其 H3 在賦予抗體良好特異性方面具有獨特作用。例如，參見 Xu 等人，*Immunity* 13:37-45 (2000)；Johnson 及 Wu，*Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo 編輯，Human Press, Totowa, N.J., 2003)。實際上，僅由重鏈組成之天然駱駝科動物抗體在不存在輕鏈下具有功能性且穩定。例如，參見 Hamers-Casterman 等人，*Nature* 363:446-448 (1993)；Sheriff 等人，*Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996)。

【0081】 許多 HVR 描述處於使用中且涵蓋於本文中。Kabat 互補決定區(CDR)基於序列可變性且最常使用(Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第 5 版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))。而 Chothia 係指結構環之位置(Chothia 及 Lesk，*J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))。AbM HVR 代表 Kabat HVR 與 Chothia 結構環之間的折衷，且用於 Oxford Molecular 之 AbM 抗體建模軟體中。「接觸」HVR 基於對可獲得之複雜晶體結構之分析。來自該等 HVR 中之每一者之殘基係如下所述。

環	Kabat	AbM	Chothia	接觸
---	-------	-----	---------	----

L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Kabat 編號)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia 編號)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

【0082】 HVR 可包含如下「經延伸 HVR」：VL 中之 24-36 或 24-34 (L1)、46-56 或 50-56 (L2)及 89-97 或 89-96 (L3)以及 VH 中之 26-35 (H1)、50-65 或 49-65 (H2)及 93-102、94-102 或 95-102 (H3)。對於該等定義中之每一者，根據 Kabat 等人(上文文獻)對可變結構域殘基進行編號。

【0083】 「框架」或「FR」殘基係除如本文所定義之 HVR 殘基以外之彼等可變結構域殘基。

【0084】 術語「如 Kabat 中之可變結構域殘基編號」或「如 Kabat 中之胺基酸位置編號」及其變化形式係指 Kabat 等人(上文文獻)中之所彙編抗體之重鏈可變結構域或輕鏈可變結構域所使用之編號系統。使用此編號系統，實際線性胺基酸序列可含有較少或額外之對應於可變結構域之 FR 或 HVR 之縮短或插入之胺基酸。舉例而言，重鏈可變結構域可包括在 H2 之殘基 52 後之單一胺基酸插入(根據 Kabat 之殘基 52a)及重鏈 FR 殘基 82 後之插入殘基(例如，根據 Kabat 之殘基 82a、82b 及 82c 等)。可藉由將抗體序列之同源區與「標準」Kabat 編號序列比對來確定給定抗體殘基之 Kabat 編號。

【0085】 Kabat 編號系統通常在提及可變結構域中之殘基(大約輕鏈之殘基 1-107 及重鏈之殘基 1-113)時使用(例如，Kabat 等人，*Sequences of Immunological Interest*.第 5 版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.

(1991))。「EU 編號系統」或「EU 索引」通常在提及免疫球蛋白重鏈恆定區中之殘基時使用(例如 Kabat 等人之上文文獻中所報導之 EU 索引)。「如 Kabat 中之 EU 索引」係指人類 IgG1 EU 抗體之殘基編號。

【0086】 表述「線性抗體」係指 Zapata 等人(1995 *Protein Eng*, 8(10):1057-1062)中所闡述之抗體。簡言之，該等抗體包含一對串聯 Fd 區段(VH-CH1-VH-CH1)，其與互補輕鏈多肽一起形成一對抗原結合區。線性抗體可為雙特異性的或單特異性的。

【0087】 如本文所用，術語「特異性結合至」或「對.....具有特異性」係指靶標與抗體之間的可量測且可再現之相互作用(諸如結合)，其決定在異源性分子群體(包括生物分子)存在下靶標之存在。舉例而言，特異性結合至靶標(其可為抗原決定基)之抗體係如下抗體：較結合至其他靶標，以更大親和力、親合力更容易地及/或以更長持續時間結合此靶標之抗體。在一個實施例中，如藉由(例如)放射性免疫分析(RIA)所量測，抗體與無關靶標之結合程度小於該抗體與靶標結合之約 10%。在某些實施例中，特異性結合至靶標之抗體的解離常數(Kd)為 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 或 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 。在某些實施例中，抗體特異性結合至蛋白質上在不同物種之蛋白質之間保守的抗原決定基。在另一實施例中，特異性結合可包括(但不要求)排他性結合。

II. 抗體調配物及製劑

【0088】 在一些實施例中，本文提供包含如本文所闡述之抗 PD-L1 抗體之液體醫藥調配物，諸如用於皮下投與之液體醫藥調配物。在一些實施例中，該調配物包含抗 PD-L1 抗體(例如單株抗體)、蔗糖、緩衝劑及表面活性劑，其中該調配物之 pH 為約 5.0 至約 6.5。在一些實施例中，該調配物進一步包含甲硫胺酸。在一些實施例中，本文所闡述之抗 PD-L1 抗體在調配物中之濃度為約 100 g/L 至約 150 g/L。在一些實施例中，緩衝劑係組胺酸(例如組胺酸乙酸鹽)。在一些實施例

中，緩衝劑在調配物中之濃度為約 15 mM 至約 25 mM。在一些實施例中，蔗糖在調配物中為約 200 mM 至約 280 mM。在一些實施例中，調配物中之表面活性劑係聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯 20)。在一些實施例中，聚山梨醇酯在調配物中之濃度為約 0.005% (w/v)至約 0.08% (w/v)。在一些實施例中，調配物包含濃度為約 5 mM 至約 15 mM 之甲硫胺酸。在一些實施例中，調配物之 pH 為約 5.0 至約 6.3。在一些實施例中，本文提供液體醫藥調配物，該調配物包含濃度為約 100 g/L 至約 150 g/L 之如本文所闡述之抗 PD-L1 抗體、濃度為約 15 mM 至約 25 mM 之組胺酸乙酸鹽、濃度為約 200 mM 至約 280 mM 之蔗糖、濃度為約 0.04% (w/v) 至約 0.08% (w/v)之聚山梨醇酯、濃度為約 5 mM 至約 15 mM 之甲硫胺酸，且其 pH 為約 5.6 至約 6.0。在一些實施例中，該調配物進一步包含 玻尿酸酶(例如重組人類玻尿酸酶(rHuPh20))。在一些實施例中，該調配物包含濃度為約 1000 U/ml 至約 3000 U/ml 之玻尿酸酶(例如 rHuPh20)。在一些實施例中，該調配物係無菌的。在一些實施例中，該調配物適於投與給個體。在一些實施例中，該調配物用於皮下投與。

【0089】 在一些實施例中，本文提供液體醫藥調配物，該調配物包含濃度為約 100 g/L 至約 150 g/L 之如本文所闡述之抗 PD-L1 抗體、濃度為約 15 mM 至約 25 mM 之組胺酸乙酸鹽、濃度為約 200 mM 至約 280 mM 之蔗糖、濃度為約 0.01% (w/v)至約 0.03% (w/v)之聚山梨醇酯，且其 pH 為約 5.3 至約 5.7。在一些實施例中，該調配物係無菌的。在一些實施例中，該調配物適於投與給個體。在一些實施例中，該調配物用於皮下投與。

【0090】 在一些實施例中，調配物中之抗體在-20°C下穩定至少約 6 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少 2 年、至少 3 年或至少 4 年。在一些實施例中，調配物中之抗體在 2°C-8°C下穩定至少約 6 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少 2 年或至少 3 年。在一些實施例中，在儲存後，抗體保持至少約

60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%或至少約 95%之其在儲存前(亦即在醫藥調配物製得時)所展現之生物學活性(例如與靶標之結合或治療功效)。

【0091】 在某些實施例中，調配物在約 40°C下穩定至少約 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、14 天、21 天、28 天或更多天。在某些實施例中，調配物在約 40°C下穩定至少約 1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週或更多週。在某些實施例中，調配物在約 25°C下穩定至少 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月、13 個月、14 個月、15 個月、16 個月、17 個月、18 個月、19 個月、20 個月、21 個月、22 個月、23 個月、24 個月或更多個月。在某些實施例中，調配物在約 5°C下穩定至少 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月、13 個月、14 個月、15 個月、16 個月、17 個月、18 個月、19 個月、20 個月、21 個月、22 個月、23 個月、24 個月或更多個月。在某些實施例中，調配物在約-20°C下穩定至少 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月、13 個月、14 個月、15 個月、16 個月、17 個月、18 個月、19 個月、20 個月、21 個月、22 個月、23 個月、24 個月、25 個月、26 個月、27 個月、28 個月、29 個月、30 個月、31 個月、32 個月、33 個月、34 個月、35 個月、36 個月、37 個月、38 個月、39 個月、40 個月、41 個月、42 個月、43 個月、44 個月、45 個月、46 個月、47 個月、48 個月或更多個月。在某些實施例中，調配物在 5°C或-20°C下穩定至少 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月、13 個月、14 個月、15 個月、16 個月、17 個月、18 個月、19 個月、20 個月、21 個月、22 個月、23 個月、24 個月、25 個月、26 個月、27 個月、28 個月、29 個月、30 個月、31 個月、32 個月、33 個月、34

個月、35 個月、36 個月、37 個月、38 個月、39 個月、40 個月、41 個月、42 個月、43 個月、44 個月、45 個月、46 個月、47 個月、48 個月或更多個月。此外，在一些實施例中，在使調配物冷凍(至例如-20°C、-40°C或-70°C)及解凍後，例如在 1、2、3、4 或 5 個冷凍及解凍循環後，調配物係穩定的。

A. 抗 PD-L1 抗體

【0092】 在一些實施例中，調配物中之抗體係抗 PD-L1 抗體。PD-L1 (程式性細胞死亡 1 配位體 1)亦稱為 PDL1、B7-H1、B7-4、CD274 及 B7-H，其係跨膜蛋白質，且其與 PD-1 之相互作用抑制 T 細胞活化及細胞介素產生。在一些實施例中，本文所闡述之抗 PD-L1 抗體結合至人類 PD-L1。可使用本文所闡述之調配物調配之抗 PDL1 抗體之實例闡述於 PCT 專利申請案 WO 2010/077634 A1、US 8,217,149 及 US 2016/0319022 中，該等專利申請案係以引用的方式併入本文中。

【0093】 在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體能夠抑制 PD-L1 與 PD-1 之間及/或 PD-L1 與 B7-1 之間的結合。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及(Fab')₂ 片段組成之群之抗體片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係全長抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係人類化抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係人類抗體。

【0094】 可將 WO 2010/077634 A1、US 8,217,149 及 US 2016/0319022 中所闡述之抗 PD-L1 抗體調配於本文所闡述之調配物中。

【0095】 在一些實施例中，本文所闡述之調配物中之抗 PD-L1 抗體包含：

(a) 輕鏈可變區，其包含：

(1) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:1)；

(2) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SASFLYS (SEQ ID NO:2)；

(3) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QQYLYHPAT (SEQ ID NO:3)；及

(b) 重鏈可變區，其包含：

(1) HVR-H1，其包含胺基酸序列 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:4)；

(2) HVR-H2，其包含胺基酸序列 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:5)；

(3) HVR-H3，其包含胺基酸序列 WPGGFDY (SEQ ID NO:6)。

【0096】 在另一實施例中，本文所闡述之調配物中之抗 PD-L1 抗體包含重鏈及輕鏈序列，其中：

(a) 重鏈可變區序列與如下重鏈可變區序列具有至少 85% 之序列一致性：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWI
SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP
GGFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:8)，或

(b) 輕鏈可變區序列與如下輕鏈可變區序列具有至少 85% 之序列一致性：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF
LYSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEI
K (SEQ ID NO:7)。

【0097】 在一些實施例中，調配物中之該單株抗體包含有包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列之重鏈可變區。

在一些實施例中，調配物中之該單株抗體包含與具有 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列之輕鏈可變區具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性之輕鏈可變區，及與具有 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列之重鏈可變區具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 一致性之重鏈可變區。

【0098】 在另一特定態樣中，抗體進一步包含人類或鼠類恆定區。在另一態樣中，人類恆定區係選自由以下組成之群：IgG1、IgG2、IgG2、IgG3 及 IgG4。

在另一特定態樣中，人類恆定區係 IgG1。在另一態樣中，鼠類恆定區係選自由以下組成之群：IgG1、IgG2A、IgG2B 及 IgG3。在另一態樣中，鼠類恆定區係 IgG2A。在另一特定態樣中，抗體具有降低或最低之效應功能。在另一特定態樣中，最低效應功能係由「無效應物 Fc 突變」或無糖基化引起。在另一實施例中，無效應物 Fc 突變係恆定區中之 N297A 或 D265A/N297A 取代。

【0099】 在另一實施例中，本文所闡述之調配物中之抗 PD-L1 抗體包含重鏈及輕鏈序列，其中：

(a) 該重鏈序列與如下重鏈序列具有至少 85% 之序列一致性：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWI
 SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP
 GGFQDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
 VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
 SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
 TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:10)，或

(b) 該輕鏈序列與如下輕鏈序列具有至少 85% 之序列一致性：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF
 LYSQVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEI
 KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
 SQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
 RGEC (SEQ ID NO:9)。

【0100】 在一些實施例中，提供包含重鏈及輕鏈序列之經分離之抗 PD-L1 抗

體，其中該輕鏈序列與 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之序列一致性。在一些實施例中，提供包含重鏈及輕鏈序列之經分離之抗 PD-L1 抗體，其中該重鏈序列與 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之序列一致性。在一些實施例中，提供包含重鏈及輕鏈序列之經分離之抗 PD-L1 抗體，其中該輕鏈序列與 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之序列一致性且該重鏈序列與 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之序列一致性。

【0101】 在一些實施例中，提供包含重鏈及輕鏈之經分離之抗 PD-L1 抗體，其中該輕鏈包含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列且該重鏈包含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列。

【0102】 在一些實施例中，本文所闡述之調配物中之抗 PD-L1 抗體包含：

(a) 輕鏈可變區，其包含：

(1) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:1)；

(2) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SASFLYS (SEQ ID NO:2)；

(3) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QQYLYHPAT (SEQ ID NO:3)；及

(b) 重鏈可變區，其包含：

(1) HVR-H1，其包含胺基酸序列 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:4)；

(2) HVR-H2，其包含胺基酸序列 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:5)；

(3) HVR-H3，其包含胺基酸序列 WPGGFDY (SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體包含有包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列之重鏈可變區。在一些實施例中，調配物中之該單株抗體包含與具有 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列之輕鏈可變區具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之輕鏈可變區，及與具有 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列之重鏈可變區具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之重鏈可變區。

【0103】 在一些實施例中，本文所闡述之調配物中之抗 PD-L1 抗體包含：

(a) 輕鏈可變區，其包含：

(1) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:1)；

(2) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SASFLYS (SEQ ID NO:2)；

(3) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QQYLYHPAT (SEQ ID NO:3)；及

(b) 重鏈可變區，其包含：

(1) HVR-H1，其包含胺基酸序列 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:4)；

(2) HVR-H2，其包含胺基酸序列 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:5)；

(3) HVR-H3，其包含胺基酸序列 WPGGFDY (SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體包含重鏈及輕鏈序列，其中該輕鏈序列與 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之序列一致性。在一些實施例中，提供包含重鏈及輕鏈序列之經分離之抗 PD-L1 抗體，其中該重鏈序列與 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、

至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99%之序列一致性。在一些實施例中，提供包含重鏈及輕鏈序列之經分離之抗 PD-L1 抗體，其中該輕鏈序列與 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之序列一致性且該重鏈序列與 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之序列一致性。

【0104】 在一些實施例中，經分離之抗 PD-L1 抗體係經氧化之單株抗體。在一些實施例中，調配物中之經氧化之單株抗體包含有包含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列之輕鏈及包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，調配物中之經氧化之單株抗體包含有包含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列之重鏈，其中 W33、W50 或 W101 中之一或多者經氧化。在一些實施例中，調配物中之經氧化之單株抗體包含有包含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列之重鏈，其中 M253 及 M429 中之一或多者經氧化。在一些實施例中，經氧化之單株抗體保持至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%或至少約 95%之其在儲存前(亦即在醫藥調配物製得時)所展現之生物學活性(例如與靶標之結合或治療功效)。

【0105】 在一些實施例中，經分離之抗 PD-L1 抗體係糖化單株抗體。在一些實施例中，調配物中之糖化單株抗體包含有包含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列之輕鏈及包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，調配物中之糖化單株抗體包含有包含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列之重鏈，其中一或多個離胺酸經糖化。在一些實施例中，調配物中之糖化單株抗體包含有包含 SEQ ID

NO:10 之胺基酸序列之重鏈，其中 K65 經糖化。

【0106】 在一些實施例中，經分離之抗 PD-L1 抗體係無糖基化的。

【0107】 在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係阿替珠單抗 (atezolizumab) (TECENTRIQ®)。

【0108】 在本文中之任一實施例中，經分離之抗 PDL1 抗體可結合至人類 PD-L1 (例如如 UniProtKB/Swiss-Prot 登錄號 Q9NZQ7.1 中所示之人類 PD-L1)或其變異體。

【0109】 在另一實施例中，提供編碼本文所闡述之任一抗體之經分離核酸。在一些實施例中，該核酸進一步構成適於表現編碼任一先前所闡述抗 PD-L1 抗體之核酸之載體。在另一特定態樣中，載體位於適於表現該核酸之宿主細胞中。在另一特定態樣中，宿主細胞係真核細胞或原核細胞。在另一特定態樣中，真核細胞係哺乳動物細胞，諸如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。

【0110】 抗體或其抗原結合片段可使用此項技術中已知之方法來製得，例如藉由包含以下之製程製得：在適於產生此抗體或片段之條件下，培養含有編碼任一先前所闡述之抗 PD-L1 抗體或抗原結合片段之核酸(呈適於表現之形式)之宿主細胞並回收該抗體或片段。

B. 抗體製備

【0111】 一般而言，此項技術中已充分確立各種用於製備供研究、測試及臨床使用之抗體之方法。調配物中之抗體係使用此項技術中可獲得的用於產生抗體之技術來製備，該等技術之例示性方法闡述於 WO 2010/077634 A1、US 8,217,149 及 US 2016/0319022 中。

C. 生物活性抗體

【0112】 可使如上文所闡述產生之抗體經受一或多個「生物學活性」分析以選擇自治療角度具有有益性質之抗體或選擇保持抗體之生物學活性之調配物及

條件。可測試抗體結合其所針對之抗原之能力。舉例而言，對於抗 PD-L1 抗體，可在偵測結合 PD-L1 之能力之分析中評估該抗體之抗原結合性質。在一些實施例中，可藉由(例如)飽和結合、ELISA 及/或競爭分析(例如 RIA)來測定抗體之結合。而且，可使抗體經受其他生物學活性分析，以例如評估其作為治療劑之有效性。此等分析為此項技術中所已知且取決於靶抗原及抗體之預期用途。舉例而言，可(例如)如美國專利 8,217,149 中所闡述，在 CD8+T 細胞、淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)小鼠模型及/或同基因腫瘤模型中評價抗體阻斷 PD-L1 之生物學效應。

【0113】 為篩選結合至所關注抗原上之特定抗原決定基之抗體(例如彼等阻斷實例之抗 PDL1 抗體與 PD-L1 之結合之抗體)，可實施諸如 *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow 及 David Lane (1988) 中所闡述之常規交叉阻斷分析。或者，可實施(例如)如 Champe 等人, *J. Biol. Chem.* 270:1388-1394 (1995) 中所闡述之抗原決定基定位以確定抗體是否結合所關注之抗原決定基。

D. 調配物之製備

【0114】 在製備所關注之抗體(例如，用於產生可如本文所揭示進行調配之抗體的技術將詳述於下文中且其為此項技術中所已知)之後，製備包含該抗體之醫藥調配物。在某些實施例中，欲調配之抗體未經受先前凍乾且本文所關注之調配物係水性調配物。在某些實施例中，調配物用於皮下投與。在某些實施例中，抗體係全長抗體。在一個實施例中，調配物中之抗體係抗體片段，諸如 F(ab')₂，在該情形中，可能需要解決全長抗體可能不會發生之問題(諸如將抗體剪切成 Fab)。藉由慮及(例如)期望之劑量體積及投與模式來確定存在於調配物中之抗體之治療有效量。約 100 g/L 至約 150 g/L、或約 110 g/L 至約 140 g/L、或約 120 g/L 至約 130 g/L 係如本文所闡述之抗體在調配物中之例示性濃度。在一些實施例中，

調配物中抗體之濃度為約 100 g/L 至約 150 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為約 110 g/L 至約 140 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為約 120 g/L 至約 130 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為約 100 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為約 105 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為約 110 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為約 115 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為約 120 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為約 125 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為約 130 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為約 135 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為約 140 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為約 145 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為約 150 g/L。100 g/L 至 150 g/L、或 110 g/L 至 140 g/L、或 120 g/L 至 130 g/L 係如本文所闡述之抗體在調配物中之例示性濃度。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為 100 g/L 至 150 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為 110 g/L 至 140 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為 120 g/L 至 130 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為 100 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為 105 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為 110 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為 115 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為 120 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為 125 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為 130 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為 135 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為 140 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為 145 g/L。在一些實施例中，調配物中抗體之濃度為 150 g/L。

【0115】 製備在 pH 緩衝溶液中包含抗體之液體醫藥調配物。本發明之緩衝液 pH 係在約 5.0 至約 6.5 範圍內。在某些實施例中，pH 係在約 5.3 至約 6.0 範圍內，pH 係在約 5.6 至約 6.0 範圍內，在約 5.7 至約 5.9 範圍內，pH 係在約 5.3 至

約 5.7 範圍內，pH 係在約 5.4 至約 5.6 範圍內，pH 係在約 5.5 至約 5.8 範圍內，pH 係在約 5.0 至約 6.0 範圍內，pH 係在約 5.1 至約 5.8 範圍內，pH 係在約 5.2 至約 5.8 範圍內，pH 係在約 5.3 至約 5.8 範圍內，或 pH 係在約 5.4 至約 5.8 範圍內。在本發明之某些實施例中，調配物之 pH 為 5.2 或約 5.2。在本發明之某些實施例中，調配物之 pH 為 5.3 或約 5.3。在本發明之某些實施例中，調配物之 pH 為 5.4 或約 5.4。在本發明之某些實施例中，調配物之 pH 為 5.5 或約 5.5。在本發明之某些實施例中，調配物之 pH 為 5.6 或約 5.6。在本發明之某些實施例中，調配物之 pH 為 5.7 或約 5.7。在本發明之某些實施例中，調配物之 pH 為 5.8 或約 5.8。在本發明之某些實施例中，調配物之 pH 為 5.9 或約 5.9。在本發明之某些實施例中，調配物之 pH 為 6.0 或約 6.0。將 pH 控制在此範圍內之緩衝液之實例包括組胺酸(諸如 L-組胺酸)或乙酸鈉。在某些實施例中，緩衝液含有濃度為約 15 mM 至約 25 mM 之組胺酸乙酸鹽或乙酸鈉。在本發明之某些實施例中，緩衝液含有以下濃度之組胺酸乙酸鹽或乙酸鈉：約 15 mM 至約 25 mM、約 16 mM 至約 25 mM、約 17 mM 至約 25 mM、約 18 mM 至約 25 mM、約 19 mM 至約 25 mM、約 20 mM 至約 25 mM、約 21 mM 至約 25 mM、約 22 mM 至約 25 mM、約 15 mM、約 16 mM、約 17 mM、約 18 mM、約 19 mM、約 20 mM、約 21 mM、約 22 mM、約 23 mM、約 24 mM 或約 25 mM。在某些實施例中，緩衝液含有濃度為約 15 mM 至約 25 mM 之組胺酸乙酸鹽。在本發明之某些實施例中，緩衝液含有以下濃度之組胺酸乙酸鹽：約 15 mM 至約 25 mM、約 16 mM 至約 25 mM、約 17 mM 至約 25 mM、約 18 mM 至約 25 mM、約 19 mM 至約 25 mM、約 20 mM 至約 25 mM、約 21 mM 至約 25 mM、約 22 mM 至約 25 mM、約 15 mM、約 16 mM、約 17 mM、約 18 mM、約 19 mM、約 20 mM、約 21 mM、約 22 mM、約 23 mM、約 24 mM 或約 25 mM。在本發明之某些實施例中，緩衝液含有濃度為約 20 mM 之組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.0 之約 20 mM 之

量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.1 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.2 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.3 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.4 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.5 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.6 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.7 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.8 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.9 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 6.0 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 6.1 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 6.2 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 6.3 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 6.4 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 6.5 之約 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.0 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.1 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.2 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.3 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.4 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.5 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.6 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.7 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.8 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 5.9 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 6.0 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 6.1 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝

液係 pH 6.2 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 6.3 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 6.4 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。在一個實施例中，緩衝液係 pH 6.5 之 20 mM 之量的組胺酸乙酸鹽。

【0116】 調配物進一步包含約 200 mM 至約 280 mM 之量的蔗糖。在一些實施例中，調配物中之蔗糖為約 210 mM 至約 280 mM、約 220 mM 至約 280 mM、約 230 mM 至約 280 mM、約 240 mM 至約 280 mM、約 200 mM 至約 270 mM、約 200 mM 至約 260 mM、約 200 mM 至約 240 mM、約 210 mM 至約 270 mM、約 220 mM 至約 260 mM、約 230 mM 至約 250 mM 或約 235 mM 至約 245 mM。在一些實施例中，調配物中之蔗糖為約 200 mM、約 210 mM、約 220 mM、約 230 mM、約 235 mM、約 240 mM、約 245 mM、約 250 mM、約 260 mM、約 270 mM 或約 280 mM。在一些實施例中，調配物中之蔗糖為約 240 mM。調配物進一步包含 200 mM 至 280 mM 之量的蔗糖。在一些實施例中，調配物中之蔗糖為 210 mM 至 280 mM、220 mM 至 280 mM、230 mM 至 280 mM、240 mM 至 280 mM、200 mM 至 270 mM、200 mM 至 260 mM、200 mM 至 240 mM、210 mM 至 270 mM、220 mM 至 260 mM、230 mM 至 250 mM 或 235 mM 至 245 mM。在一些實施例中，調配物中之蔗糖為 200 mM、210 mM、220 mM、230 mM、約 235 mM、240 mM、245 mM、250 mM、260 mM、270 mM 或 280 mM。在一些實施例中，調配物中之蔗糖為 240 mM。

【0117】 在一些實施例中，將表面活性劑添加至抗體調配物。例示性表面活性劑包括非離子表面活性劑，諸如聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯 20、80 等)或泊洛沙姆(例如泊洛沙姆 188 等)。所添加之表面活性劑之量使得所調配抗體之聚集降低及/或使調配物中微粒之形成最小化及/或降低吸附。舉例而言，表面活性劑可以約 0.005% (w/v)至約 0.08% (w/v)之量存在於調配物中。在一些實施例中，

表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)為約 0.005%至約 0.07%、約 0.005%至約 0.065%、約 0.005%至約 0.06%、約 0.01%至約 0.08%、約 0.015%至約 0.08%、約 0.02%至約 0.08%、約 0.01%至約 0.03%、約 0.01%至約 0.025%、約 0.01%至約 0.02%、約 0.015%至約 0.03%、約 0.02%至約 0.03%、約 0.015%至約 0.025%、約 0.02%至約 0.04%、約 0.05%至約 0.08%、約 0.055%至約 0.08%、約 0.06%至約 0.08%、約 0.05%至約 0.07%、約 0.05%至約 0.065%、約 0.055%至約 0.065%、約 0.06%至約 0.07%、約 0.06%至約 0.065%、約 0.055%至約 0.06%或約 0.055%至約 0.07%。在某些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)為約 0.02% (w/v)。在某些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)為約 0.06% (w/v)。在某些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)為 0.02% (w/v)。在某些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)為 0.06% (w/v)。在某些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)以 0.01%或約 0.01%之量存在於調配物中。在某些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)以 0.015%或約 0.015%之量存在於調配物中。在某些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)以 0.02%或約 0.02%之量存在於調配物中。在某些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)以 0.025%或約 0.025%之量存在於調配物中。在某些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)以 0.03%或約 0.03%之量存在於調配物中。在某些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)以 0.05%或約 0.05%之量存在於調配物中。在某些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)以 0.055%或約 0.055%之量存在於調配物中。在某些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)以 0.06%或約 0.06%之量存在於調配物中。在某些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)以 0.065%或約 0.065%之量存在於調配物中。在某些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20)以 0.07%或約 0.07%之量存在於調配物中。

【0118】 在一些實施例中，將甲硫胺酸添加至抗體調配物。在一些實施例中，

調配物中之甲硫胺酸為約 1 mM 至約 20 mM、約 5 mM 至約 15 mM、約 6 mM 至約 14 mM、約 7 mM 至約 13 mM、約 8 mM 至約 12 mM、約 9 mM 至約 11 mM、約 8 mM 至約 13 mM、約 8 mM 至約 11 mM、約 8 mM 至約 10 mM、約 9 mM 至約 13 mM、約 9 mM 至約 12 mM 或約 9 mM 至約 10 mM。在某些實施例中，調配物中之甲硫胺酸為約 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 或約 15 mM。在特定實施例中，調配物中之甲硫胺酸為約 10 mM。在一些實施例中，調配物中之甲硫胺酸為 1 mM 至 20 mM、5 mM 至 15 mM、6 mM 至 14 mM、7 mM 至 13 mM、8 mM 至 12 mM、9 mM 至 11 mM、8 mM 至 13 mM、8 mM 至 11 mM、8 mM 至 10 mM、9 mM 至 13 mM、9 mM 至 12 mM 或 9 mM 至 10 mM。在某些實施例中，調配物中之甲硫胺酸為 5 mM、6 mM、7 mM、8 mM、9 mM、10 mM、11 mM、12 mM、13 mM、14 mM 或 15 mM。在特定實施例中，調配物中之甲硫胺酸為 10 mM。

【0119】 在某些實施例中，將玻尿酸降解酶(或玻尿酸酶)或玻尿酸合成抑制劑添加至本文所闡述之抗體調配物，在投與前與本文所闡述之抗體調配物混合，或與本文所闡述之抗體調配物共投與。玻尿酸(玻尿酸；HA)係主要存在於哺乳動物之結締組織、皮膚、軟骨及滑液中之糖胺聚糖。在結締組織中，與玻尿酸締合之水合水在組織之間形成水合基質。HA 存在於許多細胞之細胞外基質中，尤其在軟結締組織中。玻尿酸酶係降解玻尿酸之酶。

【0120】 糖胺聚糖(GAG)係細胞外基質(ECM)之複雜線性多糖。GAG 之特徵在於 N 取代之己糖胺及糖醛酸(在玻尿酸(HA)、硫酸軟骨素(CS)、軟骨素(C)、硫酸皮膚素(DS)、硫酸乙醯肝素(HS)及肝素(H)之情形中)或半乳糖(在硫酸角質素(KS)之情形中)之重複二糖結構。除 HA 外，所有各項均與核心蛋白共價結合。GAG 與其核心蛋白一起在結構上稱為蛋白多糖(PG)。

【0121】 HA 存在於許多細胞之細胞外基質中，尤其在軟結締組織中。HA 已被賦予各種生理學功能，諸如在水及血漿蛋白質穩態方面(Laurent T.C.等人，FASEB J., 1992; 6: 2397-2404)。增殖細胞中之 HA 產生增加，且其可能在有絲分裂中起作用。其亦與移行及細胞遷移有關。HA 似乎在細胞調控、發育及分化中起重要作用(Laurent 等人，上文文獻)。HA 已在臨床醫學中廣泛使用。已證明，其組織保護性及流變性質可用於眼科手術(例如在白內障手術期間保護角膜內皮)。玻尿酸蛋白質相互作用亦參與細胞外基質或「基質(ground substance)」之結構。

【0122】 玻尿酸酶係在整個動物界中發現的一組通常具有中性或酸活性之酶。玻尿酸酶就受質特異性及作用機制而言有所不同(WO 2004/078140)。存在三種一般類別之玻尿酸酶：

1. 哺乳動物型玻尿酸酶(EC 3.2.1.35)，其係內- β -N-乙醯基己糖胺酶，以四糖及六糖作為主要終產物。其具有水解及轉糖苷酶活性二者，且可降解玻尿酸及硫酸軟骨素(CS)，通常 C4-S 及 C6-S。
2. 細菌玻尿酸酶(EC 4.2.99.1)降解玻尿酸，且在不同程度上降解 CS 及 DS。其係藉由 β 消除反應起作用之內- β -N-乙醯基己糖胺酶，主要產生二糖終產物。
3. 來自水蛭、其他寄生蟲及甲殼動物之玻尿酸酶(EC 3.2.1.36)係內- β -葡萄糖醛酸苷酶，其經由水解 β 1-3 鍵聯而產生四糖及六糖終產物。

【0123】 哺乳動物玻尿酸酶可進一步分成兩組：中性活性及酸活性酶。人類基因體中存在六種玻尿酸酶樣基因：HYAL1、HYAL2、HYAL3、HYAL4、HYALP1 及 PH20/SPAM1。HYALP1 係假基因，且尚未顯示 HYAL3 具有針對任何已知受質之酶活性。HYAL4 係軟骨素酶且幾乎不展現針對玻尿酸之活性。HYAL1 係原型酸活性酶且 PH20 係原型中性活性酶。諸如 HYAL1 及 HYAL2 等酸活性玻尿酸酶在中性 pH (亦即 pH 7) 下通常缺乏催化活性。舉例而言，HYAL1

在超過 pH 4.5 下在活體外幾乎不具有催化活性(Frost I.G.及 Stern, R. , 「 A microtiter-based assay for hyaluronidase activity not requiring specialized reagents 」 , Anal. Biochemistry, 1997; 251:263- 269) 。HYAL2 係具有極低活體外比活性之酸活性酶。

【0124】 玻尿酸酶樣酶之特徵亦可在於通常經由糖基磷脂醯基肌醇錨鎖定於質膜之彼等酶，諸如人類 HYAL2 及人類 PH20 (Danilkovitch-Miagkova 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U SA, 2003; 100(8):4580- 4585 ; Phelps 等人，Science 1988; 240(4860): 1780-1782) ，及通常可溶之彼等酶，諸如人類 HYAL1 (Frost, I.G.等人，「 Purification, cloning, and expression of human plasma hyaluronidase 」 , Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997; 236(1): 10-15) 。然而，物種與物種之間存在變化：舉例而言，牛 PH20 極鬆散地連接至質膜且不經由磷脂酶敏感性錨進行錨定 (Lalancette 等人，Biol Reprod., 2001; 65(2):628- 36) 。牛玻尿酸酶之此獨特特徵允許使用可溶性牛睪丸玻尿酸酶作為臨床使用之提取物(Wydase™、Hyalase™) 。其他 PH20 種類係脂質錨定酶，其在不使用清潔劑或脂酶之情形下通常不溶。舉例而言，人類 PH20 經由 GPI 錨而錨定至質膜。嘗試製備不會將脂質錨引入至多肽中之人類 PH20 DNA 構築體產生催化無活性酶或不溶性酶(Arming 等人，Eur. J. Biochem., 1997; 1; 247(3):810-4) 。發現天然獼猴精子玻尿酸酶係以可溶性及膜結合形式存在。雖然 64 kDa 膜結合形式在 pH 7.0 下具有酶活性，但 54 kDa 形式僅在 pH 4.0 下具有活性(Cherr 等人，Dev. Biol, 1996;10; 175(1): 142-53) 。因此，PH20 之可溶性形式在中性條件下通常缺乏酶活性。

【0125】 根據 WO2006/091871 及美國專利第 7,767,429 號中之教示，可將少量可溶性玻尿酸酶糖蛋白(sHASEGP)引入至調配物中以有助於將治療性藥物投與至下皮中。藉由使細胞外間隙中之 HA 快速解聚，sHASEGP 降低間隙之黏度，藉此增加水分傳導且容許將較大體積安全且舒適地投與至 SC 組織中。sHASEGP

經由降低間隙黏度而誘導之水分傳導增加容許更大程度之分散，此潛在地提高 SC 投與之治療性藥物之全身生物利用度。

【0126】 當注射於下皮中時，sHASEGP 對 HA 之解聚局域化至 SC 組織中之注射部位。實驗證據顯示，sHASEGP 在間隙空間中局部不活化，在小鼠中半衰期為 13 至 20 分鐘，在 CD-I 小鼠中單次靜脈內投藥後在血液中未偵測到全身吸收。在血管腔隙內，在劑量高達 0.5 mg/kg 之情形下，sHASEGP 展示在小鼠及食蟹猴中之半衰期分別為 2.3 分鐘及 5 分鐘。sHASEGP 之快速清除結合 SC 組織中 HA 受質之持續合成導致其他共注射分子之瞬時及局部活性滲透增強，其效應在投與後 24 至 48 小時內完全可逆(Bywaters G.L.等人，「Reconstitution of the dermal barrier to dye spread after Hyaluronidase injection」, Br. Med. J., 1951; 2 (4741): 1178-1183)。

【0127】 除對局部流體分散之效應以外，sHASEGP 亦起吸收增強劑之作用。大於 16 千道耳頓(kDa)之巨分子在很大長度上無法經由擴散由毛細血管吸收，且大部分係經由引流淋巴結吸收。因此，皮下投與之巨分子(諸如治療性抗體(分子量為大約 150 kDa))在到達引流淋巴管之前必須穿過間隙基質以便隨後吸收至血管腔隙中。藉由增加局部分散，sHASEGP 提高許多巨分子之吸收速率(K_a)。相對於在不存在 sHASEGP 情形下之 SC 投與而言，此使得峰值血液水準($C_{\text{最大}}$)增加且可能提高生物利用度(Bookbinder L.H.等人，「A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics」, J. Control. Release 2006; 114: 230-241)。

【0128】 動物起源之玻尿酸酶產品已在臨床上使用超過 60 年，主要用以增加其他共投與藥物之分散及吸收以及用於皮下輸液(SC 注射/以大體積輸注流體)(Frost G.I., 「Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20):an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration」, Expert Opinion on Drug Delivery, 2007;

4: 427-440)。關於玻尿酸酶之作用機制之細節已詳細地闡述於以下出版物中：Duran-Reynolds F., 「A spreading factor in certain snake venoms and its relation to their mode of action」, CR Soc Biol Paris, 1938; 69-81 ; Chain E., 「A mucolytic enzyme in testes extracts」, Nature 1939; 977-978 ; Weissmann B., 「The transglycosylative action of testicular hyaluronidase」, J. Biol. Chem., 1955; 216: 783-94 ; Tammi, R., Saamanen, A.M., Maibach, H.I., Tamrni M., 「Degradation of newly synthesized high molecular mass hyaluronan in the epidermal and dermal compartments of human skin in organ culture」, J. Invest. Dermatol. 1991; 97: 126-130 ; Laurent, U.B.G., Dahl, L.B., Reed, R.K., 「Catabolism of hyaluronan in rabbit skin takes place locally, in lymph nodes and liver」, Exp. Physiol. 1991; 76: 695-703 ; Laurent, T.C.及 Fraser, J.R.E. , 「Degradation of Bioactive Substances: Physiology and Pathophysiology」, Henriksen, J.H. (編輯) CRC Press, Boca Raton, FL; 1991 , 第 249-265 頁 ; Harris, E.N. 等人 , 「Endocytic function, glycosaminoglycan specificity, and antibody sensitivity of the recombinant human 190-kDa hyaluronan receptor for endocytosis (HARE)」, J. Biol. Chem. 2004; 279:36201-36209 ; Frost, G.I., 「Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration」, Expert Opinion on Drug Delivery, 2007; 4: 427-440。在歐盟國家中經批准之玻尿酸酶產品包括 Hylase® 「Dessau」及 Hyalase®。在美國經批准之動物起源之玻尿酸酶產品包括 Vitrase™、Hydase™及 Amphadase™。

【0129】 玻尿酸酶產品之安全性及效力已得到廣泛確立。所鑑別出的最為顯著之安全性風險係過敏性及/或致敏性，據認為，其與動物源性製劑缺乏純度有關(Frost, G.I., 「Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20):an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administra」, Expert Opinion on Drug Delivery, 2007; 4: 427-440)。應注意，英國、德國及美國在動物源性玻尿酸酶之批准劑量方面有

所差異。在英國，作為皮下或肌肉注射之佐劑，通常劑量為 1500 個單位，直接添加至注射液中。在美國，用於此目的之通常劑量為 150 個單位。在皮下輸液中，玻尿酸酶用於幫助皮下投與相對較大體積之流體。在英國，每 500 ml 至 1000 ml 流體中通常給予 1500 個單位之玻尿酸酶以供皮下使用。在美國，每公升皮下輸液溶液中 150 個單位視為足夠的。在德國，150 至 300 個單位視為足以用於此目的。在英國，藉由添加 1500 個單位來加速局部麻醉劑之擴散。在德國及美國，150 個單位視為足以用於此目的。儘管劑量存在差異(英國的劑量為美國的 10 倍)，但在美國及英國分別銷售的動物源性玻尿酸酶產品在安全性概況方面尚未報導有明顯差異。2005 年 12 月 2 日，Halozyme Therapeutics Inc.之重組人類玻尿酸酶之可注射調配物 rHuPH20 (HYLENEX™)獲得 FDA 批准。FDA 批准 HYLENEX™以 150 個單位之劑量用於以下適應症之 SC 投與：

- 作為佐劑以提高其他注射藥物之吸收及分散
- 用於皮下輸液
- 作為 SC 尿路攝影術中之輔助劑以改良不透射線劑之再吸收。

【0130】 作為監管審查之一部分，已確立 rHuPH20 具有與先前所批准之動物源性玻尿酸酶製劑相同的增強其他注射藥物之分散及吸收之性質，但安全性概況得以改良。特定而言，與動物源性玻尿酸酶相比，使用重組人類玻尿酸酶 (rHuPH20)使動物病原體污染及傳染性海綿狀腦病變之潛在風險降至最低。

【0131】 可溶性玻尿酸酶糖蛋白 (sHASEGP)、其製備製程及其在醫藥組合物中之使用已闡述於 WO 2004/078140 中。如下文所進一步概述之詳細實驗工作已顯示，所主張之調配物令人驚訝地具有有利之儲存穩定性且滿足針對衛生當局批准之所有必要要求。

【0132】 據信，本發明調配物中之玻尿酸酶(例如)藉由增加活性物質之吸收(其起滲透增強劑之作用)來增強抗 PD-L1 抗體至體循環之遞送。亦據信，玻尿酸

酶藉由使玻尿酸(SC 間隙組織之細胞外組分)可逆水解而增加治療性抗 PD-L1 抗體經由皮下施加途徑至體循環中之遞送。下皮中玻尿酸之水解暫時性地打開 SC 組織之間隙空間中之通道，且藉此改良治療性抗 PD-L1 抗體至體循環中之遞送。另外，該投與顯示人類疼痛減少且體積源性之 SC 組織腫脹較少。

【0133】 玻尿酸酶在局部投與時在局部具有其完整效應。換言之，玻尿酸酶在幾分鐘內不活化並在局部代謝，且未發現具有全身性或長期效應。當玻尿酸酶進入血流中時，其在幾分鐘內迅速不活化，此排除了在不同玻尿酸酶產品之間實施可比較之生物分佈研究之實際能力。由於玻尿酸酶產品不能在遠處部位起作用，故此性質亦使任何潛在全身性安全問題降至最低。本發明之所有玻尿酸酶之統一特徵在於其使玻尿酸解聚之能力，而不管化學結構、物種來源、組織來源或源自相同物種及組織的藥物產品批次之差異如何。該等玻尿酸酶的與眾不同之處在於，儘管具有不同之結構，但其活性係相同的(功效除外)。根據本發明調配物之玻尿酸酶之特徵在於對本文所闡述穩定醫藥調配物中之抗 PD-L1 抗體之分子完整性不具有不良效應。此外，玻尿酸酶僅修改抗 PD-L1 抗體至體循環之遞送，但不具有任何可提供或有助於全身吸收的抗 PD-L1 抗體之治療效應之性質。玻尿酸酶不具有全身生物可利用性，且在本發明之穩定醫藥調配物之推薦儲存條件下不會不利地影響抗 PD-L1 抗體之分子完整性。因此，其在本發明之抗 PD-L1 抗體調配物中視為賦形劑。由於其不發揮治療效應，因此其代表醫藥形式中除治療活性抗 PD-L1 抗體以外之成分。本發明之多種適宜玻尿酸酶自先前技術已知。在一些實施例中，該酶係人類玻尿酸酶，諸如稱為 rHuPH20 之酶。rHuPH20 係中性及酸活性 β -1,4 糖基水解酶家族之成員，該等水解酶藉由水解 N-乙醯基葡萄糖胺之 C1 位與葡萄糖醛酸之 C4 位之間的 β -1,4 鍵聯而使玻尿酸解聚。玻尿酸係在結締組織(諸如皮下間隙組織)及某些特殊組織(諸如臍帶及玻璃體液)之細胞內基質中發現之多糖。玻尿酸之水解暫時性地降低間隙組織之黏度且促進注射流體

或局部漏出物或滲出物之分散，由此有助於其吸收。玻尿酸酶之效應係局部的及可逆的，在 24 至 48 小時內發生組織玻尿酸之完全重構(Frost, G.I., 「Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration」, Expert Opinion on Drug Delivery, 2007; 4:427-440)。經由玻尿酸水解所引起的結締組織滲透性之增加與玻尿酸酶就增加共投與分子之分散及吸收能力之效力相關。

【0134】 人類基因體含有若干個玻尿酸酶基因。僅 PH20 基因產物在生理性細胞外條件下具有有效玻尿酸酶活性且起擴散劑之作用，而酸活性玻尿酸酶不具有此性質。rHuPH20 係目前可用於治療用途之第一種且係唯一一種重組人類玻尿酸酶。人類基因體含有若干個玻尿酸酶基因；僅 PH20 基因產物在生理性細胞外條件下具有有效玻尿酸酶活性且起擴散劑之作用。天然人類 PH20 蛋白質具有連接至羧基末端胺基酸之脂質錨，該脂質錨將該蛋白質錨定至質膜。Halozyme 所開發之 rHuPH20 酶係截短之缺失變異體，其在羧基末端中缺乏此等負責脂質連接之胺基酸。此產生可溶性中性 pH 活性酶，該酶與在牛睪丸製劑中所發現之蛋白質類似。rHuPH20 蛋白與 35 個胺基酸之信號肽一起合成，該信號肽在分泌過程期間自 N 末端去除。成熟 rHuPH20 蛋白含有與在一些牛玻尿酸酶製劑中所發現之胺基酸序列直向同源之真正 N 末端胺基酸序列。

【0135】 PH20 玻尿酸酶(包括動物源性 PH20 及重組人類 rHuPH20)藉由水解 N-乙醯基葡糖胺之 C₁ 位與葡糖醛酸之 C₄ 位之間的 β -1,4 鍵聯而使玻尿酸解聚。四糖係最小的消化產物(Weissmann, B., 「The transglycosylative action of testicular hyaluronidase」, J. Biol. Chem., 1955; 216: 783-94)。此 N-乙醯基葡糖胺/葡糖醛酸結構在重組生物產品之 N-連接聚糖中未發現，且因此 rHuPH20 將不會影響與其一起調配之抗體之糖基化。rHuPH20 酶自身每個分子具有 6 個 N-連接聚糖，其中核心結構類似於在單株抗體中所發現之核心結構。如所預期，該等 N-連接結

構不會隨時間而變化，此證實 rHuPH20 對該等 N-連接聚糖結構缺乏酶活性。rHuPH20 之短半衰期及玻尿酸之持續合成導致該酶對組織之短時及局部作用。

【0136】 在本發明之皮下調配物中作為賦形劑之玻尿酸酶可使用重組 DNA 技術來製備。以此方式可確保始終獲得相同蛋白質(一致胺基酸序列)，且避免由自組織提取期間共純化的污染性蛋白質引起之過敏反應。在一些實施例中，本發明調配物中所用之玻尿酸酶係人類酶，諸如 rHuPH20。rHuPH20 (HYLENEX™) 之胺基酸序列眾所周知且可根據 CAS 登記號 757971-58-7 獲得。近似分子量為 61 kDa (亦參見美國專利第 7,767,429 號)。

【0137】 已在來自人類及其他哺乳動物之天然來源哺乳動物玻尿酸酶與 PH-20 cDNA 純系之間實施多種結構及功能比較。PH-20 基因係重組產物 rHuPH20 所用之基因；然而重組藥物產品係 PH-20 基因所編碼的全蛋白質之 447 個胺基酸之截短形式。關於胺基酸序列之結構相似性在任何比較中極少超過 60%。功能比較顯示，rHuPH20 之活性與先前所批准之玻尿酸酶產品極為相似。此資訊與過去 50 年間之臨床發現一致，不管玻尿酸酶之來源如何，單位玻尿酸酶之臨床安全性及效力係等效的。在本發明之抗 PD-L1 抗體 SC 調配物中使用 rHuPH20 容許投與更高體積之藥物產品且容許潛在地增強皮下投與之抗 PD-L1 抗體(諸如阿替珠單抗)至體循環中之吸收。

【0138】 已提出藉由使用少量可溶性玻尿酸酶糖蛋白(sHASEGP)來促進皮下注射治療性蛋白質及抗體；參見 WO2006/091871。已顯示，添加此等可溶性玻尿酸酶糖蛋白(作為組合調配物或藉由共投與)有助於治療性藥物至下皮中之投與。藉由使細胞外間隙中之玻尿酸 HA 快速解聚，sHASEGP 降低間隙之黏度，藉此增加水分傳導且容許將較大體積安全且舒適地投與至皮下組織中。sHASEGP 經由降低間隙黏度而誘導之水分傳導增加容許更大程度之分散，此潛在地提高 SC 投與之治療性藥物之全身生物利用度。

【0139】 在一些實施例中，本文所闡述之調配物包含有效量之至少一種玻尿酸酶(例如 rHuPH20)，諸如約 1000 U/ml 至約 5000 U/ml 之量。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以約 1000 U/ml 至約 4000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以約 1000 U/ml 至約 3000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以約 1000 U/ml 至約 2000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以約 2000 U/ml 至約 4000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以約 2000 U/ml 至約 3000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以約 1500 U/ml 至約 3000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以約 1500 U/ml 至約 2500 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以約 1500 U/ml 至約 2000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以約 2000 U/ml 至約 2500 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以約 1750 U/ml 至約 2250 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以約 1900 U/ml 至約 2100 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以約 1950 U/ml 至約 2050 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以約 2000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以 1000 U/ml 至 4000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以 1000 U/ml 至 3000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以 1000 U/ml 至 2000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以 2000 U/ml 至 4000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以 2000 U/ml 至 3000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施

例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以 1500 U/ml 至 3000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以 1500 U/ml 至 2500 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以 1500 U/ml 至 2000 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以 2000 U/ml 至 2500 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以 1750 U/ml 至 2250 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以 1900 U/ml 至 2100 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以 1950 U/ml 至約 2050 U/ml 之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，玻尿酸酶(例如 rHuPH20)以 2000 U/ml 之濃度存在於調配物中。

【0140】 包含玻尿酸酶之本發明之液體醫藥調配物特別適於皮下注射。熟習此項技術者清楚地理解，此一包含抗 PD-L1 抗體及玻尿酸酶之調配物可以一種單一組合調配物之形式或替代地以兩種可在即將皮下注射前混合之單獨調配物之形式提供以用於投與。替代地，抗 PD-L1 抗體及玻尿酸酶可作為單獨注射液在身體之不同部位投與，諸如在彼此緊鄰之部位。亦可以連續注射形式注射存在於本發明調配物中之治療劑，例如首先注射玻尿酸酶，之後注射抗 PD-L1 抗體調配物。該等注射亦可以相反順序來實施，亦即藉由首先注射抗 PD-L1 抗體調配物，之後注射玻尿酸酶。倘若抗 PD-L1 抗體及玻尿酸酶係作為單獨注射液投與，則必須為該等蛋白質中之一者或兩者提供緩衝劑、穩定劑及非離子表面活性劑，該等劑之濃度係如隨附申請專利範圍中所指定，但不包括玻尿酸酶。因此，玻尿酸酶可例如在 pH 為約 6.5 mM、100 mM 至 150 mM NaCl 及 0.01% (w/v) 至 0.1% (w/v) 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 之 L-組胺酸/HCl 緩衝液中提供。在一個實施例中，抗 PD-L1 抗體係與濃度如本文所指定之緩衝劑、穩定劑及非離子表面活性劑一起提供。

【0141】 如上文所述，可將玻尿酸酶視為抗 PD-L1 抗體調配物中之另一賦形劑。可在製造抗 PD-L1 抗體調配物時將玻尿酸酶添加至抗 PD-L1 抗體調配物中，或可在即將注射前添加。替代地，玻尿酸酶可作為單獨注射液提供。在後一情形中，玻尿酸酶可以凍乾形式提供於單獨小瓶中，該凍乾形式必須在進行皮下注射前用適宜稀釋劑進行重構，或可作為液體調配物由製造商提供。抗 PD-L1 抗體調配物及玻尿酸酶可作為單獨實體購得或亦可作為套組提供，該等套組包含該兩種注射組分及關於其皮下投與之適宜說明書。亦可提供關於重構及/或投與該等調配物中之一者或兩者之適宜說明書。

【0142】 因此，本發明亦提供醫藥組合物，其由醫藥活性抗 PD-L1 抗體或此抗體與適宜量之至少一種玻尿酸酶之混合物的高度濃縮之穩定醫藥調配物組成，其呈套組之形式，該套組包含兩種注射組分及關於其皮下投與之適宜說明書。

【0143】 本發明之另一態樣係關於包含本發明之液體醫藥調配物之注射裝置。此調配物可由醫藥活性抗 PD-L1 抗體或此等抗體分子與如本文所概述之適宜賦形劑之混合物組成，且可另外包含玻尿酸酶作為組合調配物或作為用於共投與之單獨調配物。

【0144】 在一些實施例中，本文提供液體醫藥調配物，該調配物包含濃度為約 100 g/L 至約 150 g/L 之本文所闡述之單株抗 PD-L1 抗體、濃度為約 15 mM 至約 25 mM 之組胺酸乙酸鹽、濃度為約 200 mM 至約 280 mM 之蔗糖、濃度為約 0.04% (w/v) 至約 0.08% (w/v) 之聚山梨醇酯、濃度為約 5 mM 至約 15 mM 之甲硫胺酸、濃度為約 1000 U/ml 至約 3000 U/ml 之玻尿酸酶，其 pH 為約 5.6 至約 6.0。在一些實施例中，該調配物係無菌的。在一些實施例中，該調配物適於投與給個體。在一些實施例中，該調配物用於皮下投與。

【0145】 在一些實施例中，本文提供液體醫藥調配物，該調配物包含濃度為

約 125 g/L 之本文所闡述之單株抗 PD-L1 抗體、濃度為約 20 mM 之組胺酸乙酸鹽、濃度為約 240 mM 之蔗糖、濃度為約 0.06% (w/v) 之聚山梨醇酯 20、濃度為約 10 mM 之甲硫胺酸、濃度為約 2000 之 rHuPH20，且其 pH 為約 5.8。在一些實施例中，該調配物係無菌的。在一些實施例中，該調配物適於投與給個體。在一些實施例中，該調配物用於皮下投與。

【0146】 在一些實施例中，本文提供液體醫藥調配物，該調配物包含濃度為約 100 g/L 至約 150 g/L 之本文所闡述之單株抗 PD-L1 抗體、濃度為約 15 mM 至約 25 mM 之組胺酸乙酸鹽、濃度為約 200 mM 至約 280 mM 之蔗糖、濃度為約 0.01% (w/v) 至約 0.03% (w/v) 之聚山梨醇酯，且其 pH 為約 5.3 至約 5.7。在一些實施例中，在投與給個體之前，將調配物與玻尿酸酶混合。在一些實施例中，混合物中玻尿酸酶之濃度為約 1000 U/ml 至約 3000 U/ml。在一些實施例中，該調配物係無菌的。在一些實施例中，該調配物適於投與給個體。在一些實施例中，該調配物用於皮下投與。

【0147】 在一些實施例中，本文提供液體醫藥調配物，該調配物包含濃度為約 125 g/L 之本文所闡述之單株抗 PD-L1 抗體、濃度為約 20 mM 之組胺酸乙酸鹽、濃度為約 240 mM 之蔗糖、濃度為約 0.02% (w/v) 之聚山梨醇酯 20，且其 pH 為約 5.5。在一些實施例中，在投與給個體之前，將該調配物與 rHuPH20 混合。在一些實施例中，混合物中 rHuPH20 之濃度為約 2000 U/。在一些實施例中，該調配物係無菌的。在一些實施例中，該調配物適於投與給個體。在一些實施例中，該調配物用於皮下投與。

【0148】 在一個實施例中，調配物含有上文所鑑別之劑(例如抗體、緩衝劑、蔗糖及/或表面活性劑)且基本上不含一或多種防腐劑，諸如苜醇、苯酚、間甲酚、氯丁醇及苜索氯銨。在另一實施例中，可將防腐劑包括在調配物中，尤其是在調配物係多劑量調配物之情形下。防腐劑之濃度可在約 0.1% 至約 2% 範圍內，諸如

約 0.5%至約 1%。可將一或多種其他醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑(諸如 Remington's Pharmaceutical Sciences 第 16 版, Osol, A.編輯(1980)中所闡述之彼等)包括在調配物中,條件係其不會不利地影響調配物之期望特徵。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒且包括額外緩衝劑;共溶劑;抗氧化劑,包括抗壞血酸及甲硫胺酸;螯合劑,諸如 EDTA;金屬錯合物(例如 Zn-蛋白質錯合物);生物可降解聚合物,諸如聚酯;及/或成鹽相對離子。本文之例示性醫藥學上可接受之載劑進一步包括間質性藥物分散劑,諸如可溶性中性活性玻尿酸酶糖蛋白(sHASEGP),例如人類可溶性 PH20 玻尿酸酶糖蛋白,諸如 rHuPH20 (HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)。某些例示性 sHASEGP 及使用方法(包括 rHuPH20)闡述於美國專利公開案第 2005/0260186 號及第 2006/0104968 號中。在一態樣中,將 sHASEGP 與一或多種額外糖胺聚糖酶(諸如軟骨素酶)組合。

【0149】 本文之調配物亦可視需要含有一種以上用於所治療特定適應症之蛋白質,諸如互補活性不會對其他蛋白質產生不利影響之彼等蛋白質。舉例而言,倘若抗體係抗 PD-L1,則可將其與另一劑(例如化學治療劑及抗贅瘤劑)組合。

【0150】 在一些實施例中,對調配物中抗體之物理穩定性、化學穩定性或生物學活性進行評估或量測。可使用此項技術中已知且闡述於本文實例中之任何方法來評估調配物中抗體之穩定性及生物學活性。舉例而言,可藉由(但不限於)以下來量測調配物中抗體之穩定性:粒徑篩析層析(SEC 或 SE-HPLC)、成像毛細管等電聚焦(ICIEF)、肽圖譜分析、小體積不透光度(HIAC)分析及毛細管電泳(CE)技術(諸如 CE-十二烷基硫酸鈉(CE-SDS)及 CE-聚糖分析)。在一些實施例中,調配物中之抗體在-20°C下穩定至少約 6 個月、至少約 8 個月、至少約 10 個月、至少約 12 個月、至少約 14 個月、至少約 16 個月、至少約 18 個月、至少約 20 個月、至少約 21 個月、至少約 22 個月、至少約 23 個月、至少約 24 個月、至少約

3年或至少約4年。在一些實施例中，調配物中之抗體在2°C至8°C(例如5°C)下穩定至少約6個月、至少約8個月、至少約10個月、至少約12個月、至少約14個月、至少約16個月、至少約18個月、至少約20個月、至少約21個月、至少約22個月、至少約23個月或至少約24個月。在一些實施例中，在儲存後藉由調配物中之粒徑篩析層析量測抗體(亦即抗體單體)之穩定性。在一些實施例中，在儲存後藉由調配物中之成像毛細管等電聚焦量測抗體(亦即抗體單體)之穩定性。在一些實施例中，在-20°C下儲存至少約6個月、至少約12個月、至少約18個月或至少約24個月後，調配物中抗體單體與(例如包括抗體及聚集體)相比之百分比為大於約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%或約95%。在一些實施例中，在2°C至8°C(例如5°C)下儲存至少約6個月、至少約12個月、至少約18個月或至少約24個月後，調配物中抗體單體與(例如包括抗體及聚集體)相比之百分比為大於約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%或約95%。在一些實施例中，在室溫(例如約15°C至25°C)下攪動至少約2小時、至少約4小時、至少約6小時、至少約8小時、至少約10小時、至少約12小時、至少約14小時、至少約16小時、至少約18小時、至少約20小時或至少約24小時後，調配物中抗體單體與(例如包括抗體及聚集體)相比之百分比為大於約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%或約95%。在一些實施例中，在-20°C下儲存至少約6個月、至少約12個月、至少約18個月或至少約24個月後，調配物中總聚集體(例如高分子量物質及低分子量物質)之百分比小於以下中之任一者：約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1%、約2%、約3%、約4%、

約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%或約 10%。在一些實施例中，在 2°C 至 8°C (例如 5°C) 下儲存至少約 6 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月或至少約 24 個月後，調配物中總聚集體(例如高分子量物質及低分子量物質)之百分比小於以下中之任一者：約 0.1%、約 0.2%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%、約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%或約 10%。在一些實施例中，在室溫(例如約 15°C 至 25°C) 下攪動至少約 2 小時、至少約 4 小時、至少約 6 小時、至少約 8 小時、至少約 10 小時、至少約 12 小時、至少約 14 小時、至少約 16 小時、至少約 18 小時、至少約 20 小時或至少約 24 小時後，調配物中總聚集體(例如高分子量物質及低分子量物質)之百分比小於以下中之任一者：約 0.1%、約 0.2%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%、約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%或約 10%。在本文中之任一實施例中，可將穩定調配物儲存於玻璃小瓶、金屬合金容器或靜脈內(IV)袋中。在一些實施例中，金屬合金係 316L 不銹鋼或哈氏合金。

【0151】 欲用於活體內投與之調配物應為無菌的。此可藉由在製備調配物之前或之後經由無菌過濾膜過濾容易地實現。

III. 治療方法及投與抗體調配物

【0152】 根據已知方法將調配物投與給需要抗體治療之哺乳動物(諸如人類)，該等已知方法諸如靜脈內投與(例如作為濃注或藉由經一段時間連續輸注)、藉由肌內、腹膜內、腦脊髓內、皮下、關節內、滑膜內、鞘內、經口、經局部或吸入途徑。在一個實施例中，藉由靜脈內投與將調配物投與給哺乳動物。出於此等目的，可例如使用注射器或經由 IV 線注射調配物。在一個實施例中，藉由皮下投與將調配物投與給哺乳動物。

【0153】 抗體之適當劑量(「治療有效量」)將取決於(例如)欲治療之疾患、疾

患之嚴重程度及病程、投與抗體用於預防性還是治療性目的、先前療法、患者病史及對抗體之反應、所用抗體之類型及主治醫師之判定。抗體適於一次性或經一系列治療投與給患者，且可在自診斷起任何時間投與給患者。抗體可作為唯一治療投與或與其他可用於治療所討論疾患之藥物或療法聯合投與。

【0154】 作為一般主張，無論藉由一次還是多次投與，投與給人類之抗體之治療有效量將在約 0.01 mg/kg 患者體重至約 50 mg/kg 患者體重範圍內。在一些實施例中，抗體使用為(例如)每天投與約 0.01 mg/kg 至約 45 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 40 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 35 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 30 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 25 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 20 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 15 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 5 mg/kg 或約 0.01 mg/kg 至約 1 mg/kg。在一些實施例中，以 15 mg/kg 投與抗體。然而，可使用其他劑量方案。在一個實施例中，在 21 天週期之第 1 天，將本文所闡述之抗 PD-L1 抗體以下列劑量投與給人類：約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg、約 1200 mg、約 1300 mg 或約 1400 mg。劑量可作為單劑量或作為多劑量(例如 2 劑或 3 劑)投與，諸如輸注。與單一治療相比，組合治療中所投與之抗體劑量可降低。藉由習用技術可容易地監測此療法之進展。

【0155】 含有本文所闡述之抗 PD-L1 抗體之調配物可用於多種活體外及活體內診斷及治療應用中。舉例而言，可將含有該抗體之調配物投與給個體(subject 或 individual)以供治療疾病或病症(例如由 PD-1 與 PD-L1 相互作用所介導之疾病或病症)。

【0156】 在一些實施例中，疾病或病症係癌症。在一些實施例中，癌症係局部晚期或轉移性的。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、膠質瘤、頭癌、白血

病、肝癌、肺癌(例如非小細胞肺癌)、淋巴瘤、骨髓瘤、頸癌、卵巢癌、黑色素瘤、胰臟癌、腎癌、唾液腺癌、胃癌、胸腺上皮癌、甲狀腺癌及頭頸部鱗狀細胞癌。在一些實施例中，癌症係非小細胞肺癌。在一些實施例中，癌症係小細胞肺癌。在一些實施例中，癌症係尿路上皮癌。在一些實施例中，癌症係乳癌。在一些實施例中，乳癌係三陰性乳癌。在一些實施例中，所治療之個體(subject 或 individual)具有 PD-L1 陽性癌細胞(例如藉由 IHC 偵測到)。

【0157】 在一些實施例中，疾病或病症係感染。在一些實施例中，感染係持續性感染。在一些實施例中，感染係病毒感染、細菌感染、真菌感染、寄生蟲感染或原生動物感染。在一些實施例中，病毒感染係選自由以下組成之群：巨細胞病毒、艾司坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)、B 型肝炎病毒、C 型肝炎病毒、疱疹病毒、麻疹病毒、流行性感冒、人類免疫缺失病毒、人類嗜 T 淋巴球病毒、淋巴球形脈絡叢腦膜炎病毒、呼吸道融合病毒及/或鼻病毒。在一些實施例中，細菌感染係選自由以下組成之群：螺桿菌屬種(*Helicobacter spp.*)、分枝桿菌屬種(*Mycobacterium spp.*)、吡咯單胞菌屬種(*Porphyromonas spp.*)、披衣菌屬種(*Chlamydia spp.*)、沙門桿菌屬種(*Salmonella spp.*)、李氏菌屬種(*Listeria spp.*)、鏈球菌屬種(*Streptococcus spp.*)、嗜血桿菌屬種(*Haemophilus spp.*)、奈瑟菌屬種(*Neisseria spp.*)、克雷伯氏菌屬種(*Klebsiella spp.*)、疏螺旋體屬種(*Borrelia spp.*)、擬桿菌屬種(*Bacterioides spp.*)及密螺旋體屬種(*Treponema spp.*)。在一些實施例中，原生動物感染係選自由以下組成之群：利士曼原蟲屬種(*Leishmania spp.*)、惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)、住血吸蟲屬種(*Schistosoma spp.*)、弓蟲屬種(*Toxoplasma spp.*)、錐蟲屬種(*Trypanosoma spp.*)及條蟲屬種(*Taenia spp.*)。在一些實施例中，真菌感染係選自由以下組成之群：芽生菌病、球黴菌病、組織漿菌病、念珠菌病、隱球菌病、麴菌病、黏膜黴菌病及肺囊蟲病。

【0158】 在一些實施例中，疾病或病症係發炎性疾病。在一些實施例中，發炎

性疾病係選自由以下組成之群：急性瀰漫性腦脊髓炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、關節黏連性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、動脈粥樣硬化、自體免疫溶血性貧血、自體免疫肝炎、關節炎、貝賽特氏病(Behcet's disease)、伯傑氏病(Berger's disease)、大疱性類天疱瘡、乳糜瀉、恰加斯氏病(Chagas' disease)、膽管炎、克隆氏病(Crohn's disease)、皮肌炎、1型糖尿病、腎小球性腎炎、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、移植物抗宿主病、格雷氏病(Graves' disease)、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、橋本氏病(Hashimoto's disease)、蕁麻疹、高 IgE 症候群、特發性血小板減少紫斑症、紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、多發性硬化、重症肌無力、器官移植排斥、帕金森氏病(Parkinson's disease)、天疱瘡、惡性貧血、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、牛皮癬、雷諾氏症候群(Raynaud's syndrome)、類風濕性關節炎、硬皮症、薛格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、顳動脈炎、甲狀腺炎、潰瘍性結腸炎、眼色素層炎、血管炎及韋格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)。

【0159】 在一些實施例中，含有該抗體之調配物可與另一治療劑聯合投與給個體(subject 或 individual)以供治療疾病或病症。舉例而言，為治療癌症，本文所闡述之抗 PD-L1 抗體調配物可與另一抗癌治療(例如化學療法或不同抗體治療)聯合投與。

IV. 製品或套組

【0160】 在本發明之另一實施例中，提供製品或套組，其包含容納本發明之液體醫藥調配物之容器，且視情況提供其使用說明書。適宜容器包括(例如)瓶、小瓶、袋及注射器。容器可自多種材料形成，諸如玻璃、塑膠(諸如聚氯乙烯或聚烯烴)或金屬合金(諸如不銹鋼或哈氏合金)。例示性容器係 300 cc 金屬合金容器(例如用於在-20°C下儲存)。另一例示性容器可為 10-50 cc 玻璃小瓶(例如用於在 2-8°C下儲存)。舉例而言，容器可為 10 cc、15 cc、20 cc 或 50 cc 玻璃小瓶。

容器容納調配物，且位於容器上或與容器相連之標記可指示使用說明。製品可進一步包括自商業及使用者角度來看期望之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、填充劑、針、注射器及含有使用說明書之包裝插頁。在一些實施例中，製品進一步包括一或多種其他劑(例如化學治療劑及抗贅瘤劑)。用於該一或多種劑之適宜容器包括(例如)瓶、小瓶、袋及注射器。

【0161】 認為本說明書足以使得熟習此項技術者能夠實踐本發明。熟習此項技術者自前述說明將明瞭除本文所顯示及闡述之彼等修改以外之各種修改，且該等修改屬於隨附申請專利範圍之範疇內。本文所引用之所有公開案、專利及專利申請案出於所有目的均係以全文引用的方式併入本文中。

【0162】 參考以下實例將更全面地理解本發明。然而，不應將該等實例解釋為限制本發明之範疇。應理解，本文所闡述之實例及實施例僅係出於說明性目的，且基於其之各種修改或變化應為熟習此項技術者所瞭解且欲包括在本申請案之精神及範圍以及隨附申請專利範圍之範疇內。

實例

實例 1：原料藥(DS)調配物穩定性

【0163】 在 DS 研究中，將調配物填充至不銹鋼微型罐中且置於適當儲存條件下以評估阿替珠單抗冷凍儲存及加速穩定性。為調配用於研究之 DS，將阿替珠單抗之超濾滲濾池緩衝液交換至適當緩衝系統(例如組胺酸乙酸鹽、組胺酸鹽酸鹽、組胺酸乙酸鹽及精胺酸)中，且接著將聚山梨醇酯 20 及甲硫胺酸添加至超濾滲濾材料中以調配 DS。

多次冷凍-解凍循環後之 DS 穩定性

【0164】 圖 1A 至圖 1C 顯示在多次冷凍/解凍循環後，各種 DS 調配物之高分子量物質(HMWS)(圖 1A)、離子交換層析(IEC)主峰百分比(圖 1B)及非還原性毛细管電泳-SDS (NR CE-SDS)前峰總和(圖 1C)之水準。所有調配物均包含 150

mg/ml 或 125 mg/ml 之阿替珠單抗(在圖中指示為 150 mg 或 125 mg)、20 mM 組胺酸乙酸鹽(HA)或組胺酸鹽酸鹽(HCl)、10 mM 甲硫胺酸及 0.06% (w/v)聚山梨醇酯 20。除非另有說明，否則所有調配物均為 pH 5.5。含有低蔗糖濃度(例如 100 mM)之調配物不足以在高蛋白質濃度下貫穿多次冷凍解凍循環維持穩定性。作為該等實驗之結果，對包含組胺酸乙酸鹽或組胺酸鹽酸鹽之調配物，選擇 240 mM 之蔗糖濃度以支持 5 次冷凍/解凍(F/T)循環。

DS 在 25°C 下之穩定性

【0165】 圖 2A 至圖 2C 顯示在 25°C 下長達 1 個月後，各種 DS 調配物之酸性物質(圖 2A)、鹼性物質(圖 2B)及 HMWS (圖 2C)之水準。所有調配物均包含 125 mg/ml 阿替珠單抗(在圖中指示為 125 mg)、20 mM 組胺酸乙酸鹽(HA)或組胺酸鹽酸鹽(HCl)、10 mM 甲硫胺酸及 0.06% (w/v)聚山梨醇酯 20。IEC 顯示，在 pH 5.5 調配物中，酸性物質之百分比較低且鹼性物質之百分比較高。

實例 2：藥物產品(DP)調配物穩定性

【0166】 在 DP 穩定性研究中，將調配物填充至玻璃小瓶中且置於適當儲存條件下以評估阿替珠單抗在不同緩衝系統及賦形劑中之穩定性。為進行調配，將阿替珠單抗之超濾滲濾池緩衝液交換至適當緩衝系統(例如組胺酸乙酸鹽、組胺酸鹽酸鹽、組胺酸乙酸鹽及精胺酸)中，且接著將聚山梨醇酯 20、甲硫胺酸及重組人類玻尿酸酶添加至超濾滲濾材料中以調配 DP。

DP 在 25°C 下之穩定性

【0167】 圖 3A 至圖 3B 顯示在 25°C 下長達 3 個月後，DP 調配物之 HMWS (圖 3A)及 SEC 主峰百分比(圖 3B)之水準。所有調配物均包含 125 mg/ml 阿替珠單抗(在圖中指示為 125 mg)、20 mM 組胺酸乙酸鹽或組胺酸鹽酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.06%聚山梨醇酯 20 及 2000 U/ml 重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。與另兩種調配物相比，包含組胺酸乙酸鹽之調配物(pH 5.8)具有更高

之 SEC 主峰百分比(圖 3B)。與另兩種調配物相比，包含組胺酸鹽酸鹽之調配物(pH 5.5)具有更高之 HMWS 百分比(圖 3A)。總體而言，與組胺酸鹽酸鹽調配物相比，組胺酸乙酸鹽調配物藉由 SEC 顯示降解略慢。

【0168】 圖 4A 至圖 4B 顯示在 25°C 下長達 3 個月後，DP 調配物中之酸性物質(圖 4A)及鹼性物質(圖 4B)之水準。所有調配物均包含 125 mg/ml 阿替珠單抗(在圖中指示為 125 mg)、20 mM 組胺酸乙酸鹽或組胺酸鹽酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.06% 聚山梨醇酯 20 及 2000 U/ml 重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。總體而言，所有三種調配物間之 IEC 主峰降解速率相似。然而，該 3 種調配物間之酸性及鹼性物質之形成不同。與另兩種調配物相比，包含組胺酸乙酸鹽之調配物(pH 5.8)具有更低之鹼性物質百分比(圖 4B)。與包含組胺酸鹽酸鹽之調配物相比，包含組胺酸乙酸鹽之調配物具有更高之酸性物質百分比(圖 4A)。

【0169】 圖 5A 至圖 5B 顯示在 25°C 下長達 3 個月後，DP 調配物中之前峰(圖 5A)及 NR CE-SDS 主峰(圖 5B)之百分比。所有調配物均包含 125 mg/ml 阿替珠單抗(在圖中指示為 125 mg)、20 mM 組胺酸乙酸鹽或組胺酸鹽酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.06% 聚山梨醇酯 20 及 2000 U/ml 重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。

DP 在 40°C 下之穩定性

【0170】 圖 6A 至圖 6C 顯示在 40°C 下長達 1 個月後，DP 調配物中之 HMWS (圖 6A)、SEC 主峰百分比(圖 6B)及 NR CE-SDS 前峰總和(圖 6C)之水準。所有調配物均包含 150 mg/ml 或 125 mg/ml 之阿替珠單抗(在圖中指示為 150 mg 或 125 mg)、200-240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.06% 聚山梨醇酯 20 及 2000 U/ml 重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。相較於其他調配物，包含 125 mg/ml 阿替珠單抗及組胺酸乙酸鹽之調配物具有更少之 HMWS (圖 6A)、更高之主峰百分比(圖 6B)及

更低之 NR-CE SDS 前峰總和(圖 6C)。隨著蛋白質濃度增加，HMWS 亦增加。就 pH 而言，較高之 pH (例如 5.8)減少 HMWS 形成及片段化。添加精胺酸亦導致 HMWS 增加。儘管精胺酸可增加溶解性，然而其無法維持阿替珠單抗之物理穩定性(例如使 HMWS 增加)。

【0171】 圖 7A 至圖 7C 顯示在 40°C 下長達 1 個月後，DP 調配物中之酸性物質(圖 7A)、鹼性物質(圖 7B)及 IEC 主峰百分比(圖 7C)之水準。所有調配物均包含 150 mg/ml 或 125 mg/ml 之阿替珠單抗(在圖中指示為 150 mg 或 125 mg)、200-240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.06% 聚山梨醇酯 20 及 2000 U/ml 重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。與含有組胺酸鹽酸鹽緩衝液或組胺酸乙酸鹽+精胺酸緩衝液之調配物相比，含有組胺酸乙酸鹽緩衝液之調配物具有更高之酸性物質水準(圖 7A)。與其他調配物相比，包含 125 mg/ml 阿替珠單抗及組胺酸乙酸鹽之調配物(pH 5.8)具有更低之鹼性物質水準(圖 7B)。

【0172】 基於所呈現之產物穩定性結果，阿替珠單抗之調配物選擇包含 125 mg/mL 阿替珠單抗及組胺酸乙酸鹽之調配物(pH 5.8)。

實例 3：聚山梨醇酯 20 穩定性

【0173】 圖 8A 至圖 8B 顯示各種 DP 調配物中之聚山梨醇酯 20 在 40°C (圖 8A)及 25°C (圖 8B)下長達 3 個月之穩定性。所有調配物均包含 125 mg/ml 阿替珠單抗(在圖中指示為 125 mg)、20 mM 組胺酸乙酸鹽或組胺酸鹽酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.06% 聚山梨醇酯 20 及 2000 U/ml 重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。與另兩種調配物相比，在 40°C 及 25°C 下 3 個月後，包含組胺酸乙酸鹽且 pH 為 5.8 之調配物中顯示更少之聚山梨醇酯 20 降解。

【0174】 使用來自上文所闡述 25°C 實驗之數據來計算在 25°C 下 6 個月後聚山梨醇酯 20 損失之理論量。如在下表中可見，與另兩種調配物相比，預計包含組胺酸乙酸鹽且 pH 為 5.8 之調配物在 6 個月後顯示更少之聚山梨醇酯 20 降解。

在 25°C 下 6 個月後之理論 PS20 損失		
125 mg 阿替珠單抗 組胺酸乙酸鹽 pH 5.5	125 mg 阿替珠單抗 組胺酸乙酸鹽 pH 5.8	125 mg 阿替珠單抗 組胺酸鹽酸鹽 pH 5.5
15%	9%	18%

【0175】 除阿替珠單抗之產物穩定性以外，包含組胺酸乙酸鹽且 pH 為 5.8 之調配物亦最有效地維持聚山梨醇酯 20 穩定性。

實例 4：rHuPH20 活性

【0176】 圖 9A 至圖 9B 顯示各種 DP 調配物在 25°C 下長達 3 個月之 rHuPH20 活性分析。所有調配物均包含 150 mg/ml 或 125 mg/ml 之阿替珠單抗(在圖中指示為 150 mg 或 125 mg)、20 mM 組胺酸乙酸鹽或組胺酸鹽酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.06% 聚山梨醇酯 20 及 2000 U/ml 重組人類玻尿酸酶 (rHuPH20)。相較於包含組胺酸乙酸鹽之調配物(pH 5.5)，包含組胺酸乙酸鹽之調配物(pH 5.8)維持更高水準之 rHuPH20 活性。在 25°C 下提高 pH 亦提高 rHuPH20 穩定性。儘管與其他調配物相比，包含組胺酸鹽酸鹽之調配物在加速條件下提供更佳之 rHuPH20 穩定性(圖 9B)，但組胺酸鹽酸鹽並不十分適於阿替珠單抗。儘管在加速條件下觀察到包含組胺酸乙酸鹽之調配物之 rHuPH20 活性略微下降，但在 5°C 下儲存時並未觀察到此情況。因此，阿替珠單抗選擇包含組胺酸乙酸鹽且 pH 為 5.8 之調配物。

【0177】 圖 10A 至圖 10B 顯示包含不同濃度之聚山梨醇酯且同時攪動 24 小時之調配物中之 rHuPH20 活性。在室溫攪動下，較高濃度之聚山梨醇酯將 rHuPH20 活性維持在較高水準。最少需要 0.03% (w/v) 之聚山梨醇酯 20 以防止 rHuPH20 因攪動而損失。考慮到聚山梨醇酯 20 之釋放標準及在儲放壽命內可能之聚山梨醇酯降解，調配物選擇 0.06% (w/v) 之聚山梨醇酯 20 水準。

實例 5：藥物產品(DP)調配物黏度

【0178】 圖 11 顯示各種 DP 調配物在介於 5°C 與 25°C 之間的溫度下之黏度。

所有調配物均包含 127-128 mg/ml 阿替珠單抗、20 mM 組胺酸乙酸鹽或組胺酸鹽酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.06% 聚山梨醇酯 20 及 2000 U/ml 重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。包含組胺酸鹽酸鹽之調配物在所評估之所有溫度下均具有最高黏度。

【0179】 基於該等實例中所闡述之調配物篩選，用於皮下投與之阿替珠單抗調配物選擇包含 125 mg/ml 阿替珠單抗、20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.06% 聚山梨醇酯 20、2000 U/ml 重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)、pH 為 5.8 之 DP 調配物。

【序列表】

<110> 美商建南德克公司(Genentech, Inc.)

<120> 抗PD-L1抗體調配物

<130> 14639-20499.40

<140> 尙未分配

<141> 同時隨同提交

<150> US 62/945,730

<151> 2019-12-09

<160> 10

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 1

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 2

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

I886185

<220>

<223> 合成構築體

<400> 3

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr
1 5

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 4

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His
1 5 10

<210> 5

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 5

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

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 6

Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 7

I886185

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 7

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

<210> 8

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 8

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

<210> 9

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 9

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

<210> 10

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 10

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

I886185

1	5	10	15
Ser Leu Arg	Leu Ser Cys Ala Ala	Ser Gly Phe Thr Phe	Ser Asp Ser
	20	25	30
Trp Ile His	Trp Val Arg Gln Ala	Pro Gly Lys Gly Leu	Glu Trp Val
	35	40	45
Ala Trp Ile	Ser Pro Tyr Gly Gly	Ser Thr Tyr Tyr Ala	Asp Ser Val
	50	55	60
Lys Gly Arg	Phe Thr Ile Ser Ala	Asp Thr Ser Lys Asn	Thr Ala Tyr
65	70	75	80
Leu Gln Met	Asn Ser Leu Arg Ala	Glu Asp Thr Ala Val	Tyr Tyr Cys
	85	90	95
Ala Arg Arg	His Trp Pro Gly Gly	Phe Asp Tyr Trp Gly	Gln Gly Thr
	100	105	110
Leu Val Thr	Val Ser Ser Ala Ser	Thr Lys Gly Pro Ser	Val Phe Pro
	115	120	125
Leu Ala Pro	Ser Ser Lys Ser Thr	Ser Gly Gly Thr Ala	Ala Leu Gly
	130	135	140
Cys Leu Val	Lys Asp Tyr Phe Pro	Glu Pro Val Thr Val	Ser Trp Asn
145	150	155	160
Ser Gly Ala	Leu Thr Ser Gly Val	His Thr Phe Pro Ala	Val Leu Gln
	165	170	175
Ser Ser Gly	Leu Tyr Ser Leu Ser	Ser Val Val Thr Val	Pro Ser Ser
	180	185	190
Ser Leu Gly	Thr Gln Thr Tyr Ile	Cys Asn Val Asn His	Lys Pro Ser
	195	200	205
Asn Thr Lys	Val Asp Lys Lys Val	Glu Pro Lys Ser Cys	Asp Lys Thr
210	215	220	
His Thr Cys	Pro Pro Cys Pro Ala	Pro Glu Leu Leu Gly	Gly Pro Ser
225	230	235	240
Val Phe Leu	Phe Pro Pro Lys Pro	Lys Asp Thr Leu Met	Ile Ser Arg
	245	250	255
Thr Pro Glu	Val Thr Cys Val Val	Val Asp Val Ser His	Glu Asp Pro
	260	265	270
Glu Val Lys	Phe Asn Trp Tyr Val	Asp Gly Val Glu Val	His Asn Ala
	275	280	285
Lys Thr Lys	Pro Arg Glu Glu Gln	Tyr Ala Ser Thr Tyr	Arg Val Val
	290	295	300
Ser Val Leu	Thr Val Leu His Gln	Asp Trp Leu Asn Gly	Lys Glu Tyr
305	310	315	320
Lys Cys Lys	Val Ser Asn Lys Ala	Leu Pro Ala Pro Ile	Glu Lys Thr
	325	330	335
Ile Ser Lys	Ala Lys Gly Gln Pro	Arg Glu Pro Gln Val	Tyr Thr Leu
	340	345	350
Pro Pro Ser	Arg Glu Glu Met Thr	Lys Asn Gln Val Ser	Leu Thr Cys
	355	360	365
Leu Val Lys	Gly Phe Tyr Pro Ser	Asp Ile Ala Val Glu	Trp Glu Ser
	370	375	380
Asn Gly Gln	Pro Glu Asn Asn Tyr	Lys Thr Thr Pro Pro	Val Leu Asp
385	390	395	400
Ser Asp Gly	Ser Phe Phe Leu Tyr	Ser Lys Leu Thr Val	Asp Lys Ser

I886185

405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種液體醫藥調配物，該液體調配物包含濃度為約 100 g/L 至約 150 g/L 之單株抗 PD-L1 抗體、濃度為約 15 mM 至約 25 mM 之組胺酸乙酸鹽、濃度為約 200 mM 至約 280 mM 之蔗糖、濃度為約 0.04% (w/v) 至約 0.08% (w/v) 之聚山梨醇酯、濃度為約 5 mM 至約 15 mM 之甲硫胺酸、濃度為約 1000 U/ml 至約 3000 U/ml 之玻尿酸酶，且其 pH 為約 5.6 至約 6.0，其中該單株抗體包含

(a) 輕鏈可變區，其包含：

(1) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 1)；

(2) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SASFLYS (SEQ ID NO:2)；

(3) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QQYLYHPAT (SEQ ID NO:3)；及

(b) 重鏈可變區，其包含：

(1) HVR-H1，其包含胺基酸序列 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:4)；

(2) HVR-H2，其包含胺基酸序列 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:5)；

(3) HVR-H3，其包含胺基酸序列 WPGGFDY (SEQ ID NO:6)，且其中該液體醫藥調配物用於皮下投與。

【請求項 2】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該 pH 為約 5.8。

【請求項 3】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該液體調配物中之該聚山梨醇酯係聚山梨醇酯 20。

【請求項 4】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該聚山梨醇酯之濃度為約 0.05% (w/v) 至約 0.07% (w/v)。

【請求項 5】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該聚山梨醇酯之濃度為約 0.06% (w/v)。

- 【請求項 6】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該甲硫胺酸之濃度為約 10 mM。
- 【請求項 7】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該液體調配物中該單株抗體之濃度為約 120 g/L 至約 130 g/L。
- 【請求項 8】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該液體調配物中該單株抗體之濃度為約 125 g/L。
- 【請求項 9】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該組胺酸乙酸鹽之濃度為約 17 mM 至約 22 mM。
- 【請求項 10】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該組胺酸乙酸鹽之濃度為約 20 mM。
- 【請求項 11】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該蔗糖之濃度為約 220 mM 至約 260 mM。
- 【請求項 12】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該蔗糖之濃度為約 240 mM。
- 【請求項 13】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該玻尿酸酶係重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)。
- 【請求項 14】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中混合物中該玻尿酸酶之濃度為約 2000 U/ml。
- 【請求項 15】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該單株抗體未經受先前凍乾。
- 【請求項 16】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該單株抗體係人類化抗體。
- 【請求項 17】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該單株抗體包含有包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列之重鏈可變區。
- 【請求項 18】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該單株抗體係全長抗體。
- 【請求項 19】如請求項 18 之液體醫藥調配物，其中該單株抗體係 IgG1 抗體。
- 【請求項 20】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該單株抗體包含有包含 SEQ

ID NO:9 之胺基酸序列之輕鏈及包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之重鏈。

【請求項 21】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該液體調配物儲存於玻璃小瓶或金屬合金容器中。

【請求項 22】如請求項 21 之液體醫藥調配物，其中該金屬合金係 316L 不銹鋼或哈氏合金(hastelloy)。

【請求項 23】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該液體調配物在 2-8°C 下穩定至少 6 個月。

【請求項 24】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該液體調配物在 2-8°C 下穩定至少 12 個月。

【請求項 25】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該液體調配物在 2-8°C 下穩定至少 24 個月。

【請求項 26】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該液體調配物在 25°C 或 40°C 下穩定 3 個月。

【請求項 27】如請求項 23 之液體醫藥調配物，其中該液體調配物中之該抗體在儲存後保持至少約 80% 之其生物學活性。

【請求項 28】如請求項 27 之液體醫藥調配物，其中該生物學活性係藉由抗體與 PD-L1 之結合來量測。

【請求項 29】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該液體調配物係無菌的。

【請求項 30】如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該液體調配物適於投與給個體。

【請求項 31】一種製品，其包含容納如請求項 1 至 30 中任一項之液體醫藥調配物之容器。

【請求項 32】一種套組，其包含容納如請求項 1 至 30 中任一項之液體醫藥調配物之容器。

【請求項 33】一種如請求項 1 至 30 中任一項之液體醫藥調配物之用途，其用於製備治療個體疾病或病症之藥物，其中該疾病或病症係選自由感染、癌症及發炎性疾病組成之群。

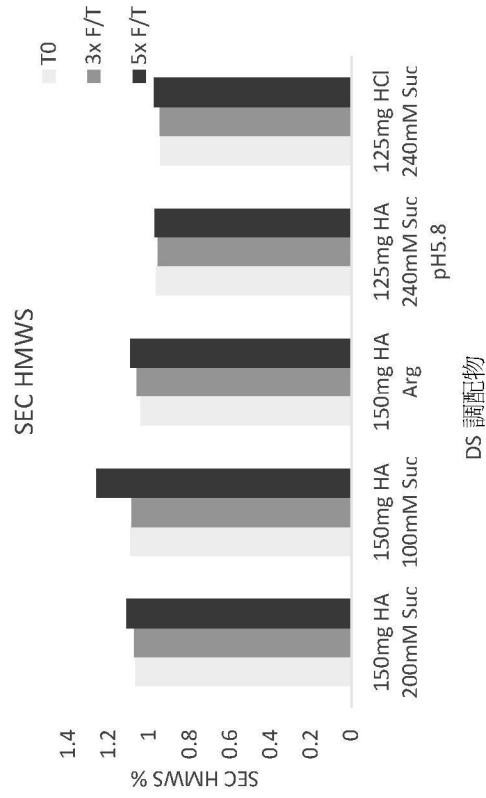
【請求項 34】如請求項 33 之用途，其中該疾病或病症係癌症。

【請求項 35】如請求項 34 之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、尿路上皮癌及乳癌。

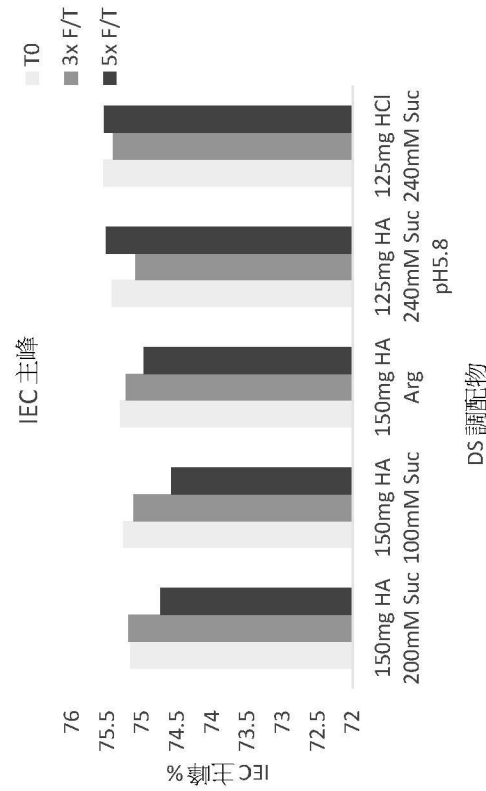
【請求項 36】如請求項 35 之用途，其中該乳癌係三陰性乳癌。

【請求項 37】如請求項 33 之用途，其中該個體係人類。

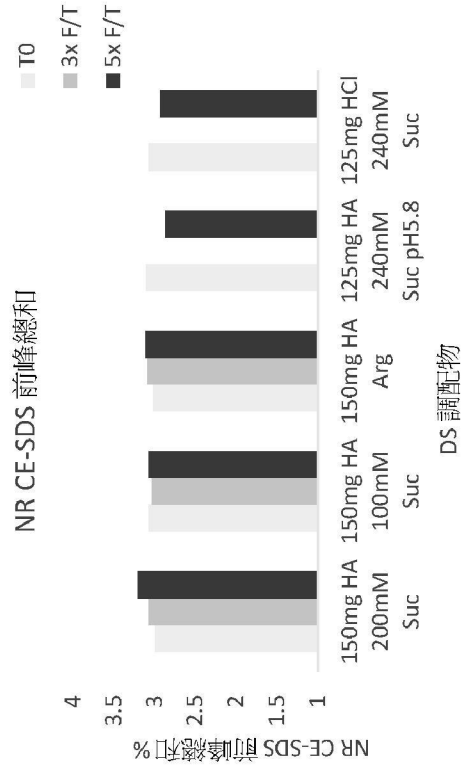
【發明圖式】



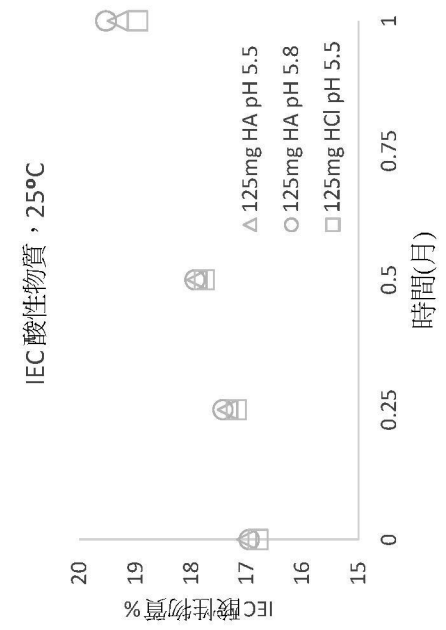
【圖 1A】



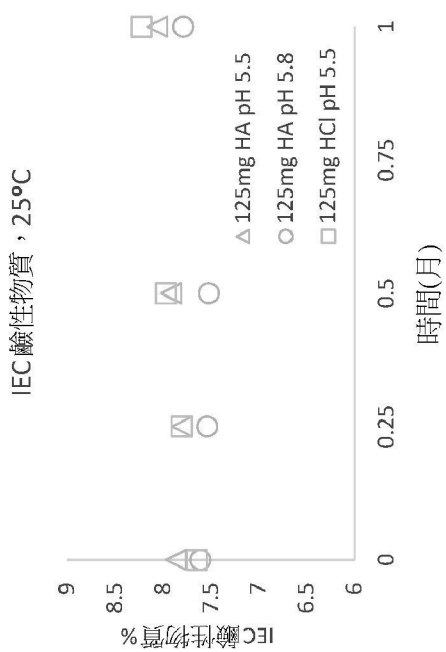
【圖 1B】



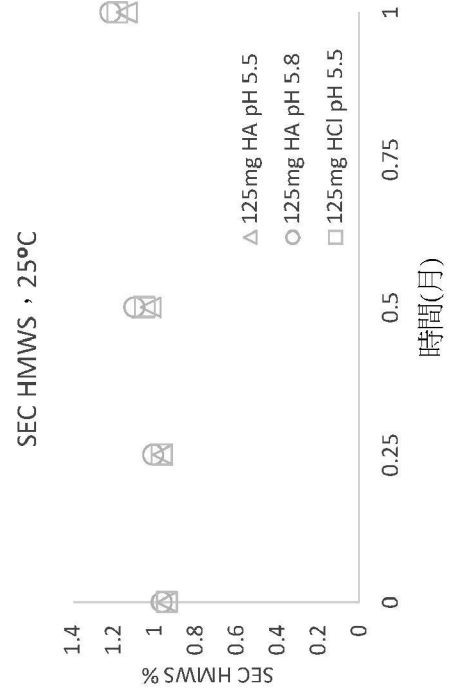
【圖 1C】



【圖 2A】



【圖 2B】



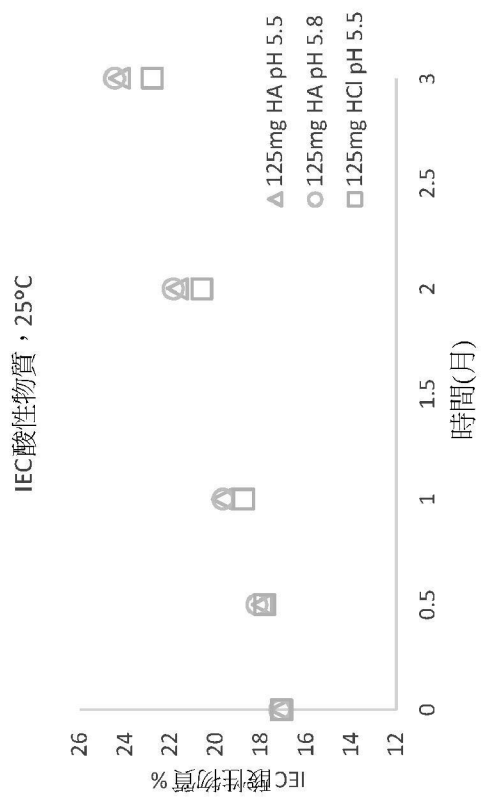
【圖 2C】



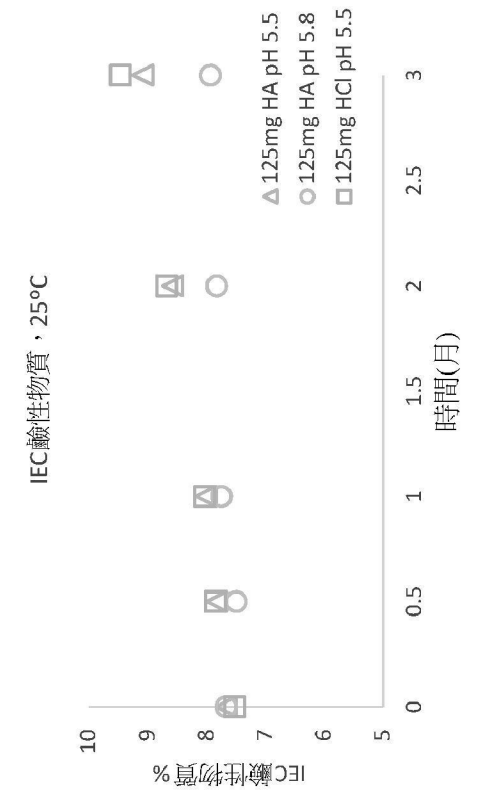
【圖 3A】



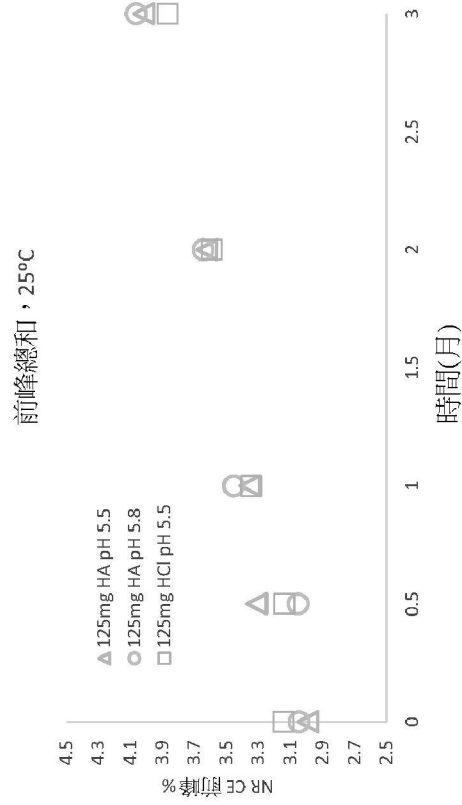
【圖 3B】



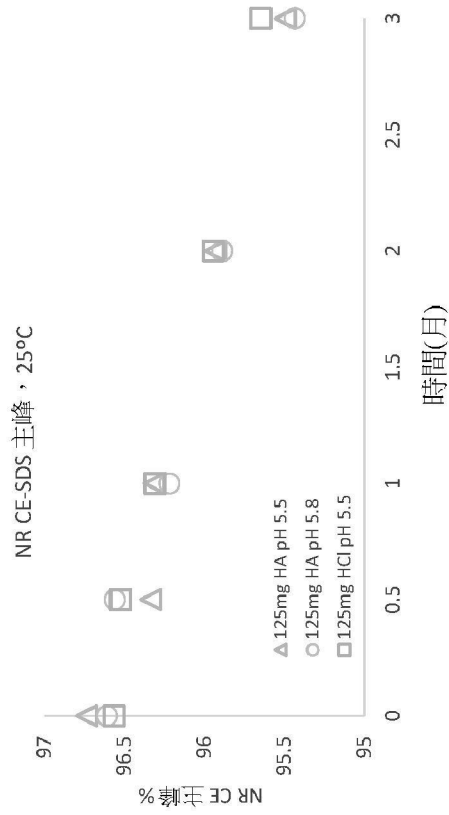
【圖 4A】



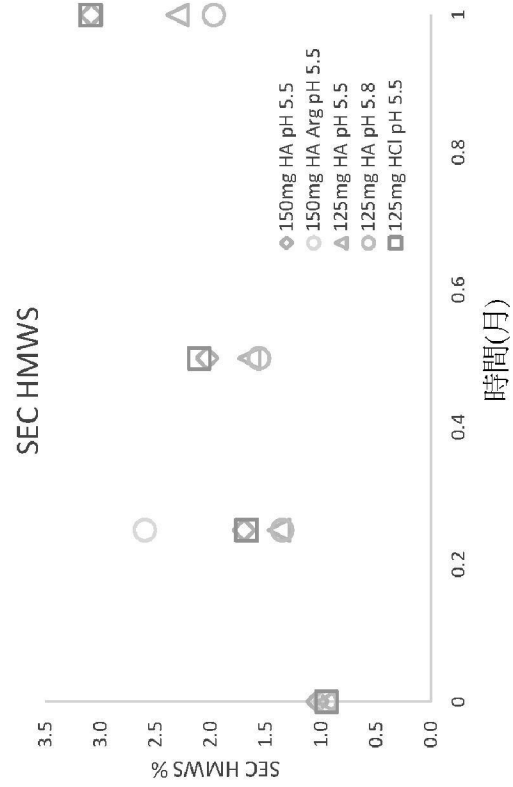
【圖 4B】



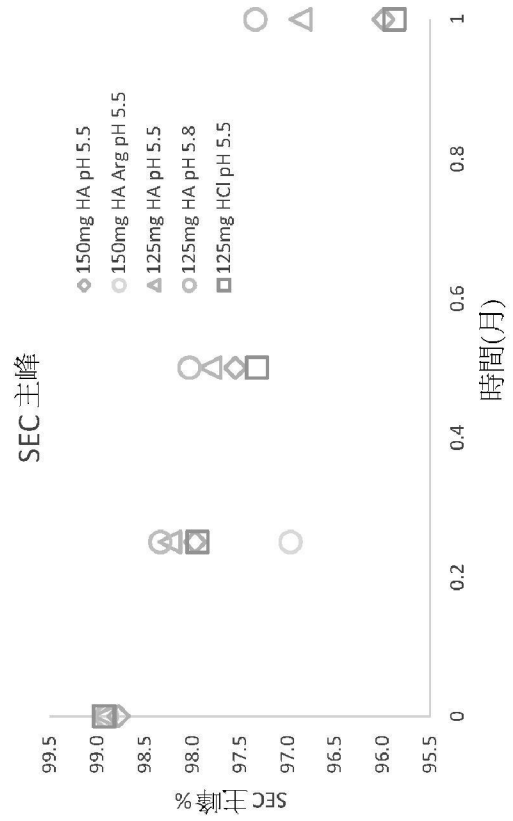
【圖 5A】



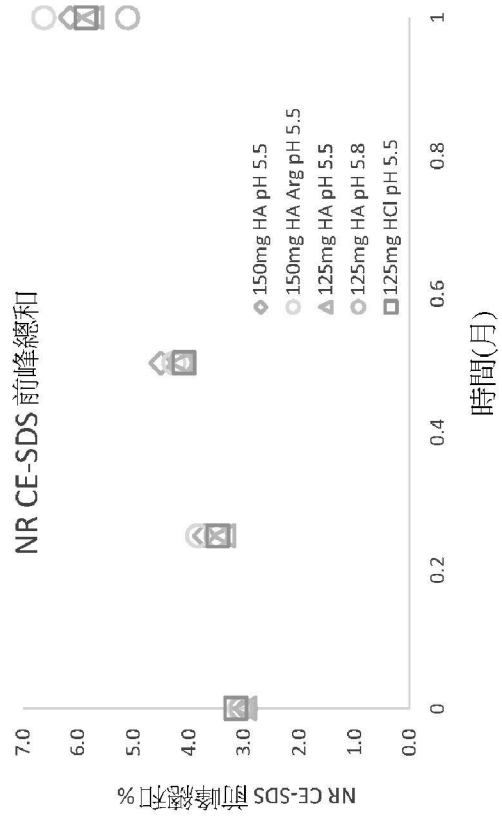
【圖 5B】



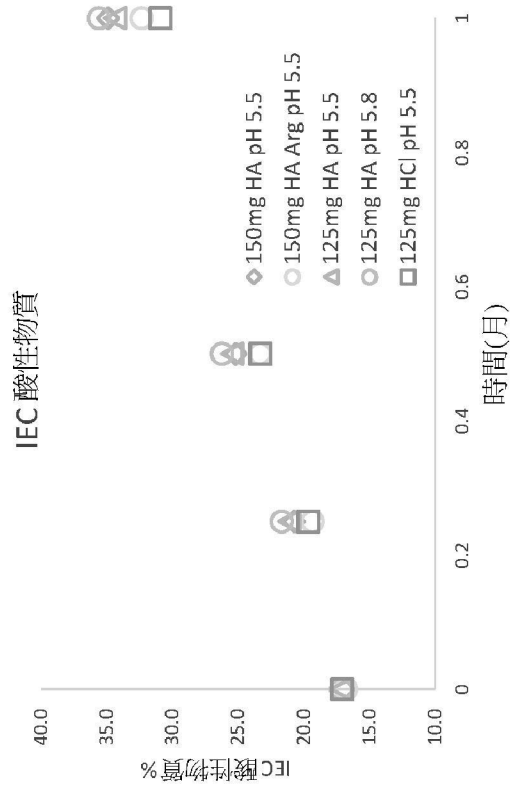
【圖 6A】



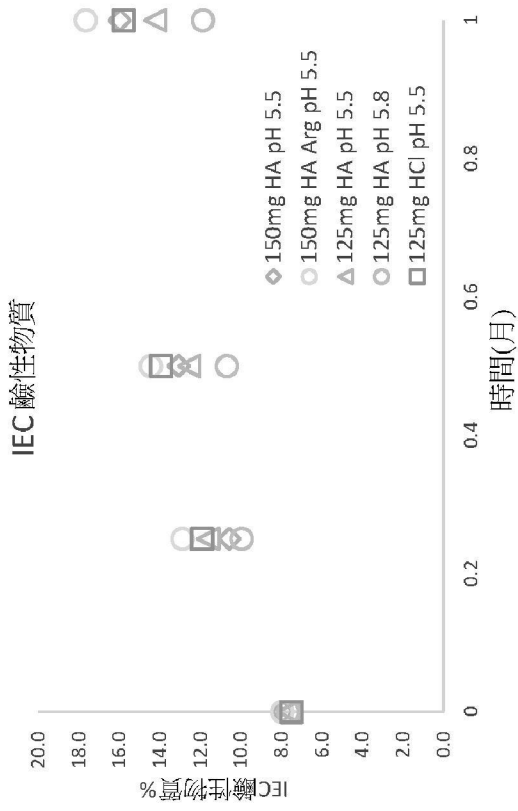
【圖 6B】



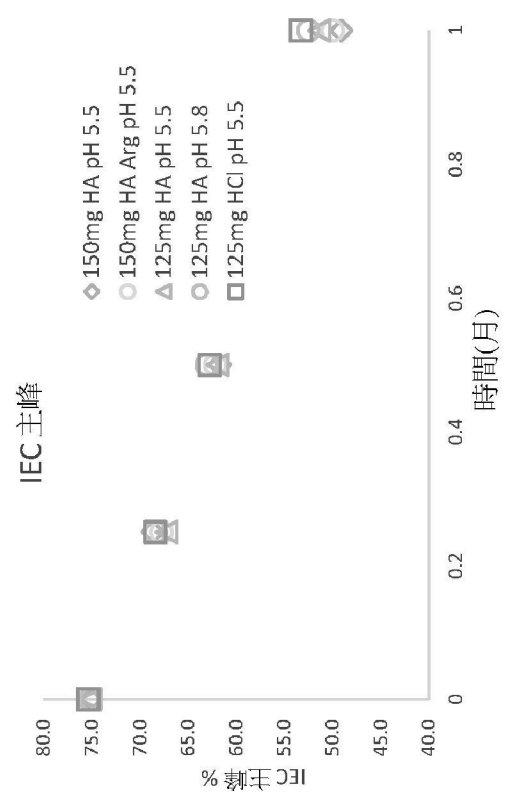
【圖 6C】



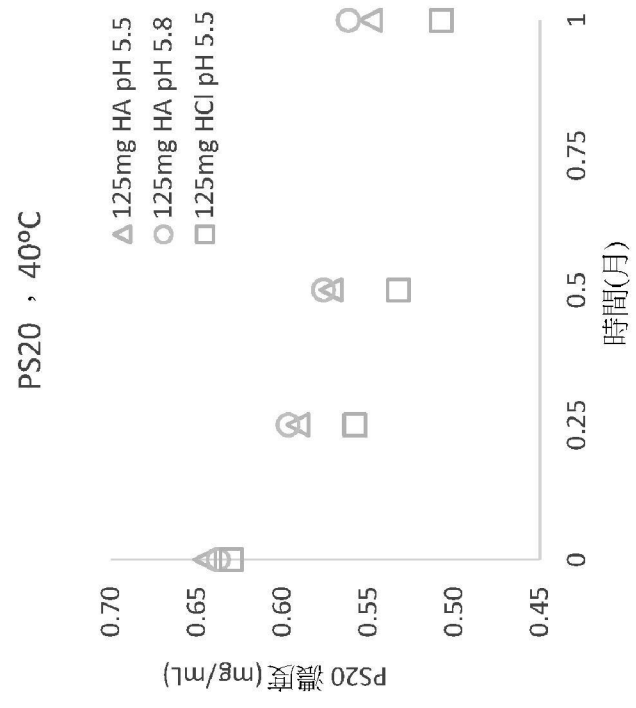
【圖 7A】



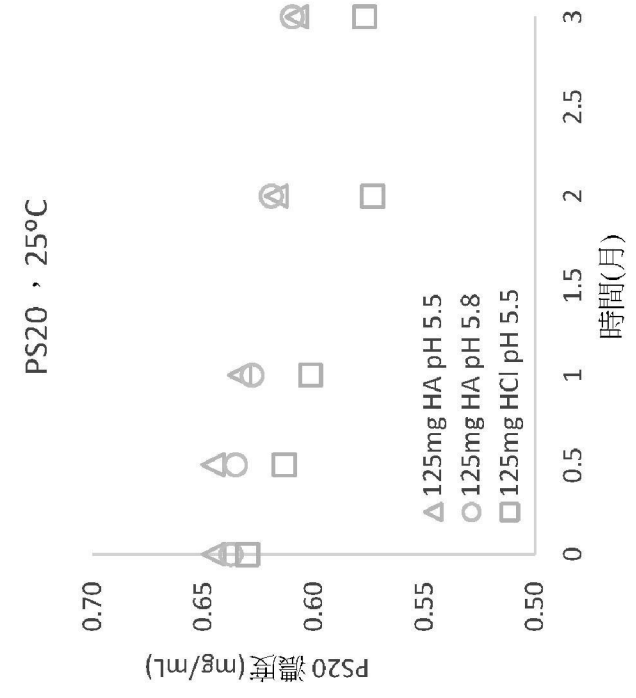
【圖 7B】



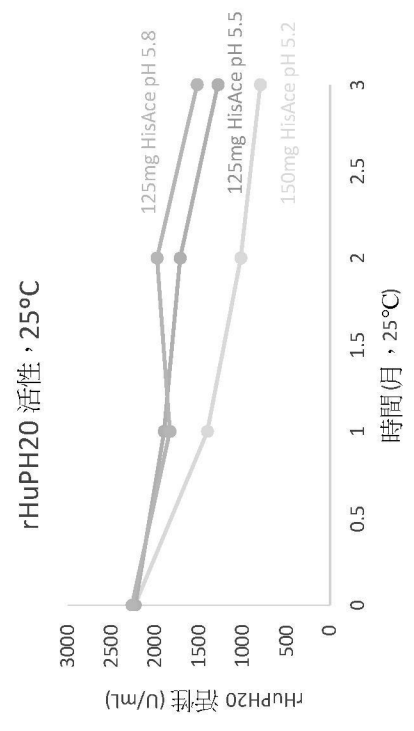
【圖 7C】



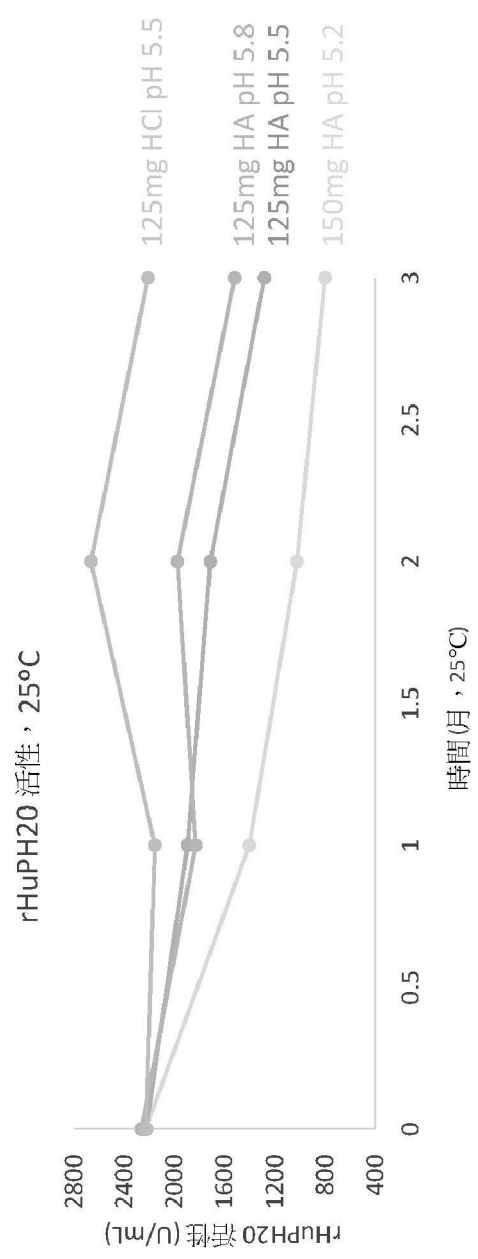
【圖 8A】



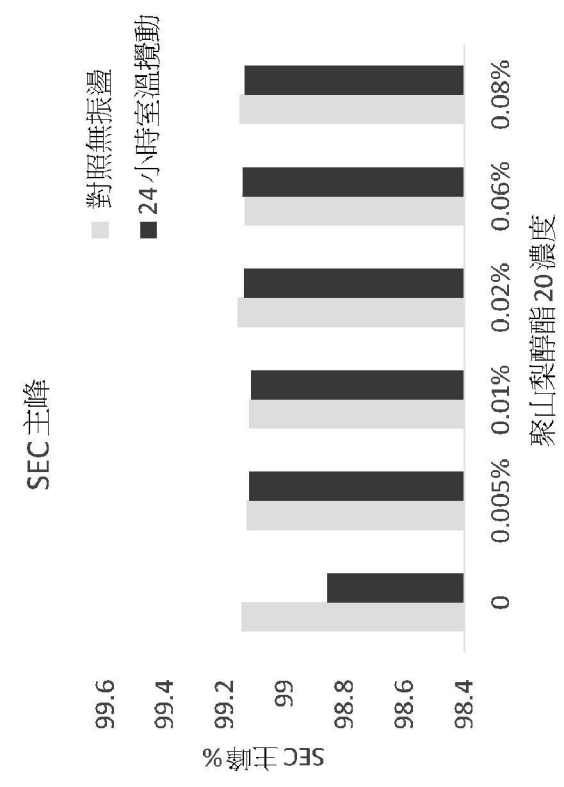
【圖 8B】



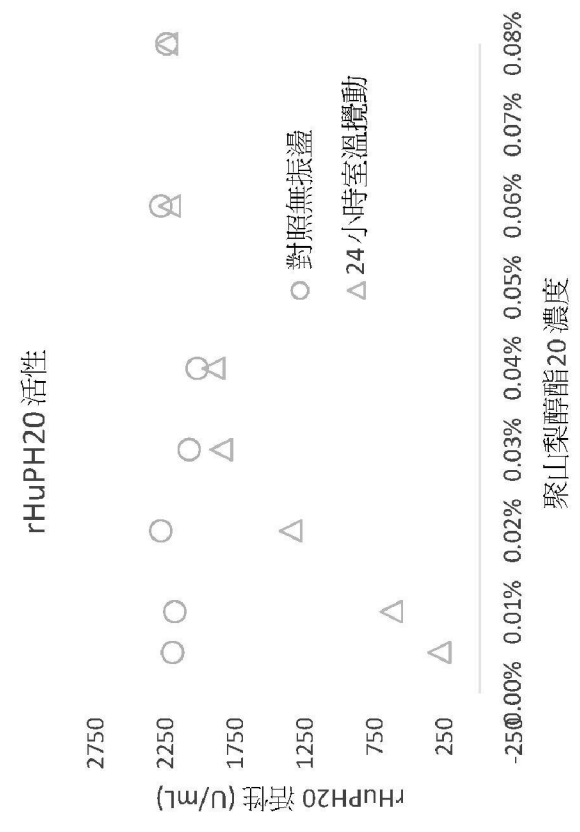
【圖 9A】



【圖 9B】

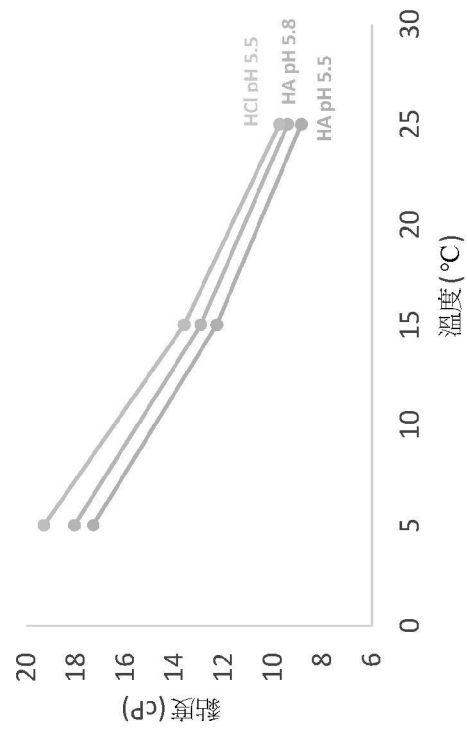


【圖 10A】



【圖 10B】

DP 形式	蛋白質 濃度 (mg/mL)	黏度 (cP)		
		5°C	15°C	25°C
20mM HA pH 5.5	約 127-128	17.3	12.3	8.9
20mM HA pH 5.8	約 127-128	18.1	12.9	9.4
20mM HCl pH 5.5	約 127-128	19.3	13.6	9.8



【圖 11】