



(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 201737942 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：106114061

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 27 日

(51) Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

A61K47/18 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61P7/04 (2006.01)

(30) 優先權：2016/04/28 日本

2016-090590

(71) 申請人：中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)  
日本(72) 發明人：佐伯厚 SAEKI, ATSUSHI (JP)；西澤翔 NISHIZAWA, SHAW (JP)；佐佐木仁  
SASAKI, HITOSHI (JP)；今井千史 IMAI, CHIFUMI (JP)；井川智之 IGAWA,  
TOMOYUKI (JP)

(74) 代理人：洪澄文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：2 共 50 頁

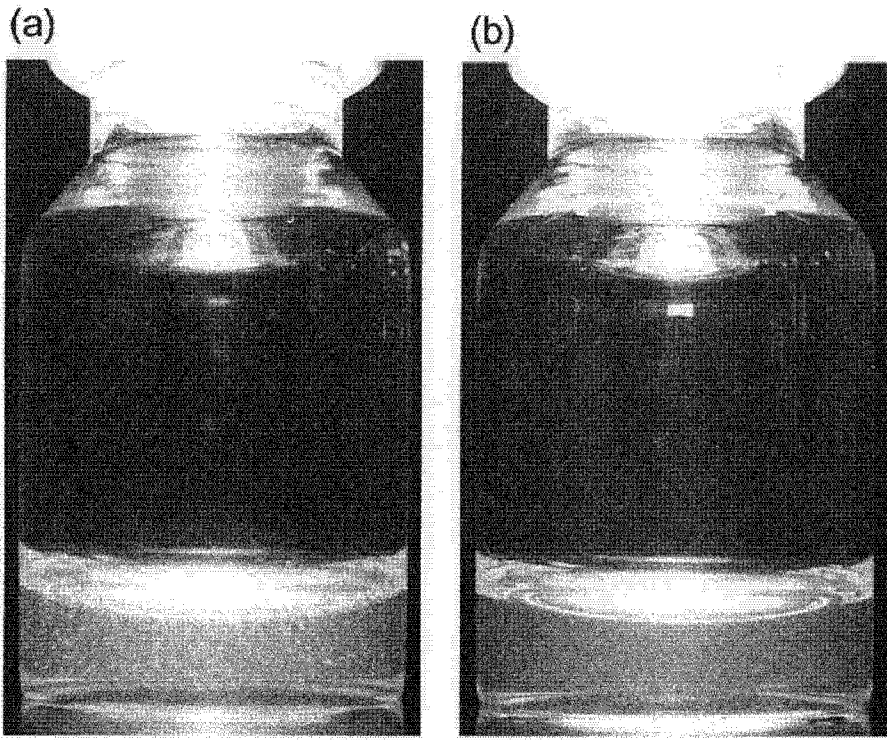
(54) 名稱

含抗體製劑

(57) 摘要

本發明係有關於取代 FVIII 功能之雙重專一性抗體 Emicizumab(ACE910)之可抑制聚集體形成之含安定之抗體的溶液製劑，具體來說，係關於為含有 20~180mg/mL 上述雙重專一性抗體、10mM~40mM 組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液、0.2~1mg/mL Poloxamer 188 及 100mM~300mM 精胺酸，pH 值為 4.5~6.5 之上述含抗體溶液製劑。

指定代表圖：



第 1 圖

## 發明摘要

※ 申請案號：106114061

※ 申請日：106/04/27

※IPC 分類：*A61K 39/395* (2006.01)

*A61K 47/18* (2006.01)

*A61K 9/08* (2006.01)

*A61P 7/04* (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

含抗體製劑

【中文】

本發明係有關於取代 FVIII 功能之雙重專一性抗體 Emicizumab(ACE910)之可抑制聚集體形成之含安定之抗體的溶液製劑，具體來說，係關於為含有 20~180 mg/mL 上述雙重專一性抗體、10 mM~40 mM 組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液、0.2~1 mg/mL Poloxamer 188 及 100 mM~300 mM 精胺酸，pH 值為 4.5~6.5 之上述含抗體溶液製劑。

【英文】

無。

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：第（1）圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：無。

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：  
無。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】 (中文/英文)

含抗體製劑

## 【技術領域】

【0001】 本發明係有關於含有與第IX凝血因子(FIX)及/或活性化第IX凝血因子(FIXa)以及第X凝血因子(FX)的雙方結合，以取代第VIII凝血因子(FVIII)之功能之雙重專一性抗體的製劑。

## 【先前技術】

【0002】 與第IX凝血因子(FIX)及/或活性化第IX凝血因子(FIXa)以及第X凝血因子(FX)雙方結合，以取代第VIII凝血因子(FVIII)之功能之雙重專一性抗體係已公開(非專利文獻1、2及專利文獻1、2、3)。藉由雙重專一性抗體Emicizumab(ACE910)取代FVIII的功能，為了改善因FVIII缺乏及功能異常所造成的凝血反應不足，以A型血友病患者作為對象進行臨床試驗。

至今持續開發大量的抗體之溶液製劑，抗體之高濃度的溶液製劑，目前已報導了使用組胺酸或精胺酸的製劑(專利文獻4)、使用組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液的製劑(專利文獻5)。另一方面，已報導了含有使用作為緩衝液之組胺酸/組胺酸-HCl澱粉狀蛋白 $\beta$ (A $\beta$ )之安定之液體藥學的抗體製劑(專利文獻6)。

然而，尚未報導含有上述雙重專一性抗體之溶液製劑中聚集體形成及/或電荷異性成分被抑制電荷異性的安定性溶液製

劑。

**【先前技術文獻】**

**【專利文獻】**

**【0003】**

專利文獻 1：WO2005/035756

專利文獻 2：WO2006/109592

專利文獻 3：WO2012/067176

專利文獻 4：WO2002/030463

專利文獻 5：WO2011/090088

專利文獻 6：WO2013/131866

**【非專利文獻】**

**【0004】**

非專利文獻 1：Nat Med. 2012; 18(10): 1570-74

非專利文獻 2：PLoS One. 2013; 8(2): e57479

**【發明內容】**

**【發明所欲解決的問題】**

**【0005】** 本發明的目的為提供含有與FIX及/或FIXa與FX雙方結合，可代替FVIII之功能的雙重專一性抗體Emicizumab(ACE910)的安定性溶液製劑。

**【解決問題之技術手段】**

**【0006】** 為達成上述目的而廣泛研究的結果，本發明人發現含有20~180 mg/mL上述雙重專一性抗體，10 mM~40 mM組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液、0.2~1 mg/mL Poloxamer 188，100 mM~300 mM精胺酸，pH值為4.5~6.5的溶液製劑為可抑

制聚集體形成之含有安定性抗體的溶液製劑，以完成本發明。

【0007】 亦即，本發明提供以下內容。

[1] 一種抗體溶液製劑，包括

20~180 mg/mL第一多胜肽及第三多胜肽形成配對，第二多胜肽與第四多胜肽形成配對的雙重專一性抗體，且係由第一多胜肽為含有序列辨識號:1、2、3 (Q499的H鏈CDR)之H鏈CDR1、2、3胺基酸序列的H鏈，第二多胜肽為含有序列辨識號:4、5、6 (J327的H鏈CDR)之H鏈CDR1、2、3胺基酸序列的H鏈，第三多胜肽及第四多胜肽為含有序列辨識號:7、8、9(L404的L鏈CDR)之L鏈CDR1、2、3胺基酸序列的共通L鏈所形成的雙專一性抗體；

10 mM~40 mM之組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液，

0.2~1 mg/mL之Poloxamer 188，以及

100 mM~300 mM之精胺酸，

且其pH值為4.5~6.5。

[2] 如第[1]所記載之抗體溶液製劑，其中上述雙重專一性抗體為第一多胜肽及第三多胜肽形成配對，第二多胜肽與第四多胜肽形成配對的雙重專一性抗體，且係由第一多胜肽為由序列辨識號:10之胺基酸序列所形成的H鏈，第二多胜肽為由序列辨識號:11之胺基酸序列所形成的H鏈，以及第三多胜肽與第四多胜肽為序列辨識號:12之共通L鏈所形成雙重專一性抗體。

[3] 如第[1]或[2]之抗體溶液製劑，其中Poloxamer 188的濃度為0.5 mg/mL。

[4] 如第[1]至[3]任一項之抗體溶液製劑，其中pH值為

6.0。

[5] 如第[1]至[4]任一項之抗體溶液製劑，其中組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝溶液的濃度為20 mM。

[6] 如第[1]至[5]任一項之抗體溶液製劑，其中精胺酸濃度為150 mM。

[7] 如第[1]至[6]任一項之抗體溶液製劑，實質上不含有氯化物離子及醋酸離子。

[8] 一種抗體溶液製劑，包括：

20~180 mg/mL第一多胜肽及第三多胜肽形成配對，第二多胜肽與第四多胜肽形成配對的雙重專一性抗體，且係由第一多胜肽為由序列辨識號:10之胺基酸序列所形成的H鏈，第二多胜肽為由序列辨識號:11之胺基酸序列所形成的H鏈，以及第三多胜肽與第四多胜肽為序列辨識號:12之共通L鏈所形成的雙重專一性抗體；

20 mM之L-組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液，

0.5 mg/mL之Poloxamer 188，以及

150 mM之L-精胺酸，

且其pH值為6。

[9] 如第[1]至[8]任一項之抗體溶液製劑，其係用於皮下投予。

[10] 如第[1]至[9]任一項之抗體溶液製劑，其用於治療A型血友病。

[11] 一種安定化含抗體溶液製劑中之抗體的方法，包括於溶液中添加組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液、Poloxamer 188及

精胺酸，其中組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液濃度為10 mM~40 mM，Poloxamer 188的濃度為0.2~1 mg/mL，精胺酸的濃度為100 mM~300 mM。

[12] 一種抑制含抗體溶液製劑中抗體聚集化(形成聚集體)的方法，包括於溶液中添加組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液、Poloxamer 188及精胺酸，其中組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液濃度為10 mM~40 mM，Poloxamer 188的濃度為0.2~1 mg/mL，精胺酸的濃度為100 mM~300 mM。

[13] 一種減少含抗體溶液製劑中電荷異性成分的方法，包括於溶液中添加組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液，其中組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液的濃度為10 mM~40 mM。

### 【發明效果】

【0008】 藉由本發明，提供安定性良好的含抗體製劑。此外，藉由本發明可提供抑制溶液狀態之製劑中之聚集體形成及/或電荷異性成分之含抗體製劑。

### 【圖式簡單說明】

#### 【0009】

第1圖顯示實施例8震盪試驗後之不溶性雜質的照片(a: 0 mg/mL Poloxamer 188, b: 0.5 mg/mL Poloxamer 188)。

第2圖顯示實施例8震盪試驗後及冷凍融解後之不溶性微粒子數(微粒子數/mL)的圖。

### 【實施方式】

【0010】 以下，對本發明進行詳細說明。

【0011】 本發明係提供含20~180 mg/mL之與FIX及/或

FIXa 以及 FX 雙方結合，取代 FVIII 功能之雙重專一性抗體 Emicizumab(ACE910)，10 mM~40 mM 組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液，0.2~1 mg/mL Poloxamer 188 及 100 mM~300 mM 精胺酸，pH 值為 4.5~6.5 之溶液製劑。

【0012】 為上述雙重專一性抗體之 Emicizumab(ACE910) 如下所述。

【0013】 第一多胜肽及第三多胜肽形成配對，第二多胜肽及第四多胜肽形成配對之雙重專一性抗體，係為由第一多胜肽為含有序列辨識號:1、2、3(Q499 的 H 鏈 CDR) 之 H 鏈 CDR1、2、3 胺基酸序列的 H 鏈，第二多胜肽為含有序列辨識號:4、5、6(J327 的 H 鏈 CDR) 之 H 鏈 CDR1、2、3 胺基酸序列的 H 鏈，第三多胜肽及第四多胜肽為含有序列辨識號:7、8、9(L404 的 L 鏈 CDR) 之 L 鏈 CDR1、2、3 胺基酸序列的共通 L 鏈所形成的雙重專一性抗體(Q499-z121/J327-z119/L404-k)。

【0014】 更具體來說，上述雙重專一性抗體為第一多胜肽及第三多胜肽形成配對，第二多胜肽及第四多胜肽形成配對之雙重專一性抗體，係為由第一多胜肽為含有序列辨識號:13 之 H 鏈可變區域胺基酸序列的 H 鏈，第二多胜肽為含有序列辨識號:14 之 H 鏈可變區域胺基酸序列的 H 鏈，以及第三多胜肽及第四多胜肽為含有序列辨識號:15 之 L 鏈可變區域胺基酸序列的共通 L 鏈所形成的雙重專一性抗體。

【0015】 更具體來說，上述雙重專一性抗體為第一多胜肽及第三多胜肽形成配對，第二多胜肽及第四多胜肽形成配對之雙重專一性抗體，係為由第一多胜肽為由序列辨識號:10 之胺

基酸序列所形成的H鏈，第二多胜肽為由序列辨識號:11之胺基酸序列所形成的H鏈，以及第三多胜肽與第四多胜肽為序列辨識號:12之共通L鏈所形成雙重專一性抗體(Q499-z121/J327-z119/L404-k)。

此抗體可利用如WO2005/035756、WO2006/109592、WO2012/067176等所記載的方法取得。

【0016】本發明製劑中所含抗體的濃度並無特別限制，抗體濃度較佳為20 mg/mL~180 mg/mL。本發明製劑中所含抗體的濃度為，例如20 mg/mL、30 mg/mL、40 mg/mL、120 mg/mL、150 mg/mL、180 mg/mL。本發明製劑中所含抗體濃度的上限並無特別限制，通常為250 mg/mL。

【0017】本發明中所使用的抗體只要與所欲抗原結合即可，並無特別限制，可為多株抗體或單株抗體，從可穩定產生相同抗體的觀點來看，較佳為單株抗體。

【0018】此外，包含於本發明記載之胺基酸序列之胺基酸也有受到轉譯後修飾(例如，將N端麩醯胺酸利用焦麩胺酸化修飾為焦麩胺酸是業界習知的修飾)的情況，而即便此種胺基酸受到轉譯後修飾的情況，仍也包含於本發明中所使用的抗體中。

【0019】本發明中「取代FVIII的功能」係意味著辨識FIX或FIXa，及FX，並經由FIXa促進FX的活性化(經由FIXa促進FX的產生)。FXa產生促進活性，例如可藉由FIXa、FX、合成基質S-2222(FXa的合成基質)、磷脂質所形成的測定種類來進行評估。此類測定種類顯示與A型血友病病例的重症程度及臨床

症狀的相關性 (Rosen S, Andersson M, BLomba"ck M et al. Clinical applications of a chromogenic substrate method for determination of FVIII activity. Thromb Haemost 1985; 54: 811-23)。

【0020】 本發明中所謂「共同L鏈」係為，與2種以上不同的H鏈分別形成配對，且獲得針對分別之抗原之結合能的L鏈。於此，「不同的H鏈」意指較佳為針對不同抗原之抗體H鏈，但不限於此，可意味著胺基酸序列相互不同之H鏈。共同L鏈，例如可根據WO2006/109592所記載的方法獲得。

【0021】 又，本發明中所謂「安定的含抗體製劑」係為製劑中不易生成抗體等蛋白質的聚集體及/或電荷異性成分，即溶液中不易引起不溶性聚集體、可溶液聚集體、電荷異性成分等之生成為首之劣化反應的製劑。

【0022】 電荷的異性成分指藉由脫醯胺、氧化、水解等蛋白質之表面電荷與主成分不同的成分。

【0023】 本發明中多胜肽通常意指具10個胺基酸以上長度的胜肽及蛋白質。此外，通常為生物來源的多胜肽，但並無特別限制，例如，也可為由人工設計序列所形成的多胜肽。另外，也可為天然多胜肽或合成多胜肽，重組多胜肽等任一種。再者，上述多胜肽的片段也包含於本發明的多胜肽。

【0024】 所謂「抗體」之用語以最廣泛的意思解讀，只要具有所欲生物學活性即可，可為單株抗體、多株抗體、二聚體、多聚體、多重專一性抗體(例如，雙重專一性抗體)、抗體衍生物及抗體修飾物 (Miller K et al. J Immunol. 2003, 170(9),

4854-61)。抗體可為小鼠、人類、人源化、嵌合，或其它來源，也可為人工合成。本發明說明中所述抗體可為任意種類的免疫球蛋白(例如，IgG、IgE、IgM、IgD及IgA)、類型(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或亞型。免疫球蛋白可由任何種類(例如，人類、小鼠、嵌合)來源獲得。此外，「抗體」、「免疫球蛋白」及「immunoglobulin」用語具互換性以廣義定義被使用。

**【0025】** 「雙重專一性」抗體係指，於同一個抗體分子具有辨識分別不同之抗原決定位的2個可變區域的抗體。雙重專一性抗體為可辨識2個以上不同抗原的抗體，亦可為可辨識同一抗原上不同之2個以上之抗原決定位的抗體。雙重專一性抗體不僅為完整的抗體，也可包含抗體衍生物。

**【0026】** 作為抗體可使用，使用基因重組技術產生之重組型抗體。重組型抗體，可藉由從融合瘤、或產生抗體之敏感淋巴球等抗體產生細胞選殖出編碼其之DNA，併入載體，並將此導入宿主(宿主細胞)並產生來獲得。

**【0027】** 雙重專一性抗體不限於IgG類，例如IgG類雙重專一性抗體為可藉由融合二種產生IgG抗體之融合瘤產生的嵌合融合瘤(quadroma)所分泌(Milstein C et al. Nature 1983, 305: 537-540)。此外，可藉由將構成目標的二種IgG L鏈及H鏈之基因，合計4種基因導入細胞中，共同表現並分泌。

**【0028】** 本發明抗體可以該技術領域中具有通常知識者所公知的方法製造。具體來說，將編碼目標抗體DNA構築至表現載體。此時，在表現控制區域，例如增強子、啟動子的控制下，

以表現方式構築至表現載體中。接著，藉由此表現載體將宿主細胞轉形，以表現抗體。此時，可使用適合的宿主及表現載體的組合。

**【0029】** 將藉此獲得之本發明抗體由宿主細胞內或細胞外(培養基等)分離，以純化實質上高純度及均一的抗體。抗體的分離、純化可使用在一般抗體之純化中所使用的分離、純化方法，並無特別限制。例如，若適當地選擇、組合層析管柱、濾膜、超過濾、鹽析、溶劑沉澱、溶劑萃取、蒸餾、免疫沉澱、SDS-PAGE電泳、等電點電泳、透析、再結晶等，可以將抗體分離與純化。

**【0030】** 本發明製劑中組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液的較佳樣態為，在游離胺基酸狀態下添加組胺酸至水溶液等的溶液中，含有游離胺基酸狀態的天門冬胺酸，以水溶液等液體滴定的方式調整的緩衝液。此外，也可逆轉添加順序進行調整，更可直接以粉末直接滴定。

**【0031】** 本發明人為評估含上述雙重專一性抗體樣本保存時的安定性，藉由冷凍融解試驗、熱加速試驗、長期保存試驗及冷凍保存試驗等來評估各種添加劑的效果。結果發現，與磷酸緩衝液、檸檬酸緩衝液、醋酸緩衝液相比，使用組胺酸緩衝液可抑制聚集體生成及/或電荷異性成分。

**【0032】** 再者，藉由使用作為相對離子種類之酸性胺基酸的天門冬胺酸，亦即，藉由使用作為緩衝液的組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液，可抑制聚集體生成及/或電荷異性成分。

**【0033】** 本發明製劑中的組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液的濃

度(量)較佳為10~100 mM，更佳為為10~40 mM。此外，組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液的濃度(量)為，例如10 mM、20 mM、40 mM。

【0034】再者，與作為含抗體製劑之安定劑被報導的氯化鈉相比，發現藉由添加精胺酸顯示更高的安定化效果(聚集體生成抑制效果、電荷異性成分抑制效果)。

【0035】本發明製劑中的精胺酸濃度(量)較佳為100 mM~300 mM。此外，精胺酸的濃度(量)為，例如100 mM、150 mM、200 mM、300 mM。

【0036】本發明製劑的溶液pH值較佳為pH 4.5~6.5，更佳為5.5~6.5，又更佳為5.5~6。此外，溶液的pH值為，例如5.5、6。

【0037】本發明製劑中所含的界面活性劑為，例如聚山梨酯20(PS20)、Pluronic F-68(波洛莎姆-188):聚氧乙烯(160)聚氧乙烯(30)乙二醇)，特別是波洛莎姆-188較佳。對於本發明製劑，波洛莎姆-188(Poloxamer 188或PX188)的添加量較佳為0.2 mg/mL~1 mg/mL。此外，本發明製劑Poloxamer-188的添加量為，例如0.2 mg/mL、0.5 mg/mL、0.8 mg/mL、1 mg/mL。

【0038】本發明所使用的組胺酸可使用單一製品或其衍生物任一種，特別較佳為L-組胺酸。本發明所使用的精胺酸可為單一製品、其衍生物、其鹽類任一種，較佳為L-精胺酸或其鹽類。此外，精胺酸的鹽類較佳為天門冬胺酸鹽或麩胺酸鹽。

【0039】本發明製劑可包括其它胺基酸。本發明中較佳所使用的胺基酸為天然胺基酸或胺基酸衍生物，較佳為L-甲硫胺

酸及L-脯氨酸。

【0040】 本發明製劑可含有其它醣類。本發明中較佳所使用的醣類為蔗糖、海藻糖、葡甲胺及山梨糖醇。

【0041】 對於本發明製劑，胺基酸或醣類的添加量一般為1 mM~1000 mM，較佳為5 mM~500 mM，更佳為10 mM~300 mM。

【0042】 本發明製劑可含有其它無機鹽類。本發明中較佳所使用的無機鹽類為鎂鹽及鈣鹽。

【0043】 再者，本發明製劑作為緩衝液(緩衝劑)或安定劑的相對離子，較佳為不含有天門冬胺酸以外的陰離子。作為此製劑的一樣態，例如，可列舉出實質上不含有氯化物離子及醋酸離子的製劑。所謂「實質上不含有氯化物離子及醋酸離子」係指，例如氯化物離子及醋酸離子為5 mM以下，更佳為2 mM以下，又更佳為1 mM以下。實質上不含有安定化效果低的氯化物離子及醋酸離子，藉由使用安定化效果大的天門冬胺酸相對離子，可不提升滲透壓，而製造高安定性的含抗體製劑。

【0044】 此外，本發明製劑若有需要，可添加適當的冷凍保護劑、懸浮劑、助溶劑、等張劑、保存劑、防吸著劑、稀釋劑、賦形劑、pH調整劑、止痛劑、含硫還原劑、抗氧化劑等。

【0045】 冷凍保護劑為，例如，可列舉出海藻糖、蔗糖、山梨糖醇等糖類。

【0046】 助溶劑為，例如，可列舉出聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚山梨酯80、菸鹼醯胺、聚氧乙烯脫水山梨醇單月桂酸酯、聚乙二醇、蓖麻油酸乙酯等

【0047】 等張劑為，例如，可列舉出氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣等。

【0048】 保存劑為，例如，可列舉出對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、山梨酸、苯酚、甲酚、氯甲酚等。

【0049】 防吸著劑為，例如，可列舉出人血清白蛋白、卵磷脂、葡萄糖聚糖、環氧乙烷·環氧丙烷共聚合體、羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚乙二醇等。

【0050】 含硫還原劑為，例如，可列舉出N-乙醯半胱氨酸、N-乙醯基同型半胱氨酸、硫辛酸、硫二甘醇、硫代乙醇胺、硫甘油、硫代山梨醇、巰基乙酸及其鹽類、硫代硫酸鈉、穀胱甘肽、碳數1~7的硫烷烴酸等具有巰基的物質等。

【0051】 抗氧化劑為，例如，可列舉出異抗壞血酸、二丁基羥基甲苯、丁基羥基茴香醚、 $\alpha$ -生育酚、生育酚乙酸酯、L-抗壞血酸及其鹽類、L-抗壞血酸棕櫚酸酯、L-抗壞血酸硬脂酸酯、亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、沒食子酸三戊酯、沒食子酸丙酯或乙二胺四乙酸二鈉(EDTA)、焦磷酸鈉、偏磷酸鈉等螯合劑。

【0052】 本發明製劑第一實施樣態如下所述。

一種抗體溶液製劑，包括

20~180 mg/mL第一多胜肽及第三多胜肽形成配對，第二多胜肽與第四多胜肽形成配對的雙重專一性抗體，係為第一多胜肽為由序列辨識號:10之胺基酸序列所形成的H鏈，第二多胜肽為由序列辨識號:11之胺基酸序列所形成的H鏈，以及第三多胜肽與第四多胜肽為序列辨識號:12之共通L鏈所形成的雙重

專一性抗體，

20 mM之組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液，

0.5 mg/mL之PoLoxamer 188，以及

150 mM之L-精胺酸，

其pH值為6。

或

一種抗體溶液製劑，包括：

20 ~ 180 mg/mL 之 為 雙 重 專 一 性 抗 體 的  
Emicizumab(ACE910)，

20 mM之L-組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液，

0.5 mg/mL之Poloxamer 188，

150 mM之L-精胺酸，

其pH值為6。

本發明製劑另一實施樣能如下所述。

一種抗體溶液製劑，包括：

20~180 mg/mL第一多胜肽及第三多胜肽形成配對，第二多胜肽與第四多胜肽形成配對的雙重專一性抗體，係為由第一多胜肽為由序列辨識號:10之胺基酸序列所形成的H鏈，第二多胜肽為由序列辨識號:11之胺基酸序列所形成的H鏈，以及第三多胜肽與第四多胜肽為序列辨識號:12之共通L鏈所形成的雙重專一性抗體；

20 mM之L-組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液

0.05 mg/mL之PS20，

150 mM之L-精胺酸，

其pH值為6。

或

一種抗體溶液製劑，包括：

20 ~ 180 mg/mL 之為雙重專一性抗體的  
Emicizumab(ACE910)，

20 mM之L-組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液，

0.05 mg/mL PS20，

150 mM之L-精胺酸，

其pH值為6。

**【0053】** 本發明含抗體製劑的投予，可以透過任何適當的路徑投予患者。例如，藥丸或持續一定時間藉由經靜脈內、肌肉、皮下注射投予之途徑患者。較佳為靜脈內投予或皮下投予。

**【0054】** Emicizumab(ACE910)的投予量為，例如0.001 ~ 1000 mg/kg，投予間隔至少為1日以上。

更具體來說，例如，在給投予初次用量為1 mg/kg的Emicizumab(ACE910)後，可以每週一次的頻率投予後續用量0.3 mg/kg的Emicizumab(ACE910)。此外，例如，在投予初次用量為3 mg/kg的Emicizumab(ACE910)後，可以每週一次的頻率投予後續用量1 mg/kg的Emicizumab(ACE910)。此外，例如，在投予初次用量為3 mg/kg的Emicizumab(ACE910)後，以每週一次的頻率投予後續用量3 mg/kg的Emicizumab(ACE910)。

**【0055】** 本發明含抗體製劑可用於由於FVIII及/或活化第VIII凝血因子(FVIIIa)活性低下或者缺乏所發病及/或病程進展的病者，例如，A型血友病、具FVIII/FVIIIa抑制物的A型血

友病、後天A型血友病、血管性血友病等，並不限於這些患者。

**【0056】** 本發明另一實施樣態為安定化含抗體溶液製劑中抗體的方法。較佳為，安定化含抗體溶液製劑中抗體的方法，其係包括於溶液中添加組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液、Poloxamer 188及精胺酸的上述方法。

**【0057】** 此外，本發明另一實施樣態為抑制含抗體溶液製劑中抗體聚集化(形成聚集體)的方法。較佳為，抑制含抗體溶液製劑中抗體的聚集化(形成聚集體)的方法，其係包括於溶液中添加組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液、Poloxamer 188及精胺酸的上述方法。

**【0058】** 另外，上述抑制含抗體製劑中抗體聚集化(形成聚集體)的方法，包括於溶液中添加組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液、Poloxamer 188及精胺酸，較佳抗體濃度為20~180 mg/mL、組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液濃度為10 mM~40 mM，Poloxamer 188的濃度為0.2~1 mg/mL，精胺酸濃度為100 mM~300 mM，且pH值為4.5~6.5，更佳抗體濃度為20~180 mg/mL、組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液濃度為20 mM，Poloxamer 188的濃度為0.5 mg/mL，精胺酸濃度為150 mM，且pH值為6。

**【0059】** 本發明另一實施樣態為降低含抗體製劑中電荷異性成分的方法。較佳為，降低含抗體製劑中電荷異性成分的方法，其係包括於溶液中添加組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液的上述方法。更佳為，降低含抗體製劑中電荷異性成分的方法，其係包括於溶液中添加組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液，且包括將組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液濃度設為10 mM~40 mM，或20

mM的上述方法。

再者，本發明另一實施樣態為降低含抗體製劑中電荷異性成分的方法，包括於溶液中添加組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液、Poloxamer 188及精胺酸。更佳為，降低含抗體製劑中電荷異性成分的方法，包括於溶液中添加組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液、Poloxamer 188及精胺酸，且將抗體濃度為20~180 mg/mL、組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液濃度為10 mM~40 mM，Poloxamer 188的濃度為0.2~1 mg/mL，精胺酸濃度為100 mM~300 mM，且pH值為4.5~6.5較佳，更佳為抗體濃度為20~180 mg/mL、組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液濃度為20 mM，Poloxamer 188的濃度為0.5 mg/mL，精胺酸濃度為150 mM，且pH值為6。

**【0060】** 上述安定化抗體的方法、抑制抗體聚集化(形成聚集體)的方法、及降低電荷異性成分的方法中，較佳抗體為雙重專一性抗體，更佳為Emicizumab(ACE910)。

**【0061】** 本發明說明中使用的情況，經由「...包括(comprising)」表現的樣態，包括經由「實質上由...組成(essentially consisting of)」表現的樣態、以及經由「由...組成(consisting of)」表現的樣態。

**【0062】** 本發明說明所記載的數值，例如機器、測定條件可依業者的技術在一定範圍內進行調整，為達成本發明目的可在範圍內，如10%的程度進行調整。

**【0063】** 本發明說明中所有引用之專利及參考文獻的內容皆可參照本發明說明獲得。

本發明以下列實施例進行示例說明，但不限於下列實施

例。

### 【實施例】

【0064】 實施例1:組胺酸在人源化IgG4抗體ACE910之熱加速保存中所帶來之抑制聚集體效果

#### (1) 材料

ACE910為分別可辨識第IX凝血因子及第X凝血因子的雙重專一性抗體，為被期待藉由取代活性化第VIII凝血因子的功能來預防A型血友病出血的人源化IgG4抗體。

#### 【0065】 (2) 試驗樣本

製備含有100 mg/mL之ACE910、150 mmol/L之NaCl，pH值6，以及作為緩衝液之20 mmol/L磷酸鹽緩衝液、或20 mmol/L檸檬酸鹽緩衝液、或20 mmol/L醋酸鹽緩衝液、或20 mmol/L組胺酸緩衝液之任一個的各調劑液，並分別充填5~15  $\mu$ L至玻璃瓶中。

將如此製備之含人源化抗體溶液製劑，靜置於25 $^{\circ}$ C恆溫槽內8週後，作為試驗樣本。

【0066】 (3) ACE910之聚集體量測定方法以及聚集體量的計算方法

樣本為藉由以使用管柱(東曹-G3000SWXL)，使用50 mmol/L磷酸鹽緩衝液(pH 7.0)、300 mmol/L氯化鈉為移動相，流速0.5 mL/min進行之尺寸篩除層析法(SEC)來測定聚集體的量。

將檢測出的波峰中，面積及高度皆為最大者作為單體，單體之前所檢測出之波峰的總稱為聚集體(HMWS)。

針對所有之波峰，計算出面積，並根據以下之式計算出目標物波峰之波峰面積比率。

目標物波峰之波峰面積比率(%)

$$= \frac{\text{目標物波峰之波峰面積}}{\text{目標物波峰之波峰面積} + \text{其他之波峰面積的合計}} \times 100$$

**【0067】 (4) 結果**

所獲得的結果如表1所示。

**【0068】 表1、25°C保存後之聚集體增加量(%)**

配方	ΔHMW(%)		
	25°C -2W	25°C -4W	25°C -8W
磷酸鹽	0.20	0.27	0.41
檸檬酸鹽	0.14	0.21	0.32
醋酸鹽	0.24	0.38	0.63
組胺酸	0.08	0.13	0.22

**【0069】** 由表1可知，添加20 mmol/L組胺酸的樣本在25°C熱加速8週後之樣本中，獲得了高的聚集體抑制效果。

**【0070】** 實施例2：鹽濃度及精胺酸在人源化IgG4抗體ACE910之熱加速保存及冷凍融解中所帶來之抑制聚集體效果

(1) 材料

使用實施例1中所記載之抗體。

**【0071】**

(2) 試驗樣本

製備含有100 mg/mL之ACE910、20 mmol/L之組胺酸，pH值6，以及作為添加劑之50 mmol/L NaCl、或75 mmol/L NaCl、或150 mmol/L NaCl、或150 mmol/L精胺酸之任一個的各調劑液，並分別充填5~15 μL至玻璃瓶中。

將如此製備之含人源化抗體溶液製劑，靜置於25°C恆溫槽內8週後，或重複冷凍融解(F/T)(5°C ↔ -20°C)10次後作為試驗樣本。

**【0072】** (3) ACE910之聚集體量測定方法及聚集體量的計算方法

依實施例1所記載之方法進行。

**【0073】** (4) 結果

所獲得的結果如表2所示。

**【0074】** 表2、25°C保存後及冷凍融解後之聚集體增加量(%)

配方	$\Delta$ HMW(%)				
	5F/T	10F/T	25°C-2W	25°C-4W	25°C-8W
50 mM NaCl	1.00	2.07	0.09	0.16	0.26
75 mM NaCl	0.62	1.43	0.07	0.13	0.23
150 mM NaCl	0.11	0.28	0.08	0.13	0.22
150 mM Arg	0.03	0.05	0.03	0.06	0.11

**【0075】** 由表2可知，添加150 mmol/L精胺酸的樣本在25°C熱加速8週後之樣本及冷凍融解後之樣本中，獲得了高的聚集體抑制效果。

**【0076】** 實施例3：天門冬胺酸在人源化IgG4抗體ACE910之冷凍融解中所帶來之抑制聚集體效果

(1) 材料

使用實施例1中所記載之抗體

**【0077】** (2) 試驗樣本

分別製備含有100 mg/mL之ACE910、20 mmol/L之組胺酸，pH值6，以及作為相對離子之150 mmol/L NaCl、或150

mmol/L天門冬胺酸鹽(Sodium L-Aspartic acid)之任一個的各調劑液，並分別充填5~15  $\mu$ L至玻璃瓶中。

將如此製備之含人源化抗體溶液製劑重複冷凍融解(5 $^{\circ}$ C $\leftrightarrow$ -20 $^{\circ}$ C)10次後作為試驗樣本。

**【0078】** (3) ACE910之聚集體量測定方法及聚集體量的計算方法

依實施例1所記載之方法進行。

**【0079】** (4) 結果

所獲得的結果如表3所示。

**【0080】** 表3、冷凍融解後之聚集體增加量(%)

配方	$\Delta$ HMW(%)	
	5F/T	10F/T
NaCl	0.11	0.28
Na 天門冬胺酸	0.05	0.13

**【0081】** 由表3可知，添加天門冬胺酸的樣本在冷凍融解後之樣本中，獲得了高的聚集體抑制效果。

**【0082】** 實施例4：pH值在人源化IgG4抗體ACE910之熱加速保存中所帶來之抑制聚集體及電荷異性成分效果

(1) 材料

使用實施例1中所記載之抗體

**【0083】** (2) 試驗樣本

製備含有100 mg/mL之ACE910、20 mmol/L之組胺酸-天門冬胺酸、150 mmol/L之精胺酸-天門冬胺酸，pH值4.5、或5.0、或5.5、或6.0、或6.5、或7.0、或7.5的各調劑液，並分別充填5~15  $\mu$ L至玻璃瓶中。

將如此製備之含人源化抗體溶液製劑靜置於 25°C 恆溫槽內 8 週後作為試驗樣本。

**【0084】** (3) ACE910 之聚集體量測定方法及聚集體量的計算方法

依實施例 1 所記載之方法進行。

**【0085】** (4) ACE910 之電荷異性成分測定方法及計算方法

樣本為藉由以使用管柱 (YMC 製 BioPro QA-F)，使用 20 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.8) 作為移動相 A，使用 20 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.8)、500 mmol/L 氯化鈉作為移動相 B，流速 0.5 mL/min 進行之離子交換層析法 (IEC) 來測定電荷異性分量。

將檢測出的波峰中，面積及高度皆為最大者作為主峰 (Main Peak)，主峰之後所檢測出之波峰的總稱為酸性波峰 (acidic peak)。

針對所有之波峰，計算出面積，並根據以下之式計算出目標物波峰之波峰面積比率。

目標物波峰之波峰面積比率(%)

$$= \frac{\text{目標物波峰之波峰面積}}{\text{目標物波峰之波峰面積} + \text{其他之波峰面積的合計}} \times 100$$

**【0086】** (5) 結果

所獲得的結果如表 4 所示。

**【0087】** 表 4、25°C 保存後之聚集體增加量 (%) 及酸性波峰 -1 增加量 (%)

配方	$\Delta$ HMW(%)			$\Delta$ 酸性-1(%)		
	25°C-2W	25°C-4W	25°C-8W	25°C-2W	25°C-4W	25°C-8W
pH4.5	0.05	0.10	0.24	0.21	2.43	3.41
pH5.0	0.09	0.11	0.20	0.46	0.86	2.57
pH5.5	0.07	0.08	0.15	0.36	0.68	2.10
pH6.0	0.07	0.11	0.17	0.38	0.47	3.23
pH6.5	0.09	0.14	0.25	0.24	1.17	3.90
pH7.0	0.13	0.17	0.30	1.25	2.44	5.39
pH7.5	0.18	0.32	0.79	3.09	5.01	9.49

【0088】 由表4可知，pH 4.5～pH 6.5，特別是pH 5.5及pH 6.0的樣本，在25°C保存後之樣本中，獲得了高的聚集體及電荷異性成分抑制效果。

【0089】 實施例5：組胺酸濃度在人化源化IgG4抗體ACE910之熱加速保存中所帶來之聚集體及電荷異性成分抑制效果

(1) 材料

使用實施例1中所記載之抗體。

【0090】 (2) 試驗樣本

製備含有100 mg/mL之ACE910、150 mmol/L之精胺酸，pH值6.0、5 mmol/L、或10 mmol/L、或20 mmol/L、或40 mmol/L之組胺酸-天門冬胺酸的各調劑液，並分別充填5～15  $\mu$ L至玻璃瓶中。

將如此製備之含人源化抗體溶液製劑靜置於25°C恆溫槽內8週後作為試驗樣本。

【0091】 (3) ACE910聚集體量測定方法及聚集體量的計算方法

依實施例1所記載之方法進行。

【0092】 (4) ACE910電荷異性成分的測定方法及計算方法依實施例4所記載之方法進行。

【0093】 (5) 結果

所獲得的結果如表5所示。

【0094】 表5、25℃保存後聚集體增加量(%)及酸性波峰-1增加量(%)

組胺酸濃度	ΔHMW(%)			Δ酸性-1(%)		
	25℃-2W	25℃-4W	25℃-8W	25℃-2W	25℃-4W	25℃-8W
5 mmol/L	0.04	0.09	0.17	0.87	3.01	9.19
10 mmol/L	0.02	0.05	0.14	0.39	1.50	7.09
20 mmol/L	0.01	0.04	0.12	0.06	1.04	7.11
40 mmol/L	0.01	0.02	0.07	0.52	1.13	6.74

【0095】 由表5可知，含10 mmol/L以上之組胺酸-天門冬胺酸的樣本，在25℃保存後之樣本中，獲得了高的聚集體及電荷異性成分抑制效果。

【0096】 實施例6：精胺酸濃度在人源化IgG4抗體ACE910之冷凍融解及熱加速保存及冷凍保存中所帶來之聚集體抑制效果

(1) 材料

使用實施例1中所記載之抗體。

【0097】 (2) 試驗樣本

製備含有100 mg/mL之ACE910、20 mmol/L之組胺酸-天門冬胺酸、pH值6.0，75 mg/mL、或100 mmol/L、或150 mmol/L、或200 mmol/L、或300 mmol/L之精胺酸的各調劑液，並分別充填5~15 μL至玻璃瓶中。

將如此製備之含人源化抗體溶液製劑，重複冷凍融解(5°C ↔ -20°C)10次後，或靜置於25°C恆溫槽內8週後，或靜置於-20°C恆溫槽內6個月後，作為試驗樣本。

**【0098】** (3) ACE910聚集體量測定方法及聚集體量的計算方法

依實施例1所記載之方法進行。

**【0099】** (4) 結果

所獲得的結果如表6所示。

**【0100】** 表6、冷凍融解及25°C保存後及-20°C保存後之聚集體增加量(%)

精胺酸濃度	ΔHMW(%)						
	5F/T	10F/T	25°C-2W	25°C-4W	25°C-8W	-20°C-3W	-20°C-6W
75 mmol/L	0.10	0.10	0.02	0.06	0.17	0.19	0.53
100 mmol/L	0.04	0.04	0.01	0.04	0.12	0.08	0.02
150 mmol/L	0.01	0.01	-0.01	0.01	0.04	0.00	0.00
200 mmol/L	0.01	0.01	-0.01	0.00	0.02	0.00	-0.01
300 mmol/L	0.00	0.00	-0.02	-0.02	0.00	0.00	-0.01

**【0101】** 由表6可知，含100 mmol/L以上之精胺酸的樣本，在冷凍融解後及25°C保存後及-20°C保存後之樣本中，獲得了高的聚集體抑制效果。

**【0102】** 實施例7：Poloxamer 188在人化源化IgG4抗體ACE910之5°C保存中所帶來之不溶性雜質及不溶性微粒生成抑制效果

(1) 材料

使用實施例1中所記載之抗體。

**【0103】 (2) 試驗樣本**

製備含有 80 mg/mL 之 ACE910、20 mmol/L 之組胺酸-天門冬胺酸、150 mmol/L 之精胺酸，pH 值 6.0，作為添加劑之 0 mg/mL Poloxamer 188、或 0.2 mg/mL Poloxamer 188、或 0.5 mg/mL Poloxamer 188、或 1.0 mg/mL Poloxamer 188、或 0.05 mg/mL Polysorbate20、或 1.0 mg/mL Polysorbate20 的各調劑液，並分別充填 1.0 mL 至玻璃瓶中。

將如此製備之含人源化抗體溶液製劑靜置於 5°C 冷藏室內 5 個月後，作為試驗樣本。

**【0104】 (3) 不溶性雜質觀察法**

將樣本置於瓶用目測檢測檯的樣本檯上，回轉樣本檯後進行觀察，確認有無不溶性雜質。

**【0105】 (4) 不溶性微粒子測定法**

使用溶液微粒子計數器 (Hach Ultra Analytics, Model 9703) 來計數溶液中不溶性微粒子數。

**【0106】 (5) 結果**

所獲得的結果如表 7 所示。

【0107】 表 7、5°C 保存後之不溶性微粒子數(微粒子數/mL)及不溶性雜質檢出率(%)

PX188		0.2 mg/mL				0.5 mg/mL				1.0 mg/mL			
		初始	1M	3M	5M	初始	1M	3M	5M	初始	1M	3M	5M
溶液中不溶性 微粒子數 /mL)	≥5 μm	31	-	61	188	9	-	18	27	7	-	7	43
	≥10 μm	5	-	4	15	5	-	3	2	5	-	3	5
	≥25 μm	1	-	1	1	1	-	0	0	0	-	1	1
不溶性雜質檢出率(雜質樣本數/檢查樣本數)		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

PS20		0.05 mg/mL				1.0 mg/mL			
		初始	1M	3M	5M	初始	1M	3M	5M
溶液中不溶性 微粒子數 /mL)	≥5 μm	13	-	36	89	24	-	238	411
	≥10 μm	5	-	3	10	9	-	49	66
	≥25 μm	0	-	0	0	1	-	3	2
不溶性雜質檢出率(雜質樣本數/檢查樣本數)		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	5/5

【0108】 由表7可知，含0.05 mg/mL之PS20的樣本、含0.2 mg/mL之Poloxamer 188的樣本，在5°C保存後之樣本中，獲得了高的不溶性雜質及不溶性微粒抑制效果。

【0109】 實施例8：Poloxamer 188在人源化IgG4抗體ACE910之震盪及冷凍融解保存中所帶來之不溶性雜質及不溶性微粒生成抑制效果

(1) 材料

使用實施例1中所記載之抗體。

【0110】 (2) 試驗樣本

製備含有150 mg/mL之ACE910、20 mmol/L之組胺酸-天門冬胺酸、150 mg/mL之精胺酸-天門冬胺酸，pH值6.0，作為添加劑之0 mg/mL的Poloxamer 188、或0.2 mg/mL的Poloxamer 188、或0.5 mg/mL的Poloxamer 188、或0.8 mg/mL的Poloxamer 188的製劑，並分別充填0.9 mL至玻璃瓶中。

將如此製備之含人源化抗體溶液製劑，於室溫下使用震盪機以200 stroke/min的速度震盪24小時後，或重複冷凍融解(5°C ↔ -20°C)10次後，作為試驗樣本。

【0111】 (3) 不溶性雜質的觀測方法

依實施例7所記載之方法進行。

【0112】 (4) 不溶性雜質的偵測方法

依實施例7所記載之方法進行。

【0113】 (5) 結果

所獲得的結果如表8及第1、2圖所示。

【0114】 表8、震盪後及冷凍融解後之不溶性雜質的檢出率

(%)

Poloxamer 188 濃度	不溶性雜質檢出率(%)(雜質樣本數/檢查樣本數)			
	初始	震盪 30 分鐘	震盪 24 小時	冷凍融解
0 mg/mL	0%(0/10)	50%(5/10)	100%(10/10)	0%(0/10)
0.2 mg/mL	0%(0/10)	0%(0/10)	0%(0/10)	0%(0/10)
0.5 mg/mL	0%(0/10)	0%(0/10)	0%(0/10)	0%(0/10)
0.8 mg/mL	0%(0/10)	0%(0/10)	0%(0/10)	0%(0/10)

【0115】 由表 8 及第 1、2 圖可知，含 0.2 mg/mL 以上之 Poloxamer 188 的樣本，在震盪應力及冷凍溶解保存後之樣本，獲得了高的不溶性雜質及不溶性微粒抑制效果。

【0116】 實施例 9: 人源化 IgG4 抗體 ACE910 濃度之在熱加速保存中及冷凍融解保存中所帶來之安定性

(1) 材料

使用實施例 1 中所記載之抗體。

(2) 試驗樣本

製備含有 20 mmol/L 之組胺酸-天門冬胺酸、150 mmol/L 之精胺酸-天門冬胺酸、pH 6.0、0.5 mmol/L 的 Poloxamer 188，作為 ACE910 之 20 mg/mL 的 ACE910、或 30 mg/mL 的 ACE910、或 40 mg/mL 的 ACE910、或 120 mg/mL 的 ACE910、或 150 mg/mL 的 ACE910、或 180 mg/mL 的 ACE910 的各調劑液，並分別充填 0.65 mL 至玻璃瓶中。

將如此製備之含人源化抗體溶液製劑，靜置於 40°C 恆溫槽內 8 週後，或重複冷凍融解 (25°C ↔ -20°C) 5 次及 10 次後，作為試驗樣本。

【0117】 (3) ACE910聚集體量測量方法及聚集體量的計算方法

依實施例1所記載之方法進行。

【0118】 (4) ACE910電荷異性成分的測定方法及計算方法

樣本為藉由以使用管柱(Waters製TSKgeL Q-STAT)，使用50 mmol/L Tris-HCl緩衝液(pH 8.0)作為移動相A，使用50 mmol/L Tris-HCl緩衝液(pH 8.0)、200 mmol/L氯化鈉作為移動相B，流速0.5 mL/min進行之陰離子交換層析法(AIEC)來測定電荷異性分量。

將檢測出的波峰中，面積及高度皆為最大者作為主峰(Main Peak)，主峰之前所檢測出之波峰總稱為鹼性波峰(basic peak)，主峰之後所檢測出之波峰總稱為酸性波峰(acidic peak)。

此外，藉由以使用管柱(Thermo Scientific製ProPac WCX-10G)，以9.6 mmol/L Tris、6.0 mmol/L 哌啶(piperazine)、11.0 mmol/L 咪唑(imidazole)緩衝液(pH 6.0)作為移動相A，以9.6 mmol/L Tris、6.0 mmol/L 哌啶、11.0 mmol/L 咪唑、100 mmol/L氯化鈉緩衝液(pH 10.1)作為移動相B，流速0.5 mL/min進行之陽離子交換層析法(CIEC)來測定電荷異性分量。

在檢測出的波峰中，面積及高度皆為最大者作為BiAb波峰，BiAb波峰之前所檢測出之波峰總稱為波峰前(Pre peak)，BiAb波峰之後所檢測出之波峰總稱為波峰後(Post peak)。

針對所有之波峰，計算出面積，並根據以下之式計算出目標物波峰之波峰面積比率。

目標物波峰之波峰面積比率(%)

$$= \frac{\text{目標物波峰之波峰面積}}{\text{目標物波峰之波峰面積} + \text{其他之波峰面積的合計}} \times 100$$

【0119】 (5) 結果

所獲得的結果如表9所示。此外，SE顯示為尺寸篩除層析法的結果，AE顯示為陰離子交換層析法的結果，CE顯示為陽離子交換層析法的結果。

【0120】 表9、40°C保存後及冷凍融解後聚集體量(%)及電荷異性分量(%)

ACE910 濃度 (mg/mL)		20	30	40	120	150	180
SE-HPLC %HMWS	初始	0.10	0.11	0.11	0.13	0.14	0.14
	2週 40°C	0.14	0.15	0.16	0.26	0.28	0.31
	4週 40°C	0.16	0.17	0.20	0.34	0.38	0.44
	5循環 F/T	0.11	0.11	0.12	0.13	0.14	0.14
	10循環 F/T	0.11	0.11	0.11	0.13	0.13	0.14
SE-HPLC %單體	初始	99.90	99.89	99.89	99.87	99.86	99.86
	2週 40°C	99.86	99.85	99.84	99.74	99.72	99.69
	4週 40°C	99.84	99.83	99.80	99.66	99.62	99.56
	5循環 F/T	99.89	99.89	99.88	99.87	99.86	99.86
	10循環 F/T	99.89	99.89	99.89	99.87	99.87	99.86
AE-HPLC %鹼性區域	初始	16.1	16.2	16.1	16.3	16.0	16.3
	2週 40°C	14.3	14.6	14.4	14.5	14.5	14.5
	4週 40°C	12.7	12.8	12.8	12.8	12.7	12.7
	5循環 F/T	16.1	16.2	16.4	16.5	16.5	16.5
	10循環 F/T	15.9	16.0	16.2	16.4	16.5	16.4
AE-HPLC %主要區域	初始	71.7	71.6	71.8	71.5	72.1	71.6
	2週 40°C	65.0	64.6	64.7	64.5	63.9	64.4
	4週 40°C	58.3	57.8	57.8	57.2	57.3	57.5
	5循環 F/T	72.3	72.2	72.0	71.6	71.6	71.6
	10循環 F/T	72.7	72.4	72.1	71.5	71.6	71.7
AE-HPLC %酸性區域	初始	12.1	12.2	12.1	12.2	11.9	12.1
	2週 40°C	20.7	20.8	20.9	20.9	21.6	21.1
	4週 40°C	29.0	29.4	29.4	30.0	30.0	29.8

	5 循環 F/T	11.6	11.6	11.6	11.9	11.9	12.0
	10 循環 F/T	11.5	11.6	11.7	12.1	12.0	11.9
CE-HPLC %波峰前 (Pre-peaks)	初始	3.2	3.2	3.3	3.3	3.3	3.3
	2 週 40°C	3.6	3.8	3.8	3.7	3.7	3.7
	4 週 40°C	4.3	4.3	4.3	4.3	4.2	4.3
	5 循環 F/T	3.4	3.0	3.2	3.1	3.0	3.1
	10 循環 F/T	3.1	3.2	2.8	3.1	3.1	3.1
	CE-HPLC %BiAb	初始	96.8	96.8	96.7	96.6	96.6
2 週 40°C		96.4	96.2	96.3	96.3	96.3	96.2
4 週 40°C		95.6	95.7	95.6	95.7	95.8	95.8
5 循環 F/T		96.6	97.0	96.8	96.9	97.0	96.9
10 循環 F/T		96.8	96.7	97.2	96.8	96.9	96.9
CE-HPLC %波峰後 (Post-peaks)	初始	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1
	2 週 40°C	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	4 週 40°C	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	5 循環 F/T	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	10 循環 F/T	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

【0121】 由表 9 可知，比較 20mg/mL ACE910 ~ 180mg/mL ACE910 的樣本，在 40°C 保存後及冷凍融解後具有相同且充分的安定性。

### 【產業利用性】

【0122】 與先前的製劑相比，本發明含抗體之溶液製劑為在溶液狀態下安定性良好的製劑，且以抑制在低溫、常溫或高溫保存後及冷凍融解後之抗體分子等蛋白質的聚集體生成為特徵。此不易產生劣化反應之本發明抗體溶液製劑，例如，能夠用於經由皮下投予之 A 型血友病的治療。

### 【符號說明】

無。

## 【序列表】

<110> 中外製藥股份有限公司

<120> 含抗體製劑

<130> C1-A1602-TW

<150> JP 2016-090590

<151> 2016-04-28

<160> 15

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重鏈可變區 CDR1

<400> 1

Tyr Tyr Asp Ile Gln

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重鏈可變區 CDR2

<400> 2

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重鏈可變區 CDR3

<400> 3

Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10

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

<220>  
 <223> 重鏈可變區 CDR1

<400> 4

Asp Asn Asn Met Asp  
 1 5

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

<220>  
 <223> 重鏈可變區 CDR2

<400> 5

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln  
 1 5 10 15

Asp

<210> 6  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 重鏈可變區 CDR3

<400> 6

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu  
 1 5 10

<210> 7  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈可變區 CDR1

<400> 7

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala  
1                   5                   10

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈可變區 CDR2

<400> 8

Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser  
1                   5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈可變區 CDR3

<400> 9

Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr  
1                   5

<210> 10

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重鏈

<400> 10

Gln 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 Tyr Tyr  
                  20                   25                   30

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125

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

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

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

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

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

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 11  
 <211> 444  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 重鏈

<400> 11

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225 230 235 240

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

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val  
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 280 285

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

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

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 330 335

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

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

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

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

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440

<210> 12  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 輕鏈

<400> 12

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

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

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

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 13  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 重鏈可變區

<400> 13

Gln 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 Tyr Tyr  
 20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 14  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 重鏈可變區

&lt;400&gt; 14

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 輕鏈可變區

&lt;400&gt; 15

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

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

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

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

## 申請專利範圍

1. 一種抗體溶液製劑，包括：
  - 20~180 mg/mL 的第一多胜肽及第三多胜肽形成配對，第二多胜肽與第四多胜肽形成配對的雙重專一性抗體，且係由第一多胜肽為含有序列辨識號:1、2、3 (Q499 的 H 鏈 CDR)之 H 鏈 CDR1、2、3 胺基酸序列的 H 鏈，第二多胜肽為含有序列辨識號:4、5、6 (J327 的 H 鏈 CDR)之 H 鏈 CDR1、2、3 胺基酸序列的 H 鏈，第三多胜肽及第四多胜肽為含有序列辨識號:7、8、9 (L404 的 L 鏈 CDR)之 L 鏈 CDR1、2、3 胺基酸序列的共通 L 鏈所形成的雙專一性抗體；
  - 10 mM~40 mM 組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液，
  - 0.2~1 mg/mL Poloxamer 188，以及
  - 100 mM~300 mM 精胺酸，
  - 且其 pH 值為 4.5~6.5。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗體溶液製劑，其中該雙重專一性抗體為第一多胜肽及第三多胜肽形成配對，第二多胜肽與第四多胜肽形成配對的雙重專一性抗體，且係由第一多胜肽為由序列辨識號:10 之胺基酸序列所形成的 H 鏈，第二多胜肽為由序列辨識號:11 之胺基酸序列所形成的 H 鏈，以及第三多胜肽與第四多胜肽為序列辨識號:12 之共通 L 鏈所形成之雙重專一性抗體。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之抗體溶液製劑，其中 Poloxamer 188 的濃度為 0.5 mg/mL。
4. 如申請專利範圍第 1~3 項任一項所述之抗體溶液製劑，其中

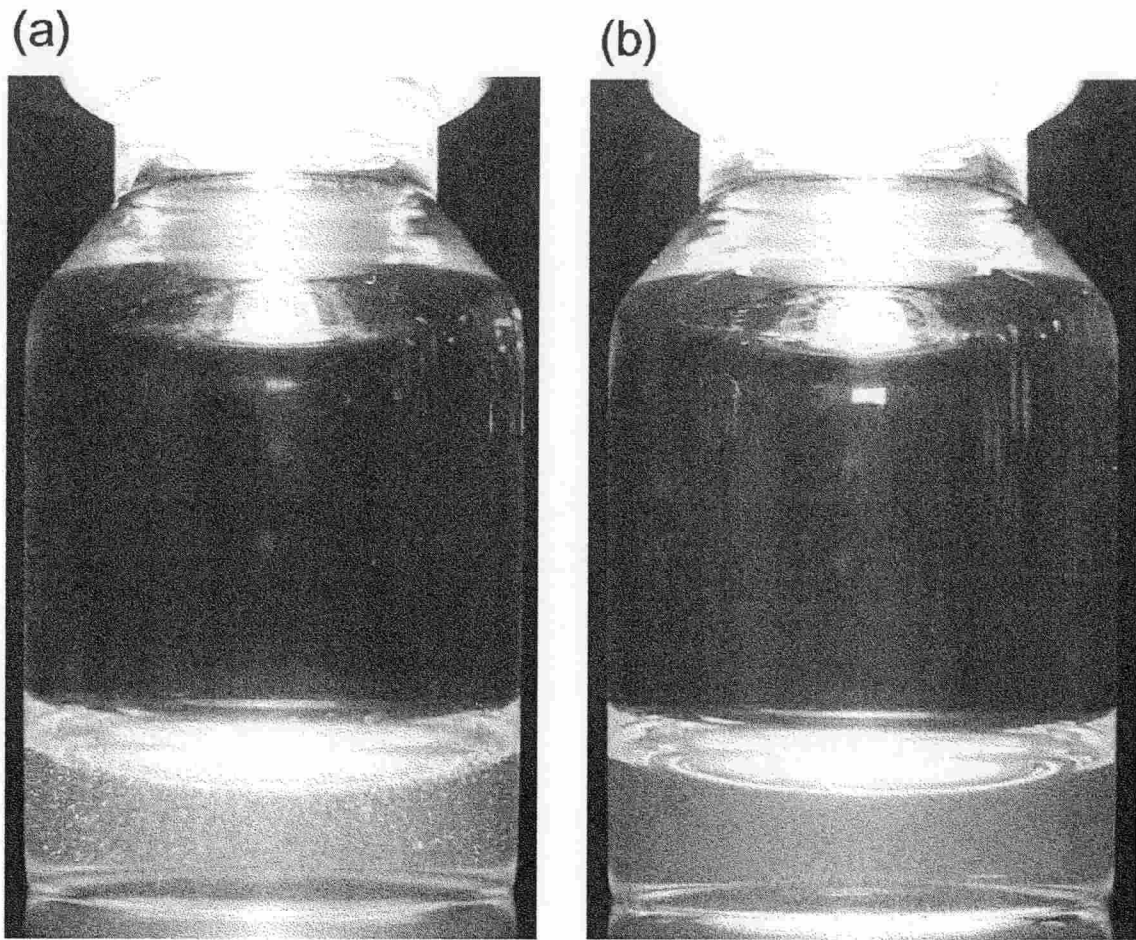
該 pH 值為 6.0。

5. 如申請專利範圍第 1~4 項任一項所述之抗體溶液製劑，其中該組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝溶液的濃度為 20 mM。
6. 如申請專利範圍第 1~5 項任一項所述之抗體溶液製劑，其中該精胺酸濃度為 150 mM。
7. 如申請專利範圍第 1~6 項任一項所述之抗體溶液製劑，其實質上不含有氯化物離子及醋酸離子。
8. 一種抗體溶液製劑，包括：
  - 一 20~180 mg/mL 第一多胜肽及第三多胜肽形成配對，第二多胜肽與第四多胜肽形成配對的雙重專一性抗體，且係由第一多胜肽為由序列辨識號:10 之胺基酸序列所形成的 H 鏈，第二多胜肽為由序列辨識號:11 之胺基酸序列所形成的 H 鏈，以及第三多胜肽與第四多胜肽為序列辨識號:12 之共通 L 鏈所形成的雙重專一性抗體；
  - 20 mM L-組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液，
  - 0.5 mg/mL Poloxamer 188，以及
  - 150 mM 之 L-精胺酸，
  - 且其 pH 值為 6。
9. 如申請專利範圍第 1~8 項任一項所述之抗體溶液製劑，其係用於皮下投予。
10. 如申請專利範圍第 1~9 項任一項所述之抗體溶液製劑，其係用於治療 A 型血友病。
11. 一種安定化含抗體溶液製劑中之抗體的方法，包括於溶液中添加組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液、Poloxamer 188 及精胺酸，

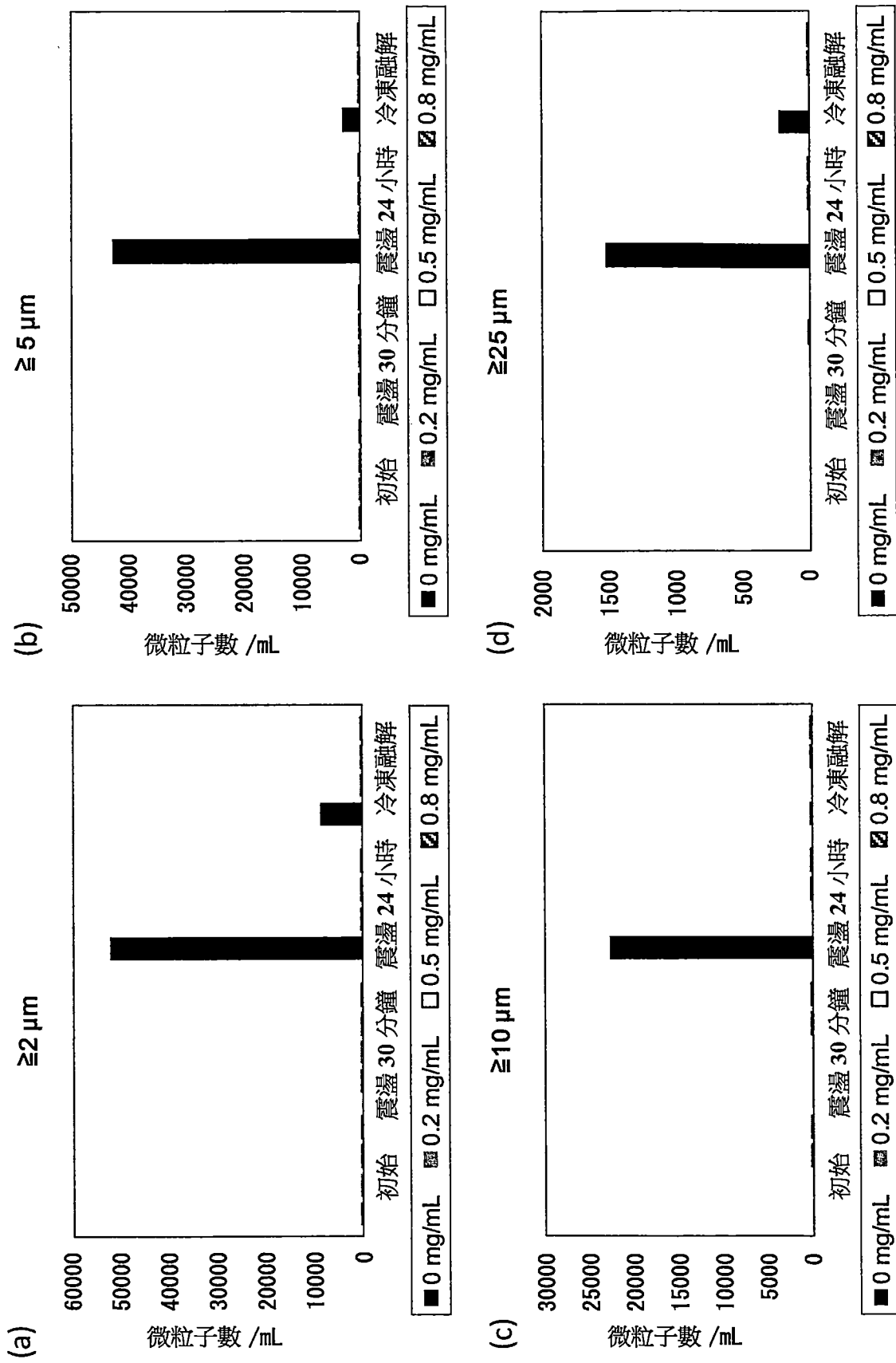
其中該組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液濃度為 10 mM~40 mM，Poloxamer 188 的濃度為 0.2~1 mg/mL，精胺酸的濃度為 100 mM~300 mM。

12. 一種抑制含抗體溶液製劑中抗體聚集化(形成聚集體)的方法，包括於溶液中添加組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液、Poloxamer 188 及精胺酸，其中該組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液濃度為 10 mM~40 mM，Poloxamer 188 的濃度為 0.2~1 mg/mL，精胺酸的濃度為 100 mM~300 mM。
13. 一種減少含抗體溶液製劑中電荷異性成分的方法，包括於溶液中添加組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液，其中該組胺酸-天門冬胺酸鹽緩衝液的濃度為 10 mM~40 mM。

圖式



第 1 圖



第 2 圖